



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

Caratteristiche cliniche, cognitive e sociali di un gruppo di giovani afferenti all' Ambulatorio "Stati mentali a rischio" dell'Azienda Ospedale-Università di Padova

Clinical, cognitive and social aspects of a group of youths attending the "At Risk Mental State" unit of the Hospital-University of Padova

Relatore:

Prof.ssa Elena Tenconi

Correlatrice:

Dott.ssa Federica Gentili

Laureando: Giulia Busato
Matricola n° 2014926

Anno Accademico 2021/2022

Abstract

Negli ultimi 25 anni, grazie al lavoro di McGorry ed alla concettualizzazione del modello *Ultra High-Risk* (UHR), il paradigma dell'intervento precoce nel campo delle psicosi ha ottenuto crescente attenzione e permesso lo sviluppo di protocolli di cura mirati a ridurre la gravità e la persistenza delle psicosi. Il rilevamento precoce della malattia mentale e del rischio di svilupparla può diminuire la gravità dei sintomi, limitare il periodo di malattia non trattata, facilitare il trattamento e la presa in carico del paziente, nonché migliorare gli esiti dell'intervento.

Dal 2019, la Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova ha sviluppato l'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale, basato su un'infrastruttura flessibile di intervento precoce, al fine di rispondere alle esigenze e difficoltà di soggetti giovani (fascia 15-24 anni) che presentano una diminuzione del funzionamento e sintomi aspecifici di malessere nella quotidianità.

L'obiettivo del presente progetto di ricerca era quello di valutare la presenza di possibili tratti distintivi e caratteristici nelle persone che hanno richiesto supporto e aiuto all'ambulatorio, attraverso l'utilizzo di specifici strumenti, validati in letteratura ed utilizzati da altri programmi che si basano sugli stessi presupposti, atti ad indagare la cognizione sociale, il funzionamento cognitivo e la presenza di tratti ASD, aspetti coinvolti nelle condizioni di rischio di malattia mentale. Non sono emerse differenze significative, in tali aree, tra i pazienti a rischio (CAARMS positiva) e non a rischio (CAARMS negativa). Si è evidenziata, però, una generale differenza tra i soggetti che si sono rivolti all'Ambulatorio e le persone della popolazione generale, abbracciando una possibile definizione di Stato Mentale a Rischio (ARMS) più ampia, pluripotenziale e transdiagnostica.

INDICE

1. Introduzione	5
1.1 Modello di stadiazione clinica	5
1.2 Stati mentali a rischio: ARMS e CHARMS	8
1.3 Funzionamento cognitivo, cognizione sociale e neurosviluppo	16
2. Ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale Azienda Ospedale- Università di Padova	19
3. Progetto di ricerca	21
3.1 Partecipanti	22
3.2 Materiali e metodi	23
3.2.1 Ritvo <i>Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R)</i>	26
3.2.2 <i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB™)</i> ..	28
3.2.3 <i>Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)</i>	30
3.2.4 <i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)</i>	33
3.2.5 <i>Test degli Occhi (TdO)</i>	33
3.2.6 <i>SWedish Eating Assessment for Autism spectrum disorder (SWEA)</i> ..	34
4. Analisi Statistiche	37
4.1 Risultati	38
4.2 Analisi esplorative	48
4.3 Analisi di confronto	49
5. Discussioni	53
6. Conclusioni	61
7. Bibliografia	63
8. Appendice	73

1. Introduzione

Negli ultimi 25 anni, grazie al lavoro di McGorry ed alla concettualizzazione del modello *Ultra High-Risk* (UHR), il paradigma dell'intervento precoce nel campo delle psicosi ha ottenuto crescente attenzione e permesso lo sviluppo di protocolli di cura mirati a ridurre la gravità e la persistenza delle psicosi (McGorry et al., 2006).

Il rilevamento precoce della malattia mentale e del rischio di svilupparla può diminuire la gravità dei sintomi, limitare il periodo di malattia non trattata, facilitare il trattamento e la presa in carico del paziente, nonché migliorare gli esiti dell'intervento (Yung et al., 2003, McGorry, 2007).

Dal 2019, la Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova ha sviluppato l'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale, basato su un'infrastruttura flessibile di intervento precoce, al fine di rispondere alle esigenze e difficoltà di soggetti giovani (fascia 15-24 anni) che presentano una diminuzione del funzionamento e sintomi aspecifici di malessere nella quotidianità. È proprio in tale periodo temporale che si sviluppa infatti il 75% dei disturbi mentali (Kessler et al., 2007).

1.1 Modello di stadiazione clinica

Negli ultimi 20 anni il focus, in termini di salute mentale, è passato dalla manifestazione di malattia conclamata al periodo precedente all'esordio della malattia, il quale rappresenta una "zona d'ombra" dei sistemi di classificazione attuali di psicopatologia. Tale fase pre-esordio è stata anche definita prodromica, termine utilizzato in medicina per indicare i primi sintomi/segni di una malattia, precedenti alla sua manifestazione clinica. Tale concetto di prodromo non si presta però completamente ai disturbi della sfera psichiatrica, in quanto comunica un senso di progressione quasi sicura e imm modificabile alla malattia, non applicabile alla malattia mentale (Ramella et al, 2014).

Il modello teorico di riferimento nell'ambito della prevenzione alla malattia mentale è rappresentato dal *Clinical Staging Model* (McGorry et al., 2006), il quale cerca di ristabilire l'utilità clinica della diagnosi in psichiatria, promuovendo l'intervento precoce e concretizzandolo in una coerente cornice interpretativa del continuum tra malattia e salute. Sviluppato con l'obiettivo di prevenire o ritardare la progressione della malattia psichiatrica a stadi più avanzati della stessa, selezionando fattori di rischio e segnali di

esordio da valutare e sui quali intervenire (McGorry, 1995). Il modello descrive la progressione lineare da una fase totalmente asintomatica ad un FEP (*First Episode Psychosis*, Fusar-Poli et al., 2017). Si differenzia dalla diagnosi convenzionale in quanto tenta di individuare le fasi che caratterizzano la progressione della malattia, indicando per ognuna quali interventi, basati sull'evidenza, adottare per modificare la traiettoria della stessa. Normalmente la diagnosi è rilevante nel guidare la scelta del trattamento e predire lo sviluppo della malattia. Nel concetto di stadiazione è invece maggiormente rilevante la scelta dell'intervento, per poter agire nelle prime fasi di esordio del disagio e potenzialmente modificare la progressione della malattia, in modalità non comprese nella "predizione" della diagnosi convenzionale. Interventi nelle prime fasi della malattia risultano inoltre ottenere una risposta maggiore della persona ed essere più efficaci, comportando una prognosi migliore negli stadi più avanzati. Il modello di stadiazione clinica per disturbi psicotici e dell'umore gravi ha individuato quattro stadi a severità progressiva (Figura 1, McGorry et al., 2006):

- Stadio 0: Rischio Genetico Asintomatico (stadio 0): individui che non hanno ancora manifestato sintomi ma risultano portatori di un consistente rischio genetico per psicosi, come un parente affetto entro il primo grado di parentela. Sono indicati interventi di prevenzione primaria selettiva, con target su fattori di rischio parentali, perinatali, sociali o ambientali, attuabili mediante politiche di promozione della salute mentale nella popolazione generale e interventi più specifici volti a giovani con genitori affetti da schizofrenia.
- Stadio 1: soggetti che mostrano un grado variabile di segni e sintomi suggestivi di psicosi. Il rischio di transizione alla psicosi globale per questo stadio è pari al 20% a 2 anni.
 - Stadio 1a: riguarda soggetti con sintomi negativi e cognitivi, ma non sintomi psicotici positivi. Gli interventi vanno dalla psicoeducazione familiare, alla riduzione attiva dell'abuso di sostanze.
 - Stadio 1b: individua soggetti che manifestano sintomi psicotici positivi attenuati (*APS, Attenuated Psychotic symptoms*), per i quali è indicata psicoeducazione familiare ed interventi individuali (psicoterapia, psicoeducazione e supporto al lavoro), con particolare attenzione alla riduzione attiva dell'eventuale abuso di sostanze.
 - Stadio 1c: individua soggetti che presentano episodi psicotici intermittenti di durata globale inferiore a 7 giorni e che si risolvono senza necessità di un intervento psicofarmacologico. Gli interventi proposti sono analoghi a

quelli previsti per lo stadio 1b, con necessità di uno stretto monitoraggio, stante il rischio di transizione a psicosi del 39% a 2 anni e del 51% oltre i 3 anni. Presentano gravità clinica maggiore rispetto a quanti ricadono negli stadi precedenti.

- Stadio 2: si tratta di soggetti con primo episodio psicotico conclamato ove è possibile porre diagnosi di malattia. È necessaria terapia antipsicotica per ottenere la remissione della sintomatologia. Sono soggetti a maggiore rischio di ricadute.

- Stadio 3: identifica una fase di malattia conclamata, diagnosticabile secondo i criteri correnti come una malattia mentale completamente esordita. Non sono più indicati interventi di prevenzione, ma di cura. I soggetti si distinguono in
 - 3a soggetti con ricaduta singola.
 - 3b soggetti con ricaduta multipla.
 - 3c soggetti che non raggiungono una completa recovery dal primo episodio.

- Stadio 4: individua la condizione di cronicità, nella quale la malattia è severa, resistente e mai andata in completa remissione, nonostante i trattamenti.

Gli individui che ricadono entro lo stadio 1 sono considerati ad elevato rischio clinico di sviluppare psicosi nel breve termine (*Ultra High Risk* - UHR). Ad essi sono rivolte la maggior parte delle strategie di intervento precoce e della ricerca, per identificare i fattori di rischio per la transizione a malattia psicotica conclamata.

Stadio clinico		Definizione
0	Rischio asintomatico	Condizione di aumentato rischio di psicosi o disturbo dell'umore grave. Nessun sintomo rilevabile
1a	Rischio sintomatico aspecifico	Sintomi lievi o non specifici (inclusi deficit neurocognitivi) di psicosi o disturbo dell'umore grave. Lieve cambiamento o declino funzionale
1b	Rischio ultra alto (UHR)	Sintomi moderati ma sottosoglia, con moderati cambiamenti neurocognitivi e declino funzionale clinicamente apprezzabile (<i>caseness</i>) (GAF <70)
2	Primo episodio psicotico o di disturbo dell'umore grave	Disturbo conclamato (soglia diagnostica) con sintomi moderati-gravi, deficit neurocognitivi e declino funzionale (GAF 30-50)
3a	Remissione incompleta	Remissione incompleta dal primo episodio preso in cura
3b	Ricaduta o recidiva	Ricaduta o recidiva del disturbo psicotico o dell'umore che si stabilizza - con il trattamento - a un livello di GAF, sintomi residui, o prestazioni neurocognitive inferiori al massimo livello raggiunto dopo la remissione del primo episodio
3c	Recidive multiple	Recidive multiple, a condizione che sia oggettivamente presente un peggioramento di ordine clinico e di impatto globale della malattia
4	Malattia grave	Malattia grave, persistente o senza remissioni, valutata su base sintomatologica, neurocognitiva o di disabilità

Figura 1. Schematizzazione modello Stadiazione Clinica proposto da McGorry et al. nel 2006 (Yung et al., 2006).

1.2 Stati mentali a rischio: ARMS e CHARMS

Grazie all'utilizzo del modello di stadiazione clinica come strumento diagnostico, negli anni '90 McGorry, Yung e colleghi hanno proposto il concetto di *At Risk Mental State* (ARMS) per indicare una condizione che non comporta in modo certo un esordio di malattia, ma ne ha una probabilità aumentata rispetto alla popolazione generale. Si tratta di una condizione precedente all'esordio conclamato della malattia, normalmente caratterizzata da un significativo calo del funzionamento psicosociale, scolastico/lavorativo e delle relazioni interpersonali, con conseguente isolamento dalla famiglia e dagli amici. I sintomi ed i segni prodromici di questa fase tendono ad essere, tuttavia, aspecifici e variabili, rendendo il loro rilevamento prospettico complicato e con un alto tasso di falsi positivi (Fusar-Poli et al., 2015).

L'individuazione di stadi precoci di malattia, prima che questa diventi clinicamente significativa, potrebbe prevenire la transizione a psicopatologia, migliorando gli esiti a lungo termine dei trattamenti e diminuendo il periodo di malattia non trattata (Yung et al., 2003, McGorry, 2007, Vaglum, 1996). L'approccio preventivo mira, dunque, ad intercettare il disagio nelle sue fasi iniziali, cercando di limitare le compromissioni dell'autonomia e del funzionamento della persona. In tale ottica, viene prevalentemente considerata la fascia di età adolescenziale e della prima età adulta, in cui vi è maggiore probabilità di esordio di malattia mentale.

La traiettoria clinica della fase prodromica, inizialmente considerata solamente in riferimento alla schizofrenia, è stata ampliata alle psicosi in generale, includendo quindi l'intero spettro dei disturbi psicotici, senza pronunciarsi circa la possibile evoluzione del disturbo. Questa presa di posizione fu supportata dall'evidenza clinica che, quadri di esordio con caratteristiche miste psicotico-umorali, potevano in seguito soddisfare i criteri per disturbi di entrambi gli spettri clinici. Solo il 60% dei pazienti FEP ricadevano pienamente nei criteri del disturbo schizofrenico o schizofreniforme. Il FEP iniziava quindi ad essere considerato un primo stato di malattia psicotica che poteva evolvere in completa remissione o in una qualsiasi sindrome, dal disturbo dell'umore alla schizofrenia, con variabile livello di deficit funzionale. Fu proprio l'incertezza diagnostica riguardo al destino dei FEP a supportare la riconcettualizzazione delle prime fasi della psicosi e lo sviluppo definitivo dell'approccio ARMS. Proprio per questo, le manifestazioni cliniche dello stato mentale a rischio e le potenzialità evolutive, sono caratterizzate da varietà e diversificazione di esiti (McGorry, Hickie, Yung, et al., 2006; McGorry, Yung, & Phillips, 2003; Yung & McGorry, 1996).

Lo stato mentale a rischio (Figura 2) è caratterizzato dalla presenza di sintomi sottosoglia. È inoltre una situazione nella quale l'individuo ha un rischio sostanzialmente più elevato, rispetto alla popolazione generale, ma non inevitabile, di progredire a patologia psicotica conclamata.

Per rientrare nella categoria ARMS, secondo i criteri UHR, i soggetti devono soddisfare alcuni requisiti:

- Essere *help Seeking*, cioè essere disponibili a formulare una richiesta di aiuto.
- Presentare un calo del funzionamento nell'ultimo anno, valutato tramite la scala *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS). Avere dunque un punteggio alla SOFAS ridotto del 30%, rispetto al consueto, per almeno un mese nell'ultimo anno oppure pari ad un valore assoluto inferiore a 50 (in un range di punteggi possibili 0-100), se stabilmente mantenutosi tale negli

ultimi 12 mesi o più. La compromissione del funzionamento è un elemento richiesto per porre diagnosi dei principali disturbi psichiatrici come criterio a sé stante. Il calo del funzionamento, soprattutto scolastico, è di frequente alla base della richiesta di aiuto agli specialisti della salute mentale.

Ai requisiti sopracitati si deve aggiungere un criterio di rischio genetico e/o sintomatologico, per poter definire la presenza di una delle seguenti categorie di rischio:

- Combinazione di Rischio Genetico e declino funzionale (*Combination of Genetic Risk and Functional Decline*, GRFD): familiarità positiva per psicosi in parenti di primo grado oppure disturbo schizotipico di personalità identificato nel paziente.
- Sindrome da Psicosi Attenuata (*Attenuated Psychotic Syndrome*, APS): presenza di sintomi psicotici appartenenti alle aree di contenuto inusuale di pensiero, idee non bizzarre, anomalie percettive o eloquio disorganizzato, che non raggiungono i livelli di soglia psicotica per intensità o frequenza:
 - Gruppo a intensità sottosoglia (2a): negli ultimi 12 mesi, per almeno un periodo continuativo di una settimana, si sono presentati sintomi psicotici di intensità non sufficientemente severa da raggiungere la soglia per psicosi a una frequenza significativa, entro un intervallo che va da una volta al mese o due volte alla settimana (meno di un'ora per occasione) oppure 3-6 volte a settimana (meno di un'ora per occasione) a fenomeni presenti di continuo, tutti i giorni;
 - Gruppo a frequenza sottosoglia (2b): negli ultimi 12 mesi, il soggetto ha esperito sintomi di intensità psicotica con una frequenza ritenuta sottosoglia (una volta al mese o due volte a settimana, se il sintomo dura più di un'ora; 3-6 volte a settimana, se la durata è inferiore all'ora);
- Sindrome da sintomi psicotici brevi e intermittenti (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*, BLIPS): i sintomi, di intensità e frequenza psicotica, hanno avuto durata inferiore alla settimana e si sono risolti spontaneamente, senza necessità di trattamento specifico, in particolare di terapia psicofarmacologica.

Il verificarsi di un primo episodio di psicosi, inteso come la presenza di sintomi psicotici positivi, di gravità e frequenza elevata che persistono per più di una settimana, viene considerato come soglia clinica per la diagnosi di uscita dalla classificazione ARMS, in quanto il soggetto non è più definibile "a rischio" ma con malattia conclamata.

Oltre all'approccio UHR, sono stati sviluppati altri due approcci per descrivere e riconoscere la condizione ARMS: *Basic Symptoms* (BS) e *Anomalous Self-Experiences* (ASE).

L'approccio BS definisce la presenza di "sintomi basilari", i quali si differenziano dalle manifestazioni APS e BLIPS e rappresentano esperienze di disturbo soggettivo non clinicamente significative, come alterazioni del pensiero, dell'affetto, dell'eloquio, della percezione corporea, della tolleranza allo stress, etc. Tali sintomi risultano evidenti solo al soggetto che li sperimenta, non essendo rilevabili dall'esterno. Sono però osservabili le conseguenze comportamentali attuate dalla persona per tentare di controllare il disagio ed il malessere, quali evitamento ed isolamento (Schultze-Lutter et al., 2012).

Lo sviluppo dei BS è strutturato su tre fasi. La prima fase è caratterizzata da alterazioni aspecifiche in alcuni domini cognitivi e psicologici, come ad esempio concentrazione, memoria e motivazione. Se tali modificazioni si intensificano e non vanno incontro a remissione spontanea, si raggiunge la seconda fase di sintomi basilari, caratterizzata da alterazioni più tipicamente psicotiche dell'eloquio, del pensiero, della percezione corporea e dell'azione motoria. In assenza di remissione, vi è l'evoluzione nella terza fase di sintomi basilari, caratterizzata da sintomi psicotici conclamati. Lo sviluppo di esperienze psicotiche effettive rispecchia l'esaurimento delle risorse che la persona è in grado di usare e che avevano funzionato fino a quel momento, quali ad esempio resilienza, strategie di coping, ambiente familiare, funzionamento lavorativo e accademico.

La combinazione dei criteri UHR e BS permetterebbe di identificare in modo più sicuro e significativo il rischio di sviluppare una psicosi nei successivi 18 mesi (Ruhrmann et al., 2010).

L'approccio ASE è invece caratterizzato dall'individuazione di alterazioni del sé, valutabili attraverso l'esperienza soggettiva della persona, determinate da un cambiamento globale della soggettività. Nei disturbi psicotici, infatti, non vi è alterazione di una funzione/modalità in particolare, ma vi è una mancata coesione ed armonia tra le funzioni/modalità. Tale esperienza soggettiva, proprio per la sua aspecificità e pervasività, è spesso difficilmente comunicabile e definibile.

Lo spostamento dell'attenzione alle fasi precedenti l'esordio della malattia, ai potenziali fattori di rischio ed alle alterazioni nel funzionamento, porta in luce un altro concetto centrale nel modello di Stadiazione Clinica e nella concettualizzazione di ARMS e CHARMS. Viene messo in luce come il focus non debba essere quello di cercare i primi segni di una sintomatologia ascrivibile ad un'etichetta diagnostica, ma quello di stabilire se la persona ha bisogno di essere presa in carico, se ha bisogno di sostegno e cura, in quanto esperisce disagio e sofferenza. Il confine per discriminare coloro che necessitano di assistenza andrebbe stabilito tenendo conto del possibile beneficio che la persona

otterrebbe, avendo come focus il benessere del soggetto. Inoltre, permettere l'accesso ai servizi psichiatrici ed al trattamento anche a coloro che provano segni di disagio e sofferenza aspecifici, potrebbe avere un effetto potenzialmente preventivo nello sviluppo di malattie conclamate e disabilità (Phillips et al., 2007).

Gli attuali sistemi di classificazione usati internazionalmente (DSM e ICD) non includono ancora condizioni prodromiche e stati a rischio di sviluppare una malattia. Nel DSM-5 viene inclusa tra le condizioni che necessitano di ulteriori studi, in appendice, la "sindrome psicotica attenuata".

La non presenza di un'etichetta diagnostica riservata alle condizioni subcliniche che potrebbero progredire in una malattia conclamata è dovuta a più fattori (Corcoran et al., 2010). Innanzitutto, i sintomi precedenti all'esordio non hanno natura univoca e specifica, sarebbe quindi complesso e potenzialmente limitante tentare di circoscriverli. Spesso è infatti difficile distinguere l'esordio di un disturbo mentale dai normali cambiamenti di umore e del comportamento caratterizzanti la popolazione. In secondo luogo, l'attribuzione di un'etichetta diagnostica potrebbe fare erroneamente pensare al rischio come vera e propria malattia, e non come condizione che ne aumenta la probabilità di transizione (McGorry, 2010).

Inoltre, esperienze psicotiche simili a quelle subcliniche possono presentarsi anche nella popolazione generale, racchiudere tali manifestazioni in una categoria diagnostica potrebbe aumentare il numero di falsi positivi, potenzialmente sottoposti a trattamenti non necessari. È da sottolineare, inoltre, come la maggior parte dei soggetti ai quali viene riconosciuto uno ARMS non svilupperà un disturbo psicotico (Fusar-Poli et al., 2012), ma più generalmente uno stato caratterizzato da ansia, depressione e/o disturbi della sfera affettiva. Infine, la presenza di un'etichetta diagnostica, potrebbe portare il soggetto a vedersi come deficitario e discriminato agli occhi degli altri, influenzando la sua progettazione futura ed il modo in cui si descrive e considera (Schultze-Lutter et al., 2014).

D'altra parte, l'inclusione degli ARMS nel sistema diagnostico potrebbe permettere alle persone attualmente non seguite dai servizi psichiatrici, nonostante alti livelli di sofferenza e comportamento di richiesta di aiuto, di venire riconosciuti e di ricevere il trattamento più adeguato. Con l'obiettivo di aumentare il benessere e ridurre la probabilità di transizione a malattia effettiva. Tale aspetto assume una particolare rilevanza, soprattutto tenendo conto dei benefici dell'intervento precoce, mirato inizialmente ai sintomi subclinici e atto a prevenire un aumento di severità ed una diagnosi conclamata (McGorry, 2010). La durata del periodo di malattia non-trattata è infatti predittiva del decorso longitudinale della malattia, influenzando remissione,

presenza ed intensità di sintomi psicotici positivi e funzionamento sociale (Raballo e Larøi, 2009). Un intervento tardivo comporta un periodo di malattia non-trattata maggiore ed una potenziale compromissione più severa dell'autonomia e del funzionamento della persona.

Il riconoscimento a livello diagnostico del concetto di stadiazione clinica porterebbe dunque alla differenziazione delle linee guida terapeutiche condizionatamente alla fase di sviluppo della malattia in cui la persona si trova, portando ad un'efficacia maggiore e ad una riduzione delle difficoltà di funzionamento.

L'elevata prevalenza di disturbi mentali nei giovani, le limitazioni dell'attuale sistema diagnostico e la pluripotenzialità degli esiti nelle condizioni di stati mentali a rischio, hanno portato da McGorry e colleghi (2018) ad ampliare il concetto di ARMS in quello di *Clinical High At Risk Mental State* (CHARMS, Figura 3). I criteri CHARMS si basano sull'inclusione di plurimi fattori di rischio e diagnosi di uscita, definendo dunque una condizione giovanile nella quale vi è un aumentato rischio di sfociare in quadri psicopatologici come il disturbo depressivo, il disturbo bipolare, la schizofrenia, la psicosi, il disturbo di personalità e il disturbo da abuso di sostanze. Facendo riferimento al *Clinical Staging Model*, la condizione CHARMS corrisponde allo stadio clinico 1b, cioè pazienti con sintomi attenuati per i quali è indicata la psicoeducazione familiare, la riduzione dell'abuso di sostanze e l'intervento individuale (psicoterapia, psicoeducazione e supporto al lavoro), pur includendo, però, un numero maggiore di possibili patologie. Le caratteristiche che contraddistinguono il modello CHARMS sono la pluripotenzialità e l'approccio trans-diagnostico. Con la prima si fa riferimento all'eterogeneità dei microfenotipi nelle prime fasi della malattia, i cui segni e sintomi prodromici potrebbero svilupparsi verso differenti sindromi psichiatriche. Con approccio trans-diagnostico si fa riferimento alla possibilità di identificare un maggior numero di stati mentali a rischio (presenza di sintomi sottosoglia e senza diagnosi) e la compresenza di molteplici fattori di rischio (Hartmann et al., 2017).

In uno studio volto a indagare l'efficacia dell'approccio CHARMS (Liu et al, 2022) è stata effettuata una valutazione retrospettiva di pazienti a rischio e del conseguente disturbo conclamato o sottosoglia da essi sviluppato. L'11,4% dei soggetti ha presentato un FEP, l'8,3% un disturbo d'ansia, l'8,3% un disturbo depressivo, il 7,6% ossessivo compulsivo, il 3,8% bipolare, il 9,8% un disturbo con caratteristiche schizotipiche di personalità ed il 3% altri disturbi di personalità, nell'arco di 2-11 anni.

In una metanalisi di Fusar-Poli et al. (2012) è stato valutato il rischio di transizione a psicosi in un campione di 2500 soggetti a rischio. Il 18% degli individui ha effettuato la

transizione entro 6 mesi, il 22% entro l'anno, il 29% dopo due anni, il 32% a tre anni ed il 36% dopo i tre anni. Questi dati possono essere confrontati con il rischio di psicosi nel corso della vita nella popolazione generale, nell'ordine del 3%. In uno studio della Rutigliano e colleghi (2016) nell'arco di 6 anni il 28,8% dei pazienti ARMS aveva effettuato una transizione a psicosi conclamata, di cui il 10,8% in comorbilità con un'altra diagnosi non appartenente allo spettro psicotico. Non sono inoltre emerse differenze nel tasso di transizione tra coloro che hanno o non hanno ricevuto un trattamento (Figura 5).

