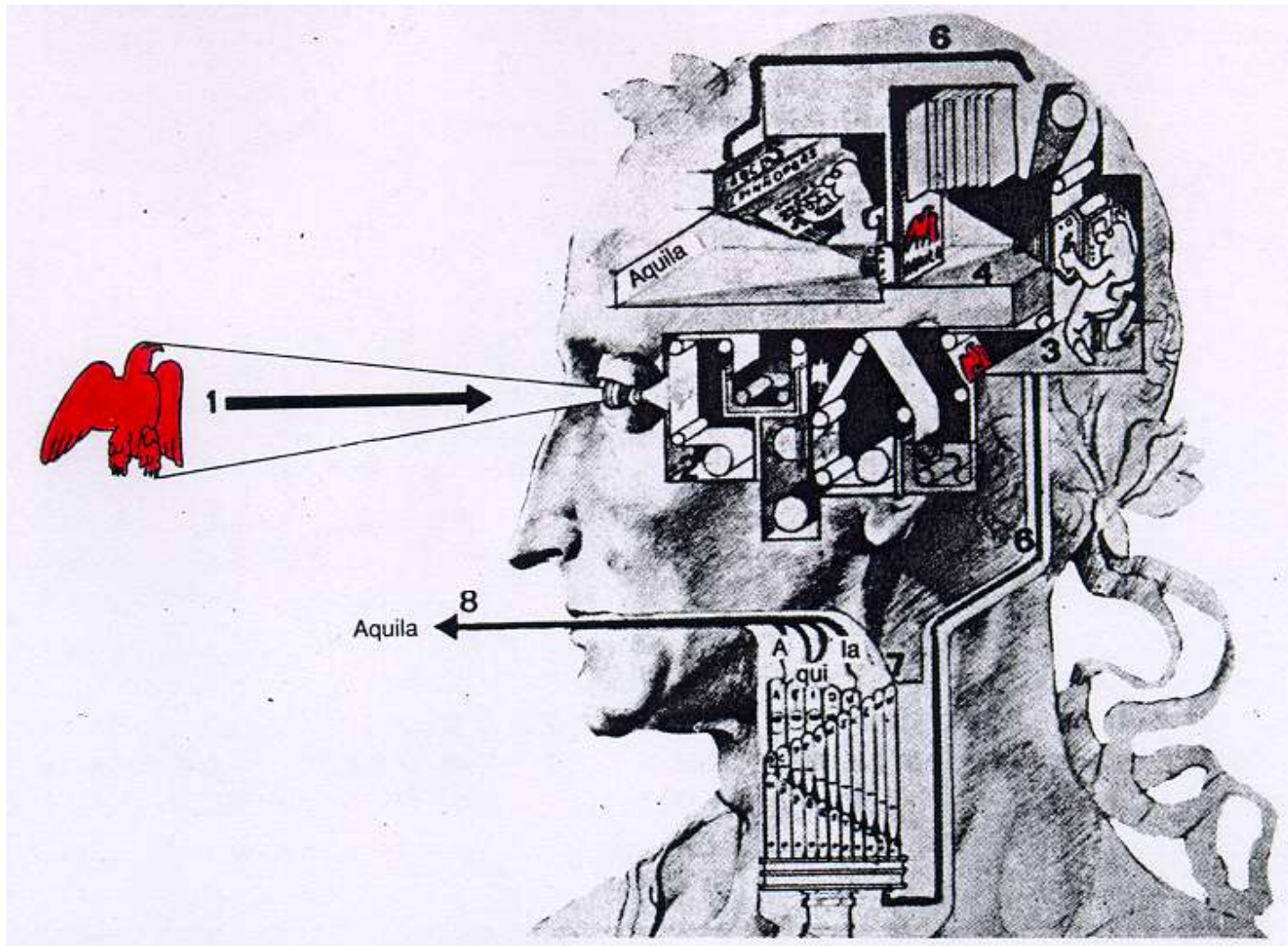


Apatia e anedonia
nella schizofrenia
tra fenomenologia e
neuroscienze

Armida Mucci
Dipartimento di Psichiatria
Università di Napoli SUN

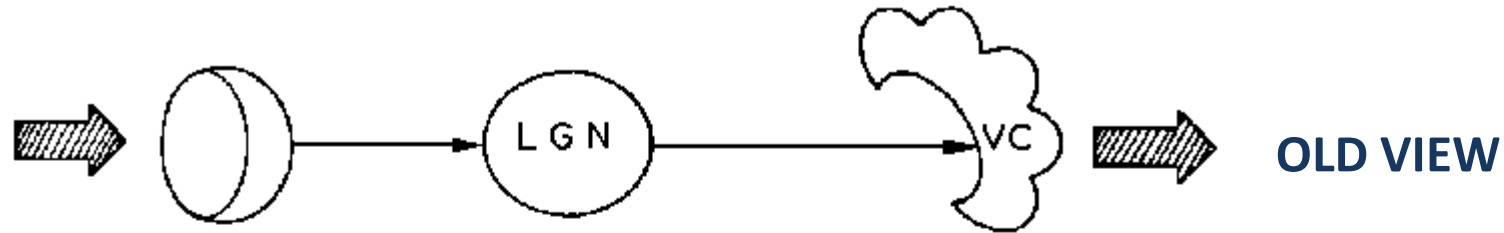
«Information processing»



