

La Clinica Terapeutica

Estratti dal vol. 156 (5)

Settembre - Ottobre 2005

**M. Mazza, R. Pollice, V. Gaspari, P. Giosuè,
E. Fragkou, R. Roncone, M. Casacchia**

**Studio dell'efficacia del
Donepezil sulle funzioni
cognitive nel trattamento
farmacologico di pazienti
affetti da schizofrenia**



Società Editrice Universo

Via G.B. Morgagni 1 - 00161 Roma
06/4402053-4; 06/44231171; Fax 06/4402033
www.seu-roma.it; seu@seu-roma.it

Studio dell'efficacia del Donepezil sulle funzioni cognitive nel trattamento farmacologico di pazienti affetti da schizofrenia

M. Mazza, R. Pollice, V. Gaspari, P. Giosuè, E. Fragkou, R. Roncone, M. Casacchia

Clinica Psichiatrica, Università degli Studi dell'Aquila; Ospedale "S. Salvatore", L'Aquila, Italia

Riassunto

I disturbi cognitivi associati alla schizofrenia rappresentano uno degli obiettivi principali nel trattamento farmacologico dei soggetti affetti da tale patologia. È noto che l'acetilcolina è il principale neurotrasmettore coinvolto nella modulazione dei processi cognitivi quali attenzione, memoria e funzioni esecutive. L'utilizzo di anticolinesterasici, in associazione al trattamento con antipsicotici atipici, potrebbe migliorare le funzioni cognitive di soggetti affetti da schizofrenia.

Lo studio ha coinvolto un gruppo di 14 soggetti affetti da schizofrenia. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base al trattamento farmacologico utilizzato. Un primo gruppo di otto soggetti (gruppo in monoterapia), è stato trattato esclusivamente con antipsicotici atipici (risperidone); il secondo, composto da sette soggetti (gruppo donepezil + risperidone).

I soggetti sottoposti a trattamento con risperidone + donepezil evidenziavano, dopo tre mesi e dopo sei mesi, miglioramenti statisticamente significativi nelle capacità attente, nelle funzioni esecutive e nella comprensione delle storie di Teoria della Mente di primo ordine, non riscontrati nel gruppo di controllo.

Conclusioni. L'utilizzo di donepezil in associazione all'antipsicotico, come già evidenziato da altri autori (MacEwan, 2001), è efficace, nel trattamento di soggetti affetti da schizofrenia in particolare per il miglioramento delle capacità attente.

Parole chiave: cognizione e cognizione sociale, farmaci anticolinesterasici, schizofrenia

Introduzione

Il disturbo schizofrenico è caratterizzato da una varietà di deficit cognitivi (1). Nella descrizione clinica originale di Kraepelin e Bleuler le anomalie dei processi cognitivi ad esempio dei processi attentivi, volontari ed automatici sono state considerate caratteristiche fondamentali del disturbo schizofrenico (2, 3). I pazienti schizofrenici, infatti, tipicamente presentano anomalie della memoria, dell'attenzione, delle funzioni esecutive (4, 7), deficit di categorizzazione (4, 6, 7), deficit nelle abilità di working memory (7, 8), nella elaborazione di informazioni contestuali e nel gating sensoriale, e tali deficit sono stati descritti in letteratura come una caratteristica fisiopatologica della schizofrenia circa 40 anni fa (5).

Abstract

Efficacy of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia

Schizophrenia generally manifests cognitive disorders of subjects affected by this illness.

Acetylcholine is the main neurotransmitter involved in the modulation of cognitive processes as attention, memory and executive functions. The aim of our study is to examine the effects of anticholinesterasic drugs in addition to atypical antipsychotics on cognitive functions in subjects with schizophrenia.

Participant to the study 14 subjects affected by schizophrenia. Subjects have been divided in two sub-groups on the grounds of pharmacological treatment used. A first group (N=8) it's been treated only with risperidone (monotherapy group); the second one (N=7) it's been treated with donepezil in addition to risperidone (donepezil+ risperidone group). The group treated with donepezil + risperidone evidenced, after 3 and 6 months, statistically significant improvements in attention, in executive functions and in understanding first order Theory of Mind. Our findings are in agreement with those reported by MacEwan et al. (2001). Even if preliminary, our results prove the effectiveness of using anticholinesterasic drugs in addition to atypical antipsychotic treatment, especially in improving attentive functioning.

Key words: anticholinesterasic drugs, cognition and social cognition

È stato ipotizzato, inoltre, che i deficit cognitivi presenti nel disturbo schizofrenico siano responsabili della notevole variabilità dell'outcome funzionale come la capacità di condurre una vita indipendente, lo stato occupazionale, la capacità di interazione sociale e quella di trarre benefici dalla riabilitazione psichiatrica (9, 10).