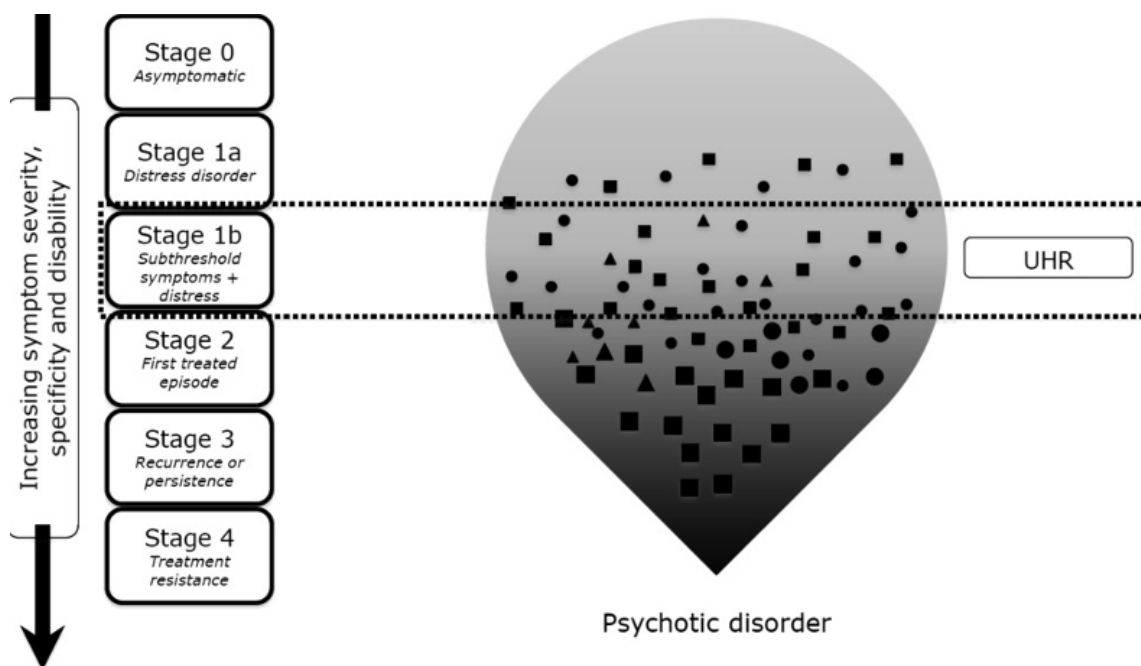


Figura 2. Rappresentazione grafica del *Clinical Staging Model*, secondo l'approccio ARMS (McGorry et al., 2018).

Uno degli strumenti maggiormente utilizzati per identificare persone con ARMS ed a rischio di transizione a psicopatologia conclamata è la *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS) sviluppata alla clinica PACE di Melbourne, Australia, nel 2003, sulla base dei criteri UHR. L'obiettivo di questo strumento è l'identificazione precoce, la stratificazione del rischio ed il monitoraggio longitudinale degli stati mentali a rischio psicopatologico.

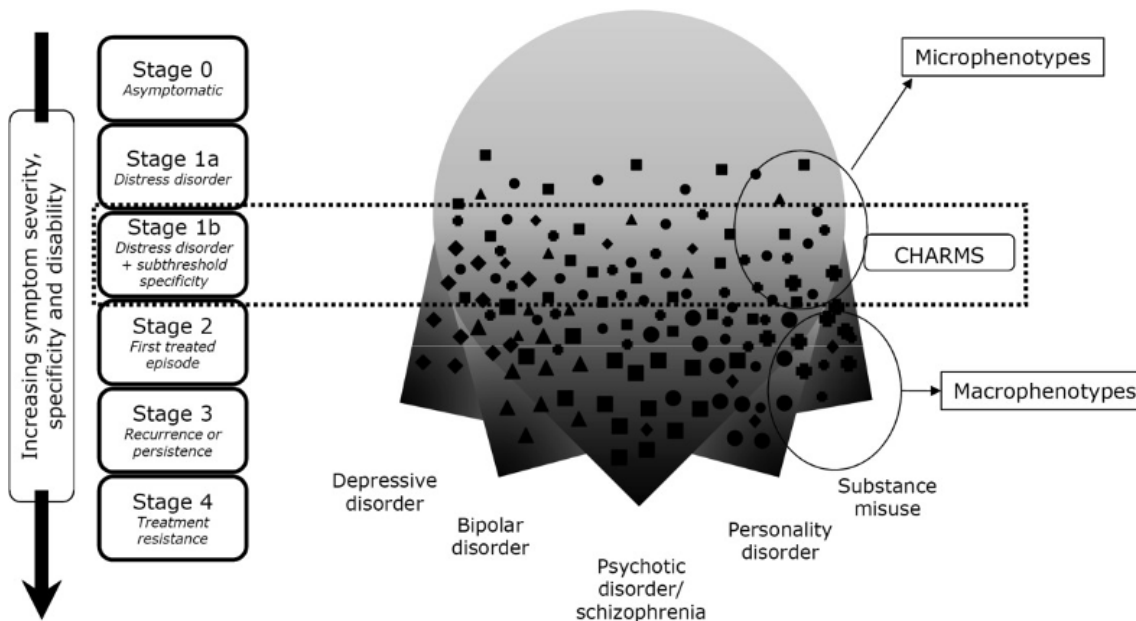


Figura 3. Rappresentazione grafica del *Clinical Staging Model*, secondo l'approccio CHARMS (McGorry et al., 2018).

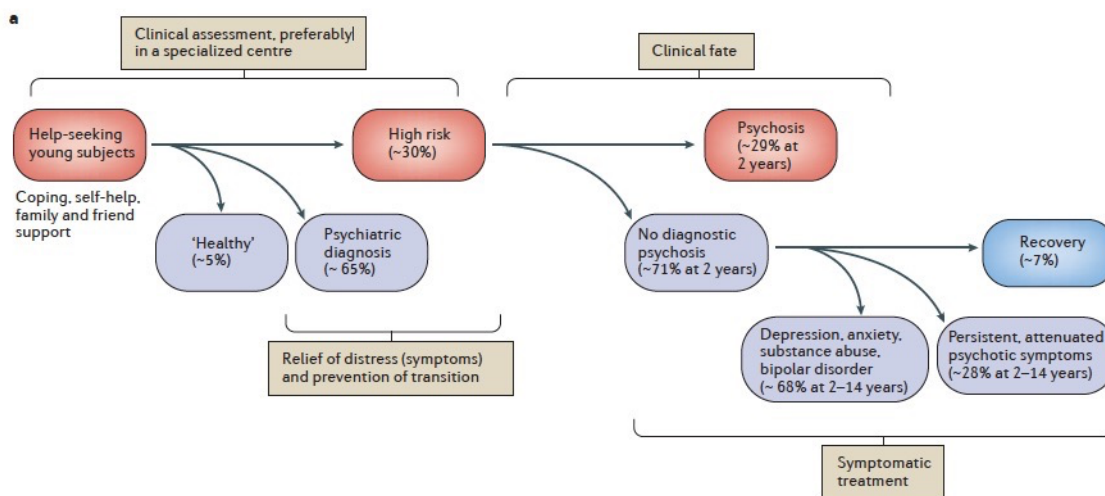


Figura 4. Schematizzazione del processo di valutazione e trattamento nelle condizioni ARMS, dalla richiesta di aiuto e definizione della categoria di rischio, all'esito del trattamento e dello stato a rischio nell'arco di 2 anni (Millan et al., 2016).

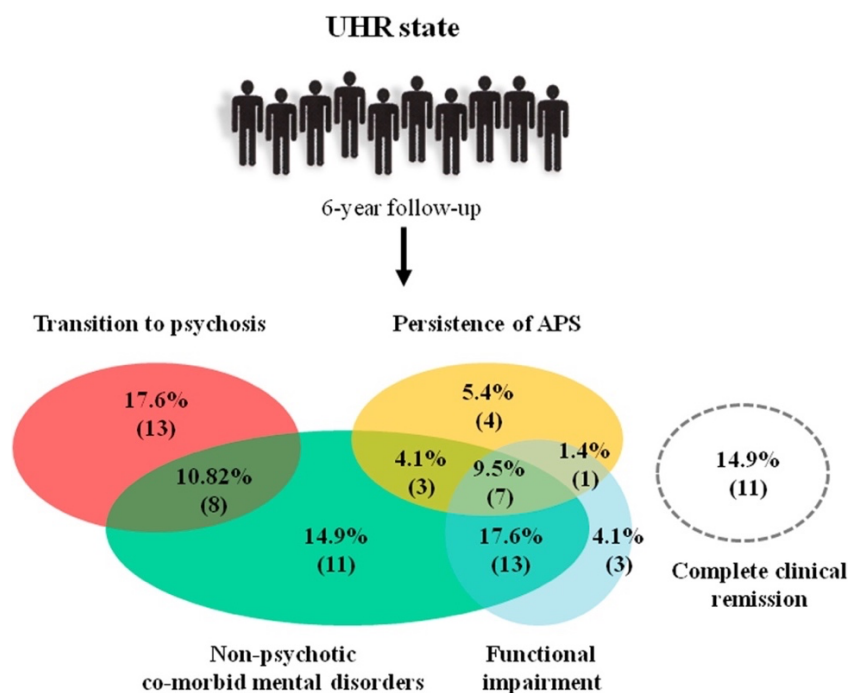


Figura 5. Condizione clinica di pazienti a rischio in un follow-up a 6 anni dalla valutazione (Rutigliano et al., 2016).

Note: UHR, Ultra High Risk; APS, Attenuated Psychotic Symptoms.

1.3 Funzionamento cognitivo, cognizione sociale e neurosviluppo

La presenza di deficit cognitivi rappresenta, assieme ai sintomi positivi e negativi, una caratteristica distintiva dei disturbi della sfera psicotica, specialmente nei domini di attenzione e vigilanza, funzioni esecutive, problem solving, velocità di elaborazione, memoria di lavoro, apprendimento visivo e verbale. Soprattutto le alterazioni alla memoria di lavoro si sono rivelate centrali e caratteristiche nei disturbi dello spettro psicotico, in quanto presenti sia in fase prodromica che cronica. È emersa, inoltre, una maggiore presenza di alterazioni in tale abilità anche in familiari non affetti, rispetto alla popolazione generale (Snitz et al, 2006; Park e Gooding, 2014).

Numerosi studi hanno indagato la possibile presenza di alterazioni cognitive anche in soggetti ARMS.

Secondo una metanalisi di Giuliano et al. (2012), il funzionamento cognitivo di soggetti a rischio risulta globalmente compromesso, ottenendo una prestazione intermedia rispetto ai soggetti di controllo e con disturbo psicotico conclamato, prevalentemente nei domini di fluency verbale e memoria (Fusar-Poli et al., 2012). È inoltre emerso come vi fossero compromissioni più gravi in coloro che svilupperanno uno stato psicotico. I

risultati mostrano comunque un'elevata eterogeneità tra gli studi, dovuta alla varietà di espressione fenotipica ed alle differenze nelle sensibilità degli strumenti e dei criteri di valutazione utilizzati.

In uno studio effettuato da Eisenacher e colleghi nel 2018, sono stati confrontati pazienti (ARMS) secondo i criteri per APS, BLIPS e BS, e soggetti sani di controllo, associati per età, genere, livello di educazione ed intelligenza verbale pre-morbosa. Ad entrambi i gruppi è stata fatta una valutazione cognitiva utilizzando la batteria MATRICS e due test aggiuntivi, rispettivamente il TMT-B (*Trial Making Test* versione B) ed il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). I pazienti ARMS, rispetto al gruppo di controllo, hanno mostrato una performance significativamente peggiore nei domini di memoria di lavoro (soprattutto la componente visuo-spaziale), velocità di elaborazione, apprendimento verbale e problem solving (Figura 6). Anche il punteggio composto totale è risultato significativamente inferiore. Nonostante la differenza significativa di performance tra i due gruppi, nei domini sopracitati, i punteggi medi agli stessi domini nei pazienti ARMS non sono risultati deficitari in termini normativi di punti T ($M=50, DS=10$).

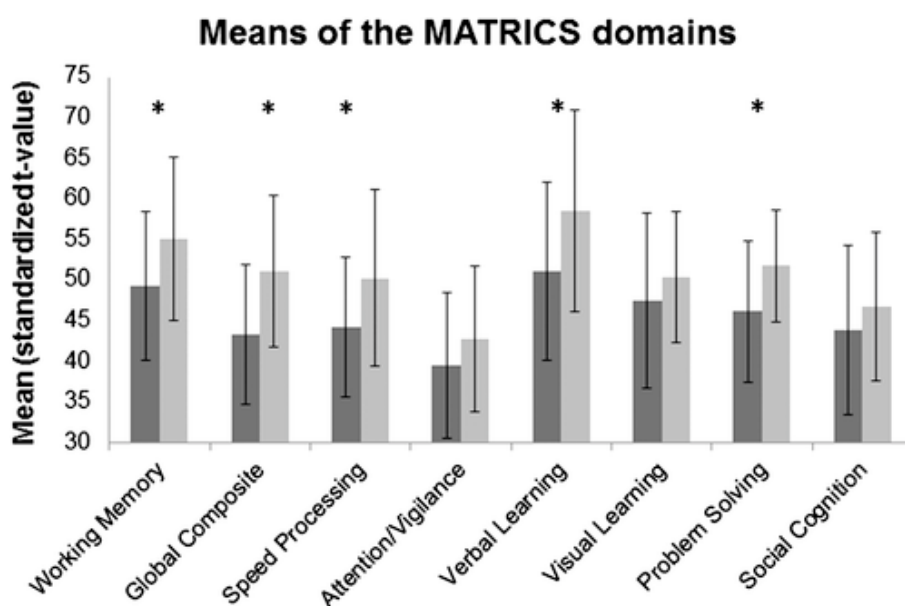


Figura 6. Confronto punteggi medi ai test della MATRICS tra gruppo di controllo (grigio chiaro) e ARMS (grigio scuro), espressi in punti T ($M=50, DS=10$). Differenze significative tra i due gruppi sono emerse nel punteggio composto globale e nei domini cognitivi di memoria di lavoro, velocità di elaborazione, apprendimento verbale e problem solving. In tutte le variabili elencate i controlli hanno avuto una prestazione migliore (Eisenacher et al., 2018).

Anche la cognizione sociale, intesa come l'insieme di operazioni mentali che sottostanno alle interazioni sociali (Green & Horan, 2010), risulta essere una facoltà deficitaria nei pazienti con disturbi afferenti alla sfera psicotica. In uno studio di Carey e

collegli (2021) è emerso altresì come adolescenti e giovani adulti in una condizione di rischio per psicosi, presentino prestazioni deficitarie ai test che valutano la Teoria della Mente (ToM) ed il riconoscimento emotivo (Test degli Occhi, TdO). Tali difficoltà, assieme ad alterazioni nel linguaggio e nella comunicazione, sono condivise da soggetti con disturbo psicotico e con Disturbo dello Spettro dell'Autismo (ASD). La presenza di ASD e di tratti caratteristici ASD è più elevata nella popolazione con psicosi rispetto che nella popolazione generale (Kincaid et al., 2017). La presenza di elevati tratti autistici sia durante lo sviluppo (Jones et al., 2012) che nella giovane età adulta (Carey et al., 2021), comportano un'ulteriore condizione di stato mentale a rischio per lo sviluppo di psicosi.

2. Ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale

Azienda Ospedale-Università di Padova

L'ambulatorio è rivolto a giovani dai 15 ai 24 anni, fascia di età con maggior tasso di esordio di malattia mentale, che esperiscono disagio e calo del funzionamento. I segnali esterni che tendono ad accomunare i soggetti che si rivolgono all'ambulatorio sono rappresentati da perdita di relazioni sociali, rapido calo del funzionamento scolastico, fino al rifiuto di andare a scuola, ritiro senza comportamenti antisociali, incapacità di scegliere un percorso di studi con lunghi periodi di stallo ed incapacità ripetuta di mantenere un'attività lavorativa. Il lavoro clinico è svolto attraverso un assessment approfondito, intento a tracciare, con i criteri CHARMS, le versioni sottosoglia delle quattro principali sindromi di uscita: psicosi, depressione, disturbo bipolare e disturbo borderline di personalità. Negli ultimi anni è inoltre emersa un'elevata prevalenza di tratti dello spettro dell'autismo ad alto funzionamento, non spesso di intensità e frequenza sufficiente per porre diagnosi di ASD, ma clinicamente rilevanti (in linea con Carey et al., 2021).

Sono stati stabiliti dei criteri di esclusione dell'ambulatorio, quali avere una storia di psicosi conclamata o avere già avuto episodi psicotici, essere dipendente da sostanze, avere una disabilità intellettiva (QI < 70) o un altro disturbo neurologico, non presentare un comportamento di ricerca di aiuto (*help-seeking*) e, infine, avere un'età non appartenente al range stabilito. Questi criteri sono stati scelti per poter mantenere la specificità dell'ambulatorio, nato per rispondere alle richieste di soggetti non rappresentati attualmente, sul territorio, da altri servizi per la salute mentale.

Il modello di riferimento dell'ambulatorio è rappresentato dal gruppo *Outreach and Support in South London* (OASIS), un servizio nato nel 2001 a Londra con l'obiettivo di individuare, studiare e trattare persone in condizioni di rischio per psicosi, implementando protocolli di assessment e terapia con ottica preventiva (Fusar-Poli et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2020).

3. Progetto di ricerca

Sulla base dei dati in letteratura, si è pensato ad un progetto di ricerca finalizzato a caratterizzare in modo più scrupoloso la popolazione di giovani che necessitano di una valutazione psichiatrica, senza, però, che tale psicopatologia configuri un quadro nosografico ben definito.

Il Progetto ha preso le mosse nell'ambito di un ambulatorio di recente apertura presso la Psichiatria dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD), nato nel 2018, per volontà di rispondere alle esigenze di soggetti con età compresa tra i 15 ed i 24 anni caratterizzati da un calo del funzionamento relazionale, scolastico e lavorativo, dalla presenza di sintomi aspecifici, sia psichici che fisici, nonché dal comportamento di ricerca di aiuto e supporto (help seeking).

Tutti i soggetti che si rivolgono all'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale, ricevono una valutazione clinica comprensiva di colloquio clinico, colloquio con i familiari per approfondimento e raccolta di informazioni anamnestiche dettagliate, valutazione degli stati mentali a rischio, della presenza di tratti dello spettro autistico ad alto funzionamento, del profilo cognitivo, delle competenze empatiche e sociali e delle alterazioni del comportamento alimentare caratteristiche in soggetti con ASD. L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare la possibile presenza di caratteristiche distintive e caratterizzanti i soggetti che si sono rivolti all'ambulatorio, ricercando eventuali variabili di raggruppamento che potessero essere fonte di informazioni cliniche. I dati dei pazienti dell'ambulatorio sono stati poi confrontati con quelli di un campione di controllo, per indagare se le correlazioni tra domini cognitivi e capacità di cognizione sociale valutate nei pazienti dell'ambulatorio, fossero presenti anche nel gruppo di controllo e/o in che modo differiscano.

La raccolta dati e la parte di progetto di ricerca svolta presso l'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale, è stata approvata dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD), presso cui si è svolto lo studio, in accordo con l'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki.

La raccolta dati e la parte di progetto di ricerca che ha coinvolto i soggetti di controllo, è stata approvata dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica (area 17), in accordo con il Codice Etico dell'Associazione degli Psicologi.

Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato, i dati sono stati raccolti e trattati in forma anonima, nel rispetto della privacy.

3.1 Partecipanti

La ricerca ha coinvolto 61 partecipanti suddivisi in due sottogruppi: 35 pazienti dell'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale e 26 controlli non affetti.

Il campione ambulatoriale è composto da 35 persone che hanno richiesto un appuntamento per prima visita psichiatrica o valutazione psicologica presso l'ambulatorio Prevenzione della Malattia Mentale della clinica psichiatrica AOPD, dal 2020 ad oggi. Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto tra novembre 2021 e maggio 2022, affiancandosi ai percorsi di terapia, se già avviati ed iniziati precedentemente, oppure seguendo la persona dalla prima visita e durante il periodo di valutazione.

I criteri di inclusione allo studio sono stati i seguenti:

- Essere un paziente dell'ambulatorio Prevenzione della Malattia Mentale presso la Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.
- Possedere una buona conoscenza della lingua italiana.
- Aver superato la fase acuta della malattia e presentare una relativa stabilità dei sintomi e del funzionamento.

Il campione di controllo è composto da 26 partecipanti, il cui reclutamento è avvenuto tra maggio e luglio 2022, attraverso l'uso di conoscenze personali e di canali di comunicazione e scambio di informazioni usati dagli studenti universitari (gruppi WhatsApp/Telegram, Social Networks). La somministrazione degli strumenti è avvenuta presso il Dipartimento di Psicologia Generale, nella *Quiet Room* dell'edificio "Ex Fiat", in via Venezia, 13. I criteri di inclusione al gruppo sono stati:

- L'assenza di assunzione di terapia farmacologica di matrice psichiatrica.
- L'assenza di richiesta di supporto psicologico e/o psichiatrico nell'ultimo anno.

3.2 Materiali e Metodi

Il protocollo di studio per il gruppo ambulatoriale ha previsto la somministrazione di una serie di strumenti sia autosomministrati, sia come interviste semi-strutturate. In Tabella 1 sono riassunti gli strumenti utilizzati nello studio :

- *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* versione italiana (CAARMS ITA).
- *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS)
- *Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised* (RAADS-R)
- *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS™) *Consensus Cognitive Battery* (MCCB™)
- Test degli Occhi (TdO)
- *SWedish Eating Assessment for Autism* (SWEAA).

Il protocollo per ogni singolo paziente è stato completato in più sessioni, richiedendo un tempo di somministrazione completo di circa cinque ore. Parte degli strumenti utilizzati (CAARMS, RAADS-R e MATRICS) fanno parte dell'assessment standard dell'ambulatorio.

Sono state inoltre raccolte alcune informazioni anamnestiche, la terapia farmacologica al momento della valutazione e la diagnosi, quando presente.

Il protocollo di studio per i soggetti del gruppo di controllo ha previsto la somministrazione della batteria neuropsicologica MATRICS e del TdO. La durata complessiva della valutazione è di circa un'ora e un quarto. Sono state inoltre raccolte alcune informazioni anamnestiche.

Tabella 1. Schematizzazione strumenti utilizzati nello studio.

Note: TMT-A, Trail Making Test – Part A; BACS-SC, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – Symbol Coding; WMS-III, Wechsler Memory Scale – III terza versione; HVLRT-R, Hopkins Verbal Learning Test – Revised; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test – Revised; NAB-Mazes, Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest; CPT-IP, Continuous Performance Test - Identical Pairs; MSCEIT, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.

STRUMENTO	Sottoscale		Descrizione
MATRICS	Dominio cognitivo	Test	Punteggio in Punti T (M=50, DS=10)

	Velocità di elaborazione	TMT-A	Collegare in ordine crescente, con una linea, una sequenza di numeri distribuiti casualmente sul foglio. Nel minor tempo possibile.
		BACS-SC	Decodificare un codice simbolico arbitrario, scrivendo i numeri corrispondenti ad ogni simbolo il più rapidamente possibile in 90 secondi.
		Fluenza Categoriale	Fluenza verbale per la categoria degli animali in 60 secondi.
	Memoria di lavoro	<i>Letter-Number Span</i> (verbale)	Riordinamento di stringhe di lettere e numeri, secondo criterio numerico e alfabetico.
		<i>WMS-III Spatial Span</i> (non-verbale)	Ricordare e ripetere una serie di sequenze di cubi progressive, mostrategli dallo sperimentatore. Con modalità diretta ed inversa.
	Apprendimento verbale	HVLT-R	Rievocare quante più parole ricordano di una lista di 12, letta precedentemente. Si procede per 3 serie.
	Apprendimento visivo	BVMT-R	Riprodurre manualmente 6 figure geometriche mostrategli per 10 secondi. Si procede per 3 serie.
	Ragionamento e problem solving	NAB-Mazes	Risolvere 7 labirinti di difficoltà crescente, nel minor tempo possibile.
	Attenzione e vigilanza	CPT-IP	Controllare uguaglianza numeri con 2, 3 e 4 cifre presentati in serie, con intervallo fisso. Test computerizzato di 10 minuti.
Cognizione sociale	MSCEIT – <i>Managing emotions</i>	Valutare l'efficacia di comportamenti riguardanti la regolazione di emozioni e l'interazione con altri, nei protagonisti di 8 storie.	
RAADS-R	Interazione sociale	Sfera relazionale ed intima, relativa anche alle capacità empatiche ed emotive.	
	Interessi circoscritti	Presenza di interessi ristretti, rigidi e ripetitivi.	

	Pragmatica	Sfera comunicativa in produzione e comprensione. Capacità interpretative e metalinguistiche.
	Senso-motorio	Presenza di comportamenti ristretti, rigidi e ripetitivi. Presenza di anomalie percettive.
TdO	Valutare l'emozione espressa da 37 fotografie della regione oculare del volto, in bianco e nero, scegliendo tra quattro alternative. Prova computerizzata. Risposta corretta: 1 punto, errata: 0 punti.	
CAARMS	Sintomi Positivi	Contenuto insolito di pensiero
		Idee non bizzarre
		Anomalie percettive
		Eloquio disorganizzato
Singoli item sintomatologici sono definiti in base alla gravità ed alla frequenza. Range di punteggio: 0 (assente) – 6 (estrema).		
SOFAS	Valutazione funzionamento generale. Aree di funzionamento indagate: personale e autorganizzazione, scolastico o lavorativo, sociale e familiare. Range punteggio: 0 (scarso) – 100 (ottimo).	
SWEAA	E – Contesto del pasto	Abitudini riguardanti il momento del pasto, quali il luogo in cui mangiare o la disposizione delle posate.
	F – Contesto sociale del pasto	Difficoltà nell'adattare il proprio comportamento alle altre persone presenti durante il pasto.
	L – Evitamento durante il pasto	Evitamento selettivo di determinate categorie alimentari (prodotti derivati dal latte, carne di manzo e maiale, pollame, pesce, verdure, frutta, altri cibi specifici).
	K - Autismo	Item adattati dall' <i>Autism Spectrum Quotient (AQ)</i> , sviluppato da Baron-Cohen e colleghi nel 2001.

3.2.1 Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R)

La RAADS-R è uno strumento diagnostico self-report, sviluppato nel 2011 da Ritvo e colleghi per la diagnosi di ASD in soggetti con età maggiore a 18 anni e livelli intellettivi nella norma, validato per essere utilizzato in ambiente clinico. Per la presente raccolta dati lo strumento è stato somministrato sotto forma di intervista semistrutturata, per poter assistere il paziente nella scelta dell'opzione più adeguata e per non perdere eventuale informazione qualitativa da parte della persona. È stata utilizzata la traduzione italiana di Davide Moscone e David Vagni del 2013.

La RAADS-R è una scala formata da 80 item raggruppati in quattro fattori: interazioni sociali, interessi circoscritti, linguaggio e sfera senso-motoria. Per ogni item il paziente deve indicare il grado con cui si sente rispecchiato dall'affermazione in questione, scegliendo tra "vero ora e quando ero giovane", "vero solo ora", "vero solo quando ero giovane" e "mai vero". È stata definita "giovane", degli autori, l'età precedente ai 16 anni. Ogni risposta è poi associata ad un punteggio compreso tra 1 e 4, a punteggi più alti corrisponde maggiore intensità e presenza di tratti autistici. Inoltre, 16 item (1, 6, 11, 18, 23, 26, 33, 37, 47, 48, 53, 58, 62, 68, 72) sono formulati in modo inverso, per limitare l'effetto di bias di risposta.