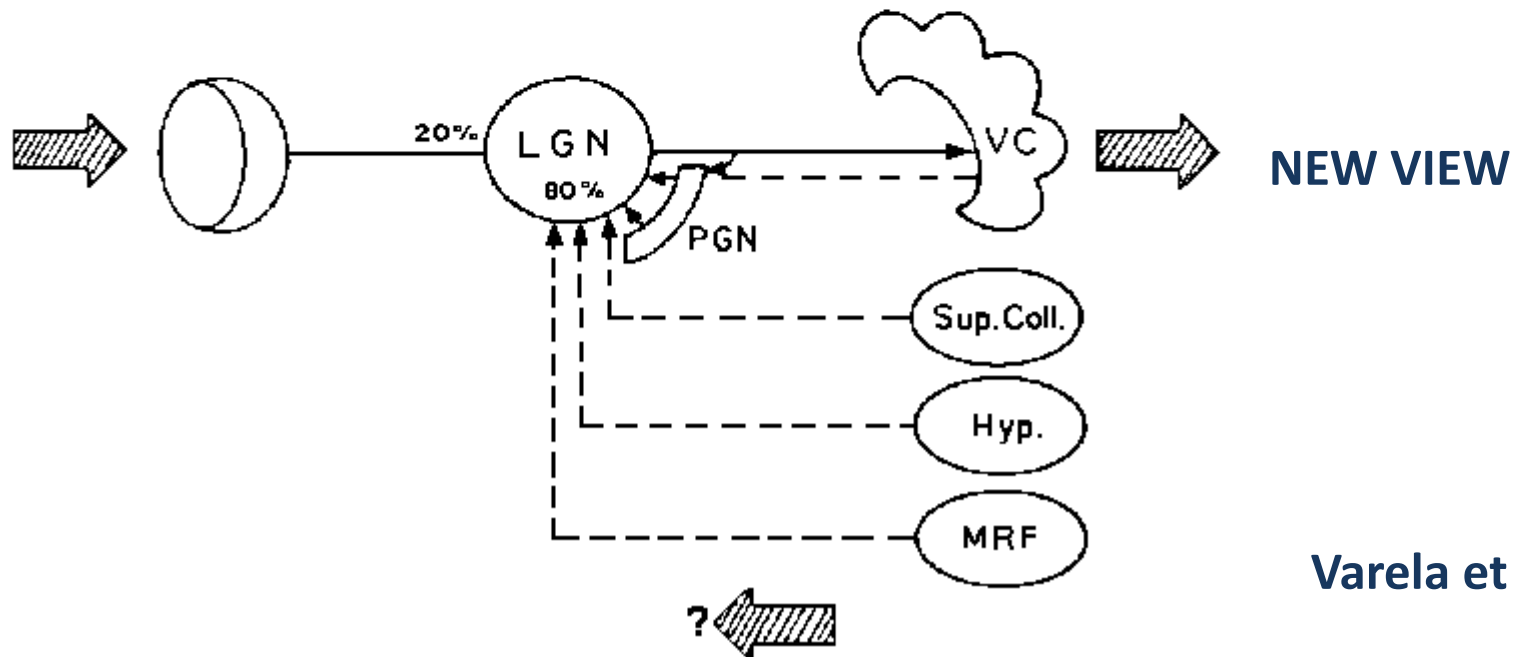
Maturana e Varela, 1985

Nuove vedute sulla mente e sul cervello

a



b

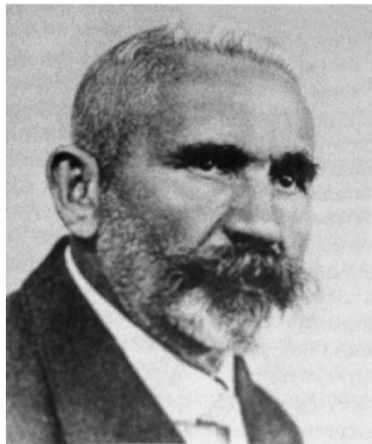


Varela et al, 1991

Identificazione degli aspetti nucleari della Schizofrenia - ICD11

- La Schizofrenia è caratterizzata da alterazioni che interessano le *funzioni più basilari che danno alla persona normale un senso di individualità, unicità e autodeterminazione*.
- Molteplici funzioni mentali sono coinvolte includendo il pensiero (es, deliri, disorganizzazione del linguaggio), la percezione (es, allucinazioni), *il sé* (es, perdita del senso di agenzia), le funzioni cognitive (es, compromissione di attenzione, memoria verbale, cognizione sociale), **volontà (es, perdita della motivazione)**, affettività (es, appiattimento affettivo) e del comportamento (es, catatonia).

I sintomi negativi nelle prime descrizioni della schizofrenia



Emil Kraepelin
(1856-1926)

Due disturbi principali caratterizzano la dementia praecox:

“... una compromissione di quelle attività emozionali che rappresentano stabilmente la molla principale della volontà... Il risultato ... è il torpore emozionale, l'insufficienza delle attività mentali, la perdita del controllo sulla volontà, della capacità di sforzarsi e dell'abilità di compiere azioni”.