Il fondamento del trattamento della schizofrenia resta la terapia farmacologica con farmaci che hanno come denominatore comune l'antagonismo dopaminergico a livello dei recettori D2 (11).

Numerosi studi dimostrano che questi farmaci sono efficaci nel ridurre i sintomi in particolare i sintomi "positivi" (agitazione, allucinazioni, deliri, ecc.) e presentano una minore efficacia sulla sintomatologia negativa (apatia, anedonia, asocialità, ecc.), offrendo benefici molto limitati nelle performances cognitive (13-16).

Negli ultimi 10-15 anni l'interesse si è spostato verso il miglioramento dei sintomi "negativi" (asocialità, anedonia, mancanza di motivazione). Questa nuova tendenza è dovuta non solo alla sempre maggiore consapevolezza che i sintomi "negativi" sono correlati agli scarsi esiti funzionali nella schizofrenia, ma anche perché l'avvento di nuovi antipsicotici ha prodotto maggiori benefici su questo tipo di sintomi (17-21, 44).

Più recentemente, inoltre, la disfunzione cognitiva è stata spesso identificata come la possibile causa primaria dello scarso risultato raggiunto a livello funzionale nella schizofrenia (10). Questa scoperta ha prodotto una serie di studi mirati al miglioramento delle funzioni cognitive nella schizofrenia ed all'osservazione degli effetti dei nuovi antipsicotici (o "atipici") su tali funzioni (12, 17, 20).

In generale, studi recenti hanno evidenziato una maggiore efficacia degli antipsicotici atipici (rispetto ai tipici) nel trattamento dei deficit neurocognitivi (17-23), sebbene i dati relativi alla specificità dei differenti antipsicotici appaiano ancora controversi.

I dati che a nostro avviso ci sembrano più consistenti sono quelli che esaminano l'utilizzo di risperidone che, rispetto ad aloperidolo, clozapina ed olanzapina, sembra produrre un miglioramento significativo nell'apprendimento verbale, nella memoria e nella cognizione sociale (22).

La relazione tra funzioni cognitive e acetilcolina (Ach) è stata studiata nell'animale analizzando lesioni dirette e attraverso la farmacologia comportamentale. Il complesso colinergico basale invia afferenti all'intero telencefalo non striatale mediante due proiezioni: la via corticale setto-ipocampale e la via corticale del nucleo basale di Meynart (nbM) (23). La correlazione tra le lesioni a carico di queste vie ed i conseguenti deficit da memoria indicano che esse sono implicate nei processi di memoria (23).

Come detto sopra i disturbi cognitivi associati alla schizofrenia rappresentano un target importante di trattamento e l'acetilcolina potrebbe essere coinvolta in alcuni processi cognitivi quali la memoria, l'attenzione, la memoria di lavoro spaziale ed il mantenimento dell'attivazione corticale a stimoli motivanti (23). In base a ciò, dunque, ci si aspetterebbe che gli agonisti (p.e. fisostigmina) e gli antagonisti (p.e. scopolamina) colinergici migliorino o peggiorino, rispettivamente, la funzione cognitiva (24). È stato dimostrato che l'incremento dell'attività dopamnergica al nucleo accumbens provoca una diminuzione del GABA e un conseguente aumento dell'attività colinergica corticale. Secondo questa ipotesi l'inibizione dell'acetilcolinesterasi può influenzare i processi attentivi, ma potrebbe provocare anche un'aggravazione della sintomatologia positiva nelle psicosi.

L'uso di anticolinesterasico nel trattamento dei pazienti con demenza di Alzheimer per bloccare la progressione del deterioramento cognitivo è presente già da lungo tempo in campo clinico con risultati molto incoraggianti (25).

Recentemente sono stati realizzati alcuni studi che hanno evidenziato l'efficacia della aggiunta di anticolinesterasico al trattamento con antipsicotico nella terapia della schizofrenia mettendo in evidenza un miglioramento nelle funzioni cognitive, in particolare nelle funzioni esecutive e nell'attenzione (26-31) e non si evidenziavano effetti extrapiramidali (32). L'associazione di donepezil e

antipsicotici atipici, infatti, nel trattamento terapeutico di soggetti affetti da schizofrenia studiati attraverso tecniche di imaging funzionale (fMRI), evidenzia una normalizzata attività del lobo frontale di sinistra e del giro del cingolo (27), ed in generale un miglioramento delle funzioni cognitive in genere (26-31).

Gli studi descritti sono tuttavia ancora preliminari e si riferiscono a piccoli campioni osservati per un periodo di tempo fino ad un massimo di 12 settimane (26-31).