Nello studio di validazione è stato confrontato un gruppo ASD, composto dai soggetti con diagnosi di ASD e Asperger, ed un gruppo di controllo, formato da persone senza diagnosi o con altre diagnosi appartenenti al DSM-IV-TR. Nei due gruppi sono state evidenziate distribuzioni di punteggi significativamente differenti, sia nel punteggio totale che in ognuno dei quattro fattori sopra citati, come riportato in Tabella 2.

In tale studio di validazione è inoltre emerso un effetto dell'età sui punteggi al test, nei soggetti del gruppo sperimentale all'aumentare dell'età corrispondeva un incremento nel punteggio RAADS-R. La differenza nei punteggi tra il gruppo di controllo ed il gruppo dei pazienti con ASD rimane significativa ($p < ,0001$) anche dopo aver aggiustato i punteggi per età e genere. Non sono invece emerse differenze significative nei punteggi suddividendo il gruppo sperimentale in ASD ed Asperger, a supporto dei criteri diagnostici presenti nel DSM-5, che ha unito in un'unica diagnosi i due gruppi.

Tabella 2. Medie e deviazioni standard dei punteggi alle quattro sottoscale RAADS-R (Ritvo et al., 2011).

Group	Subscale	Mean	SD
Autistic spectrum (<i>n</i> = 66)			
	Social	67.89	21.45
	Sensory motor	32.82	12.25
	Circumscribed interests	28.11	8.54
	Language	11.08	4.54
Asperger (<i>n</i> = 135)			
	Social	65.07	17.80
	Sensory motor	28.96	13.07
	Circumscribed interests	27.44	8.76
	Language	10.06	4.37
No DSM IV (<i>n</i> = 276)			
	Social	9.24	7.70
	Sensory motor	5.26	5.33
	Circumscribed interests	5.03	4.44
	Language	1.86	2.46
Other DSM IV (<i>n</i> = 302)			
	Social	13.88	9.95
	Sensory motor	7.72	4.92
	Circumscribed interests	7.08	4.69
	Language	1.43	1.76

p < .0001

L'analisi della validità interna è stata effettuata mediante il coefficiente *alpha* di Cronbach, rilevando per ognuno dei quattro fattori valori molto buoni e significativi (interesse sociale 0,923; interesse circoscritto 0,903; pragmatica 0,789; senso-motorio 0,905). La RAADS-R è inoltre uno strumento estremamente specifico (100%) e sensibile (97%), a sostegno del suo utilizzo per fini diagnostici. Nello studio di validazione vengono specificati i punteggi soglia in grado, teoricamente, di identificare i soggetti con ASD, essendo quindi compatibili con una diagnosi. I punteggi considerati cut-off sono i seguenti: per il punteggio composito totale è 65 (ASD: 134±37; controlli: 26±16), per "interazione sociale" è 31 (ASD: 68±21; controlli: 9±8), per "interessi circoscritti" è 15 (ASD: 28±9; controlli: 5±4), per "pragmatica" è 4 (ASD: 11±5; controlli: 2±2) e per "sensomotorio" è 16 (ASD: 33±12; controlli: 5±5). La RAADS-R è infine uno strumento pensato per soggetti con QI uguale o superiore alla norma, funzionale dunque per individuare tratti di ASD subclinico, spesso sfuggente alla diagnosi convenzionale.

3.2.2 Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB™)

La MATRICS è una breve batteria di valutazione neuropsicologica che indaga i domini cognitivi rilevanti nei disturbi dello spettro psicotico. E' stata sviluppata nel 2007 da un'iniziativa del *National Institute of Mental Health* (NIMH), per studiare ed implementare il trattamento di determinate alterazioni cognitive caratterizzanti la schizofrenia (Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., et al., 2008).

Un importante fattore che ha spinto allo sviluppo della MATRICS è stata l'esigenza di poter fare una valutazione cognitiva affidabile e validata, sia per stimare in modo più approfondito e standardizzato lo stato cognitivo attuale della persona, sia per poter valutare l'esito di interventi, farmacologici e psicologici, mirati ai diversi domini cognitivi. Lo sviluppo e l'utilizzo di una batteria standardizzata ad uso clinico potrà inoltre favorire il confronto dei risultati tra studi, interventi e cliniche diverse. In aggiunta, la necessità di sviluppare tale strumento nasce dalla conoscenza, consolidata in letteratura, della relazione tra deficit in determinati domini cognitivi e alterazioni nel funzionamento sociale e lavorativo, comuni nei soggetti con schizofrenia, normalmente presenti all'inizio del trattamento farmacologico e psicologico e persistenti nel corso dello stesso (Marder and Fenton, 2004). L'assenza di terapie specifiche ed efficaci per le alterazioni cognitive e del funzionamento potrebbe dipendere anche dalla mancanza di una modalità standardizzata e condivisa per la misurazione delle stesse nei soggetti con diagnosi di schizofrenia, a seguito di un trattamento (Green et al., 2004). L'obiettivo del progetto MATRICS, supportato dall'NIMH, era quello di sviluppare una batteria cognitiva per riuscire a valutare i cambiamenti cognitivi conseguenti al trattamento della patologia psicotica, nonché quello di stimare eventuali strategie cognitive compensative utilizzate dai soggetti, nell'ottica anche di supportare lo sviluppo di farmaci che migliorassero le abilità cognitive nei soggetti con schizofrenia. L'alterazione di determinati domini cognitivi, come memoria, attenzione, funzioni esecutive, fluency verbale e prestazioni psicomotorie, è stata individuata nella maggior parte delle persone con tale disturbo (Marder and Fenton, 2004). Questi deficit possono essere comunemente identificabili all'esordio della malattia, anche se in molti casi presenti a partire dall'infanzia. Inoltre, a differenza dei sintomi positivi che si manifestano in maniera episodica, le alterazioni cognitive sono costanti e non-rispondenti alla terapia farmacologica normalmente utilizzata. La presenza di deficit cognitivi può, inoltre, influenzare l'esito e l'efficacia di una terapia, oltre ad avere un importante impatto sul funzionamento, sociale e lavorativo del soggetto.

La MATRICS misura sette domini cognitivi e si compone di 10 subtest:

- *Trail Making Test - Part A*: test carta e matita che richiede al partecipante di disegnare una linea che colleghi, in ordine crescente, dei numeri distribuiti casualmente sul foglio. Dominio cognitivo: velocità di elaborazione.
- *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia - Symbol Coding (BACS-SC)*: test carta e matita che richiede di decodificare un codice simbolico arbitrario, scrivendo i numeri corrispondenti ad ogni simbolo il più rapidamente possibile in 90 secondi. Dominio cognitivo: velocità di elaborazione.
- *Category Fluency - Animal Naming*: fluenza verbale per la categoria degli animali in 60 secondi. Dominio cognitivo: velocità di elaborazione.
- *Hopkins Verbal Learning Test - Revised (HVLTR)*: ai partecipanti viene richiesto di riportare quante più parole ricordano di una lista di dodici letta loro precedentemente, si procede per 3 serie. Dominio cognitivo: apprendimento verbale.
- *Wechsler Memory Scale III - Spatial Span (WMS III-SS)*: ai partecipanti è richiesto di ricordare e ripetere una serie di sequenze di cubi progressive, mostratagli precedentemente dallo sperimentatore, prima in modo diretto e poi inverso. Dominio cognitivo: memoria di lavoro (componente non-verbale).
- *Letter Number Span (LNS)*: ai partecipanti vengono lette stringhe, composte da lettere e numeri, da ordinare numericamente ed alfabeticamente e ripetere allo sperimentatore. Dominio cognitivo: memoria di lavoro (componente verbale).
- *Neuropsychological Assessment Battery - Mazes test (NAB®-Mazes)*: test carta e matita in cui è richiesto ai partecipanti di risolvere sette labirinti di difficoltà crescente nel minor tempo possibile. Dominio cognitivo: ragionamento e problem solving.
- *Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVMT-R)*: ai partecipanti è mostrato per 10 secondi un foglio raffigurante sei figure geometriche, che dovranno riprodurre il più fedelmente possibile, si procede per 3 serie. Dominio cognitivo: apprendimento visivo.
- *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT™) - Managing Emotions*: ai partecipanti è richiesto di ascoltare la lettura di alcune storie e di cui valutare l'efficacia (attraverso una scala Likert a cinque livelli) di determinate azioni del protagonista. Dominio cognitivo: cognizione sociale.
- *Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP)*: test computerizzato che richiede al partecipante di controllare dei numeri che appaiono sullo schermo e

cliccare il mouse ogni qual volta due numeri consecutivi siano identici. Dominio cognitivo: attenzione e vigilanza.

La prestazione ad ogni subtest ed il punteggio dei domini cognitivi viene standardizzata utilizzando i punti T ($M=50$, $DS=10$). Per i domini valutati attraverso l'uso di più test (velocità di elaborazione, memoria di lavoro e punteggio composito totale) vengono sommati e standardizzati i punteggi, in punti T, delle singole variabili che li compongono. È stato rilevato un effetto dell'età in quasi tutti i domini cognitivi. In generale, i soggetti più giovani hanno avuto performance migliori rispetto ai soggetti più anziani. Le uniche eccezioni riguardano i domini di apprendimento verbale, nel quale la prestazione non ha subito variazioni significative dovute all'età, ed il dominio di cognizione sociale, nel quale è emerso un pattern opposto. È stato evidenziato anche un effetto dato dal genere: i maschi hanno ottenuto prestazioni migliori nelle misurazioni di memoria di lavoro e ragionamento/problem solving; le femmine hanno invece avuto punteggi significativamente più alti nel dominio di apprendimento verbale.

Sono state infine evidenziate, in tutti i domini cognitivi, prestazioni migliori all'aumentare della scolarità del soggetto. In ogni caso, il livello educativo del soggetto potrebbe riflettere ed essere influenzato dalla gravità dei sintomi schizofrenici. È infatti un dato condiviso in letteratura che pazienti con schizofrenia abbiano livelli di istruzione inferiori, sia rispetto alla popolazione sana, sia rispetto a soggetti con altre sintomatologie psichiatriche (Tempelaar et al., 2016). La scolarità risulta inoltre correlata all'intensità ed alla frequenza dei sintomi positivi e negativi presentati dalla persona. È stata eseguita anche un'analisi delle componenti principali sui dati raccolti, evidenziando come il 59% della varianza delle variabili originarie fosse spiegata da tre componenti: funzionamento sociale, indipendenza di vita e funzionamento lavorativo.

Nel presente progetto di ricerca saranno prese in considerazione le performance ai dieci test, i punteggi ottenuti nei sette domini cognitivi ed il punteggio totale composito, tutti espressi in punti T ($M=50$, $DS=10$). I punteggi considerati sono già stati aggiustati per età, scolarità e genere dalla conversione in punti T effettuata dal programma di scoring.

3.2.3 Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)

La CAARMS è un'intervista semistrutturata sviluppata nel 2006 in Australia, in un servizio ambulatoriale dedicato alla presa in carico di persone a rischio di esordio psicotico (PACE, *Personal Assessment and Crisis Evaluation*; Yung et al., 2006), con

l'obiettivo di facilitare la rilevazione dei cambiamenti potenzialmente indicativi di un disturbo psicotico emergente. Tale strumento utilizza un approccio dimensionale ai sintomi psicotici, per agevolare l'individuazione della sintomatologia sottosoglia (per intensità o frequenza) in funzione della stadiazione del rischio psicotico. Permette inoltre un monitoraggio longitudinale della persona e del decorso sintomatologico, nonché del potenziale rischio di transizione psicotica.

La versione italiana è stata sviluppata nel 2007, grazie ad una collaborazione tra gli autori australiani ed un gruppo di psichiatri di Reggio Emilia (Raballo et al., 2007; Pelizza et al., 2018). La validazione dello strumento ha coinvolto un campione di 223 persone che hanno cercato aiuto (*help seekers*) presso il Dipartimento di salute mentale di Reggio Emilia, arruolati nel progetto ReARMS (Reggio Emilia *At Risk Mental State*).

La CAARMS mira ad indagare vari aspetti del funzionamento e delle manifestazioni clinico patologiche caratterizzanti l'esordio psicotico. Comprende 27 item, ognuno valutato in termini di intensità e frequenza/durata, raggruppabili in 7 sottogruppi (Figura 7):

- Sintomi positivi - contenuto insolito di pensiero, idee non bizzarre, anomalie percettive, eloquio disorganizzato.
- Cambiamento cognitivo (attenzione/concentrazione)- esperienza soggettiva, cambiamento cognitivo osservato.
- Disturbo dell'affettività - disturbo soggettivo dell'affettività, appiattimento affettivo osservato, inadeguatezza affettiva osservata.
- Sintomi negativi - alogia, abulia/apatia, anedonia.
- Cambiamento comportamentale - isolamento sociale, compromissione della funzione di ruolo, comportamento disorganizzato/strano/stigmatizzante, aggressività/comportamento pericoloso.
- Cambiamenti motori/fisici - lamentele soggettive di disturbata motricità, cambiamenti della motricità osservati o riferiti, lamentele soggettive di alterate sensazioni corporee, lamentele soggettive di alterata funzionalità autonoma.
- Psicopatologia generale - mania, depressione, suicidalità e autolesionismo, fluttuazioni/labilità affettiva, ansia, sintomi DOC, sintomi dissociativi, ridotta tolleranza alle tensioni quotidiane.

La validità inter-rater totale è buona (0,91), mantenendosi con valori compresi tra buona ed eccellente anche per le singole sottoscale. Anche la consistenza interna, valutata mediante l'indice alpha di Cronbach, è risultata buona (0,89). E' stata inoltre valutata la validità concorrente, confrontando la CAARMS-ITA con la scala *Positive and Negative*

Syndrome Scale (PANSS), trovando correlazioni significative tra rispettivi domini valutati nei due strumenti: sintomi positivi, sintomi negativi, psicopatologia generale. La PANSS è un'intervista clinica strutturata, composta da 30 item e sviluppata per valutare la sintomatologia psicotica, suddivisa in tre sottoscale: sintomi positivi, sintomi negativi e psicopatologia generale.

Nelle analisi dei dati effettuate in validazione, non sono state evidenziate differenze di genere, età, scolarità e durata di malattia non trattata.

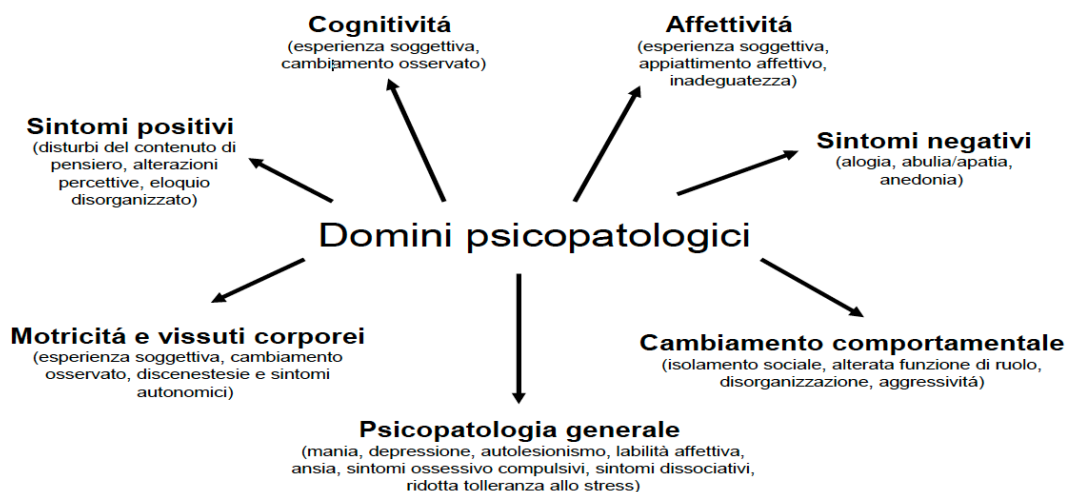


Figura 7. Domini psicopatologici valutati nella CAARMS (Yung et al., 2006).

Nello studio di validazione italiana è stata inoltre analizzata la validità predittiva dello strumento, intesa come la percentuale di persone valutate come positive alla CAARMS per *Attenuated Psychotic Symptoms* (APS), *First Episode Psychosis* (FEB) o *Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms* (BLIPS) che effettivamente svilupperanno piena sintomatologia psicotica entro un anno. Il tasso di transizione in psicosi è stato del 9,8% (4 soggetti su 41 risultati positivi alla CAARMS), risultato in linea con quello ottenuto nello studio di validazione giapponese, pari a 10,7% (Miyakoshi et al., 2009). Bisogna considerare, però, che i tassi di transizione psicotica considerati potrebbero non rispecchiare quelli della popolazione non arruolata nello studio in quanto, nel periodo di follow-up di 12 mesi tra le due valutazioni, il campione sperimentale ha ricevuto trattamenti psicoterapici e farmacologici che potrebbero aver prevenuto o attenuato le manifestazioni psicopatologiche (Fusar-Poli et al., 2012). Tenendo conto di questi esiti e del trattamento effettuato miratamente per ridurre il rischio di transizione psicotica, la CAARMS è considerata uno strumento valido nell'individuare gli stati mentali a rischio di psicosi.

Nel contesto dell'Ambulatorio Stati Mentali a Rischio della Clinica Psichiatrica di Padova, in accordo con la letteratura (Fusar-Poli et al., 2013), viene utilizzata solamente la sottoscala relativa ai sintomi positivi, per le 4 seguenti aree psicopatologiche: contenuto insolito di pensiero, idee non bizzarre, anomalie percettive ed eloquio disorganizzato, in quanto permette di valutare i criteri di inclusione alla condizione ARMS. I punteggi in ognuna delle quattro aree per intensità, frequenza e livello di *distress* causato dai sintomi (vedi Appendice A) portano poi alla definizione della tipologia di rischio, differenziando i pazienti per la presenza dei criteri per soglia psicotica (SP) o per UHR, comprendente le categorie BLIPS e APS. Quest'ultima è ulteriormente suddivisa per la presenza di sintomi con intensità sottosoglia (gruppo 2A) e di sintomi con frequenza sottosoglia (gruppo 2B). Possono essere soddisfatti contemporaneamente i criteri di appartenenza a più categorie caratterizzanti la positività.

3.2.4 *Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)*

La SOFAS valuta il funzionamento generale dei soggetti, esplorando varie aree d'indagine: funzionamento personale e autorganizzazione, funzionamento scolastico o lavorativo, funzionamento sociale e familiare. Il punteggio va da 0 (molto scarso) a 100 (sopra la media) ed è indipendente dai sintomi (Goldman et al., 1992). Ogni compromissione o limitazione del funzionamento ne diminuisce il punteggio. Per essere conteggiata la compromissione deve essere una conseguenza diretta di problemi di salute fisica o mentale, gli effetti della mancanza di opportunità o altre limitazioni ambientali non vengono considerate ai fini del punteggio (Yung et al., 2006, vedi Appendice B).

Un punteggio SOFAS inferiore a 50 nell'ultimo anno o una riduzione del 30% rispetto al periodo pre-morboso è richiesto per rientrare nella soglia UHR.

3.2.5 *Test degli Occhi (TdO)*

Il TdO (*Reading the Mind in The Eyes Test*). è uno strumento pensato per valutare l'attribuzione di stati mentali complessi in adolescenti e adulti della popolazione generale. La versione originale è stata ideata da Baron-Cohen e colleghi nel 2001. La versione italiana usata nel presente studio è stata standardizzata nel 2004 da Serafin e Surian, su un campione di 195 adulti (18-93 anni) senza disturbi mentali conclamati.

Questo strumento prevede la presentazione di 37 fotografie (36 stimoli target ed uno stimolo di prova) di volti di cui è visibile solo la regione oculare, in bianco e nero. Le foto ritraggono soggetti giovani, adulti ed anziani di entrambi i sessi (17 item femminili, 19 item maschili). Al soggetto si chiede di indicare un aggettivo, tra quattro alternative, che a suo parere meglio descrive lo stato mentale ed emotivo espresso dallo sguardo. Gli aggettivi e le descrizioni utilizzati si riferiscono a stati mentali complessi, emozioni che emergono successivamente a quelle di base e la cui comprensione richiede abilità metarappresentative.

Il TdO è stato ideato per misurare le capacità di riconoscimento delle emozioni complesse in presenza di informazioni ridotte (sezione oculare del volto). Tale abilità, secondo alcuni autori, rappresenta in parte la Teoria della Mente (ToM), ossia l'abilità di inferire lo stato mentale degli altri, inclusi intenzione e contenuti non direttamente osservabili. Un costrutto contenente le capacità emotive sopra citate, ma più ampio.

La prestazione al TdO risulta inoltre influenzata dalle abilità verbali, visuo-spaziali e di vocabolario possedute dalla persona.

La consistenza interna del TdO è stata valutata in numerosi studi, i quali riportano risultati coerenti e concordi di entità scarsa (indice di Cronbach pari a 0.605, Vellante et al. 2012). La bassa consistenza interna potrebbe essere dovuta alla ridotta omogeneità degli item presenti nel test. Questo è evidente a partire dal fatto che le caratteristiche delle immagini (illuminazione, angolo dello sguardo, nitidezza, presenza di ombre, ...) non siano standardizzate e potrebbero operare come fattore confondente nel punteggio al test. La validità test-retest risulta comunque accettabile (coefficiente di correlazione intraclassa di 0,833).

Nel presente studio è stato considerato il punteggio composito totale, calcolato assegnando 1 punto per ogni item corretto e 0 punti per ogni risposta errata, il punteggio globale è poi ottenuto dalla somma dei punti ai singoli item (Baron-Cohen et al., 2011; Serafin & Surian, 2004). Sono state inoltre considerate le frequenze di risposta ad ogni singolo item ed opzione di risposta. Sia il punteggio totale che la frequenza ai singoli item sono stati confrontati con i risultati dello studio di Vellante et al., 2012.

3.2.6 Swedish Eating Assessment for Autism spectrum disorder (SWEAA)

SWEAA è un questionario self-report sviluppato nel 2013 da Karlsson e colleghi, atto a indagare i comportamenti e gli atteggiamenti relativi all'alimentazione ed al cibo in soggetti con diagnosi di ASD ed intelligenza nel range della normalità. In letteratura è infatti riconosciuta la relazione che lega i tratti autistici ed i comportamenti alimentari

caratteristici dell'anoressia nervosa (AN, Oldershaw et al., 2011; Wentz et al., 2005; Zucker et al., 2007).

Le caratteristiche distintive dell'ASD, quali alterazioni nella comunicazione e nella socialità, presenza di anomalie percettive e comportamenti rigidi, ristretti e ripetitivi, si riflettono anche in peculiarità relative all'alimentazione ed alla nutrizione. In primo luogo è spesso presente un'elevata selettività e rifiuto di determinati cibi, sulla base di iposensibilità ed ipersensibilità agli stimoli sensoriali correlati al cibo ed al momento del pasto in generale (ad esempio rumori derivanti dalla masticazioni o dalle altre persone presenti) e ad abitudini molto rigide riguardanti la scelta dei cibi e la preparazione degli stessi e della tavola (Spek et al., 2020). È presente una difficoltà nell'adattare il proprio comportamento alla presenza degli altri, in caso di cambiamenti nella dieta o nell'organizzazione a cui è abituato il soggetto (Rastam, 2008). Vi è dunque una preferenza per i pasti solitari, che seguano una routine ed una dieta specifica. Il pasto, inoltre, è un momento in cui sono richieste abilità di multitasking (ad esempio la masticazione, l'intrattenimento di piccole conversazioni ed il maneggiare le posate) spesso deficitarie in persone con ASD per difficoltà nelle funzioni esecutive (Rajendran et al., 2011).

Il questionario è formato da 60 item, suddivisi in otto sottoscale relative al comportamento alimentare e 5 sottoscale specifiche per l'ASD, adattate dallo strumento *Autism Quotient* (AQ, Baron-Cohen et al., 2001). Ogni affermazione/item del questionario è valutata attraverso una scala Likert a 5 opzioni basate sulla frequenza (1: mai, 2: raramente, 3: qualche volta, 4: spesso, 5: sempre). Oltre agli item relativi ai comportamenti alimentari (caratteristici dei disturbi alimentari) sono state aggiunte 3 sottoscale, adattate dall'AQ, per indagare specificatamente la sintomatologia autistica e la sua potenziale relazione con le alterazioni del comportamento alimentare.

La coerenza interna, valutata attraverso l'indice *alpha* di Cronbach, ha mostrato valori buoni (>0,70) in tutte le sottoscale utilizzate. Lo strumento ha mostrato inoltre l'abilità di discriminare i due gruppi (controllo e ASD) negli aspetti caratteristici della sintomatologia dello spettro dell'autismo, evidenziati dalle seguenti sottoscale: "contesto del pasto", "situazione sociale durante il pasto" e "capacità simultanea". Nello specifico, le ultime due sottoscale e quella relativa ai comportamenti di "alimentazione selettiva", hanno mostrato attraverso regressione logistica la migliore sensibilità nel discriminare tra gruppo di controllo e gruppo clinico, sottolineando l'impatto delle competenze sociali nelle situazioni alimentari e la conseguente difficoltà delle persone con tratti ASD.

Nel presente studio sono state prese in considerazione quattro sottoscale: "E" indica il contesto del pasto, "F" il contesto sociale del pasto, "L" il comportamento di evitamento

durante il pasto e “K” come indice di caratteristiche dello spettro dell’autismo. A punteggi elevati corrispondono maggiori difficoltà e alterazioni nella rispettiva area.

4. Analisi statistiche

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate usando il software RStudio per MacOS, versione 2022.02.0+443 "Prairie Trillium" e Jamovi per MacOS, versione 2.3.12.0.

Le analisi descrittive includono media, deviazione standard e range di valori per le variabili continue. È stata inoltre valutata la tipologia di distribuzione, mediante l'utilizzo di istogrammi, e l'assunzione di normalità, attraverso il test di Shapiro-Wilk. Per valutare le associazioni tra le variabili è stato utilizzato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson.

Sono stati utilizzati diversi test statistici per valutare la significatività della differenza tra due o più campioni. Per le analisi che hanno preso in considerazione due campioni indipendenti, è stato usato il test t di Student, se i dati erano distribuiti normalmente, mentre abbiamo utilizzato il test di Wilcoxon in presenza di due campioni con distribuzione non parametrica. Per le analisi di più gruppi indipendenti, in presenza di normalità nella distribuzione dei dati, sono stati utilizzati il test ANOVA per l'analisi della varianza ed il test di Tukey HSD per la determinazione di quali gruppi specifici differissero significativamente (come analisi di post hoc). Per i dati distribuiti non normalmente è stato utilizzato il test di Kruskal, per valutare la presenza di differenze significative tra i gruppi, ed un confronto a coppie tra gli stessi per valutare le specifiche coppie di gruppi differenti.

È stata successivamente svolta un'analisi delle componenti principali ed un'analisi fattoriale esplorativa, prendendo in considerazione le correlazioni inter-test ed utilizzando, come variabili, le sottoscale di RAADS-R, MATRICS, TdO e CAARMS. Con le stesse variabili è stata infine eseguita una *network analysis*, utilizzando come matrice di adiacenza la matrice di correlazione tra le variabili (calcolata usando il metodo di Pearson) e pesando lo spessore dei collegamenti ed il diametro di nodi in base alla forza ed al numero di connessioni. È stato usato il pacchetto *igraph*.

In tutte le analisi, la soglia di significatività (p) presa in considerazione è stata di 0,05.