Kraepelin assegna un ruolo fondamentale ai sintomi negativi nel determinismo della prognosi sfavorevole della dementia praecox.

I sintomi negativi nelle prime descrizioni della schizofrenia



Eugen Bleuler
(1857-1939)

“...l’indifferenza sembra essere il segno esteriore del loro stato. La volontà è disturbata in molti modi ... soprattutto dalla compromissione delle emozioni. I pazienti appaiono pigri e negligenti poichè non hanno alcuna spinta verso l’azione ...”

Sintomi negativi nella Schizofrenia

- **Appiattimento affettivo**

- Fissità dell'espressione del volto
- Diminuzione dei movimenti spontanei
- Scarsità della gestualità espressiva
- Scarso contatto visivo
- Assenza di risposta affettiva
- Mancanza di inflessioni nella voce

- **Alogia**

- Povertà del linguaggio
- Povertà del contenuto del linguaggio
- Blocco
- Aumento della latenza della risposta

- **Apatia**

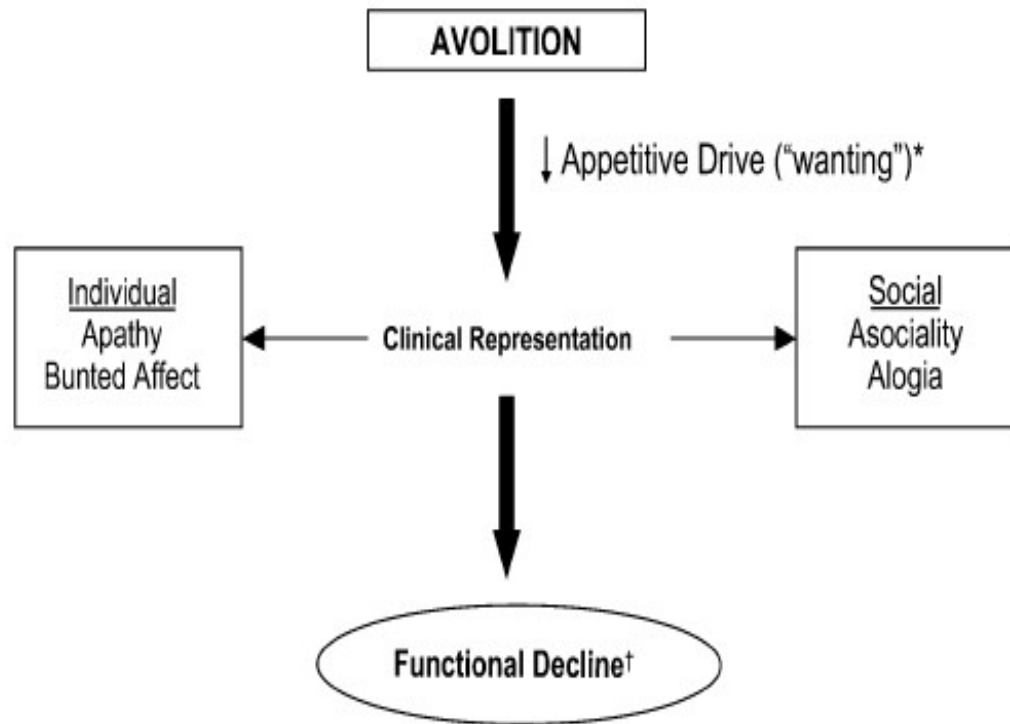
- Compromissione nella cura della persona e igiene
- Ridotta persistenza nel lavoro/scuola
- Anergia