Oltre ai deficit di memoria e ai deficit attentivi tra le variabili dipendenti prese in esame abbiamo incluso anche un aspetto particolare della cognizione che è la cognizione (33).

La cognizione sociale è un dominio cognitivo che comprende l'insieme delle conoscenze e delle abilità di tipo sociale ed emozionale che maturano nel corso dello sviluppo e che consentono ad un individuo di mantenere un comportamento socialmente adeguato in vari contesti. In particolare, include le operazioni mentali che sono alla base della capacità di instaurare una adeguata interazione sociali, tra tutte, la capacità, tipicamente umana, di percepire le intenzioni e le disposizioni degli altri e comprendere lo stato mentale di altri individui definita Teoria della Mente (ToM) (34-36). Numerosi studi hanno descritto il deficit di cognizione sociale nella schizofrenia come conseguenza di un deficit di funzionamento di ToM (33, 37) e che tale deficit nella schizofrenia ne influenza il decorso clinico e l'outcome (38).

Alla luce di tali considerazioni scopo del presente lavoro è stato studiare in un gruppo di soggetti affetti da schizofrenia, l'efficacia sulle funzioni cognitive e sulla cognizione sociale dell'aggiunta di inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil) al trattamento con antipsicotici atipici (risperidone) osservandoli per un periodo di sei mesi.

Materiali e Metodi

Lo studio ha coinvolto un gruppo di 14 individui, affetti da schizofrenia diagnosticata secondo i criteri del DSM-IV (39), utenti del Day Hospital del Servizio di Diagnosi e Cura a direzione Universitaria-Asl 04, L'Aquila. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base al trattamento farmacologico utilizzato. Il primo gruppo, costituito da otto soggetti (schizofrenici in monoterapia), è stato trattato esclusivamente con antipsicotico atipico (risperidone); il secondo, composto da sette soggetti, è stato trattato con anticolinesterasico in aggiunta ai medesimi antipsicotici assunti dal gruppo in monoterapia (risperidone in associazione a donepezil).

Le caratteristiche socio-demografiche relative ai due gruppi individuati sono riportate in Tabella 1.

L'inizio del trattamento farmacologico è stato preceduto da una valutazione clinica standardizzata, mediante l'impiego di una batteria di valutazione ad uso clinico, e da una valutazione neurocognitiva. Tutti i soggetti sono stati valutati all'ingresso (T0), dopo tre mesi (T3) e dopo sei mesi (T6) di trattamento. Nel gruppo dei sette soggetti trattati con donepezil + risperidone, due soggetti hanno interrotto il trattamento al 5° mese in quanto hanno manifestato una riacutizzazione della sintomatologia positiva. Nessuno dei soggetti sottoposti a trattamento con donepezil + risperidone ha riportato effetti indesiderati o collaterali.

Strumenti di valutazione

La valutazione clinica è stata effettuata attraverso le seguenti scale:

La Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) versione 4.0 (40) che è uno strumento di valutazione dei cambiamenti della sintomatologia nei pazienti psichiatrici e fornisce una descrizione ampia ed esaustiva delle caratteristiche dei principali sintomi.

La Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (41). Questa è una scala che consente la rilevazione, durante il colloquio, dei sintomi positivi (allucinazioni, deliri, comportamento bizzarro, disturbo formale positivo del pensiero in pazienti schizofrenici).

La Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) (42). Questa è una scala che consente la rilevazione, durante il colloquio, dei sintomi negativi (appiattimento affettivo, immutabilità dell'espressione facciale, anedonia) nei pazienti schizofrenici.

La valutazione neurocognitiva è stata effettuata attraverso i seguenti strumenti:

Matrici progressive di Raven (43) utilizzate per la misura del QI.

Test di fluenza verbale per categorie fonemiche (44) che valuta le funzioni esecutive attraverso la ricerca rapida di parole nel "lessico interno".

Test Torre di Londra (*Tower of London*, ToL), (45) che è stato utilizzato per esplorare ed identificare i deficit dei processi di pianificazione specifici del lobo frontale.

Test delle 15 parole di Rey (46), compito di memoria verbale in cui il soggetto deve apprendere e rievocare una lista di parole. Il punteggio si basa su due rievocazioni Rievocazione Immediata (RI): la somma delle parole ricordate al termine di ognuna delle 5 letture consecutive (punteggio massimo 75). Rievocazione Differita (RD): il numero di parole ricordato dopo 15 minuti (punteggio massimo 15).