4.1 Risultati

Ai partecipanti sono stati applicati due protocolli differenti, a seconda che appartenessero al gruppo dei pazienti ambulatoriali o al gruppo dei controlli. I risultati alla RAADS-R del campione di pazienti ambulatoriali di Padova sono stati confrontati con i dati normativi dello studio di validazione dello strumento. I risultati al TdO ed alla batteria neuropsicologica MATRICS sono stati confrontati tra i pazienti ambulatoriali ed i controlli di Padova.

Il campione di pazienti dell'ambulatorio è composto da 35 partecipanti, di cui 9 di genere femminile (26%) e 26 di genere maschile (74%). L'età media è $20,7 \pm 2,3$ anni (range 17-26 anni), la scolarizzazione media è di $11 \pm 2,5$ anni, valutata considerando il numero di anni di scolarità conclusi.

Il campione di controllo è composto da 26 partecipanti, di cui 14 di genere femminile (54%) e 12 di genere maschile (46%). L'età media è $22 \pm 2,1$ anni (range 17-25 anni) ed il livello medio di scolarizzazione è $15 \pm 1,9$ anni, valutato considerando il numero di anni di scolarità conclusi. Dati in Tabella 3.

Tabella 3 Caratteristiche demografiche del campione di studio, suddiviso in pazienti dell'ambulatorio e controlli.

Note: N, numerosità; ds, deviazione standard.

GRUPPO	N	Maschi		Femmine		Età Media \pm ds	Scolarità Media \pm ds
		N	%	N	%		
Pazienti ambulatorio	35	26	74	9	26	$20,7 \pm 2,3$	$11,0 \pm 2,5$
Controlli	26	12	46	14	54	$22,0 \pm 2,1$	$15,0 \pm 1,9$

Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised – RAADS-R

In Tabella 4 sono riportati i punteggi relativi al punteggio totale ed alle sottoscale del test RAADS-R. Di un soggetto non sono disponibili i punteggi alle sottoscale, ma solamente il punteggio composito. Non è stato rilevato nessun effetto significativo considerando genere, scolarità ed età del soggetto.

Il punteggio medio totale ed alle sottoscale del campione di pazienti dell'ambulatorio (Tabella 4), è superiore ai cut-off normativi di riferimento (Ritvo et al., 2011). Nonostante

la maggior parte dei soggetti abbia ottenuto un punteggio totale maggiore del cut-off (71,4%), non in tutti erano qualitativamente presenti tratti caratteristici ASD e compatibilità con la diagnosi (esaminati attraverso colloquio clinico e l'uso di ulteriori strumenti, ADOS, ADI-R, GQ-ASC).

I punteggi del nostro campione sono stati confrontati con i punteggi del gruppo di controllo e del gruppo sperimentale (ASD) presenti nello studio di validazione di Ritvo et al., (2011), attraverso l'uso il test t di Student a campione singolo (Tabella 4 e Figura 8). Possiamo notare come i pazienti dell'ambulatorio abbiano un punteggio intermedio rispetto a quello degli altri due gruppi in tutte le variabili RAADS-R prese in considerazione.

Tabella 4. Analisi descrittive punteggio RAADS del campione di Padova. Confronti, attraverso test non parametrico Wilcoxon, tra il gruppo di Padova ed il gruppo di controllo e sperimentale di Ritvo et al. (2011).

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *W*, statistica Wilcoxon test; *p*, livello significatività *p*-value. ****p* < 0,000.

RAADS-R	Campione Padova (n=35)			Ritvo et al. (2011)		Cut-off	W	p
	Media ± ds	Mediana	Range (min-max)	Controlli (n=578) Media ± ds	Autismo (n=201) Media ± ds			
Totale	85 ± 28	77	28 - 141	26 ± 16	134 ± 37	65	83,3	< 0.00 ***
Interazione sociale	42 ± 18	37	10 - 77	9 ± 8	68 ± 21	31	73,9	< 0.00 ***
Interesse circoscritto	18 ± 8	17	6 - 42	5 ± 4	28 ± 9	15	68,9	< 0.00 ***
Pragmatica	6 ± 6	5,5	0 - 35	2 ± 2	11 ± 5	4	45,2	< 0.00 ***
Senso-motorio	19 ± 10	18	1 - 46	5 ± 5	33 ± 12	16	55,4	< 0.00 ***

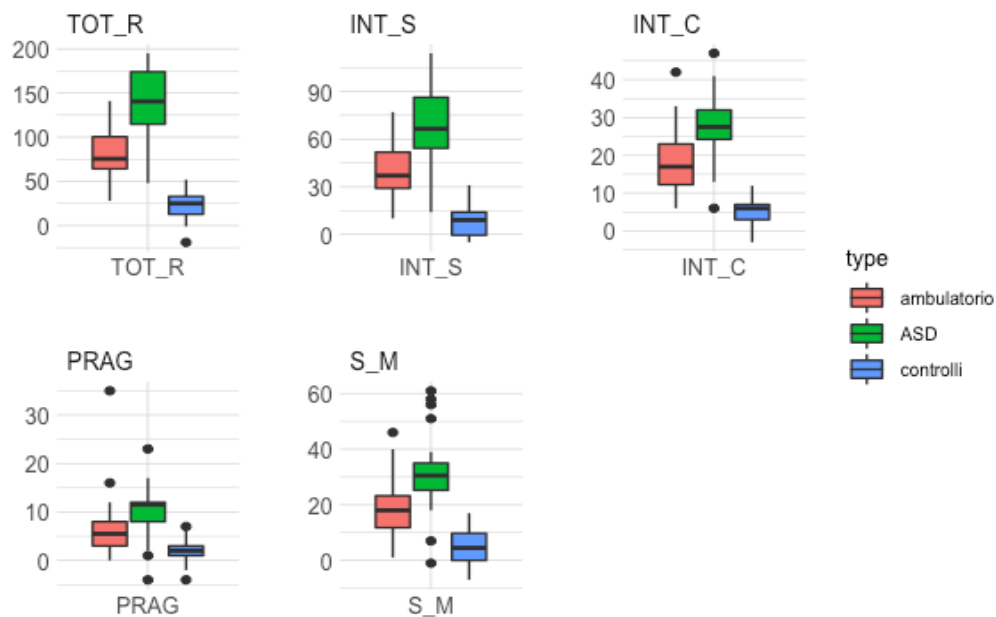


Figura 8. Rappresentazione attraverso boxplot della distribuzione dei dati del punteggio totale e delle sottoscale della RAADS-R, nei tre gruppi presi in considerazione (ambulatorio, ASD e controlli).

Note: TOT_R, punteggio totale; INT_S, punteggio sottoscala interazione sociale; INT_C, punteggio sottoscala interesse circoscritto; PRAG, punteggio sottoscala pragmatica; S_M, punteggio sottoscala senso motorio.

Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS™) Consensus Cognitive Battery (MCCB™)

In Tabella 5 e 6 sono riportate le analisi descrittive del gruppo ambulatoriale e del gruppo di controllo, ai singoli test, ai sette domini cognitivi valutati dallo strumento ed al punteggio composito complessivo, espressi in punti T ($M=50$, $DS=10$).

Non è stato rilevato nessun effetto significativo considerando il genere del soggetto. L'effetto delle variabili scolarità ed età è significativo solamente per il test CPT-IP (scolarità: $t(33)=-2,46$, $p=0,019$; età: $\chi^2(8)=15,8$, $p=0,046$), il quale evidenzia un aumento del punteggio all'aumentare dell'età e della scolarità.

Sono state svolte delle analisi di confronto tra i due gruppi di Padova, pazienti dell'ambulatorio e controlli, utilizzando il test statistico di Wilcoxon (i risultati in Tabella 5 e 6, in Figura 9 e 10).

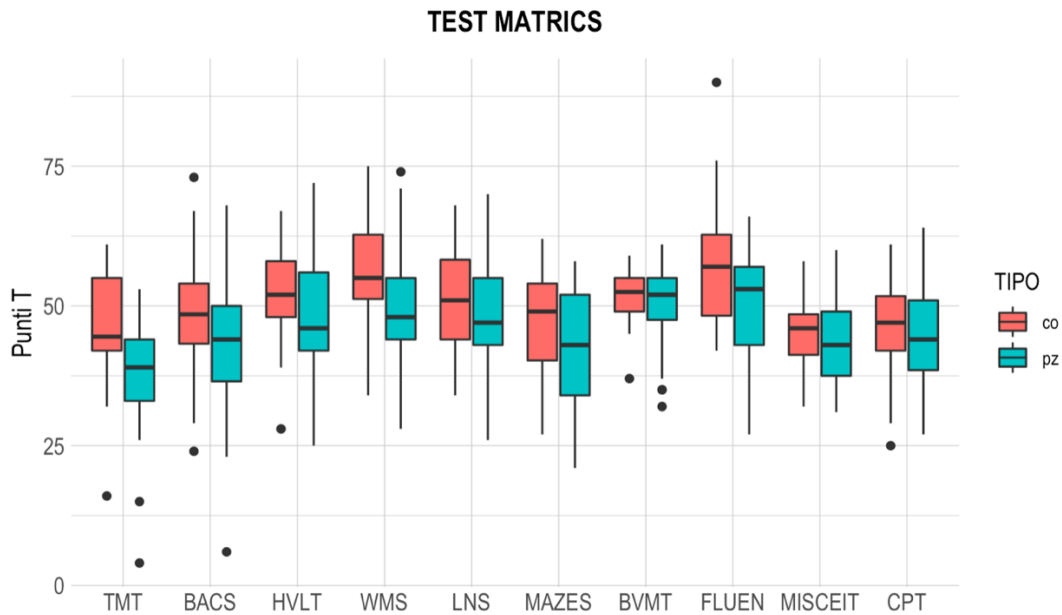


Figura 9. Raffigurazione attraverso boxplot dei punteggi, in punti T (asse y, $M=50$, $DS=10$), ottenuti dal campione ambulatoriale (“pz”) e di controllo (“co”) ai test della MATRICS (asse x).

Note: TMT, Trail Making Test – Part A; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – Symbol Coding; HVLT, Hopkins Verbal Learning Test – Revised; WMS, Wechsler Memory Scale – III terza versione; LNS, Letter Number Span; NAB, Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest; BVMT, Brief Visuospatial Memory Test – Revised; FLUEN, fluenza categoriale; MSCEIT, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; CPT, Continuous Performance Test - Identical Pairs.

Sono emerse differenze significative tra i due gruppi ai test TMT-A ($X^2=8,84$, $p=0,003$), WMS III-SS ($X^2=6,46$, $p=0,011$) e fluenza categoriale ($X^2=5,88$, $p=0,015$), con una performance migliore nel gruppo di controllo. Sono inoltre emerse differenze tendenti alla significatività nei test BACS-SC ($X^2=2,87$, $p=0,090$), HVLT-R ($X^2=2,75$, $p=0,097$) e NAB-Mazes ($X^2=3,47$, $p=0,063$), sempre a favore dei controlli.

Conseguentemente ai risultati ai singoli test MATRICS, i domini cognitivi che risultano significativamente differenti sono la velocità di elaborazione ($X^2=9,18$, $p=0,002$), la memoria di lavoro ($X^2=6,64$, $p=0,01$) ed il punteggio composito totale ($X^2=9,50$, $p=0,002$). Vi sono altre differenze, tendenti alla significatività, nei domini di ragionamento e problem solving ($X^2=3,47$, $p=0,063$) e apprendimento verbale ($X^2=2,75$, $p=0,097$).

Tabella 5. Analisi descrittive test MATRICS del gruppo ambulatoriale e del gruppo di controllo. Confronto tra i due gruppi effettuato con statistica non parametrica Wilcoxon test. Valori riportati in punti T.

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; X^2 , statistica test di Wilcoxon; *p*, livello significatività *p*-value. °*p* < 0,1; **p* < 0,05; ***p* < 0,01.

TEST MATRICS	Pazienti Ambulatorio (n=35)		Controlli (n=26)		X^2	<i>p</i>
	Media ± ds	Range (min - max)	Media ± ds	Range (min - max)		
TMT-A	38,1 ± 10,2	4 - 53	46,5 ± 10,7	16 - 61	8,84	0,003 **
BACS-SC	42,9 ± 12,5	6 - 68	48,3 ± 11,7	24 - 73	2,87	0,090 °
HVLT-R	48,4 ± 10,2	25 - 72	52,2 ± 9,1	28 - 67	2,75	0,097 °
WMS III-SS	50,2 ± 9,2	28 - 74	56,1 ± 10,0	34 - 75	6,46	0,011 *
LNS	47,6 ± 9,2	26 - 70	51,8 ± 9,5	34 - 68	2,18	0,140
NAB-Mazes	42,2 ± 10,9	21 - 58	47,7 ± 8,8	27 - 62	3,47	0,063 °
BVMT-R	50,4 ± 7,4	32 - 61	51,9 ± 5,1	37 - 59	0,23	0,635
Fluenza categoriale	49,6 ± 9,7	27 - 66	57,6 ± 11,1	42 - 90	5,88	0,015 *
MSCEIT	43,4 ± 7,5	31 - 60	44,9 ± 6,2	32 - 58	1,00	0,317
CPT-IP	44,4 ± 8,5	27 - 64	46,2 ± 8,6	25 - 61	1,05	0,307

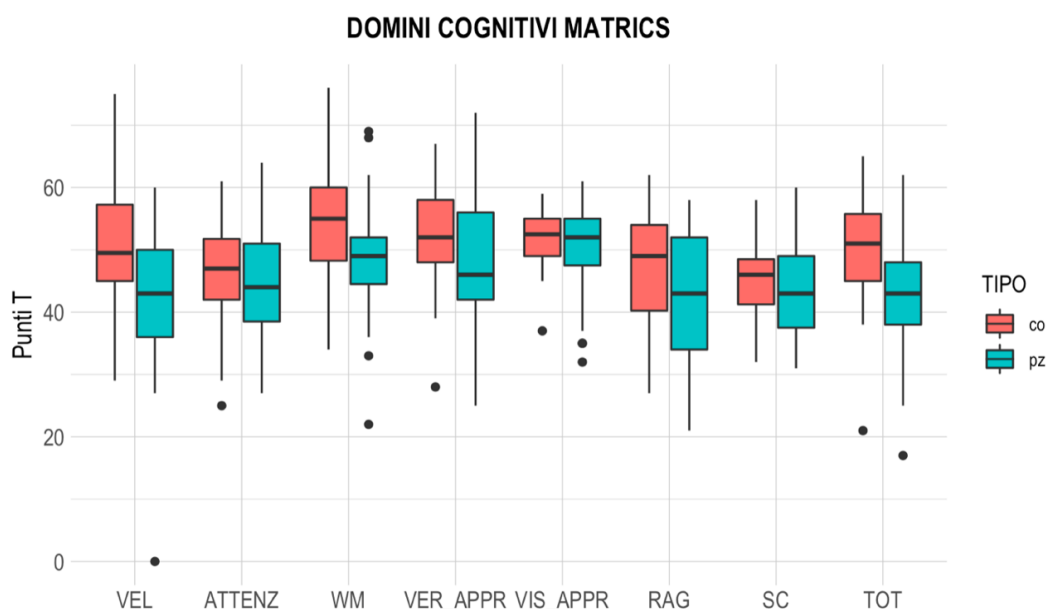


Figura 10. Rappresentazione attraverso boxplot dei punteggi, in punti T (asse y), $M=50$, $DS=10$, ottenuti dal campione ambulatoriale ("pz") e di controllo ("co") ai domini cognitivi valutati attraverso la MATRICS (asse x).

Note: *VEL*, velocità di elaborazione; *ATTENZ*, attenzione/vigilanza; *ML*, memoria di lavoro; *VER_APPR*, apprendimento verbale; *VIS_APPR*, apprendimento visivo; *RAG*, ragionamento e problem solving; *SC*, cognizione sociale; *TOT*, punteggio composto totale.

Tabella 6. Analisi descrittive domini cognitivi MATRICS del gruppo ambulatoriale e del gruppo di controllo. Confronto tra i due gruppi effettuato con statistica non parametrica Wilcoxon test. Valori riportati in punti T.

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *min*, minimo; *max*, massimo; X^2 , statistica test di Wilcoxon; *p*, livello significatività *p*-value. **p* < 0,05; ***p* < 0,01.

DOMINI COGNITIVI MATRICS	Pazienti Ambulatorio (n=35)		Controlli (n=26)		X^2	<i>p</i>
	Media ± ds	Range (min – max)	Media ± ds	Range (min - max)		
Velocità di elaborazione	41,5 ± 11,0	0 - 60	51,0 ± 10,6	29 - 75	9,18	0,003 **
Attenzione/ vigilanza	44,4 ± 8,5	27 - 64	46,2 ± 8,6	25 - 61	1,05	0,307
Memoria di lavoro	48,7 ± 8,9	22 - 69	54,8 ± 10,2	34 - 76	6,64	0,099 **
Apprendimento verbale	48,4 ± 10,2	25 - 72	52,2 ± 9,1	28 - 67	2,75	0,097 °
Apprendimento visivo	50,4 ± 7,4	32 - 61	51,9 ± 5,1	37 - 59	0,23	0,635
Ragionamento e problem solving	42,2 ± 10,9	21 - 58	47,7 ± 8,8	27 - 62	3,47	0,062 °
Cognizione sociale	43,5 ± 7,5	31 - 60	44,9 ± 6,2	32 - 58	0,99	0,320
Totale	42,7 ± 9,4	17 - 62	49,5 ± 8,9	21 - 65	9,50	0,002 **

Test degli Occhi – TdO

Le analisi descrittive relative al punteggio totale al TdO del gruppo ambulatoriale (26,1±3,32) e di controllo di Padova (25,9±3,05) sono schematizzate in Tabella 7. Non emergono differenze significative tra i due gruppi (test Chi quadrato, $X^2=0,066$, $p=0,798$). In appendice sono riportate le distribuzioni dei punteggi nei due campioni (vedi Appendice C).

Inoltre, in entrambi i campioni, non sono emerse differenze significative nei punteggi tra i due generi (Tabella 8), né è stato rilevato nessun effetto significativo per scolarità ed età del soggetto.

Tabella 7. Statistiche descrittive punteggio TdO del campione ambulatoriale e di controllo di Padova. Confronto tra i due gruppi mediante test statistiche del Chi quadrato (X^2).

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *min*, minimo; *max*, massimo; *p*, livello significatività *p*-value.

TdO	Pazienti Ambulatorio (n=35)		Controlli (n=26)		X^2	<i>p</i>
	Media ± ds	Range (min-max)	Media ± ds	Range (min-max)		
Punteggio TdO	26,1 ± 3,3	20 - 31	25,9 ± 3,1	20 - 31	0,07	0,798

Tabella 8. Suddivisione del campione ambulatoriale e di controllo in base al genere del soggetto. Confronto dei punteggi mediante statistica *t* di Student.

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *t*, statistica test *t* di Student; *gdl*, gradi di libertà; *p*, livello significatività *p*-value.

TdO	Pazienti Ambulatorio (n=35)		<i>t</i> (gdl)	<i>p</i>	Controlli (n=26)		<i>t</i> (gdl)	<i>p</i>
	Femmine (n=9) Media ± ds	Maschi (n=26) Media ± ds			Femmine (n=9) Media ± ds	Maschi (n=26) Media ± ds		
Punteggio TdO	27,6 ± 3,4	25,6 ± 3,2	1,52 (13,1)	0,153	26,6 ± 3,7	25,3 ± 2,1	1,15 (20,9)	0,262

Abbiamo comparato il punteggio totale al TdO, ottenuto dal campione dell'ambulatorio e di controlli di Padova, con quello di altri studi disponibili in letteratura, formati da soggetti con età e scolarità sovrapponibili, appartenenti alla popolazione normale. Possiamo notare in Tabella 9 come il gruppo ambulatoriale abbia ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto ai controlli dello studio di Baron-Cohen et al. (2001, $t(34)=-3,41$, $p=0,002$) e tendenti alla significatività in relazione a Olderbak et al. (2015, $t(34)=-1,99$, $p=0,055$). Emerge invece un pattern opposto, nel quale si evidenzia un punteggio maggiore per il gruppo ambulatoriale, rispetto allo studio di Vellante et al. (2012, $t(34)=2,29$, $p=0,028$) e di validazione di Serafin e Surian (2004, $t(34)=1,93$, $p=0,061$, tendente alla significatività). Sono stati effettuati gli stessi confronti anche rispetto al gruppo di controllo di Padova, il quale ha evidenziato le stesse relazioni del campione ambulatoriale.

Tabella 9. Confronti attraverso test T a campione singolo del punteggio TdO del gruppo ambulatoriale e di controllo di Padova con quelli di altri studi in letteratura.

Note: N, numerosità campione; F, genere femminile; M, genere maschile; ds, deviazione standard; gdl, gradi di libertà; t, statistica test t di Student; p, livello significatività p-value. °p-value < 0,1; *p-value < 0,05, **p-value < 0,01.

STUDIO	Campione N Genere: F%, M% Età: media ± ds Scolarità: media ± ds	Punteggio TdO Media ± ds	CONFRONTO			
			Pazienti Ambulatorio (n=35)		Controlli (n=26)	
			t (gdl=34)	p	t (gdl=25)	p
Vellante et al., 2012	200 54%, 46% 24,1 ± 2,8 13,0 ± 0,0	24,8 ± 4,2	2,29	0,028 *	1,94	0,064 °
Serafin & Surian, 2004	75 45%, 55% 26,7 ± 5,4 13,1 ± 3,1	25,0 ± 3,9	1,93	0,061 °	1,61	0,121
Olderbak et al., 2015	484 50%, 50% 33,4 ± 11,0 ns	27,2 ± 3,8	-1,99	0,055 °	-2,07	0,049 *
Baron-Cohen et al., 2001	103 48,5%, 51,5% 21 ± 0,8 13 ± 0,0	28,0 ± 3,5	-3,41	0,002 **	-3,41	0,002 **

È stata fatta un'analisi della percentuale di risposte corrette, suddividendo gli item sulla base della valenza emotiva espressa dalla regione oculare delle fotografie, rispettivamente in positiva (item 1, 6, 16, 20, 21, 25, 30 e 31), negativa (item 2, 5, 11, 14, 17, 22, 23, 26, 27, 34, 35 e 36) e neutra (item 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 18, 19, 24, 28, 29, 32 e 33). La percentuale di risposte corrette non differisce significativamente nelle tre tipologie di valenza, né nel gruppo ambulatoriale né in quello di controllo (Tabella 10). Lo stesso tipo di analisi è stata fatta suddividendo gli item in base al genere del soggetto nell'immagine (item maschili: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 23, 24, 26, 32, 33 e 36; item femminili: 3, 6, 9, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34 e 35), senza evidenziare però differenze significative tra le condizioni, né tra i controlli né tra i pazienti (Tabella 10).

È stata poi analizzata la percentuale di risposte corrette ad ogni singolo item nei due campioni di Padova, mettendo in evidenza gli item risposti correttamente dal 50% o meno del campione. Analisi più approfondite e dettagliate in Appendice C.

Tabella 10. Analisi descrittive punteggi TdO suddividendo gli item in base alla valenza ed in base al genere del soggetto in fotografia. Nel gruppo ambulatoriale ("Pazienti Ambulatorio") e nel gruppo di controllo ("Controlli").

Note: POS, positivo; NEG, negativo; NEU, neutro; ds, min, minimo; max, massimo; deviazione standard; X^2 , statistica test Chi quadrato, attraverso test di Kruskal; W, statistica test non-parametrica di Wilcoxon; t, statistica test t di Student; p, livello significatività p-value.

ITEM	Pazienti Ambulatorio (n=35)				Controlli (n=26)				
	Risposte corrette (ds %)	Range (min-max)%	Statistica test	p	Risposte corrette (ds %)	Range (min-max)%	Statistica test	p	
	POS	71%(12)	48 - 85			70%(15)	50 - 96		
VALENZA	NEG	73%(14)	40 - 85	$X^2=0,40$ (gdl=2)	0,820	75%(13)	54 - 88	$X^2=1,21$ (gdl=2)	0,546
	NEU	72%(20)	22 - 97			71%(18)	38 - 100		
GENERE	M	69%(18)	22 - 91	W=191	0,357	73%(16)	42 - 96	t=-0,30 (gdl=34)	0,764
	F	75%(15)	48 - 97			71%(16)	38 - 100		

Swedish Eating Assessment for Autism spectrum disorder – SWEAA

Nella Tabella 11 sono riportate le analisi descrittive delle sottoscale SWEAA prese in considerazione, utilizzando i dati di 32 pazienti.

E' stato rilevato un effetto dato dal genere del soggetto per le scale E ($t(30)=-3,49$, $p=0,002$) e L ($t(30)=-3,08$, $p=0,004$), rispettivamente i soggetti di genere femminile hanno ottenuto punteggi maggiori (E: femmine - $27,0 \pm 10,2$; maschi - $17,3 \pm 5,6$; L: femmine - $17,3 \pm 6,5$; maschi - $11,4 \pm 4,1$), indicativi di maggiore difficoltà nelle aree del contesto del pasto e del comportamento di selettività ed evitamento di determinati cibi. E' emersa inoltre un'associazione negativa tra scolarità e la scala L ($t(30)=2,18$, $p=0,037$). Non è emerso invece alcun effetto significativo considerando l'età del soggetto.

Tabella 11. Analisi descrittive sottoscale SWEAA. Confronto tra pazienti di genere femminile e maschile attraverso statistica test T di Student.

Note: n, numerosità; ds, deviazione standard; min, minimo; max, massimo; gdl, gradi di libertà; p, livello significatività p-value. *p < 0,05; **p < 0,01.

SOTTOSCALE SWEAA	Pazienti Ambulatorio (n=32)		Femmine (n=9)	Maschi (n=23)	t (gdl=30)	p
	Media ± ds	Range (min - max)	Media ± ds	Media ± ds		
L – Comportamento di evitamento	13,1 ± 5,5	3 - 23	17,3 ± 6,5	11,4 ± 4,1	-3,08	0,004 **
K – Caratteristiche dello spettro dell'autismo	14,3 ± 3,4	7 - 22	14,7 ± 1,8	14,2 ± 3,9	-0,33	0,743
F – Contesto sociale del pasto	25,4 ± 4,1	16 - 33	24,7 ± 4,7	25,7 ± 3,9	0,64	0,53
E – Contesto del pasto	20,0 ± 8,3	10 - 45	27,0 ± 10,2	17,3 ± 5,6	-3,49	0,002 **

Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States - CAARMS

Dell'intervista semistrutturata CAARMS sono state prese in considerazione le sottoscale relative ai sintomi positivi: pensiero insolito, idee non-bizzarre, anomalie percettive, eloquio disorganizzato, di cui le analisi descrittive in Tabella 12. È stato inoltre preso in esame l'indice di funzionamento SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale). Non sono emersi effetti significativi per genere, scolarità ed età dei soggetti.

Nel campione considerato il 54,3% (n=19) dei soggetti ha ottenuto una valutazione globale positiva alla CAARMS, di cui 37,5% 2A, 7,5% BLIPS, 7,5% UHR, 5,0% 2B e 2,5% SP. Ogni paziente può soddisfare contemporaneamente i criteri di appartenenza a più categorie caratterizzanti la positività alla CAARMS.

Il campione ha ottenuto un punteggio SOFAS medio di 49±11, misura considerata indicare un significativo deterioramento dello stato e/o funzionamento mentale (secondo i criteri di validazione, Yung et al., 2006).