- **Anedonia-asocialità**

- Riduzione degli interessi e della motivazione
- Riduzione dei rapporti stretti e delle relazioni in genere

• **SANS=Scale for the Assessment of Negative Symptoms**

Modello unitario dei sintomi negativi della Schizofrenia



I due fattori potrebbero essere correlati alla stessa patogenesi. Essi sarebbero distinti solo ad un livello descrittivo, cambiando il contesto dell'indagine dal livello individuale a quello sociale.

*Consummatory drive ("liking") remains intact

†Adversely influenced by other symptoms as well e.g., positive; cognitive (neuropsychological and social cognition)

Foussias&Remington, Schizophr Bull 2010

Sintomi Negativi - Eterogeneità

-Appiattimento
affettivo
-Alogia

Compromessa
espressione
emozionale

-Apatia
-Anedonia

Compromessa
volizione/
motivazione

Anedonia e Apatia

- I rapporti tra anedonia e apatia sono molto discussi (Kerns et al, 2008; Pantelis et al, 1997; Horan et al, 2006; Foussias e Remington, 2008)
- Le analisi fattoriali dei sintomi negativi valutati con alcune scale, quali la SANS*, hanno evidenziato un'associazione tra apatia e anedonia, suggerendo che i deficit motivazionali presenti nella schizofrenia siano conseguenti a una ridotta esperienza di piacere (Sayers et al, 1996; Blanchard and Cohen, 2006; Horan et al, 2006) .

SANS=Scale for the Assessment of Negative Symptoms

Anedonia e Apatia

- Tuttavia, i soggetti con schizofrenia dimostrano una capacità di provare piacere che è pari a quella dei controlli sani (Cohen and Minor, 2010)

“Our understanding of the emotion deficits in schizophrenia is limited. Findings from studies employing trait emotion instruments suggest that patients have attenuated levels of positive emotion (ie, anhedonia) and increased levels of negative emotion. Conversely, patients and controls have not statistically differed in their subjective reactions to positive or negative valenced stimuli in most laboratory studies to date”

Anedonia e Apatia

- La sottoscala della SANS Anedonia-Asocialità non valuta l'esperienza interna di anedonia (i.e., ridotta esperienza del piacere) ma riflette soprattutto la mancanza di motivazione o **relazioni sociali problematiche** (Horan et al, Schizophr Bull 2006; Foussias and Remington, 2010; Blanchard et al., 2011; Galderisi et al, Schizophrenia Research, 2013)

Apatia-Anedonia

- Più recentemente è stato ipotizzato che l'apatia derivi da una difficoltà a rappresentare/anticipare il valore della gratificazione e regolare il comportamento sulla base delle associazioni tra valore e azione (Barch e Dowd, Schizophr Bull 2010)

L'incapacità di provare o ottenere una gratificazione non è ben espressa dal termine: Anedonia