Storie di Teoria della Mente (*ToM*). Questi compiti mirano ad esaminare l'abilità di un soggetto di comprendere le false credenze di primo e di secondo ordine. La ToM di primo ordine (l'abilità di una persona di effettuare un'inferenza su una falsa credenza sullo stato del mondo) è stata esaminata con il compito "Storia delle Sigarette" (47). La ToM di secondo ordine, ossia l'abilità di effettuare inferenze sulle credenze e sulle opinioni delle persone su quanto altri soggetti credono o ritengono, è stata esaminata attraverso la "Storia del Ladro" (34). Queste storie sono state lette ai partecipanti mostrando loro una serie di vignette nei quali era rappresentata la sequenza narrativa delle azioni compiute dai personaggi. Ciascuno dei partecipanti ha ottenuto un punteggio che variava da 0 a 1, dove 0=risposta non corretta; 1=risposta corretta.

Test di Spostamento Volontario dell'Attenzione (replica del paradigma di Posner) (48).

Lo scopo della prova è quello di testare la capacità di spostamento volontario dell'attenzione.

Spostare l'attenzione in maniera implicita significa dirigere le proprie risorse attente verso una zona del campo visivo senza muovere gli occhi o il capo. Lo spostamento volontario implica una interpretazione cognitiva del cue. In questo caso il cue è rappresentato da una freccia che indica ove vi è l'80% di probabilità che lo stimolo compaia. Il soggetto deve essere a conoscenza dell'esatto significato della freccia e darne la giusta interpretazione; in caso contrario non saprebbe se e dove rivolgere la propria attenzione.

Se tutte queste condizioni sono rispettate, i tempi di reazione dimostreranno se c'è stato spostamento volontario dell'attenzione. In caso affermativo, i tempi più bassi saranno registrati nella condizione in cui lo stimolo appare nel punto indicato dal cue (condizione valida)

e, saranno più elevati nella condizione in cui lo stimolo appare in una posizione inattesa (condizione invalida) (48).

La prestazione dei due gruppi è stata confrontata con la prestazione di un gruppo di controllo sani.

Risultati

Le variabili socio-demografiche dei due gruppi sono stati analizzate mediante un analisi *t* di Student. I dati relativi alle prove neuropsicologiche e alle scale cliniche sono stati analizzati tramite l'analisi della varianza (ANOVA) con un fattore between subjects (gruppo) e un fattore within (tempo). Il livello di significatività (*p*) prescelto è pari ad $\alpha=0,05$.

Non sono state rilevate differenze significative in età, scolarità, durata di malattia, livello intellettivo nei due gruppi di soggetti studiati. Le variabili, analizzate tramite il test *t* di Student per campioni indipendenti, sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione

	Schizofrenici in trattamento con risperidone + donepezil	Schizofrenici in monoterapia con risperidone	<i>p</i>
Età	32,3 (3,5)	31,2 (4,3)	N.S.
Scolarità	14,5 (4,4)	15,6 (3,7)	N.S.
Anni di malattia	9,7 (7,4)	7,4 (4,3)	N.S.
Matrici di Raven	86,8 (6,8)	87,7 (6,3)	N.S.
SANS	64 (11)	54,4 (11,6)	N.S.
SAPS	33 (19)	49,8 (22,1)	N.S.
BPRS Tot	46,5 (6,3)	44,2 (7,0)	N.S.
BPRS cluster depressione	5,4 (0,7)	4,3 (1)	<0,032
BPRS cluster Sint. Negativo	8,2 (1,3)	7,2 (1,6)	N.S.
BPRS cluster Sint. Positivi	6,2 (1,9)	7,3 (2,9)	N.S.
BPRS cluster Disint. psicotica	20,7 (4,3)	21,4 (4,5)	N.S.

I valori delle DS sono riportati in parentesi; N.S. non significativo

Non si sono evidenziate differenze significative per quanto riguarda i punteggi totali nelle Scale SANS e SAPS, nei punteggi totali alla BPRS, nel punteggi del cluster BPRS disorganizzazione concettuale, nel cluster BPRS depressione e nel cluster BPRS sintomatologia positiva.

Non si sono evidenziate differenze significative nel dosaggio di risperidone nei due gruppi studiati.