Tabella 12. Analisi descrittive sottoscale relative a sintomatologia psicotica positiva e SOFAS.

Note: ds, deviazione standard; min, minimo; max, massimo.

	Pensiero insolito	Idee non bizzarre	Anomalie percettive	Eloquio disorganizzato	SOFAS
Media ± ds	2,2 ± 1,8	3,2 ± 1,5	2,0 ± 1,6	2,1 ± 1,3	49 ± 11
Range (min – max)	0 - 6	0 - 5	0 - 5	0 - 4	30 - 80

4.2 Analisi Esplorative

Considerando le diagnosi del campione di pazienti presi in considerazione, è stata effettuata una suddivisione in due categorie, in base alla tipologia di disturbo ed alla sua gravità. Sono stati utilizzati i dati di 34 pazienti, in quanto di uno non è disponibile la diagnosi.

La prima categoria è rappresentata dalle nevrosi (n=22), a cui appartengono disturbo depressivo (non grave), disturbi d'ansia (generalizzata, ansia sociale, di panico), disturbo dell'adattamento, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi alimentari (anoressia nervosa, disturbo evitante e restrittivo dell'alimentazione), disturbo da sintomi somatici, disturbo post-traumatico da stress e disturbo borderline di personalità.

La seconda categoria comprende le psicosi ed i disturbi del neurosviluppo (n=12), è formata da disturbo schizoide, disturbo depressivo grave e/o con caratteristiche psicotiche, disturbo dell'attenzione e dell'iperattività e disturbo dello Spettro dell'Autismo. È stato inoltre tenuto conto del numero di diagnosi, differenziando ulteriormente i pazienti in possesso di una diagnosi ("1 diagnosi") da quelli in possesso di due o più diagnosi (">1 diagnosi").

Il 38,2% del campione presenta due o più diagnosi. Non ci sono però differenze nel numero di diagnosi in base al risultato della CAARMS (test Chi quadrato $X^2(1)=0,27$, $p=0,60$). Considerando la suddivisione nevrosi/psicosi e neurosviluppo, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi né nel numero di diagnosi (test Chi quadrato $X^2(1)=1,09$, $p=0,30$), né nel risultato alla CAARMS, in termini di positività o negatività (test Chi quadrato $X^2(1)=0,76$, $p=0,38$). Risultati in Tabella 13.

È stato inoltre confrontato il punteggio ottenuto dai due gruppi alla RAADS-R, al TdO, ai test e domini cognitivi misurati attraverso la MATRICS (vedi appendice D). Emergono differenze significative tra i due gruppi solamente alla RAADS-R, nel punteggio totale

(test t di Student, $t(20)=-2,15$, $p=0,044$) e nella sottoscala relativa all'interazione sociale (test t di Student, $t(20)=-3,38$, $p=0,003$). I pazienti appartenenti al gruppo Nevrosi ottengono punteggi, nelle due variabili sopracitate, significativamente inferiori rispetto ai pazienti del gruppo Psicosi e Neurosviluppo, indicando la presenza di possibili maggiori difficoltà nell'area relazionale, emotiva ed intima, in quest'ultimo gruppo.

Tabella 13. Analisi descrittive del campione suddiviso in base alla tipologia di diagnosi (Nevrosi, Psicosi e Neurosviluppo). Confronto tra i due gruppi il numero di diagnosi ed il risultato della CAARMS.

Note: n, numerosità; F, genere femminile; M, genere maschile; POS, esito CAARMS positivo; NEG, esito CAARMS negativo.

TIPOLOGIA DIAGNOSI	Genere		Numero diagnosi		CAARMS	
	F% (n)	M% (n)	1 diagnosi% (n)	>1 diagnosi% (n)	POS% (n)	NEG% (n)
Nevrosi (n=22)	31,8% (7)	68,2% (15)	68,2% (15)	31,8% (7)	63,6% (14)	36,4% (8)
Psicosi e Neurosviluppo (n=12)	8,3% (1)	91,7% (11)	50% (6)	50%(6)	41,7% (5)	58,3% (7)

Al momento della valutazione il 62,9% del campione ambulatoriale stava seguendo una terapia farmacologica, di cui il 28,6% con un solo farmaco ed il 34,3% con più di un farmaco.

I trattamenti farmacologici comprendono per il 39,0% Antidepressivi (SSRI: Sertralina, Paroxetina, Fluoxamina; NaSSA: Mirtazapina; SNRI: Atomoxetina), per il 29,3% Antipsicotici Atipici (Olanzapina, Quetiapina, Risperidone, Brexiprazolo, Levopraid), per il 17,1% Stabilizzanti dell'umore (Litio: Carbolitium e Litio solfato; Antiepilettici: Depakin, Lamotrigina), per il 9,7% Integratori (Seripnol e Melatonina) e per il 4,9% Benzodiazepine (Alprazolam, Diazepam). I trattamenti farmacologici sopraelencati non sono mutualmente esclusivi.

4.3 Analisi di Confronto

In linea con gli obiettivi dello studio, è stato inizialmente suddiviso il campione considerando l'intervista semistrutturata CAARMS, in base alla positività o negatività del soggetto al test. Non sono emerse differenze significative in tutte le variabili e test considerati.

È stato successivamente valutato l'andamento del campione ai test, suddividendolo in base al punteggio ottenuto alla RAADS-R. Per differenziare e dividere il campione sono stati considerati due valori, come soglie, con cui confrontare il punteggio totale di ogni singolo paziente.

Considerando come cut-off il valore di 65 (valore compatibile con una diagnosi di disturbo dello spettro dell'autismo, Ritvo et al., 2011) si identificano due gruppi. Il primo gruppo formato dai soggetti con un punteggio totale minore di 65 ($n=9$, 22% femmine, età $20\pm 1,8$, scolarità $10\pm 2,6$), il secondo dai soggetti con punteggio maggiore o uguale a 65 ($n=26$, 27% femmine, età $21\pm 2,4$, scolarità $11,3\pm 2,4$).

È emersa una differenza significativa, tra i due gruppi, nel dominio cognitivo dell'apprendimento visivo (test t di Student, $t(31)=2,99$, $p=0,006$), in quanto la performance al test BVMT-R è migliore per coloro che presentano un punteggio totale alla RAADS-R inferiore a 65. Abbiamo inoltre riscontrato una differenza significativa nella sottoscala E – “contesto del pasto” del questionario SWEAA (Wilcoxon test, $W=45,5$, $p=0,029$) con un punteggio maggiore per il gruppo con RAADS-R superiore a 65, ed una differenza tendente alla significatività nella F – “contesto sociale del pasto” (test t di Student, $t(10)=1,83$, $p=0,097$) con l'andamento opposto, punteggio alla sottoscala maggiore per coloro con RAADS-R inferiore a 65. Risultati riportati in Tabella 14.

Il campione è stato poi suddiviso in due ulteriori gruppi, utilizzando il punteggio totale RAADS-R di 77 (mediana del campione ambulatoriale) come cut-off. Il primo formato dai soggetti con punteggio inferiore a 77 ($n=17$, 29% femmine, età $=19,8\pm 1,7$, scolarità $10,4\pm 2,6$), il secondo da pazienti con punteggio superiore o uguale a 77 ($n=18$, 22% femmine, età $=21,7\pm 2,4$, scolarità $11,6\pm 2,3$). I risultati ottenuti sono però in linea con quelli relativi alla precedente suddivisione, con cut-off 65. Si evidenzia una differenza significativa nel dominio di apprendimento visivo (test t di Student, $t(24)=2,36$, $p=0,027$), con performance migliore al test BVMT-R nei soggetti con punteggio RAADS-R inferiore a 77, nonché alle sottoscale E – “contesto del pasto” (Wilcoxon test, $W=75$, $p=0,049$) e F – “contesto sociale del pasto” (test t di Student, $t(29)=2,42$, $p=0,022$) del questionario SWEAA. Come riportato in Tabella 4.12.

Tabella 14. Variabili analizzate che differiscono significativamente nei gruppi, suddivisi in base al criterio sul punteggio totale RAADS-R, rispettivamente con cut-off 65 e 77. Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *t*, statistica test *t* di Student; *W*, statistica test Wilcoxon; *p*, livello significatività *p*-value. **p*-value<0,05, ***p*-value<0,01.

	Soglia punteggio RAADS-R 65				Soglia punteggio RAADS-R 77			
	<65 (n=9) Media±ds	>65 (n=26) Media±ds	Statistica test	<i>p</i>	<77 (n=17) Media±ds	>77 (n=18) Media±ds	Statistica test	<i>p</i>
BVMT-R	54,7 ± 3,4	48,9 ± 7,9	t=2,99 (gdl=31)	0,006 **	53,2 ± 4,0	47,8 ± 8,9	t=2,36 (gdl=24)	0,027 *
E	15,1 ± 6,3	21,6 ± 8,3	W=45,5	0,029 *	17,9 ± 9,6	21,8 ± 6,8	W=75,0	0,049 *
F	27,9 ± 4,6	24,6 ± 3,6	t=1,83 (gdl=10)	0,097	27,1 ± 3,8	23,9 ± 3,8	t=2,42 (gdl=29)	0,022 *

È stata effettuata un'ulteriore divisione del campione considerando i punteggi alle sottoscale della RAADS-R “pragmatica” e “senso motorio”, in quanto maggiormente caratterizzanti il disturbo dello spettro dell'autismo. I soggetti sono stati divisi in tre gruppi considerando i cut-off specificati nell'articolo di validazione dello strumento (Ritvo et al., 2011), ossia un punteggio di 4 per “pragmatica” e 16 per “senso motorio”. La suddivisione in gruppi e le specifiche per genere, età e scolarità sono riportate in Tabella 15. Il numero totale di soggetti preso in considerazione è 34, poiché di un paziente non sono disponibili i punteggi delle sottoscale RAADS-R.

L'unica differenza significativa emerge nella sottoscala F – “contesto sociale del pasto” del questionario SWEAA (test ANOVA, $F=7,85$, $p=0,002$), nella quale i soggetti a basso rischio ASD ottengono, contro le aspettative, un punteggio significativamente maggiore rispetto ai soggetti con Medio Rischio ASD (test Tukey HSD, $F=-4,52$, $p=0,027$) ed ai soggetti ad Alto Rischio ASD (test Tukey HSD, $F=-7,17$, $p=0,0527$). Punteggi maggiori alla scala F sono indicativi di maggiori difficoltà nelle componenti di interazione e socialità durante il pasto.

Applicando il metodo del *clustering* gerarchico (metodo della minima varianza di Ward) alle sottoscale della RAADS-R, per valutare i possibili raggruppamenti per similarità tra le quattro aree, si sono evidenziati due cluster principali. Il primo formato da “interazione sociale” e “pragmatica”, il secondo da “interesse circoscritto” e “senso motorio”.

Abbiamo deciso di suddividere il campione considerando il secondo cluster, ritenuto maggiormente distintivo della sintomatologia dello spettro dell'autismo rispetto al primo, secondo i cut-off specificati nell'articolo di validazione (Ritvo et al., 2011). Si ottengono tre gruppi, di cui le specifiche in Tabella 16.

Tabella 15. Suddivisione del campione in base ai punteggi delle sottoscale “pragmatica” (cut-off di 4) e “senso motorio” (cut-off di 16).

Note: N, numerosità; F, genere femminile; M, genere maschile; ASD, Autism Syndrome Disorder.

GRUPPO	Criterio	N (%)	F % M %	Età Media ± ds	Scolarità Media ± ds
Gr 1 - Basso Rischio ASD	“pragmatica”<4 “senso motorio”<16	6 (18%)	17% 83%	20,7 ± 1,0	11,3 ± 2,6
Gr 2 - Medio Rischio ASD	“pragmatica”<4 “senso motorio”>16 “pragmatica”>4 “senso motorio”<16	19 (56%)	21% 79%	20,9 ± 2,4	10,6 ± 2,5
Gr 3 - Alto Rischio ASD	“pragmatica”>4 “senso motorio”>16	9 (26%)	44% 56%	20,4 ± 2,8	11,3 ± 2,5

Tabella 16. Suddivisione del campione in base ai punteggi delle sottoscale “interesse circoscritto” (cut-off di 15) e “senso motorio” (cut-off di 16).

Note: “int. Circoscritto”, sottoscala RAADS-R “interesse circoscritto”; N, numerosità; F, genere femminile; M, genere maschile; ds, deviazione standard.

Gruppo	Criterio	N (%)	F % M %	Età Media ± ds	Scolarità Media ± ds
Gr 1 - Basso Rischio ASD	“int. circoscritto”<15 “senso motorio”<16	6 (18%)	17% 83%	20,3 ± 0,82	11,3 ± 2,6
Gr 2 - Medio Rischio ASD	“int. circoscritto”<15 “senso motorio”>16 “int. circoscritto”>15 “senso motorio”<16	12 (35%)	25% 75%	20,8 ± 2,4	10,9 ± 2,6
Gr 3 - Alto Rischio ASD	“int. circoscritto”>15 “senso motorio”>16	16 (47%)	31% 69%	20,8 ± 2,7	10,8 ± 2,6

Tra i tre gruppi emerge una differenza significativa nel test di fluenza della MATRICS (test ANOVA, $F=3,95$, $p=0,030$), nel quale i soggetti a Medio Rischio ASD ottengono un punteggio significativamente maggiore rispetto ai soggetti con Alto Rischio ASD (test Tukey HSD, $F= -16,96$, $p= 0,049$). Punteggi più elevati al test fluenza indicano una prestazione migliore ed un conseguente punteggio più alto nel dominio cognitivo di velocità di elaborazione.

5. Discussione

Il progetto di ricerca aveva l'obiettivo principale di indagare i tratti distintivi e caratterizzanti i pazienti ARMS, rispetto ai pazienti non-ARMS ed ai controlli. L'assessment scelto mirava ad ottenere un quadro del funzionamento e delle abilità del soggetto quanto più completo possibile, indagando vari ambiti: funzionamento cognitivo, cognizione sociale e tratti suggestivi dello spettro dell'autismo. L'appartenenza o meno alla condizione ARMS è stata stabilita in base all'esito di positività alla CAARMS, considerando la sottoscala sintomi psicotici positivi, formata dai primi 4 item (Fusar-Poli et al., 2013). Dalle analisi effettuate nel campione di Padova non sono emerse differenze tra i due gruppi di pazienti, suddivisi in base all'esito positivo/negativo della CAARMS e, quindi, alla presenza della condizione di rischio, in nessuna delle variabili indagate. A differenza di quanto sostenuto dalla letteratura (Fusar-Poli et al., 2012, Fusar-Poli et al., 2015, Giuliano et al., 2012, Kelleher et al., 2012).

Emerge, però, una differenza generale dei pazienti dell'ambulatorio (CAARMS positivi e CAARMS negativi) rispetto ai controlli, i quali hanno ottenuto performance e punteggi migliori ai test cognitivi e nelle altre facoltà indagate.

Il campione ambulatoriale ha ottenuto un punteggio SOFAS medio di 49 ± 11 . Tale valore è considerato indicativo di un significativo deterioramento dello stato mentale e del funzionamento generale (secondo i criteri di validazione, Yung et al., 2006). Indipendentemente, quindi, dai punteggi ottenuti nelle sottoscale relative alla sintomatologia positiva e dalla negatività/positività globale alla CAARMS, possiamo evidenziare come, nei soggetti richiedenti aiuto all'ambulatorio per la Prevenzione della Malattia Mentale, vi sia un comune abbassamento generale del funzionamento sociale ed occupazionale. Il 50% del campione ottiene un punteggio SOFAS compreso tra 40 e 55, corrispondenti rispettivamente a "menomazioni importanti in molte aree quali il lavoro, la scuola o le relazioni familiari" (ad es. evita gli amici, trascura la famiglia ed è incapace di lavorare; il bambino picchia frequentemente i bambini più piccoli, è provocatorio in casa e non rende a scuola) e "moderate difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico" (ad es. pochi amici, conflitti con i pari e/o compagni di lavoro), vedi Appendice B. Questi risultati sono coerenti con quanto riportato in letteratura (Fusar-Poli et al., 2014, Fusar-Poli et al., 2015), in quanto il funzionamento di soggetti ARMS risulta essere significativamente peggiore rispetto a quello dei controlli sani, ma non di molto migliore di quello dei pazienti con psicosi conclamata. L'elevato tasso di comorbidità con i disturbi della sfera affettiva, nei soggetti a rischio di esordio

psicotico, potrebbe in parte spiegare il forte calo di funzionamento caratterizzante tale condizione (Rutigliano et al., 2016).

Anche il numero di diagnosi non differisce significativamente tra i pazienti CAARMS negativi e positivi. Considerando i CAARMS positivi, nel campione ambulatoriale di Padova il 44,4% dei pazienti possiede due o più diagnosi, contro il 56,8% riportato da Rutigliano e colleghi (2016).

Nella prestazione alla batteria neuropsicologica MATRICS del campione ambulatoriale si evidenzia un effetto dovuto alla scolarità ed all'età nel test CPT-IP, seguendo una relazione positiva. L'effetto dato dalla scolarità è coerente con quanto riportato in letteratura (Rapisarda et al., 2014). L'associazione con l'età risulta essere più ambigua, in quanto in letteratura non sono presenti studi che analizzano specificatamente tale effetto in un range ristretto e confrontabile con quello del campione ambulatoriale (17-26 anni).

La performance media dei pazienti dell'Ambulatorio non risulta deficitaria in alcun test o dominio cognitivo indagato dalla batteria neuropsicologica MATRICS (si considera deficitario un punteggio in punti T inferiore a 30, ossia 2 *DS* sotto la media). Dalle tabelle 5 e 6 si può notare, però, come in tutte le variabili afferenti alla MATRICS (test e domini cognitivi) il punteggio sia inferiore rispetto alla media ($M=50$, $DS=10$) e rispetto al gruppo di controllo del presente studio. In particolare, sono emerse differenze significative nei domini cognitivi relativi a velocità di elaborazione e memoria di lavoro, differenze tendenti alla significatività nei domini di ragionamento e problem solving e apprendimento verbale. Questi risultati sono in linea con la letteratura (Eisenacher et al., 2018, Fusar-Poli et al., 2012, Giuliano et al., 2012, Kelleher et al., 2012), dalla quale emergono deficitarie le medesime abilità cognitive nei gruppi di soggetti ARMS rispetto ai controlli. Specificatamente alla memoria di lavoro, in letteratura risulta essere maggiormente deficitaria la componente visuo-spaziale, valutata nella MATRICS attraverso il test WMS-SS-III. Analizzando la performance ai singoli test del nostro campione, emerge effettivamente una performance significativamente deficitaria al test in questione rispetto al gruppo di controllo di Padova, ma non si evidenziano differenze significative al test LNS, indicatore di memoria di lavoro verbale.

Nei pazienti di Padova le alterazioni cognitive non sembrano, però, essere dipendenti dalla presenza di uno Stato Mentale a Rischio per psicosi (CAARMS positiva), ma dalla presenza di un comportamento volto alla ricerca di aiuto (*help-seekers*), di una diminuzione del funzionamento e di sintomi fisici e psichici aspecifici. Coerentemente con l'approccio CHARMS, i segnali ed i sintomi sottosoglia di malessere e calo del

funzionamento comportano, di per sé, una condizione di rischio aspecifico, potenzialmente in evoluzione in molteplici disturbi e condizioni, non necessariamente afferenti alla sfera psicotica (Hartmann et al., 2017, Fusar-Poli et al., 2015).

La letteratura (Carrión et al., 2015, Fusar-Poli et al., 2012, Giuliano et al., 2012) ha inoltre evidenziato, all'interno della popolazione ARMS, una peggiore prestazione ai test cognitivi soprattutto nei soggetti che svilupperanno una psicosi conclamata nell'arco di 18-24 mesi, rispetto a quelli che non la svilupperanno. Le abilità cognitive possono essere quindi considerate, assieme a determinate caratteristiche cliniche, dei possibili predittori della transizione in psicosi (Metzler et al., 2016). I domini cognitivi risultati significativamente differenti sono la velocità di elaborazione, la memoria di lavoro, la fluenza verbale e la componente relativa all'apprendimento, verbale e visivo.

Anche il funzionamento dei soggetti ARMS è riportato essere peggiore in coloro che svilupperanno una psicosi, rispetto a chi manterrà una condizione di rischio ed a chi evolverà in altre condizioni psichiatriche (Fusar-Poli et al., 2015). Da questi studi emerge come le abilità cognitive ed il funzionamento possano risultare alterati già precedentemente all'esordio conclamato di malattia mentale, riuscendo potenzialmente a differenziare, in base all'intensità dell'alterazione, individui che effettueranno la transizione da coloro che manterranno una condizione di stato mentale a rischio. Sarebbe dunque interessante monitorare i pazienti dell'ambulatorio di Padova, in un arco temporale di 18-24 mesi, per valutare l'evoluzione del rischio e l'eventuale sviluppo di una psicosi conclamata, tenendo conto delle differenze individuali osservate nella valutazione iniziale.

Non essendo emersi risultati significativi considerando la CAARMS, sono stati fatti dei tentativi di differenziare il gruppo ambulatoriale in base ai punteggi alla RAADS-R. Al presente strumento, i pazienti del campione di Padova, hanno ottenuto un punteggio medio superiore ai cut-off in tutte le variabili indagate (totale, interazione sociale, interessi circoscritti, pragmatica e sensorimotorio). Più del 50% del campione (Tabella 4) ha dunque avuto un punteggio che comporterebbe la compatibilità con una diagnosi ASD, secondo lo studio di validazione di Ritvo et al. (2011). Solamente 4 pazienti (12,5%), però, hanno ricevuto effettivamente una diagnosi di "Disturbo dello Spettro dell'Autismo".

Anche confrontando il punteggio ottenuto dai pazienti con quello del gruppo di controllo (formato da soggetti della popolazione generale e con altre diagnosi del DSM-IV) e sperimentale (formato da soggetti ASD ed Asperger) dello studio di validazione (Ritvo et al., 2011), il gruppo di Padova ottiene un punteggio significativamente differente da

entrambi (Figura 8), con un risultato intermedio rispetto a controlli ed ASD in tutte le scale. Questa significatività è in contrasto con quanto riportato nello studio di validazione stesso, nel quale i soggetti con diagnosi psichiatrica differente da ASD ed Asperger, hanno ottenuto punteggi non significativamente diversi da quelli della popolazione generale (Tabella 2). Una possibile ipotesi, che necessita di ulteriori approfondimenti e studi mirati, potrebbe essere la presenza di alterazioni e difficoltà nelle medesime aree, riguardanti la cognizione sociale (Fusar-Poli et al., 2012), le interazioni, la comunicazione, gli interessi e la percezione del corpo, tra soggetti con sindrome dello Spettro dell'Autismo e soggetti con un calo del funzionamento che si rivolgono all'Ambulatorio (Carey et al., 2021).

Per suddividere il gruppo ambulatoriale, è stato dapprima considerato il punteggio totale alla RAADS-R, utilizzando come soglia i valori di 65 (cut-off stabilito in validazione, Ritvo et al., 2011) e 77 (mediana del campione ambulatoriale). In entrambi i casi, sono emerse differenze significative nel dominio cognitivo di apprendimento visivo (valutato attraverso il test MATRICS BVMT-R) ed in due sottoscale del questionario alimentare SWEAA, relative alle abitudini riguardanti il momento del pasto, quali il luogo in cui mangiare o la disposizione delle posate, ed alle difficoltà nell'adattare il proprio comportamento alle altre persone presenti durante il pasto (Tabella 14). Pazienti con punteggi RAADS-R maggiori, hanno ottenuto punteggi indicativi di maggiori difficoltà negli aspetti e nelle abilità sopra descritti.

È stato poi utilizzato il punteggio alle sottoscale considerando, in una prima analisi, pragmatica e sensomotorio, e, successivamente, interesse circoscritto e sensomotorio. È stato così possibile suddividere il campione in tre gruppi (Tabella 15 e 16): ad "alto rischio ASD" se il punteggio era superiore al cut-off in entrambe le scale considerate; a "medio rischio ASD" se solo in una delle due sottoscale considerate il punteggio eccedeva il cut-off; a "basso rischio ASD" se in nessuna delle due sottoscale superava il valore soglia stabilito. In nessuna delle due suddivisioni sono emersi risultati rilevanti.

Un ulteriore test utilizzato nel protocollo di studio è stato il TdO, con l'obiettivo di valutare le abilità di percezione ed interpretazione di stati emotivi complessi. In letteratura vi sono opinioni contrastanti riguardo alle effettive abilità valutate dal TdO, alle sue capacità discriminative tra soggetti con autismo e controlli, agli effetti dovuti a genere, età e scolarità del campione sul punteggio ed all'influenza della valenza degli item sulla percentuale di risposte corrette.

Il TdO viene generalmente considerato uno strumento in grado di valutare l'attribuzione di stati mentali complessi, la capacità di percepire emozioni e la teoria della mente (ToM).

L'associazione con quest'ultima facoltà risulta essere in realtà controversa, mostrando risultati contrastanti a seconda dei test utilizzati e del campione scelto. Ahmed e Stephen, in uno studio del 2011, non hanno evidenziato correlazione tra TdO ed altri due strumenti che valutano la ToM (*Strange Stories* e *Faux Pas test*). In uno studio di Oakley e colleghi (2016) è stata invece confrontata la performance al TdO tra ASD e controlli, controllando per la presenza di alessitimia (difficoltà nel riconoscimento e comunicazione di stati emotivi), in quanto spesso presente in comorbidità con ASD. I risultati mostrano come le persone con alessitimia (sia controlli che ASD) ottengano un punteggio al TdO significativamente inferiore rispetto ai non-alessitimici. Il test sembrerebbe dunque misurare la capacità di riconoscimento emotivo più che della comprensione dello stato mentale altrui. Di contro, Vellante e colleghi (2012) non hanno evidenziato correlazioni tra il TdO ed il Toronto *Alexithymia Scale*.

L'associazione, invece, tra TdO e capacità di percepire emozioni sembra essere maggiormente condivisa dalla letteratura (Henry et al., 2009; Petroni et al., 2011; Megías-Robles et al., 2020). In uno studio di Mégias-Robles e colleghi (2020) è stata valutata la relazione tra TdO ed intelligenza emotiva, misurata attraverso il test MSCEIT, evidenziando un'associazione con le capacità di percezione, gestione e comprensione emotiva (quest'ultima in misura maggiore nel caso di item complessi) e sostenendo la capacità del Test degli Occhi di valutare le abilità emotive del soggetto.

Anche nello studio di Padova è emersa una correlazione positiva significativa ($r=0,37$, $p=0,028$) tra il punteggio al TdO ed al MSCEIT (sezione gestione delle emozioni, parte della batteria neuropsicologica MATRICS). Applicando il metodo del *clustering* gerarchico, i due test sono stati raggruppati nello stesso gruppo (Figura G, H e N, Appendice E e G), mantenendo tale associazione anche nell'analisi delle componenti principali (PCA) e nell'analisi fattoriale esplorativa (EFA). Le due variabili vengono infatti raggruppate rispettivamente nella stessa componente principale e nello stesso fattore (vedi Appendice E e G) assieme ai test LNS e CPT-IP, relativi alla memoria di lavoro, componente verbale, e all'attenzione/vigilanza.