- ➡ anticipare o predire una gratificazione attesa
- ➡ associare valore e costi alla gratificazione
- ➡ determinare lo sforzo richiesto per ottenere gratificazioni
- ➡ integrare l'informazione per capire se vale la pena ottenere una gratificazione specifica
- ➡ acquisire motivazione per portare avanti le azioni necessarie per ottenere la gratificazione

Circuiti della gratificazione

Bisogna distinguere (Knutson et al, 2001; Gard et al, 2007):

Il “piacere consumatorio” (durante l’esposizione ad una situazione o stimolo gratificanti)

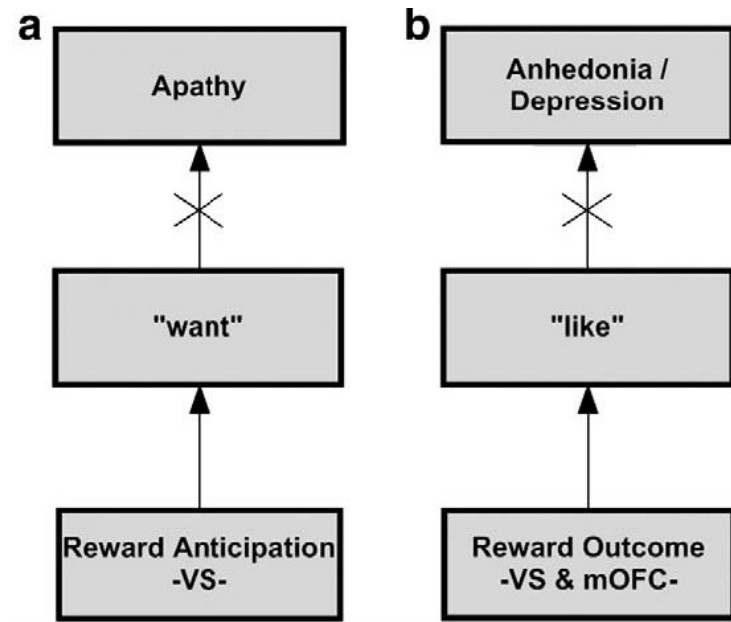
dipendente da circuiti serotoninergici e oppioidi

Il “piacere anticipatorio” (che si prova anticipando la possibilità di ottenere una gratificazione)

dipendente dal circuito dopaminergico mesolimbico.

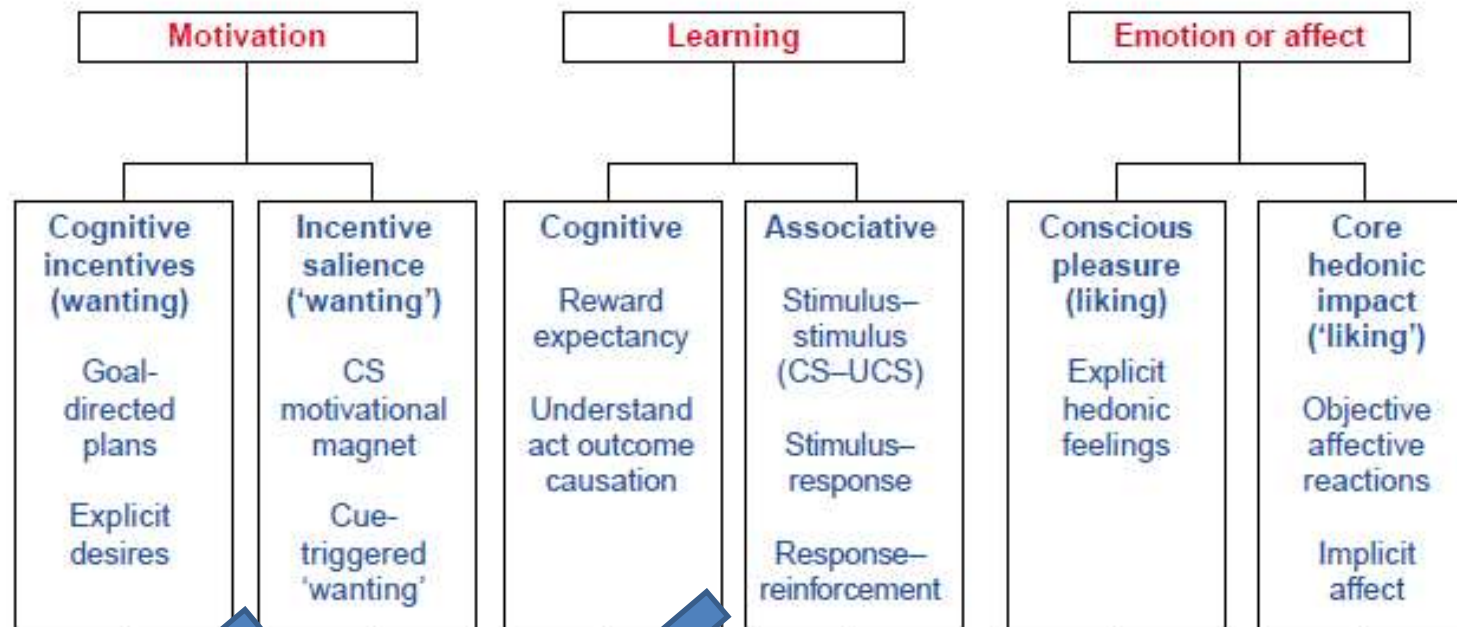
L’apprendimento motivazionale dipende sia dalla capacità di anticipare la gratificazione (striato ventrale) che dalla capacità di associare la stessa all’azione (striato dorsale, in particolare caudato dorsale) entrambi parte del circuito dopaminergico mesolimbico (Carver, 2001; Schultz et al, 2002; Balleine et al, 2007).