BPRS cluster negativo

Per quanto riguarda i punteggi dei due gruppi in riferimento ai punteggi del cluster negativo della BPRS, l'interazione gruppo x tempo è risultata ANOVA significativa ($F=3,488$; $df=$ degrees of freedom (gradi di libertà) 2:28; $p<0,008$). I pazienti trattati con donepezil e risperidone

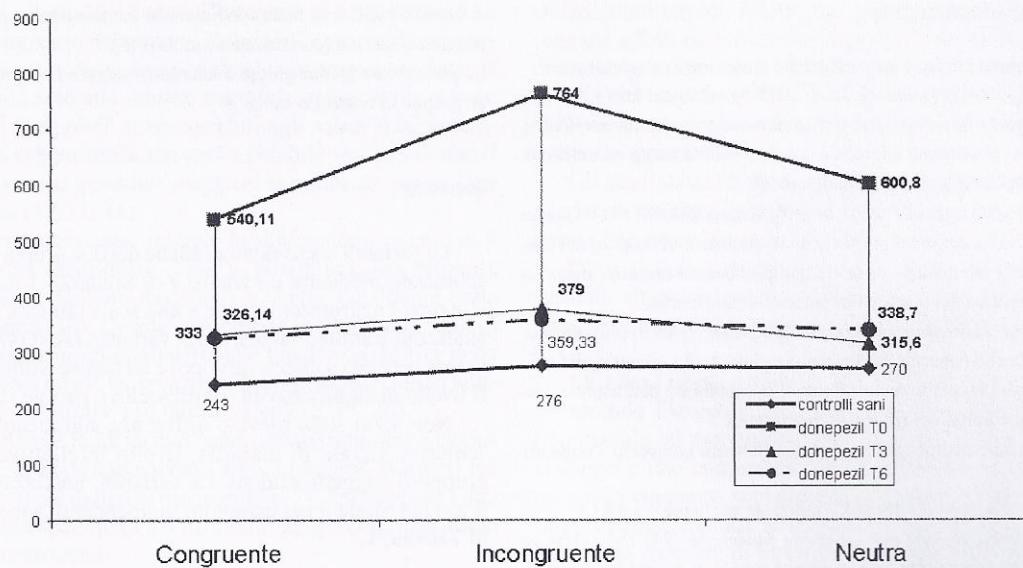


Fig. 1. Risultati nel "Test di Posner" nei soggetti schizofrenici in trattamento con donepezil rispetto ai controlli sani.

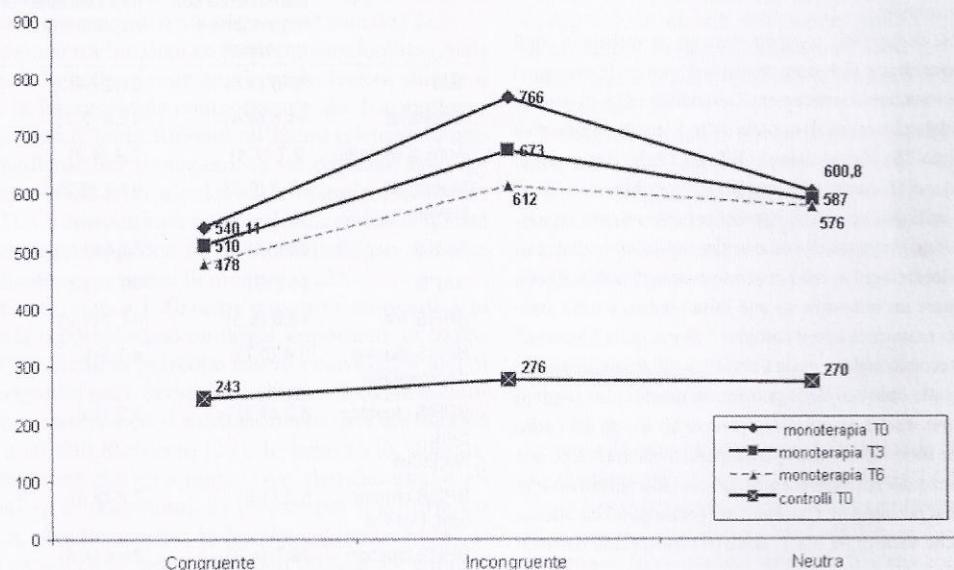


Fig. 2. Risultati nel "Test di Posner" nei soggetti schizofrenici in monoterapia.

hanno mostrato nel tempo una riduzione statisticamente significativa dei sintomi negativi rispetto all'altro gruppo. I confronti post-hoc hanno evidenziato una diminuzione statisticamente significativa della sintomatologia negativa al tempo T3 rispetto al T0 ($t=13,988$; $p<0,028$), la differenza si è mantenuta stabile al T6 (Tab. 2).

Paradigma di Posner

Per quanto riguarda la prova di spostamento volontario dell'attenzione, sono stati analizzati i tempi di reazione. Il fattore within era il tempo, mentre il fattore between era il

gruppo (2 livelli: gruppo trattato con donepezil e risperidone; gruppo trattato in monoterapia). L'interazione gruppo × tempo è risultata significativa ($F=27,582$; $df 2:28$; $p<0,001$), i casi trattati con risperidone e donepezil hanno evidenziato nelle tre valutazioni successive un significativo abbassamento nei tempi di reazione rispetto al gruppo in monoterapia. L'analisi post-hoc ha rilevato che differenze significative ($t=13,706$; $p<0,001$) per quanto riguarda i soggetti trattati con risperidone + donepezil si sono avute tra il tempo T0 e T3, e il miglioramento si è mantenuto stabile al T6. I risultati nelle prove sono riportati nelle Figure 1 e 2.