L'associazione tra il TdO ed il MSCEIT, sezione gestione delle emozioni, non è invece risultata significativa nel gruppo di controllo del presente studio ($r=0,22$, $p=0,274$). Le due variabili sono state però raggruppate nella stessa componente principale e fattore nella PCA ed EFA effettuate sui dati dei controlli (vedi Appendice E).

Altri studi hanno valutato le potenziali correlazioni tra la performance al TdO ed alcune misure suggestive di abilità sociali ed empatiche, volte a stimare l'eventuale presenza di caratteristiche compatibili con ASD. In uno studio del 2001 di revisione e validazione del test, Baron-Cohen e colleghi hanno evidenziato una correlazione negativa significativa

tra il punteggio al TdO ed il Quoziente di Autismo (QA), sottolineando la capacità dello strumento di differenziare soggetti con autismo da soggetti di controllo. In una metanalisi del 2019 di Peñuelas-Calvo e colleghi, è emerso come le differenze nella performance tra i controlli ed i soggetti ASD siano mediate dal quoziente intellettivo (QI) e dal livello di funzionamento di questi ultimi, evidenziando come nel gruppo ASD vi fosse l'utilizzo di componenti intellettive diverse.

Nel campione ambulatoriale di Padova non sono emerse differenze nel punteggio al TdO tra i pazienti con un'effettiva diagnosi di autismo (n=4) e gli altri soggetti. In ogni caso, i pazienti ASD sono troppo pochi per poter indagare, in modo valido, la differenza del loro punteggio rispetto al resto del campione.

I punteggi ottenuti dal campione ambulatoriale al TdO risultano significativamente inferiori a quelli dello studio Baron-Cohen et al. (2001) e significativamente superiori rispetto allo studio di Vellante et al. (2012). In entrambi gli studi il campione apparteneva alla popolazione generale. Confrontando però la prestazione TdO con il gruppo di controllo di Padova, non emergono differenze significative. Anche il gruppo di controllo di Padova presenta relazioni simili a quello ambulatoriale, differendo significativamente in difetto dallo studio di Baron-Cohen et al. (2001) e Olderback et al. (2015). Probabilmente le differenze nella metodologia di somministrazione utilizzate nello studio di Padova (versione computerizzata) rispetto a quelle della letteratura (versione cartacea) hanno comportato un *bias* nei punteggi.

Nel presente studio non sono emerse differenze significative tra i due generi nel punteggio al TdO, né nei pazienti dell'ambulatorio, né nei controlli (Tabella 8). In letteratura i risultati a riguardo sono in contrasto, in quanto in alcuni emergono differenze significative (Vellante et al., 2012; Baron-Cohen et al., 2001) che in altri non vengono individuate (Surian & Serafin, 2004; Ahmed & Stephen, 2011; Preti et al., 2017). Anche analizzando la percentuale di risposte corrette agli item in base alla valenza (positiva, negativa, neutra) non sono emerse differenze significative, al pari di altri studi in letteratura (Vellante et al., 2012). In uno studio di Hudson e colleghi (2020) è stata criticata e messa in discussione la modalità di assegnazione della valenza degli item, in quanto sempre determinata da una scelta categoriale positivo/negativo/neutro. Viene proposto, in alternativa, un approccio che definisca la valenza come una variabile continua e dimensionale. Così facendo viene portata alla luce una relazione ad U tra performance al TdO e valenza degli item, per la quale più è estrema la valenza (sia positiva che negativa), migliore risulta essere la prestazione. Anche in uno studio di

Nahal e colleghi (2021) è emersa, nei soggetti di genere femminile, una prestazione migliore negli item con valenza emotiva rispetto a quelli neutri.

In future ricerche che intendano includere il TdO nel protocollo di studi potrebbe essere interessante considerare, oltre al punteggio totale, anche il tempo di risposta dei soggetti, sia medio totale che ai singoli item. Indagando nuovamente il possibile effetto del genere e della valenza sul tempo di risposta.

Sono state infine effettuate PCA ed EFA utilizzando le variabili dei test RAADS-R, MATRICS e TdO per il campione ambulatoriale. Le componenti e fattori individuati risultano coerenti tra le due analisi e spiegano, nel complesso, circa il 50% della varianza totale (vedi Appendice E). Il primo è formato da variabili appartenenti alla MATRICS, relative alle abilità cognitive di velocità di elaborazione, ragionamento e problem solving, memoria di lavoro (componente visuo-spaziale), apprendimento verbale e visivo. Il secondo è composto dalle variabili afferenti alla RAADS-R, comprendendo varie facoltà caratteristiche dei tratti ASD. La terza componente è invece composta da variabili appartenenti a strumenti testistici diversi, associando abilità afferenti alla cognizione emotiva e sociale (TdO e MSCEIT) ad attenzione/vigilanza (test CPT-IP della MATRICS) e memoria di lavoro, componente verbale (test LNS della MATRICS). Altri studi in letteratura hanno indagato l'associazione tra la performance al test degli occhi e le funzioni esecutive, individuando relazioni significative con le abilità di memoria di lavoro (Eddy & Hansen, 2020), inibizione ed attenzione, soprattutto per le componenti di *switching* ed attenzione locale ai dettagli (Malalei et al., 2020, Nahal et al., 2021). Questi studi hanno utilizzato però campioni di soggetti molto specifici e non completamente confrontabili con quello del presente studio, per età e condizione clinica.

Sono state effettuate PCA ed EFA anche ai dati del gruppo di controllo, utilizzando le variabili di MATRICS e TdO (vedi Appendice G). Da queste emergono due componenti e fattori principali. Il primo formato dai test MATRICS che valutano i domini cognitivi di memoria di lavoro, ragionamento e problem solving, apprendimento visivo e verbale, attenzione e vigilanza. Il secondo comprendente il TdO ed i domini cognitivi di velocità di elaborazione (test TMT-A e fluenza categoriale) e di cognizione sociale (test MSCEIT, sezione gestione emozioni).

Vengono dunque associate competenze cognitive differenti, nel gruppo di controllo e nel gruppo ambulatoriale, alla capacità di cognizione sociale e percezione di emozioni.

6. Conclusioni

Analizzando le differenze tra i pazienti ARMS (CAARMS positiva) e non-ARMS (CAARMS negativa) nel campione ambulatoriale di Padova, non sono emerse differenze significative, al contrario di quanto sostenuto dalla letteratura. Sono state provate numerose suddivisioni alternative del campione sulla base del punteggio totale ed alle sottoscale della RAADS-R, ma nessuna ha portato le differenze aspettate e riportate da altri autori. Il campione ambulatoriale ha mostrato dunque omogeneità negli esiti della valutazione, come se appartenesse ad una stessa popolazione, formata da coloro che presentano sintomi sottosoglia e aspecifici, un calo del funzionamento ed un comportamento volto alla ricerca di aiuto e supporto. Nonostante la similarità nei punteggi in valutazione, però, le diagnosi di uscita del campione risultano essere molto varie, comprendendo disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbi correlati a eventi traumatici e stressanti, disturbi da sintomi somatici, disturbi alimentari, disturbi di personalità e disturbi del neurosviluppo. A sostegno della pluripotenzialità degli esiti e dell'approccio trans-diagnostico, sottesi dal modello CHARMS. Infatti, solo una minima percentuale di soggetti ha ottenuto diagnosi di disturbi correlati alla sfera psicotica (11,4%, di cui disturbo depressivo con caratteristiche psicotiche e disturbo schizoide di personalità).

Si è però delineata una significativa differenza, nella maggior parte degli aspetti indagati, dei pazienti rispetto al gruppo di controllo. Il gruppo ambulatoriale, nel suo complesso, ha ottenuto infatti una peggiore prestazione cognitiva, soprattutto nei domini di velocità di elaborazione e memoria di lavoro (componente visuo-spaziale), riconosciuti in letteratura per essere deficitari nei soggetti a rischio (Fusar-Poli et al., 2012, Giuliano et al., 2012, Kelleher et al., 2012). Ha inoltre mostrato una maggiore presenza di tratti ASD, valutati attraverso RAADS-R, rispetto ai controlli (coerentemente con Carey e colleghi, 2021). Però una minore incidenza degli stessi rispetto ad un campione ASD (Ritvo et al., 2011).

Data l'elevata eterogeneità delle caratteristiche cliniche del campione e la mole di variabili indagate sarebbe opportuno, come prospettiva futura, aumentare la numerosità del campione, al fine di ottenere informazioni più specifiche sulle differenze delle singole categorie di rischio evidenziate, successivamente generalizzabili ad altri soggetti che ne rispettino i criteri di inclusione.

Sarebbe inoltre necessario monitorare il decorso della condizione clinica dei pazienti, nell'arco di 18-24 mesi. Questo al fine di poter rileggere e analizzare i dati attuali in base

al tasso di transizione ed all'evoluzione delle caratteristiche cliniche del disturbo, indagando l'eventuale presenza di segni cognitivi/sociali/comunicativi distintivi e predittivi nella prima valutazione.

Prospettive future dovrebbero per giunta tenere in considerazione la terapia farmacologica assunta dal paziente durante il periodo della valutazione, in quanto potrebbe esserci un'influenza della stessa in determinate abilità cognitive e sociali (Kelleher et al., 2012).

7. Bibliografía

Ahmed, F.S., Stephen Miller, L. (2011). *Executive Function Mechanisms of Theory of Mind. J Autism Dev Disord, 41: 667–678.*

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001). *The «reading the mind in the eyes» Test revised version: A study with normal adults and adults with Asperger Syndrome or high-functioning autism. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42, 241-251.*

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E. (2001). *The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. Journal of Autism and Developmental Disorders, 31, 5-17.*

Bellack, A., S., Sayers, M., Mueser, K., Bennett, M. (1994). *Evaluation of social problem solving in schizophrenia. J Abnorm Psychol, 103:371–378.*

Bowie, C., R., Reichenberg, A., Patterson, T., L., Heaton, R., K., Harvey, P., D. (2006). *Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. Am J Psychiatr, 163:418–425.*

Carey, E., Gillan, D., Burke, T., Burns, A., Murphy, T. M., Kelleher, I., Cannon, M. (2021). *Social cognition and self-reported ASD traits in young adults who have reported psychotic experiences: A population-based longitudinal study. Schizophrenia Research, 237, 54-61.*

Carrión, R.E., McLaughlin, D., Auther, A.M., Olsen, R., Correll, C.U., Cornblatt, B. A. (2015). *The impact of psychosis on the course of cognition: a prospective, nested case-control study in individuals at clinical high-risk for psychosis. Psychol. Med., 45 (15): 3341-3354.*

Corcoran, C. M., First, M. B., Cornblatt, B. (2010). *The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the dsm-v: a risk benefit analysis. Schizophr Res; 120:16-22.*

Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J. K., Wolf, O. T., Convit, A. (2006). Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36: 623–636.

Eddy, C. M., Hansen, P. C. (2020) Predictors of performance on the Reading the Mind in the Eyes Test. *PLoS ONE* 15(7): e0235529.

Eisenacher, S., Rausch, F., Ainsler, F., Englisch, S., Becker, A., Mier, D., Fenske, S., Meyer-Lindenberg, A., Kirsch, P., Zink, M. (2018). Early cognitive basic symptoms are accompanied by neurocognitive impairment in patients with an 'at-risk mental state' for psychosis. *Early intervention in Psychiatry*, 12(4), 586-595.

Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69, 220– 229.

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., Stieglitz, R., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 69(6): 562-571.

Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., Klosterkötter, J., McGuire, P., Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*; 70:107-20.

Fusar-Poli, P., Byrne, M., Badger, S., Valmaggia, L., & McGuire, P. (2013). Outreach and support in South London (OASIS), 2001–2011: Ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *European Psychiatry*, 28(5), 315-326.

Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A. R., McGuire, P. K. (2014). Comorbid Depressive and Anxiety Disorders in 509 Individuals With an At-Risk Mental

State: Impact on Psychopathology and Transition to Psychosis. Schizophrenia Bulletin, 40 (1), 120–131.

Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., Politi, P., Ruhrmann, S., McGuire, P. (2015). *Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis*. Br J Psychiatry; 201(3), 198-206.

Fusar-Poli, P., Spencer, T., De Micheli, A., Curzi, V., Nandha, S., McGuire, P. (2020). *Outreach and support in South-London (OASIS) 2001-2020: Twenty years of early detection, prognosis and preventive care for young people at risk for psychosis*. European Neuropsychopharmacology, 39: 111-122.

Giuliano, A. J., Li, H., Mesholam-Gately, R. I., Sorenson, S. M., Woodberry, K. A., Seidman, L. J. (2012). *Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review*. Curr Pharm Des; 18(4): 399-415.

Goldman, H. H., Skodol, A. E., Lave, T. R. (1992). *Revising Axis V for DSM-IV: A Review of Measures of Social Functioning*. Am J Psychiatry, 149:9.

Green, M. F., Horan, W. P. (2010). *Social cognition in schizophrenia*. Curr. Dir. Psychol. Sci., 19 (4), 243-248.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton W. S., Frese, F., Goldberg, T., E., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D., R., Zalcmán, S., Marder, S. R. (2004). *Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria*. Biol Psychiatry, 56:301–307.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Kern, R. S., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S. E., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Marder, S. R. (2007). *Functional Co-Primary Measures for Clinical Trials in Schizophrenia: Results From the MATRICES Psychometric and Standardization Study*. Am J Psychiatry, 165(2), 221-228.

Hartmann, J. A., Nelson, B., Spooner, R., Amminger, G. P., Chanen, A., Davey, C. G., McHugh, M., Ratheesh, A., Treen, D., Pan Yuen, H., McGorry, P. D. (2017). *Broad*

clinical high-risk mental state (CHARMS): Methodology of cohort study validating criteria from pluripotent risk. Early Intervention in Psychiatry, 13 (3): 379-386.

Henry, J., D., Phillips, L., H., Beatty, W., W., McDonald, S., Longley, W., A., Joscelyne, A., Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. J.Int.Neuropsychol.Soc. 15,277–285.

Holtz, Y. (2018). The R Graph Gallery. <https://r-graph-gallery.com/>.

Hudson, C. C., Shamblaw, A. L., Harkness, K. L., & Sabbagh, M. A. (2020). Valence in the Reading the Mind in the Eyes task. Psychological Assessment, 32(7), 623–634.

Jones, R. B., Thapar, A., Lewis, G., Zammit, S. (2012). The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. Schizophr. Res., 135 (1–3), 164-169.

Karlsson, L., Rastam, M., Wentz, E. (2013). The SWedish Eating for Autism spectrum disorders (SWEAA)- Validation of self-report questionnaire targeting eating disturbances within the autism spectrum. Research in Developmental Disabilities, 34:2224–2233.

Kelleher, I., Clarke, M. C., Rawdon, C., Murphy, J., Cannon, M. (2012). Neurocognition in the Extended Psychosis Phenotype: Performance of a Community Sample of Adolescents With Psychotic Symptoms on the MATRICS Neurocognitive Battery. Schizophrenia Bulletin, 39(5):1018–1026.

Kern, R.S., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Baade, L.E., et al. (2007). The MATRICS™ Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization.

Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Ustun, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. Curr Opin Psychiatry, 20(4): 359-364.

Khorashad, B.S., Baron-Cohen, S., Roshan, G.M., Kazemian, M., Khazai, L., Aghili, Z., Talaei, A., Afkhamizadeh, M. (2015). The “Reading the Mind in the Eyes” Test:

Investigation of Psychometric Properties and Test–Retest Reliability of the Persian Version. J Autism Dev Disord, 45, 2651–2666.

Kincaid, D. L., Doris, M., Shannon, C., Mulholland, C. (2017). What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. Psychiatry Research, 250, 99-105.

Malaei, F., Sohrabi, A., Jahanitabesh, (2020). “Reading the Mind in the Eyes” Is Associated with Top-Down Visual Attention. Act Nerv Super 62, 143–153.

Marder, S., R., Fenton, W., S. (2004). Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. Schizophr Res, 72:5–10.

McGorry, P D, Singh, B S. (1995). Schizophrenia: risk and possibility of prevention. Handbook of studies on preventive psychiatry, Raphael, B, Burrows, G D. Elsevier Science, Amsterdam; 491–514.

McGorry, P. D., Hickie I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., Jackson, H. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry, 40: 616-622.

McGorry, P. D. (2007). Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. Am J Psychiatry;164: 859-60.

McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. World Psychiatry, 17 (2): 133-142.

Megías-Robles, A., Gutiérrez-Cobo, M. J., Cabello, R., Gómez-Leal, R., Baron-Cohen, S., Fernández-Berrocal, P. (2020). The ‘Reading the mind in the Eyes’ test and emotional intelligence. R. Soc. Open Sci. 7: 201305.

Metzler, S., Dvorsky, D., Wyss, C., Nordt, C., Walitza, S., Heekeren, K., Rössler, W., Theodoridou, A. (2016). Neurocognition in help-seeking individuals at risk for psychosis: Prediction of outcome after 24 months. *Psychiatry Research*; 246: 188-194.

Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Mayer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M. J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 485.

Miyakoshi, T., Matsumoto, K., Ito, F., Ohmuro, N., Matsuoka, H. (2009). Application of the comprehensive assessment of at-risk mental states (CAARMS) to the Japanese population: Reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. *Early Intervention in Psychiatry*, 3, 123– 130.

Moscone, D. (2013). *Spazio Asperger Onlus*.

Nahal, P., Hurd, P. L., Read, S., Crespi, B. (2021). Cognitive Empathy as Imagination: Evidence From Reading the Mind in the Eyes in Autism and Schizotypy. *Front. Psychiatry*, 12: 665721.

Nuechterlein, K., H., Barch, D., M., Gold, J., M., Goldberg, T., E., Green, M., F., Heaton, R., K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72:29–39.

Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., et al. (2008). The MATRICS™ Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity.

Oakley, B. F. M., Brewer, R., Bird, G., Catmur, C. (2016). Theory of mind is not theory of emotion: A cautionary note on the Reading the Mind in the Eyes Test. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(6), 818–823.

Oldershaw, A., Treasure, J., Hambrook, D., Tchanturia, K., & Schmidt, U. (2011). *Is anorexia nervosa a version of autism spectrum disorders? European Eating Disorders Review, 19(6), 462–474.*

Park, S., Gooding, D. C. (2014). *Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. Schizophr Res Cogn; 1 (3): 127–36.*

Patterson, T., L., Goldman, S., McKibbin, C., L., Hughs, T., Jeste, D., V. (2001). *UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. Schizophr Bull, 27:235–245.*

Pegoraro, E. (2019). *Statistica per Data Science con R - V. 03. http://www.r-project.it/_book/.*

Pelizza, L., Paterlini, F., Azzali, S., Garlassi, S., Scazza, I., Pupo, S., Simmons, M., Nelson, B., Raballo, A. (2018). *The approved Italian version of the comprehensive assessment of at-risk mental states (CAARMS-ITA): Field test and psychometric features. Early Intervention in Psychiatry, Volume 13, Issue 4 p. 810-817.*

Peñuelas-Calvo, I., Sareen, A., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., Fernández-Berrocal, P. (2019). *The “Reading the Mind in the Eyes” Test in Autism-Spectrum Disorders Comparison with Healthy Controls: A Systematic Review and Meta-analysis. J Autism Dev Disord 49, 1048–1061.*

Petroni, A., Canales-Johnson, A., Urquina, H., Guex, R., Hurtado, E., Blenkmann, A., Ellenrieder, N., Manes, F., Sigman, M., Ibañez, A. (2011). *The cortical processing of facial emotional expression is associated with social cognition skills and executive functioning: a preliminary study. Neurosci.Lett. 505,41–46.*

Phillips, L. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Ward, J., Donovan, K., Kelly, D., Francey, S. M., Yung, A. R., (2007). *Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. Schizophr. Res. 96 (1–3), 25–33.*

Preti, A., Vellante, M., Petretto, D. R. (2017). *The psychometric properties of the “Reading the Mind in the Eyes” Test: an item response theory (IRT) analysis*, *Cognitive Neuropsychiatry*, 22:3, 233-253.

R Core Team (2021). *R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]*. <https://cran.r-project.org>.

Raballo A, Larøi F. (2009). *Clinical staging: a new scenario for the treatment of psychosis*. *Lancet*; 374:365-7.

Raballo, A., Semrov, E., Bonner, Y., Simmons, M., B., Yung, A., R. (2007). *CAARMS Valutazione complessiva degli stati mentali a rischio. Adattamento italiano. Regione Emilia-Romagna, Bologna, aprile 2013*.

Rajendran, G., Las, A. S., Logie, R. H., Van der Meulen, M., Fraser, D., Corley, M. (2011). *Investigating multitasking in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders using the Virtual Errands Task*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(11), 1445–1454.

Ramella Cravaro, V., Raballo, A. (2014). *Early detection of schizophrenia: A clinical-psychopathological revision of ultra-high risk approach*. *Journal of Psychopathology*, 20, 442–450.

Rapisarda, A., Kraus, M., Tan, Y- W., Lam, M., Eng, J. K., Lee, J., Subramaniam, M., Collinson, S. L., Chong, S. A., Keefe, R. S. E. (2014). *The Continuous Performance Test, Identical Pairs: norms, reliability and performance in healthy controls and patients with schizophrenia in Singapore*. *Schizophrenia Research*, 156(2–3):233-240.

Rastam, M. (2008). *Eating disturbances in autism spectrum disorders with focus on adolescent and adult years*. *Clinical Neuropsychiatry*, 5 (1): 31-42.

Revelle, W. (2019). *psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research. [R package]*. <https://cran.r-project.org/package=psych>.

Ritvo, R. A., Ritvo, E. R., Guthrie, D., Ritvo, M. J., Hufnagel, D. H., McMahon, W., Tonge, B., Mataix-Cols, D., Jassi, A., Attwood, T., & Eloff, J. (2011). The Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R): a scale to assist the diagnosis of Autism Spectrum Disorder in adults: an international validation study. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(8), 1076–1089.

Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., Von Reventlow, H. G., Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective european prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*; 67:241-51.

Rutigliano, G., Valmaggia, L., Landi, P., Frascarelli, M., Cappucciati, M., Sear, V., Rocchetti, M., De Micheli, A., Jones, C., Palombini, E., McGuire, P., Fusar-Poli, P. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 203: 101-110.

Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., G. Schimmelmann, B., Klosterkötter, J. (2012). Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des*, 18:351-7.

Schultze-Lutter, F., Michel, C., Ruhrmann, S., Schimmelmann, B. G. (2014). Prevalence and Clinical Significance of DSM-5–Attenuated Psychosis Syndrome in Adolescents and Young Adults in the General Population: The Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Schizophrenia Bulletin*, 40 (6):s 1499–1508.

Serafin, M., Surian, L. (2004). Test degli occhi: uno strumento per valutare la “Teoria della Mente”. *Giornale Italiano di Psicologia*, 4(4):839-862.

Sergi, M., J., Rasseovsky, Y., Nuechterlein, K., H., Green, M. F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163:448–454.

Snitz, B. E., Macdonald, A. W. I., Carter, C. S. (2006). *Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes*. *Schizophr Bull*; 32 (1): 179–94.

Spek, A. A., Van Rijnsoever, W., Van Laashoven, L., Kiep, M. (2020). *Eating Problems in Men and Women with Autism Spectrum Disorder*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50: 1748–1755.

Tempelaar, W., Termorshuizen, F., MacCabe, J., Boks, M., Kahn, R. (2017). *Educational achievement in psychiatric patients and their siblings: A register-based study in 30 000 individuals in The Netherlands*. *Psychological Medicine*, 47(4), 776-784.

The jamovi project (2022). *jamovi*. (Version 2.3) [Computer Software]. <https://www.jamovi.org>.

Vaglum, P. (1996). *Earlier detection and intervention in schizophrenia: unsolved questions*. *Schizophr Bull*; 22: 347-51.

Vellante, M., Baron-Cohen, S., Melis, M., Marrone, M., Petretto, D. R., Masala, C., & Preti, A. (2013). *The "Reading the Mind in the Eyes" test: systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy*. *Cognitive neuropsychiatry*, 18(4), 326–354.

Ventura, J., Cienfuegos, A., Boxer, O., Bilder, R. (2008). *Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS): Reliability and validity of a co-primary measure of cognition*. *Schizophrenia Research*, Volume 106, Issue 1, Pages 59-69, ISSN 0920-9964.

Yung, A. R., Phillips, L. J., Pan Youen, H., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., McGorry, P. D. (2003). *Psychosis prediction: 12-month follow up of a high risk ("prodromal") group*". *Schizophr Res*; 60: 21-32.

Yung, A. R., Phillips, L. J., Simmons, M. B., Ward, J., Thompson, P., French, P., & McGorry, P. D. (2006). *CAARMS. Comprehensive assessment at risk mental states*.

Parkville Victoria: The PACE Clinic, ORYGEN Research Centre, University of Melbourne, Department of Psychiatry.

Wentz, E., Lacey, J.H., Waller, G., Råstam, M., Turk, J., Gillberg, C. (2005). Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. Eur Child & Adolescent Psych 14, 431–437.

Zucker, N. L., Losh, M., Bulik, C. M., LaBar, K. S., Piven, J., & Pelphrey, K. A. (2007). Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: Guided investigation of social cognitive endophenotypes. Psychological Bulletin, 133(6), 976–1006.

Appendice A

Contenuto insolito del pensiero: scheda di valutazione

CONTENUTO INSOLITO DI PENSIERO – SCALA DI VALUTAZIONE GLOBALE

0 Mai, assente	1 Dubbio	2 Lieve	3 Discreto	4 Abbastanza grave	5 Grave	6 Grave e psicotico
Nessun contenuto insolito di pensiero	Lieve elaborazione di credenze convenzionali come nell'habitus di una parte della popolazione	Vago senso di qualcosa di diverso, o non del tutto normale nel mondo, percezione di cambiamento delle cose che non è possibile articolare chiaramente. Il soggetto non è coinvolto [emotivamente] o preoccupato da questa esperienza	Sentimento di perplessità. Senso di incertezza rispetto ai pensieri più intenso di 2	Idee di riferimento in merito a certi eventi, oggetti o persone che assumono un significato peculiare e inconsueto. Sensazione che l'esperienza possa provenire dall'esterno del corpo. Convinzione non mantenuta in modo deciso, il soggetto è in grado di metterla in questione. Non esita in un cambiamento di condotta	Pensieri insoliti a contenuto idiosincrasico e altamente improbabile. Il soggetto li può mettere in questione (non sostenuto da convinzione delirante), o non ne è persuaso per tutto il tempo. Può riflettersi in un cambiamento comportamentale minore	Pensieri insoliti a contenuto idiosincrasico e altamente improbabile sostenuti da convinzione delirante (nessun dubbio). Può condizionare decisamente il comportamento

Data di comparsa _____

Data di risoluzione _____

Frequenza e durata

0	1	2	3	4	5	6
Assente	Meno di 1 volta al mese	Da 1 volta al mese a 2 volte a settimana – meno di un'ora per occasione	Da 1 volta al mese a 2 volte a settimana – più di un'ora per occasione 0 da 3 a 6 volte a settimana - meno di un'ora per occasione	Da 3 a 6 volte a settimana - meno di un'ora per occasione 0 quotidianamente – meno di un'ora per occasione	Quotidianamente – più di un'ora per occasione 0 più volte al giorno	Continuo

Pattern dei sintomi

0	1	2
Nessuna relazione osservata con l'uso di sostanze	Interviene in relazione all'uso di sostanze e in altre occasioni	Osservato solo in relazione all'uso di sostanze

Livello di distress (in rapporto ai sintomi)

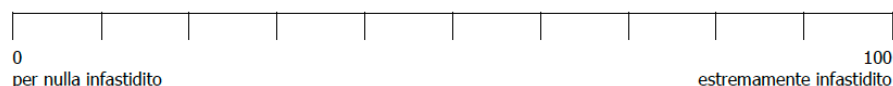


Figura A. Scheda scoring area psicopatologica “Contenuto insolito del pensiero”, afferente al sottogruppo “Sintomi psicotici positivi” (Yung et al., 2006).