Sindrome amotivazionale e sistema della gratificazione

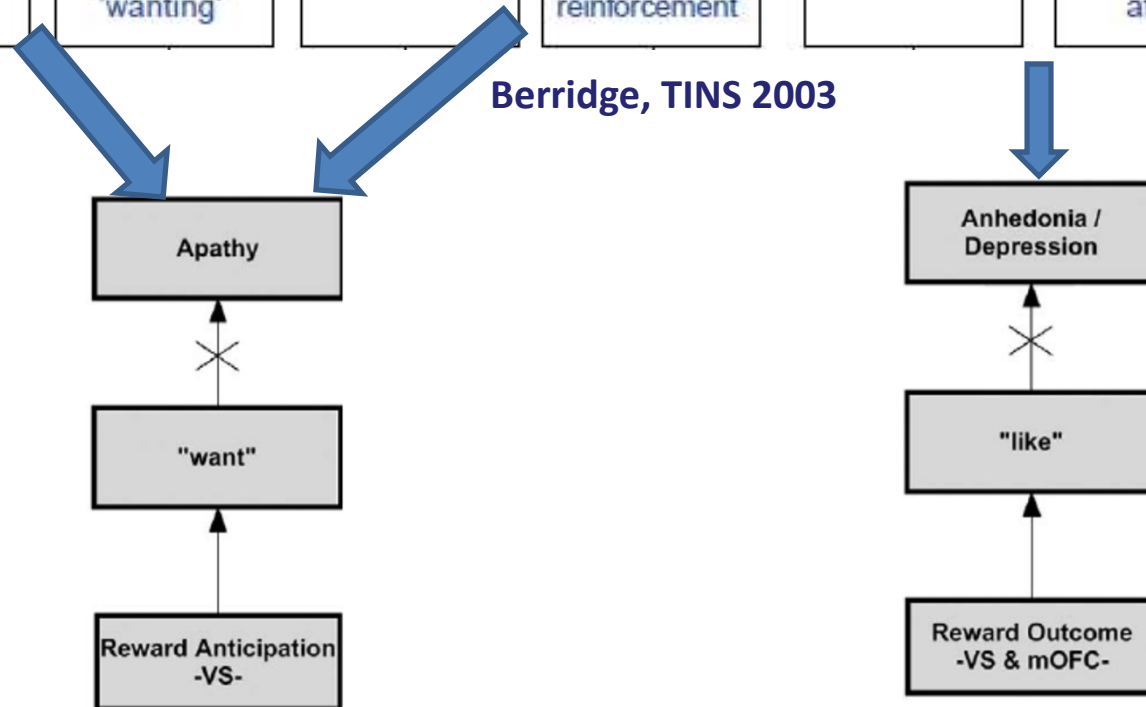


La sindrome amotivazionale potrebbe essere correlata ad un deficit di attivazione dello striato durante l'anticipazione della gratificazione, mentre la depressione ad una ridotta attivazione della stessa struttura durante l'esperienza del piacere che accompagna la gratificazione.