Teoria della mente

Nei risultati relativi ai compiti di Teoria della Mente si evidenzia un effetto significativo solo sulle competenze di primo livello. L'interazione gruppo \times tempo è risultata significativa ($F=10,500$; df 2,28; $p<0,001$). Il gruppo sperimentale (donepezil+risperidone) ha mostrato nelle valutazioni successive un miglioramento nelle abilità di teoria della mente di primo livello significativo rispetto ai controlli. I confronti post hoc sui punteggi hanno rilevato un miglioramento significativo nella performance da T0 a T3 (0,4 Vs 1) ($t=2,139$ $p<0,001$).

Torre di Londra

Nei risultati del test della Torre di Londra l'interazione gruppo \times tempo è risultata significativa. I casi trattati con donepezil e risperidone mostrano un significativo miglioramento nelle capacità di pianificazione dell'azione nelle valutazioni successive ($F=9,014$; df 2:28= $p<0,001$). I confronti post hoc evidenziano un significativo miglioramento dal tempo T0 a T3 ($t=2,450$; $p<0,028$).

Test della 15 parole di Rey

Nel caso del test delle 15 parole di Rey l'interazione gruppo \times tempo è risultata significativa ($F=6,149$; df 2,28; $p<0,006$), i casi trattati con donepezil e risperidone mostrano nelle valutazioni successive un miglioramento nell'apprendimento verbale statisticamente significativo rispetto ai controlli. I confronti post hoc evidenziano nei casi un aumento statisticamente significativo al T6 rispetto al T3 (17 Vs 14,5) ($t=3,459$; $p<0,07$).

Fluenza verbale

Nel caso della fluenza verbale l'interazione gruppo \times tempo è risultata significativa ($F=16,334$; df 2,28; $p<0,001$). I soggetti trattati con donepezil ed risperidone evidenziano un significativo miglioramento nelle abilità di recupero di parole nel lessico interno rispetto ai controlli. I confronti post hoc evidenziano nel gruppo trattato con risperidone e donepezil un significativo miglioramento in T3 rispetto al T0 (31,7 Vs 20,2) ($t=3,156$; $p<0,007$).

Discussione

I nostri dati sembrano in linea con quanto evidenziato dalle ricerche precedenti relativamente all'introduzione di un anticolinesterasico nella terapia antipsicotica, che sembra garantire un più efficace miglioramento delle funzioni cognitive (27) e della sintomatologia negativa (26, 30). Il nostro studio evidenzia, dunque, un significativo miglioramento delle funzioni cognitive ed inoltre, rispetto agli altri studi dimostra che tale efficacia rimane stabile per un periodo dopo sei mesi di trattamento. L'efficacia, in particolare sulla sintomatologia negativa, era già stata dimostrata in precedenza da Rosse et al. (29) che riporta un miglioramento della sintomatologia negativa in un soggetto schizofrenico dopo un periodo di trattamento con galantamina e antipsicotico atipico della durata di due mesi (29).

Nel nostro gruppo due dei soggetti in trattamento con risperidone e donepezil hanno manifestato un aggravamento della sintomatologia positiva ed hanno interrotto lo studio al quinto mese.

In letteratura studi precedenti non hanno descritto effetti simili sia nei pazienti con schizofrenia che nei soggetti con disturbo bipolare (49). Fanno eccezione due studi che evidenziano, in due soggetti con schizofrenia in trattamento con donepezil (10 mg) e antipsicotico atipico, rispettivamente l'insorgenza di agitazione psicomotoria (26) e della comparsa di eccessiva sedazione (27).

Seppur preliminari i nostri dati ci sembrano particolarmente interessanti in riferimento al tipo di funzioni cognitive esaminate.

Studi precedenti infatti non avevano preso in considerazione compiti attentivi computerizzati che misurassero l'efficacia sul tempo di risposta ad uno stimolo. Studiando, infatti, in maniera così precisa tale funzione è possibile evidenziare un miglioramento molto più ampio del gruppo trattato con donepezil rispetto al gruppo di controllo.

L'importanza di tale risultato è ampliata anche dalla considerazione che il deficit attivo è stato descritto in letteratura come il "core" sintomatologico del disturbo schizofrenico (1), dunque, un miglioramento delle funzioni attive rappresenta quindi un elemento fondamentale per determinare l'outcome di soggetti affetti da schizofrenia.