Appendice B

Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)

Codifica	PUNTEGGIO
(nota: ricorrere a codici intermedi quando necessario, ad es., 45, 68, 72)	<input type="text"/>
100 Funzionamento superiore [alla norma] in un ampio spettro di attività 91	
90 Buon funzionamento in tutte le aree, efficiente socialmente e professionalmente 81	
80 Lievissima limitazione del funzionamento sociale, lavorativo o scolastico 71 (ad es. rari conflitti interpersonali, transitoria flessione del rendimento scolastico)	
70 Alcune difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico, ma in genere 61 funziona abbastanza bene ed ha alcune relazioni interpersonali significative	
60 Moderate difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico 51 (ad es. pochi amici, conflitti con i pari e/o compagni di lavoro)	
50 Grave alterazione nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico 41 (ad es. nessun amico, incapacità di mantenere un impiego)	
40 Menomazioni importanti in molte aree quali il lavoro, la scuola o le relazioni familiari 31 (ad es. il depresso evita gli amici, trascura la famiglia ed è incapace di lavorare; il bambino picchia frequentemente i bambini più piccoli, è provocatorio in casa e non rende a scuola)	
30 Incapacità di funzionare in quasi tutte le aree 21 (ad es. rimane a letto tutto il giorno; non ha lavoro, casa, amici)	
20 Occasionalmente non riesce a mantenere l'igiene personale minima. Incapace di 11 funzionare autonomamente	
10 Incapacità persistente di mantenere l'igiene personale minima. Incapace di 1 funzionare senza fare del male a sé o agli altri in assenza di un supporto esterno considerevole (ad es. supervisione e cure infermieristiche)	
0 Informazioni inadeguate	

Figura B. Scheda con i livelli di funzionamento SOFAS, in cui segnare il funzionamento attuale del soggetto (Yung et al., 2006).

Appendice C

Distribuzione punteggi TdO

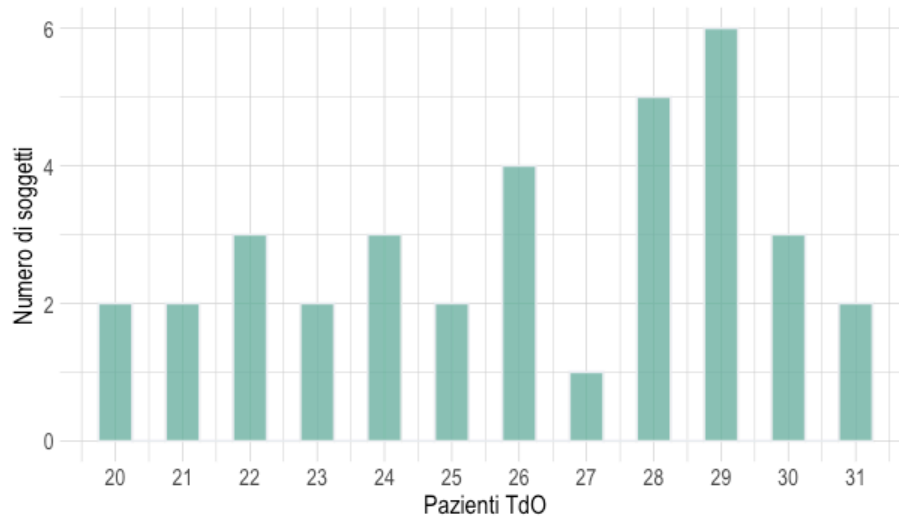


Figura C. Distribuzione del punteggio totale al TdO del gruppo ambulatoriale, attraverso istogramma. L'altezza delle barre (asse y) indica il numero di osservazioni per quel determinato punteggio.

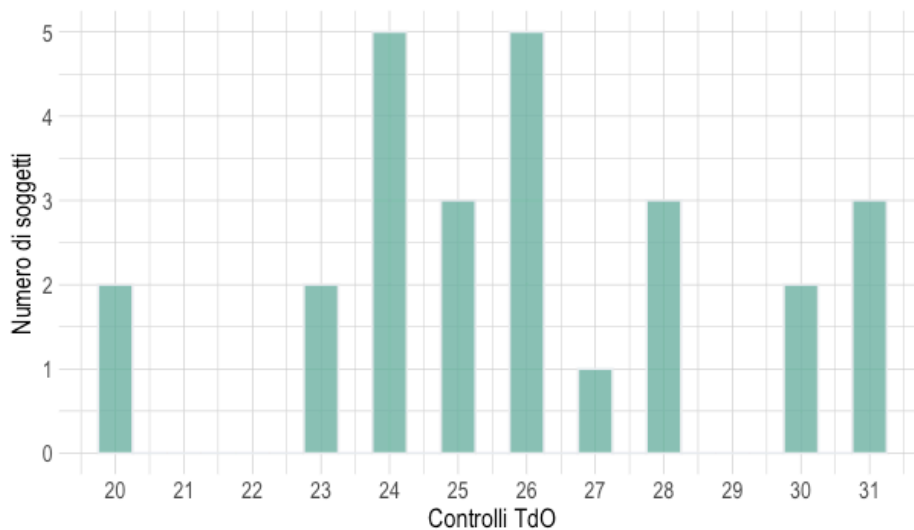


Figura D. Distribuzione del punteggio totale al TdO del gruppo di controllo di Padova, attraverso istogramma. L'altezza delle barre (asse y) indica il numero di osservazioni per quel determinato punteggio.

È stata effettuata un'analisi della percentuale di risposte corrette per ogni singolo item nei due campioni di Padova (Tabella A). Non sono emerse differenze nei due gruppi in alcun item (attraverso statistica del Chi quadrato). Sono stati evidenziati in grassetto gli item risposti correttamente dal 50%, o meno, dei soggetti. In Tabella B sono riportate le percentuali di risposta relative ad ogni opzione, nel gruppo di controllo e dei pazienti dell'ambulatorio. Di particolare attenzione è l'item 7, il quale ha evidenziato una percentuale di risposte corrette al di sotto della soglia del caso (<25%), altri item (rispettivamente 3, 23, 29, 31 e 33) hanno mostrato una percentuale di risposte corrette inferiore a 50%.

Il fatto che in entrambi i gruppi si sia riscontrata una maggiore difficoltà agli stessi item (item 3, 7, 31 e 33) potrebbe essere dovuto ad una maggiore difficoltà intrinseca degli stessi, data da una possibile scarsa associazione tra lo stato espresso in fotografia e la traduzione delle quattro alternative di risposta, oppure da un minor margine di differenziazione delle risposte tra le 4 opzioni.

In letteratura altri studi hanno indagato la possibile difficoltà di determinati item in base alla percentuale di risposte corrette (Vellante et al., 2012; Khorashad et al., 2015), individuando ognuno item differenti. L'unico item considerato coerentemente difficile nei due studi e nelle analisi di Padova risulta essere il 7, di cui le specifiche in Tabella B. Viene selezionata la risposta corretta ("A disagio") dal 23% dei pazienti e dal 42% dei controlli di Padova. Il 34% e 40% dei pazienti hanno selezionato rispettivamente le opzioni scorrette "Contrito" e "Amichevole". Alcuni studi, data la scarsa coerenza interna del test, hanno provato a valutare possibili versioni alternative, formate dagli item con percentuali di risposte corrette più robuste e costanti (Olderback et al., 2015), oppure suddividendo gli item in base al genere, alla valenza ed alla difficoltà (Vellante et al., 2012). I modelli alternativi a fattori multipli considerati non hanno però mostrato risultati soddisfacenti, confermando come migliore, per consistenza interna, il modello a fattore singolo (coerentemente con quanto sostenuto da Baron-Cohen nel 2001), nonostante la non-significatività della maggior parte dei coefficienti fattoriali. Solamente una versione del TdO ridotta, formata da 10 item, ha mostrato indici di coerenza interna migliori ed associazione significative con altri strumenti inerenti le capacità emotive, empatiche e di vocabolario.

Tabella A. Percentuale di risposta corretta e deviazione standard ad ogni item TdO. Confronto tra la percentuale di risposta del campione ambulatoriale (Pazienti Ambulatorio) e del campione di controllo (Controlli), valutata attraverso statistica test Chi quadrato (X^2). In grassetto gli item che sono stati risposti correttamente dal 50% o meno del campione.

Note: n, numerosità; ds, deviazione standard; X^2 , statistica test Chi quadrato; p, livello di significatività p-value.

ITEM	Pazienti Ambulatorio (n=35)		Controlli (n=26)		X^2	p
	risposte corrette	% ds	risposte corrette	% ds		
ITEM 1	60,0%	49,7	57,7%	50,4	<0,001	1,000
ITEM 2	51,4%	50,7	61,5%	49,6	0,28	0,599
ITEM 3	48,6%	50,7	50,0%	51,0	<0,001	1,000
ITEM 4	71,4%	45,8	73,1%	45,2	<0,001	1,000
ITEM 5	68,6%	47,1	84,6%	36,8	1,30	0,255
ITEM 6	71,4%	45,8	65,4%	48,5	0,0504	0,822
ITEM 7	22,9%	42,6	42,3%	50,4	1,80	0,179
ITEM 8	80,0%	40,6	76,9%	43,0	<0,001	1,000
ITEM 9	74,3%	44,3	65,4%	48,5	0,22	0,638
ITEM 10	82,9%	38,2	73,1%	45,2	0,37	0,544
ITEM 11	80,0%	40,6	53,8%	50,8	3,62	0,057
ITEM 12	91,4%	28,4	80,8%	40,2	0,70	0,403
ITEM 13	85,7%	35,5	96,2%	19,6	0,85	0,358
ITEM 14	85,7%	35,5	84,6%	36,8	<0,001	1,000
ITEM 15	94,3%	23,6	88,5%	32,6	0,12	0,728
ITEM 16	77,1%	42,6	80,8%	40,2	<0,001	0,979
ITEM 17	85,7%	35,5	80,8%	40,2	0,03	0,868
ITEM 18	97,1%	16,9	100%	00,0	<0,001	1,000
ITEM 19	62,9%	49,0	69,2%	47,1	0,06	0,806
ITEM 20	74,3%	44,3	96,2%	19,6	3,73	0,053
ITEM 21	85,7%	35,5	76,9%	43,0	0,30	0,585
ITEM 22	82,9%	38,2	84,6%	36,8	<0,001	1,000
ITEM 23	40,0%	49,7	53,8%	50,8	0,66	0,416
ITEM 24	65,7%	48,2	76,9%	43,0	0,44	0,506
ITEM 25	77,1%	42,6	61,5%	49,6	1,08	0,299
ITEM 26	80,0%	40,6	84,6%	36,8	0,02	0,899
ITEM 27	77,1%	42,6	80,8%	40,2	<0,001	0,979
ITEM 28	94,3%	23,6	76,9%	43,0	2,57	0,109
ITEM 29	51,4%	50,7	38,5%	49,6	0,56	0,456
ITEM 30	80,0%	40,6	69,2%	47,1	0,44	0,506
ITEM 31	48,6%	50,7	50,0%	51,0	<0,001	1,000
ITEM 32	85,7%	35,5	84,6%	36,8	<0,001	1,000
ITEM 33	45,7%	50,5	46,2%	50,8	<0,001	1,000
ITEM 34	82,9%	38,2	88,5%	32,6	0,06	0,806
ITEM 35	71,4%	45,8	65,4%	48,5	0,05	0,822
ITEM 36	74,3%	44,3	76,9%	43,0	<0,001	1,000

Tabella B. Item nei quali il 50%, o meno, del campione ha risposto in modo corretto. Per ogni item sono presenti le quattro alternative di risposta, quella corretta in grassetto. Sono presenti le percentuali di scelta di ogni opzione, dei pazienti dell'ambulatorio ("Pz") e dei controlli ("Co") di Padova

ITEM	Opz. 1	Pz	Co	Opz. 2	Pz	Co	Opz. 3	Pz	Co	Opz. 4	Pz	Co
3	Scherzoso	0%	0%	Contrariato	34%	19%	Con brama	49%	50%	Convinto	17%	31%
7	Contrito	34%	15%	Amichevole	40%	39%	A disagio	23%	42%	Abbattuto	3%	4%
23	Soddisfatto	3%	4%	Contrito	20%	23%	Insolente	40%	54%	Curioso	37%	19%
29	Impaziente	17%	23%	Atterrito	6%	12%	Irritato	26%	27%	Riflessivo	51%	38%
31	Che ha vergogna	6%	8%	Fiducioso	48%	50%	Scherzoso	29%	27%	Abbattuto	17%	15%
33	Imbarazzato	11%	12%	Colpevole	43%	38%	Sognante	0%	4%	Coinvolto	46%	46%

Appendice D

Analisi Esplorative diagnosi

Sono stati confrontati i punteggi ottenuti dai pazienti dell'ambulatorio, suddivisi in due gruppi sulla base della tipologia di diagnosi (nevrosi, psicosi e neurosviluppo). Il confronto è stato effettuato per il punteggio alla RAADS-R, al TdO, ai test e domini cognitivi misurati attraverso la MATRICS. Emergono differenze significative tra i due gruppi solamente alla RAADS-R (Tabella C), nel punteggio totale (test *t* di Student, $t(20)=-2,15$, $p<,05$) e nella sottoscala relativa all'interazione sociale (test *t* di Student, $t(20)=-3,38$, $p<,01$). I pazienti appartenenti al gruppo Nevrosi ottengono punteggi, nelle due variabili sopracitate, significativamente inferiori rispetto ai pazienti del gruppo Psicosi e Neurosviluppo, indicando la presenza di possibili maggiori difficoltà nell'area relazionale, emotiva ed intima, in quest'ultimo gruppo.

Nelle prestazioni ai test cognitivi della MATRICS (Tabella D), e nei conseguenti punteggi ai domini cognitivi (Tabella E), non emergono differenze significative.

Tabella C. Confronto del punteggio totale e delle sottoscale della RAADS-R, in base alla tipologia di diagnosi (Nevrosi, Psicosi e Neurosviluppo).

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *t*, statistica test *t* di Student; *gdl*, gradi di libertà; *W*, statistica test non parametrica Wilcoxon. ° $p<,1$; * $p<,05$; ** $p<,01$.

RAADS-R	Nevrosi (n=21) Media ± ds	Psicosi e Neurosviluppo (n=11) Media ± ds	<i>t</i> (gdl) / <i>W</i>	<i>p</i>
Totale	77 ± 25	99 ± 29	-2,15 (19,9)	0,044 *
Interazione sociale	35 ± 14	53 ± 17	-3,38 (20,2)	0,003 **
Interesse circoscritto	18 ± 7	20 ± 10	-0,81 (16,9)	0,428
Pragmatica	5 ± 3	9 ± 9	W=79,5	0,083 °
Senso motorio	20 ± 10	17 ± 10	0,79 (24,5)	0,435

Tabella D. Confronto dei punteggi ai test della MATRICS, in punti T ($M=50$, $DS=10$), in base alla tipologia di diagnosi (Nevrosi, Psicosi e Neurosviluppo). Confronto del punteggio globale al TdO in base alla tipologia di diagnosi (Nevrosi, Psicosi e Neurosviluppo).

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *t*, statistica test *T* di Student; *gdl*, gradi di libertà; *W*, statistica test.

TEST MATRICS	Nevrosi (n=21) Media ± ds	Psicosi e Neurosviluppo (n=11) Media ± ds	t (gdl) / W	p
TMT-A	38,0±8,6	36,9±12,9	0,26 (16,7)	0,799
BACS-SC	43,0±10,1	43,2±16,6	-0,02 (15,7)	0,982
HVLT-R	47,9±9,3	49,6±12,7	-0,40 (17,9)	0,693
WMS-III	49,5±7,0	49,8±11,1	W=118,5	0,792
LNS	47,0±9,8	48,1±9,0	W=113,5	0,653
NAB- Mazes	41,3±10,9	43,8±11,2	-0,6 (22,6)	0,554
BVMT-R	50,0±7,4	51,0±7,7	W=119	0,807
CPT-IP	44,2±8,8	43,4±6,6	0,30 (28,5)	0,765
MSCEIT	41,2±6,0	45,3±8,3	-1,50 (17,7)	0,152
Fluenza	48,9±9,4	49,0±10	-0,03 (21,7)	0,979
TdO	26,0±3,3	25,8±3,6	0,17 (21,4)	0,867

Tabella E. Confronto dei punteggi ai domini cognitivi valutati attraverso la MATRICS, in punti T (media=50, ds=10), in base alla tipologia di diagnosi (Nevrosi, Psicosi e Neurosviluppo).

Note: *n*, numerosità; *ds*, deviazione standard; *t*, statistica test *t* di Student; *gdl*, gradi di libertà; *W*, statistica test non parametrica Wilcoxon.

DOMINI COGNITIVI MATRICS	Nevrosi (n=21) Media ± ds	Psicosi e Neurosviluppo (n=11) Media ± ds	t (gdl) / W	p
Velocità di elaborazione	41,2 ± 7,8	40,9 ± 15,8	112	0,613
Memoria di lavoro	47,8 ± 7,6	48,8 ± 11,1	-0,26 (17,0)	0,797
Attenzione/ vigilanza	44,2 ± 8,8	43,4 ± 6,6	0,30 (28,5)	0,765
Apprendimento verbale	47,9 ± 9,3	49,6 ± 12,7	-0,40 (17,8)	0,693
Apprendimento visivo	50,0 ± 7,4	51,0 ± 7,7	W=119	0,807
Ragionamento e Problem solving	41,3 ± 10,9	43,8 ± 11,2	-0,60 (22,6)	0,554
Cognizione sociale	41,2 ± 6,0	45,3 ± 8,3	-1,50 (17,7)	0,152
Totale	41,5 ± 7,3	43,6 ± 12,3	-0,54 (15,5)	0,594

Appendice E

Analisi delle Componenti Principali (PCA) e Analisi Fattoriale Esplorativa (EFA) Pazienti Ambulatorio

Sono state effettuate PCA ed EFA sui dati relativi ai pazienti dell'ambulatorio con l'obiettivo di ridurre la dimensionalità, di valutare le possibili associazioni tra le variabili e la quantità di informazione e variabilità dei dati raccolti che esse erano in grado di spiegare. Queste tecniche sono state applicate alle variabili relative alla RAADS-R, ai test MATRICS ed al TdO.

Abbiamo utilizzato un totale di 34 osservazioni complete, sono stati tolti i dati di un soggetto, poiché i punteggi alle sottoscale della RAADS non erano disponibili. Sono state considerate un totale di 17 variabili¹, comprendenti il punteggio composito e le quattro sottoscale della RAADS-R, i dieci singoli test della MATRICS ed il punteggio totale al TdO.

Applicando il procedimento del *clustering* gerarchico, con metodo della minima varianza di Ward,

sembrano differenziarsi 3 *cluster* (dendrogramma in Figura G e grafico in Figura H). I cluster A e B raggruppano variabili appartenenti allo stesso strumento, rispettivamente RAADS-R e MATRICS.

Il *cluster* C è invece composto da variabili afferenti a strumenti diversi, ossia dal punteggio totale al TdO e dai test MSCEIT, LNS e CPT-IP della batteria cognitiva MATRICS.

¹ Variabili RAADS-R - "TOT_R" : punteggio totale; "INT_S": interesse sociale; "INT_C": interesse circoscritto; "PRAG": pragmatica; "S_M": senso-motorio.

Variabili MATRICS - "TOT_M": punteggio totale; "TMT": Trail Making Test: Part A; "HVL": Hopkins verbal learning - revised; "BACS": Symbol Coding; "WMS": WMS®-III: Spatial Span; "LNS": Letter-Number Span; "NAB": NAB®-Mazes; "BVMT": Brief visuospatial memory test-revised; "MSCEIT": MSCEIT™ Managing Emotions; "FLUEN":

Category Fluency: Animal Naming; "CPT": CPT-IP.

Variabili TdO - "TDO": punteggio totale.

componenti principali (PC), le quali spiegano cumulativamente il 57,3% della varianza originaria.

Sono stati tenuti in considerazione solamente i loading più rilevanti (che superano il cut-off di 0,3) nella determinazione delle prime 3 PC. In Tabella F e Figura I sono riportati gli scores delle PC considerate, dati dalle correlazioni con le variabili originarie.

Tabella F. Scores delle prime 3 PC e valore di unicità. In grassetto gli scores delle variabili che compongono la relativa PC (considerando cut-off per i *loading* di 0,3). Non è stata utilizzata nessuna rotazione.

	Componente			Unicità
	1	2	3	
TOT_R		0,960		0,0677
INT_S		0,769		0,3422
INT_C		0,749		0,3597
PRAG		0,570	-0,435	0,4791
S_M		0,562		0,6465
TOT_M	0,986			0,0261
TMT	0,695			0,4669
BACS	0,840			0,2918
HVLT	0,671	0,354		0,4066
WMS	0,643			0,5465
LNS	0,431		0,589	0,4614
NAB	0,606		-0,416	0,4579
FLUEN	0,506			0,6710
BVMT	0,611		-0,310	0,4938
MISCEIT	0,315		0,488	0,6460
CPT	0,349		0,544	0,5419
TDO			0,803	0,3501

La prima PC correla positivamente con tutti gli altri test della MATRICS, coinvolgendo tutti i domini cognitivi indagati. La seconda PC, costituita interamente dalla RAADS-R, è associata con il dominio di apprendimento verbale (HVLT). L'ultima PC considerata, correla negativamente con le variabili relative a pragmatica, ragionamento e problem solving (NAB) e con apprendimento visivo (BVMT). Notiamo come alcune variabili (NAB,

FLUEN e BVMT) non siano incluse in nessuna PC e presentino valori di unicità elevati, segnalando che probabilmente la loro variabilità originaria non risulta spiegata dai modelli presi in considerazione.

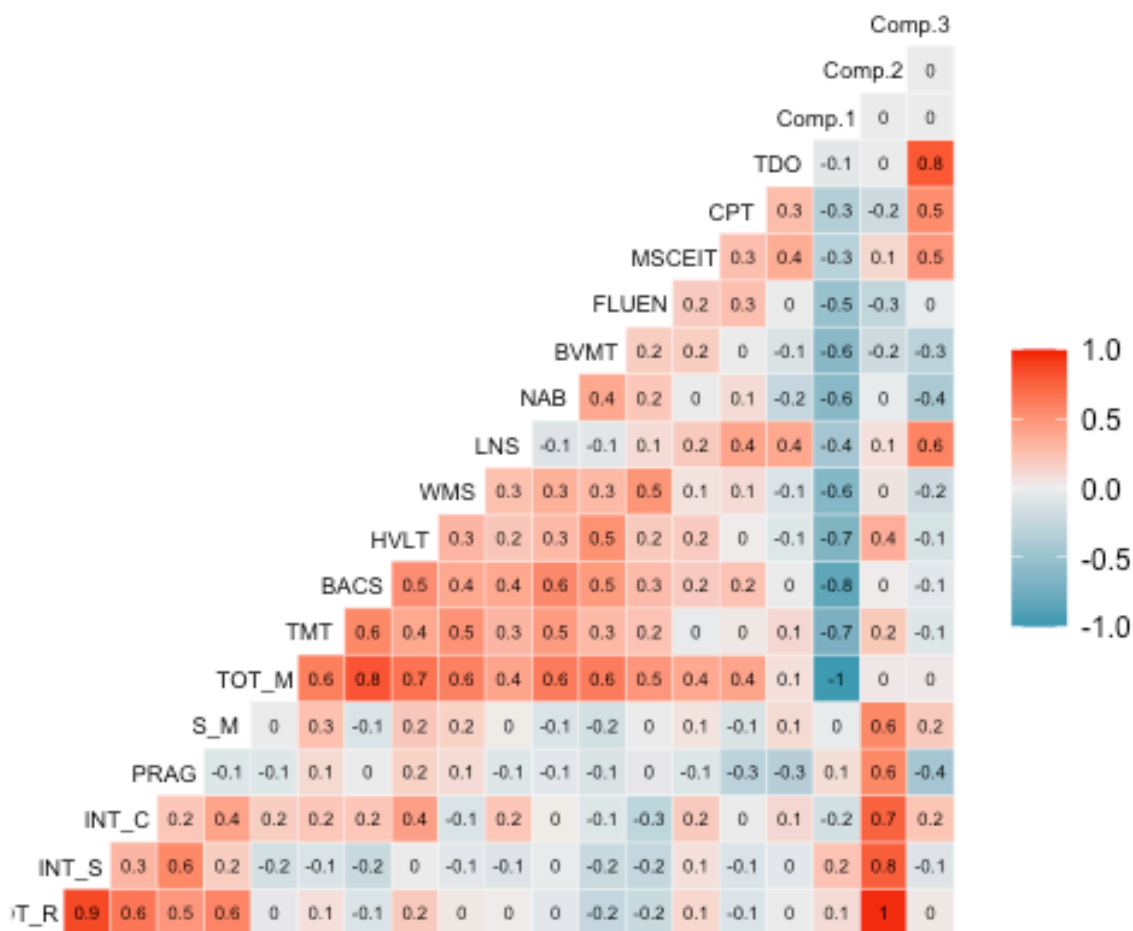


Figura I. Matrice di correlazione delle prime tre PC con le variabili originarie.

Prima di effettuare l'EFA ne è stata verificata la fattibilità attraverso l'indice KMO^4 (0,12 con 'pairwise.complete.obs'⁵; 0,17 con 'complete.obs'⁶), il test di sfericità di Bartlett⁷ ($p < 0,000$) ed il calcolo del determinante della matrice di correlazione (positivo). L'indice KMO ha un valore relativamente basso e non promettente (valori considerati accettabili $> 0,6$), le analisi fattoriali che eseguiremo saranno utilizzate dunque solamente con fine esplorativo ed indicativo, non permetteranno di procedere alla creazione di un modello

⁴ KMO – Valuta proporzione di variabilità in comune tra le variabili, spiegabile da fattori comuni/latenti. $KMO > 0,6$ accettabile.

⁵ 'pairwise.complete.obs': viene calcolata la correlazione tra ogni coppia di variabili, usando solo le coppie complete.

⁶ 'complete.obs': la matrice di correlazione viene calcolata tenendo conto solo delle osservazioni complete. Se ci sono casi non completi apparirà un messaggio di errore.

⁷ Test sfericità di Bartlett - Valuta la presenza di correlazioni significative tra le variabili. Tende a sovrastimare la presenza di correlazioni significative, influenzato dalla numerosità del campione e dal numero delle variabili (tende verso la significatività all'aumentare di tali fattori).

per l'adattamento dei dati. Attraverso lo *Scree Plot* ed il metodo delle analisi parallele (Figura J) si individuano tre possibili fattori latenti rilevanti, in grado di spiegare cumulativamente il 50,0% della varianza.

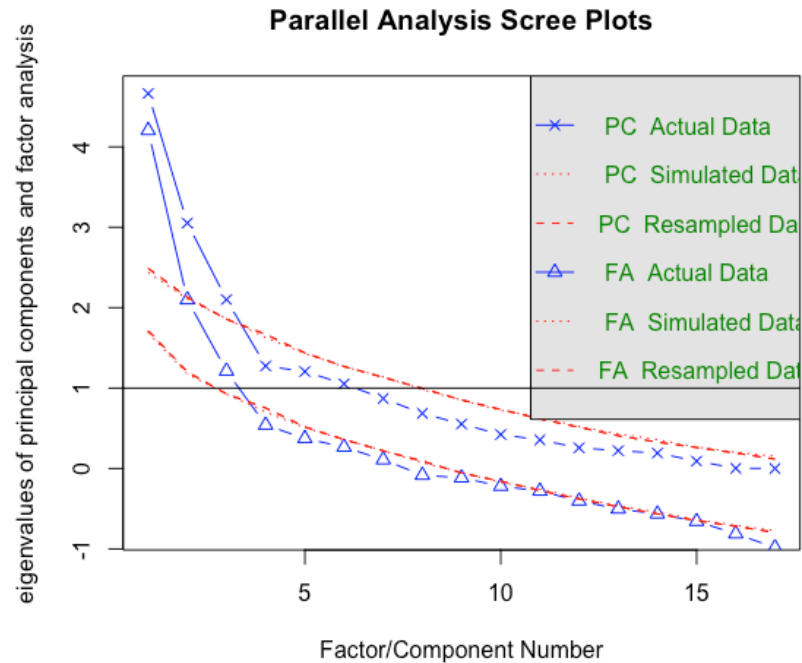


Figura J. Rappresentazione grafica attraverso *Scree Plot* dell'applicazione del metodo delle analisi parallele, per la determinazione del numero di componenti e/o fattori da tenere in considerazione. Considerando la linea relativa all'analisi fattoriale (più in basso), possiamo vedere che il numero di fattori (triangoli) inclusi prima dell'intersezione con la linea rossa siano 3. Ci conferma, inoltre, la scelta di considerare 3 PC nell'analisi della componenti principali.

In Figura K sono rappresentati i loading fattoriali e la suddivisione delle variabili nei fattori latenti. Il primo (PA1) e secondo (PA2) fattore latente corrispondono rispettivamente agli strumenti MATRICS e RAADS-R. Il terzo fattore (PA3) è invece formato da variabili appartenenti a test differenti, ed associa il punteggio al TdO con i domini cognitivi di memoria di lavoro verbale (LNS), attenzione/vigilanza (CPT) e cognizione sociale (MSCEIT), valutati con la MATRICS. Inoltre, il terzo fattore risulta associato alla sottoscala pragmatica della RAADS-R ed al punteggio composito della MATRICS (Tabella G).

Tabella G. Scores dei fattori considerati. In grassetto le variabili di cui il determinato fattore è composto.

Note: Il metodo di estrazione 'Fattorizzazione sull'asse principale' è stato utilizzato in combinazione con una rotazione 'Varimax'.

	Fattore			Unicità
	1	2	3	
TOT_R		1,081		-0,174
INT_S		0,710		0,437
INT_C		0,657		0,512
PRAG		0,465	-0,385	0,631
S_M		0,458		0,773
TOT_M	0,991		0,381	-0,127
TMT	0,627			0,563
BACS	0,784			0,335
HVLT	0,645			0,499
WMS	0,595			0,644
LNS			0,605	0,584
NAB	0,644			0,558
BVMT	0,607			0,591
FLUEN	0,415			0,763
CPT			0,513	0,696
MISCEIT			0,432	0,778
TDO			0,727	0,436

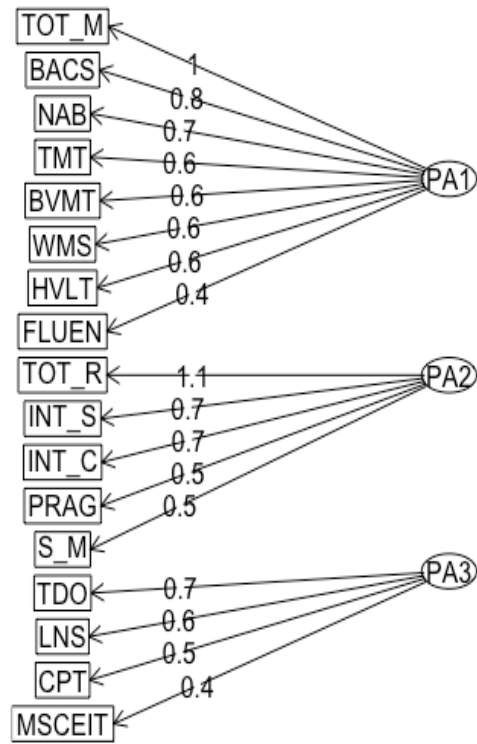


Figura K. Diagramma raffigurante la suddivisione delle variabili nei 3 fattori latenti individuati dall'EFA ed i rispettivi coefficienti fattoriali.

Appendice F

Network Analysis

E' stata infine condotta una *network analysis* tra le variabili degli strumenti RAADS-R, MATRICS e TdO. Come riportato sopra, sono state utilizzate 34 osservazioni, in quanto di un soggetto non sono disponibili i punteggi alle sottoscale della RAADS-R. Tale analisi è utilizzata per lo più con finalità esplorative e di raffigurazione grafica delle correlazioni ed associazioni citate. I grafici sono stati creati utilizzando la matrice di adiacenza delle variabili (corrispondente alla matrice di correlazioni). Il diametro dei nodi è correlato al numero ed alla forza delle connessioni con altri nodi. Anche lo spessore delle linee di collegamento è proporzionale alla forza della connessione (tanto più forte sarà la correlazione tra due variabili, tanto più spessa sarà la linea che ne collega i corrispondenti nodi). I colori dei nodi corrispondono all'appartenenza delle variabili ai diversi strumenti presi in considerazione (come specificato nella legenda).

Il primo *network* (Figura L) è stato creato attraverso la matrice di correlazione tra le variabili, utilizzando 0,3 come cut-off.

Data l'elevata correlazione tra le variabili appartenenti allo stesso strumento, nel secondo *network* (Figura M) sono stati mantenuti solamente i collegamenti che superano la soglia di 0,3 e che appartengono a strumenti diversi. Notiamo, in quest'ultimo grafico, come la variabile relativa al TdO sia correlata con i test MSCEIT e LNS della MATRICS, rispettivamente corrispondenti ai domini cognitivi di cognizione sociale e memoria di lavoro verbale, coerentemente con EFA e PCA (vedi Appendice E). Il TdO risulta inoltre collegato alla variabile PRAG (pragmatica), come emerso nella componente PA3 dell'EFA. Si evidenzia inoltre un collegamento tra la variabile relativa all'interesse circoscritto della RAADS-R (INT_C) ed il dominio cognitivo di apprendimento verbale della MATRICS (HVL), le quali non sono mai state associate nelle analisi precedenti.

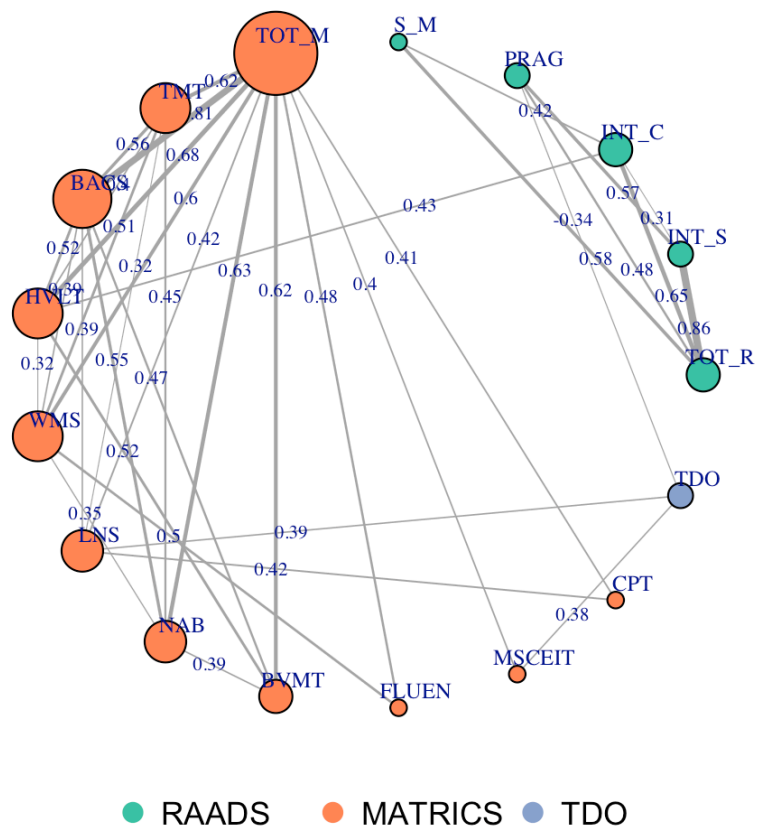


Figura L. *Network* creato per esplorare la relazione tra variabili appartenenti agli strumenti MATRICS, RAADS-R e TdO. Sono rappresentate solo le che superano il cut-off di 0,3. Diametro dei nodi e spessore dei collegamenti sono proporzionali alla forza della correlazione ed al numero di associazioni della variabile.

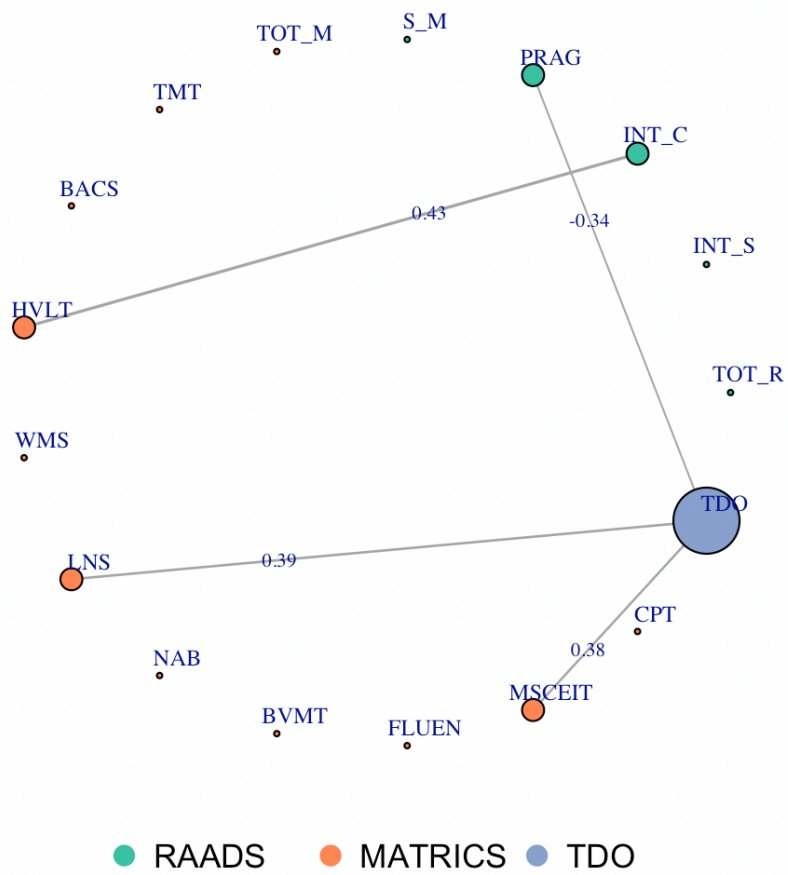


Figura M. Network creato per esplorare la relazione tra variabili appartenenti agli strumenti MATRICS, RAADS-R e TdO. Sono rappresentate solo le correlazioni che superano il cut-off di 0,3 e che non coinvolgono variabili dello stesso strumento. Diametro dei nodi e spessore dei collegamenti sono proporzionali alla forza della correlazione ed al numero di associazioni della variabile.

Appendice G

Analisi delle Componenti Principali (PCA) e Analisi Fattoriale Esplorativa (EFA) Controlli

Sono state effettuate PCA ed EFA utilizzando i dati del gruppo di controllo, con l'obiettivo di valutare le possibili associazioni tra le variabili e confrontarle con quelle del gruppo ambulatoriale. Queste tecniche sono state applicate alle variabili relative alla ai test MATRICS ed al TdO.

E' stato inizialmente applicato il procedimento del *clustering* gerarchico, con metodo della minima varianza di Ward, dal quale sembrano differenziarsi 2 cluster principali (dendrogramma in Figura N).

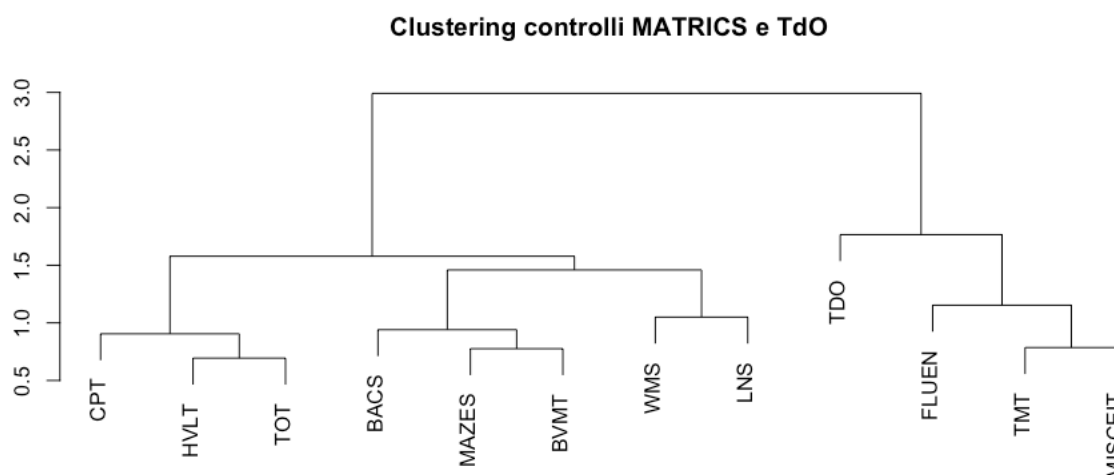


Figura N. Dendrogramma derivante dal *clustering* gerarchico comprendente il punteggio composito punteggio totale ed ai test MATRICS (“TOT”, “TMT”, “HVL”, “BACS”, “WMS”, “LNS”, “NAB”, “BVMT”, “MISCEIT”, “FLUEN”, “CPT”) ed il punteggio al TdO (“TDO”) nel gruppo di controllo di Padova.

Il campione di controllo è risultato maggiormente adeguato, in termini di fattoriabilità, rispetto ai pazienti (indice $KMO=0,548$, test di sfericità di Bartlett significativo, $p<,001$). Il metodo della analisi parallele stabilisce sia necessario estrarre 2 componenti principali. Applicando, invece, la regola di Kaiser allo *Screeplot* (Figura Q), sembrano emergere 4 componenti con autovalore maggiore o uguale a 1. Valuteremo entrambe le opzioni.

Estraendo dai dati due componenti, si ottiene una varianza cumulativa spiegata del 55,9%. In Tabella H e Figura O sono riportate le correlazioni tra gli *scores* delle componenti e le variabili originarie (considerando un cut-off di 0,3).

Tabella H. Correlazioni tra scores delle componenti e variabili originarie, valori di unicità di ogni variabile. E' stata considerata una soglia, in senso assoluto, di 0,3. E' stata utilizzata la rotazione Varimax.

	Componente		Unicità
	1	2	
TMT		0.688	0.47297
BACS	0.689		0.48484
HVLT	0.640	0.484	0.35644
WMS	0.755		0.35099
LNS	0.552		0.64698
MAZES	0.690		0.52358
BVMT	0.780		0.35175
FLUEN		0.643	0.55568
MSCEIT		0.784	0.38191
CPT	0.609	0.369	0.49284
TOT	0.877	0.475	0.00503
TDO		0.523	0.67335

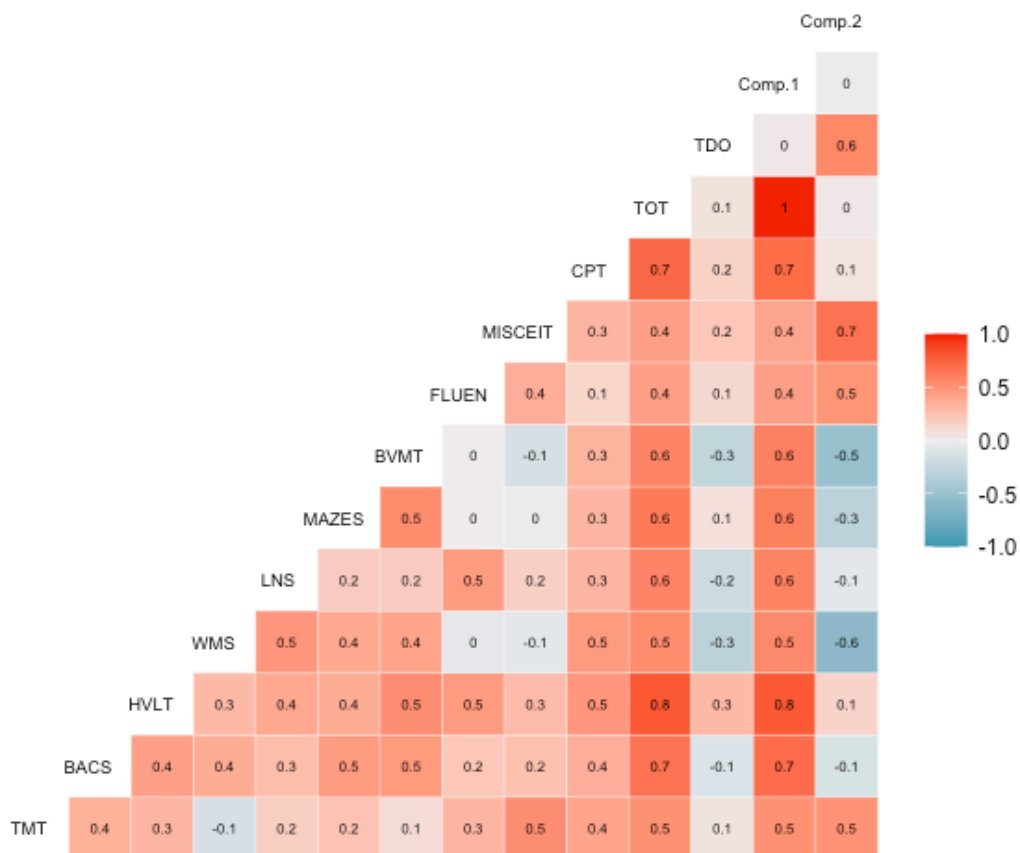


Figura O. Matrice di correlazione delle prime due PC con le variabili originarie.

Estraendo quattro componenti si arriva a spiegare cumulativamente il 74,79% della varianza complessiva. In Tabella I e Figura P sono riportate le correlazioni tra gli scores delle quattro componenti e le variabili originarie (applicando un cut-off di 0.3).

Tabella I. Correlazioni tra scores delle componenti e variabili originarie, valori di unicità di ogni variabile. Considerando come soglia, in senso assoluto, 0,3. E' stata utilizzata la rotazione Varimax.

	Componente				Unicità
	1	2	3	4	
TMT			0.879		0.17592
BACS	0.661		0.373		0.37046
HVLT	0.600	0.463		0.422	0.21684
WMS	0.620	0.401	-0.333		0.27157
LNS		0.846			0.18481
MAZES	0.802				0.33950
BVMT	0.817				0.29713
FLUEN		0.731	0.361		0.30145
MSCEIT			0.770		0.31248
CPT	0.592				0.46728
TOT	0.785	0.482	0.371		0.00422
TDO				0.957	0.07204

Attraverso l'Analisi Fattoriale Esplorativa sono stati estratti due fattori latenti (*Scree Plot* in Figura Q), i quali cumulativamente spiegano il 47,8% della varianza. In Figura R è riportata la composizione dei fattori ed i coefficienti fattoriali per ogni variabile (Tabella J). Il modello ha indici di adattamento inaccettabili ($RMSEA=0,198$, test del Chi quadrato significativo, $p<0,001$).

Dalle analisi effettuate emerge un'associazione tra la performance al TdO e ai test MSCEIT (dominio cognitivo di cognizione sociale), TMT-A e Fluenza categoriale (dominio cognitivo di velocità di elaborazione).

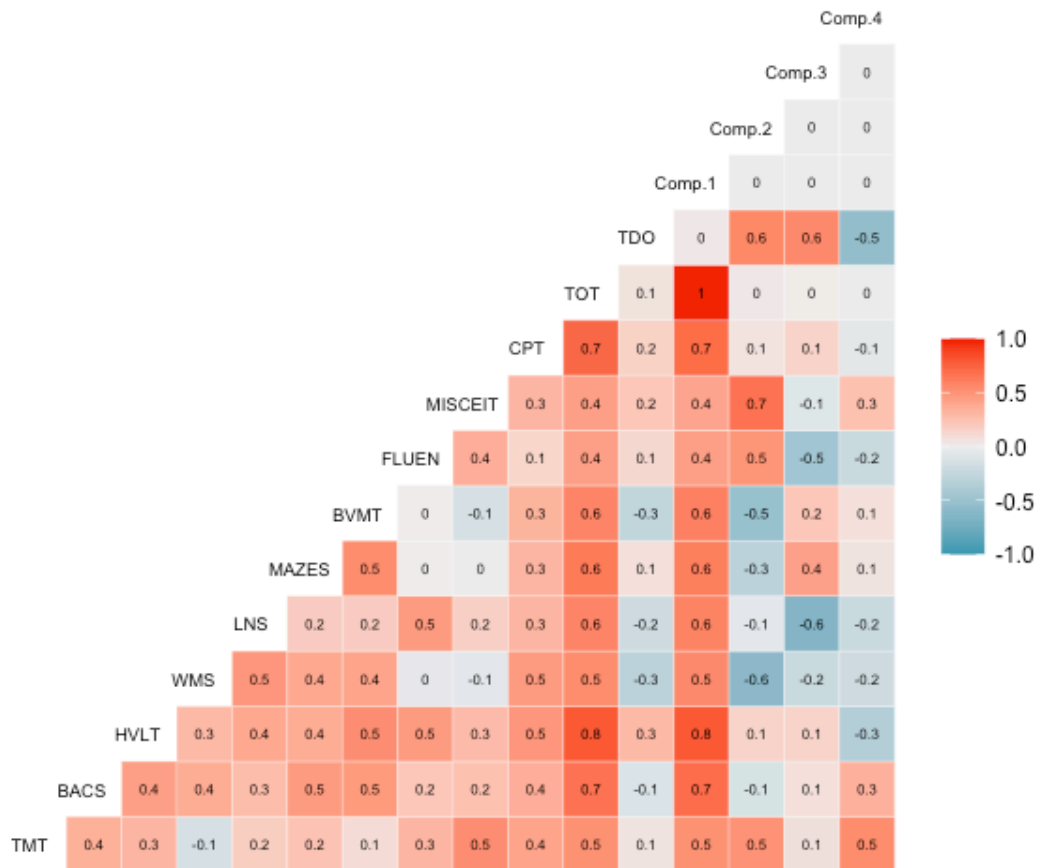


Figura P. Matrice di correlazione delle prime due PC con le variabili originarie.

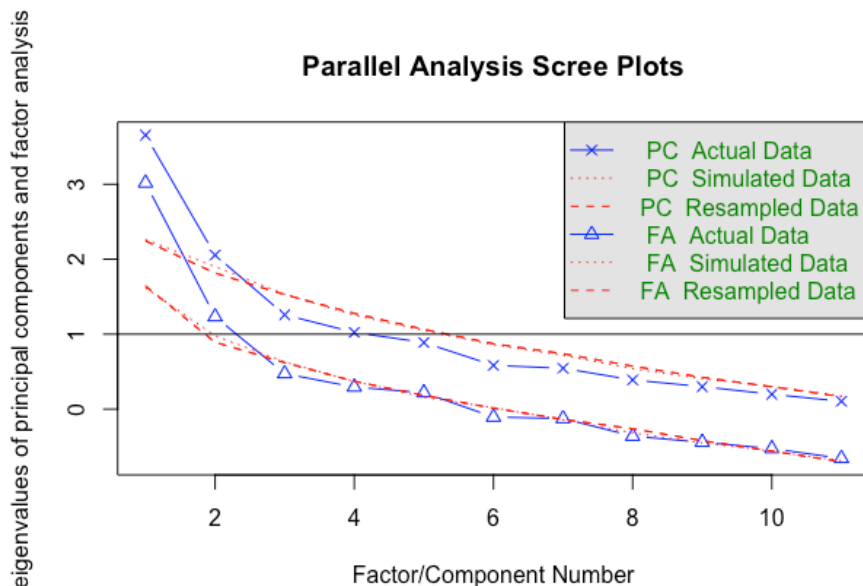


Figura Q. Rappresentazione grafica attraverso *Scree Plot* dell'applicazione del metodo delle analisi parallele, per la determinazione del numero di componenti e/o fattori da tenere in considerazione. Considerando la linea relativa all'analisi fattoriale (più in basso), possiamo vedere che il numero di fattori (triangoli) inclusi prima dell'intersezione con la linea rossa siano 3. Ci conferma, inoltre, la scelta di considerare 3 PC nell'analisi della componenti principali.

Tabella J. Coefficienti fattoriali dei 2 fattori presi in considerazione (considerando un cut-off di 0,3), con annesso valore di unicità. Il metodo di estrazione 'Residuo minimo' è stato utilizzato in combinazione con una rotazione 'Varimax'.

	Fattore		Unicità
	1	2	
TMT		0.615	0.5732
BACS	0.625		0.5667
WMS	0.700		0.4549
HVLT	0.619	0.445	0.4183
LNS	0.482		0.7237
MAZES	0.622		0.6126
BVMT	0.734		0.4318
FLUEN		0.533	0.6851
MSCEIT		0.721	0.4765
CPT	0.564	0.338	0.5677
TOT	0.912	0.506	-0.0874
TDO		0.365	0.8431

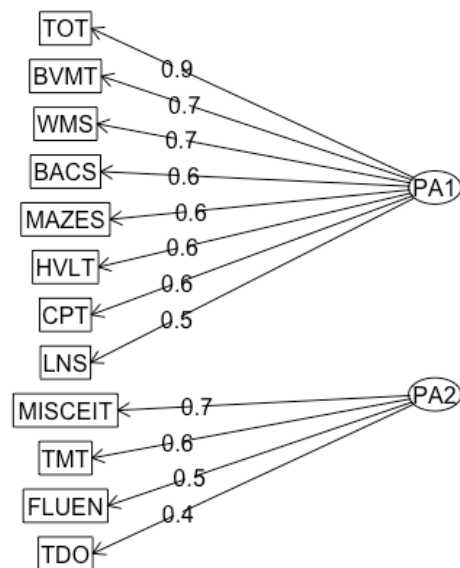


Figura R. Diagramma raffigurante la suddivisione delle variabili nei 2 fattori latenti individuati dall'EFA ed i rispettivi coefficienti fattoriali.