Un altro punto interessante che è emerso dal nostro studio riguarda i dati relativi all'esame della Cognizione Sociale in soggetti schizofrenici. Nel gruppo donepezil+risperidone abbiamo ottenuto un miglioramento nella capacità di comprendere le storie di Teoria della Mente di I livello. Il miglioramento tale capacità rappresenta un effetto interessante anche in relazione alla considerazione che la capacità di comprendere gli stati mentali altrui nei soggetti affetti da schizofrenia è marcatamente compromessa e tale compromissione sembrerebbe rappresentare una caratteristica più di "tratto" che di "stato", e cioè non reversibile con la remissione dall'acuzie sintomatologia (38).

Risultati interessanti sono stati, infine, ottenuti nelle funzioni esecutive e nell'apprendimento di materiale verbale. I soggetti del gruppo sperimentale hanno mostrato una migliore capacità di pianificazione e un significativo miglioramento nell'abilità di recupero di parole nel lessico interno in compiti di fluenza verbale e nel ricordo di parole. I nostri dati, anche in questo caso, sembrano concordare con i dati della letteratura internazionale che riportano un significativo miglioramento di alcune funzioni cognitive (memoria verbale e visiva, velocità di processamento, fluenza verbale) in gruppi di soggetti affetti da schizofrenia trattati con donepezil o galantamina in associazione con antipsicotici atipici (26, 27, 30).

Conosciamo i limiti dell'efficacia metodologica di uno studio naturalistico e non controllato e dell'esiguità del campione utilizzato tuttavia i nostri dati ci sembrano incoraggianti per molte ragioni.

I farmaci che aumentano l'attività colinergica muscarinica, serotonnergica 5HT2A/AC e α -2A adrenergica, molto probabilmente determinano un miglioramento delle funzioni cognitive ed il miglioramento di tali competenze sembra sia molto importante per predisporre il paziente al trattamento riabilitativo.

Le funzioni cognitive stanno diventando sempre più uno degli obiettivi principali delle terapie farmacologiche,

e dato che nel disturbo schizofrenico le alterazioni cognitive hanno importanti implicazioni sulle capacità funzionali, il potenziamento delle funzioni cognitive può essere adottato come strategia di trattamento privilegiata che, a differenza del trattamento dei sintomi, porterà con maggiore probabilità ad un miglioramento dell'outcome funzionale.

Bibliografia

1. Goldberg TE, Gold JM: Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia. Oxford, UK: Blackwell Science 1995; Ltd:146-62
2. Kraepelin E: Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte. 5, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Barth, 1896
3. Bleuler MN: The Schizophrenic Disorders: Long term Patient and Family Studies. New Haven: Yale Univ Press 1978
4. Fey H: The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. J Consult Psychol 1951; 15(4):311-9
5. Braff DL, Grillon C, Geyer MA: Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. Arch Gen Psych 1992; 49:206-15
6. Medalia A, Gold J, Merriam A: The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. Arch Clin Neuropsychol 1988; 3(3):249-71
7. Goldberg TE, Gold JM: Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. Schizophrenia. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd 1995; 146-62
8. Jobe TH, Harrow M, Martin EM: Schizophrenic deficits: neuroleptics and the prefrontal cortex. Schizophr Bull 1994; 20(3): 413-6
9. Ashby FG, Casale MB: A model of dopamine modulated cortical activation 2003; Neural Netw 16(7):973-84
10. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatr 1996; 153: 320-1
11. Roncone R, Falloon IR, Mazza M, et al.: Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? Psychopathology 2002; 35(5): 280-8. Erratum in: Psychopathol, 35(6): 368
12. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? Am J Psychiatr 1997; 154: 799-804
13. Meltzer HY: Beyond control of acute exacerbation: enhancing affective and cognitive outcomes. CNS Spectr 8 2003;(11 Suppl 2):16-8, 22
14. Meltzer H, Mc Gurk S: The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. Schizophr Bull 1999; 25: 233-55
15. Purdon SE, Jones BD, Slip E, Labelle A, Addmgt D, David SR, Breier A, Tolleson GD: (Canadian Collaborative Group for Research in Schizophrenia) Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. Arch Gen Psych 2000; 57:249-58
16. Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM, et al.: Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. Schizophr Res, 2004; 66(2-3):101-13
17. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, et al.: Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. Am J Psychiatry 2004; 161(6):985-95
18. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, et al.: Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. J Clin Psychiatry 2004; 65(3):361-72
19. Borison RL: The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. Acta Psych Scandinavica 1996; 94:5-11
20. Bilder RM: Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. Can J Psych 1997; 42: 255-64
21. Salzman C, Tune L: Neuroleptic treatment of late-life schizophrenia. Harv Rev Psich 2001; 9(2):77-83
22. M. Mazza, C. Tozzini, A. De Risio, et al.: Cognizione sociale ed antipsicotici atipici nel trattamento di persone affette da schizofrenia: dati preliminari da uno studio naturalistico. Clin Ter 2003; 154(2):79-83
23. Sarter M, Bruno J: Cortical acetylcholine, reality distortion, schizophrenia and lewy body dementia: too much or too little cortical acetylcholine? Brain Cognition 1998; 38:297-316
24. Kertzman C, Robinson D, Litvan I: Effects of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. Arch Neurol 1990; 47:1345-50
25. Roman GC, Rogers SJ: Donepezil: a clinical review of current and emerging indications. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(1):161-80
26. MacEwan GW, Ehmann I, Khanbhai C, et al.: Donepezil in schizophrenia is it helpful? An experimental design case study. Acta Psychiatr Scand 2001; 104:469-72
27. Nahas Z, George MS, Horner MD, et al.: Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhancer (donepezil) improves regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot doubleblind placebo controlled BOLD fMRI study. Neurocase 2003; 9(3):274-82
28. Buchanan RW, Summerfelt A, Tek C, Gold J: An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2003; 159(1):29-33
29. Rosse RB, Deutsch SI: Adjuvant galantamine administration improves negative symptoms in a patient with treatment-refractory schizophrenia. Clin Neuropharmacol 2002; 25(5): 272-5
30. Tugal O, Yazici KM, Yagcioglu AE, et al.: A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7(2):117-23
31. Friedman JI: Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. Psychopharm (Berl) 2004; 174(1):45-53
32. Reyes JF, Preskorn SH, Khan A, et al.: Concurrent administration of donepezil HCl and risperidone in patients with schizophrenia: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses. Br J Clin Pharmacol 2004; 58 Suppl 1:50-7

33. Casacchia M, Mazza M, Roncone R: Theory of mind, social development, and psychosis. *Current Psychiat Reports* 2004; 6:183-9
34. Frith CD, Corcoran R: Exploring Theory of Mind in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 26:521-30
35. Baron-Cohen S: How to build a baby that can read minds: cognitive mechanism in mind reading. *Cahiers de Psychologie Cognitive* 1994; 13(5):1-40
36. Happé F, Brownell H, Winner E: Acquired theory of mind impairments following stroke. *Cognition* 1999; 70:211-40
37. Mazza M, De Risio A, Surian L, et al.: Selective Impairments of Theory of Mind in People with Schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 47(9):299-308
38. Herold R, Tenyi T, Lenard K: Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med*, 2002; 32:1125-9
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition). Washington DC, Am Psych Ass 1994
40. Morosini PL, Roncone R, Impallomeni M: Presentazione dell'adattamento italiano della Brief Psychiatric Rating Scale, versione 4.0 ampliata (BPRS 4.0). *Riv Riabilitazione Psich e Psicos* 1995; 3:195-8
41. Andreasen NC: Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, IA: Univ Iowa, 1994a
42. Andreasen NC: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, IA: University of Iowa, 1994b.
43. Raven JC: Progressive Matrici Colore 0.S. Organizzazioni Speciali Firenze, 1984
44. Novelli G, Papagno C, Capitani E: Three clinical tests for the assessment of lexical retrieval and production. Norms from 320 normal subjects. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1986; 47 (4):477-506
45. Shallice T: Specific impairments of planning. *Phil Trans Royal Society (London)* 1982; 298:199-209
46. Carlesimo GA, Caltagirone G, Gainotti G, et al.: The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neur* 1996; 36:378-84
47. Happé F, Frith U: Theory of mind in autism. In: E. Scopler and G. Mesibov (eds). *Learning and Cognition in Autism*. Plenum Press: NY 1994
48. Posner MJ: Hemispheric Asymmetry in orienting of attention. *Psychiat Res* 1992; 12:456-70
49. Hurt T, Sachs GS, Demopoulos C: Donepezil in treatment resistant bipolar disorder. *Biol Psych* 1999; 45:959-64
50. Howard AK, Thornton AE, Altman S, et al.: Donepezil for memory dysfunction in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2002; 16(3):267-70
51. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, et al.: A double blind placebo controlled trial of donepezil adjuncti treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51(5):349-57
52. Davi Buckley PF, Goldstein JM, Emsley RA: Efficacy and tolerability of quetiapine in poorly responsive, chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 66(2-3):143-50
53. Brothers L: The social brain: a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neuroscience* 1990; 1:27-51
54. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, et al.: Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psych* 2004; 19(7): 624-33