Juckel et al, Neuroimage 2006; Schlagenhauf et al, Psychopharmacol 2008;
Simon et al, Schizophr Res 2010;

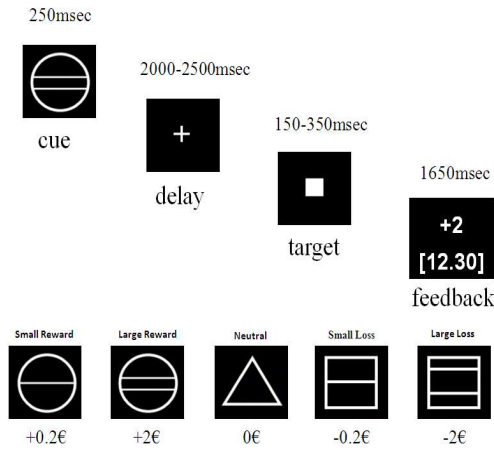


Berridge, TINS 2003



Simon et al, Schizophr Res 2010

Anticipazione della gratificazione

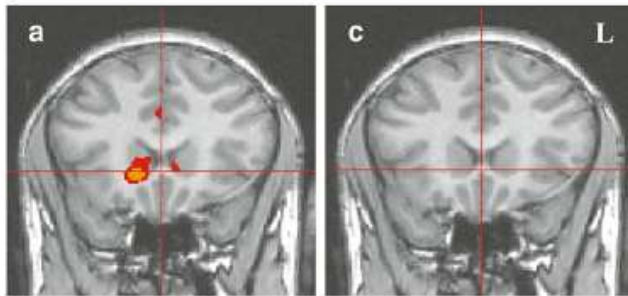


Anticipazione

Anticipazione

Vincita

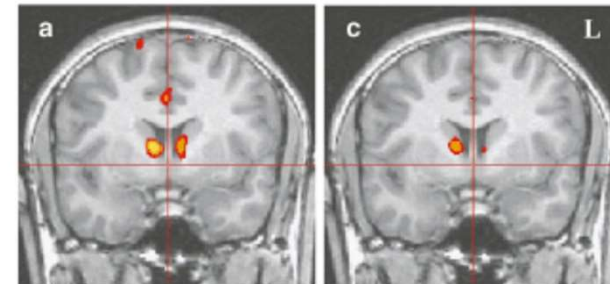
Perdita



Striato Ventrale

Vincita

Perdita

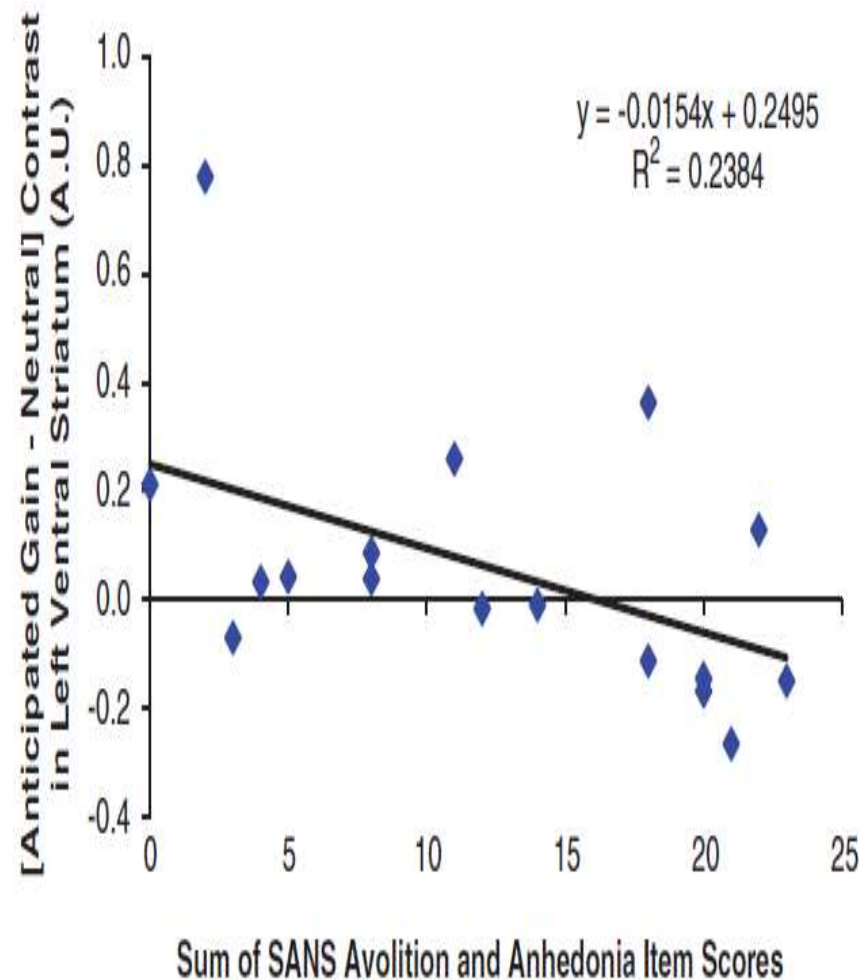


Caudato dorsale

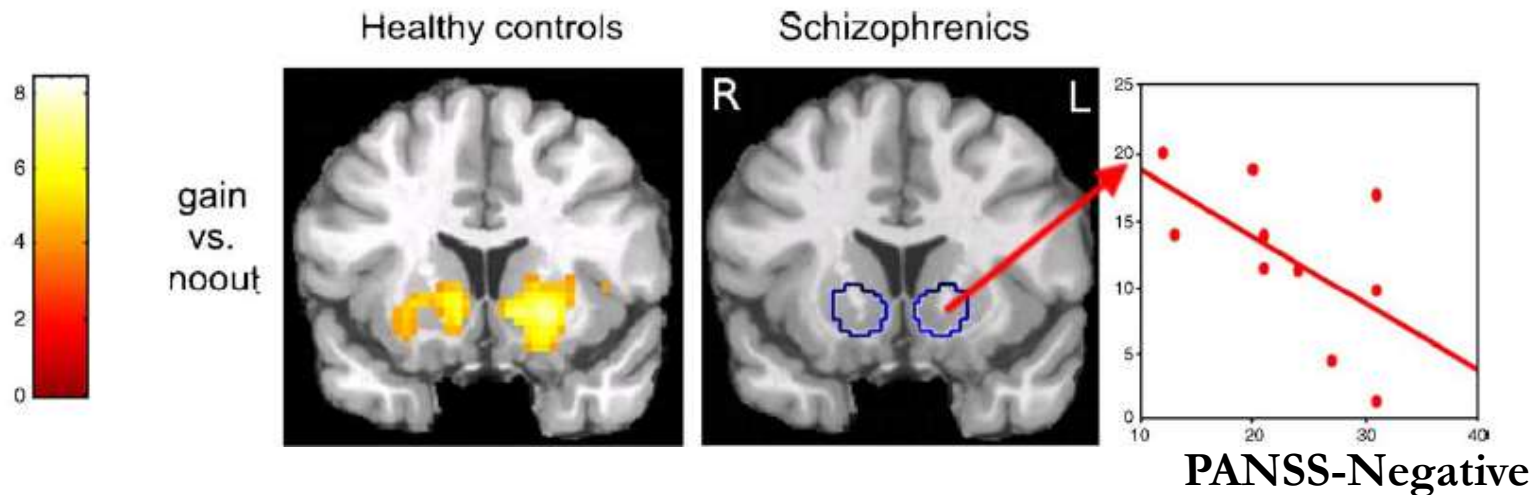
Abnormal Responses to Monetary Outcomes in Cortex, but not in the Basal Ganglia, in Schizophrenia

Neuropsychopharmacology (2010) 35, 2427–2439

James A Waltz^{*1}, Julie B Schweitzer², Thomas J Ross³, Pradeep K Kurup³, Betty J Salmeron³, Emma J Rose³, James M Gold¹ and Elliot A Stein³



Anticipazione della gratificazione ("reward")



Attivazione dello striato ventrale (accumbens) durante l'anticipazione di una vincita in controlli sani e in pazienti con schizofrenia

Juckel et al, Neuroimage 2006

Sintomi Negativi - Eterogeneità

**Sintomi negativi
secondari**

Antipsicotici

Sintomi positivi

Depressione

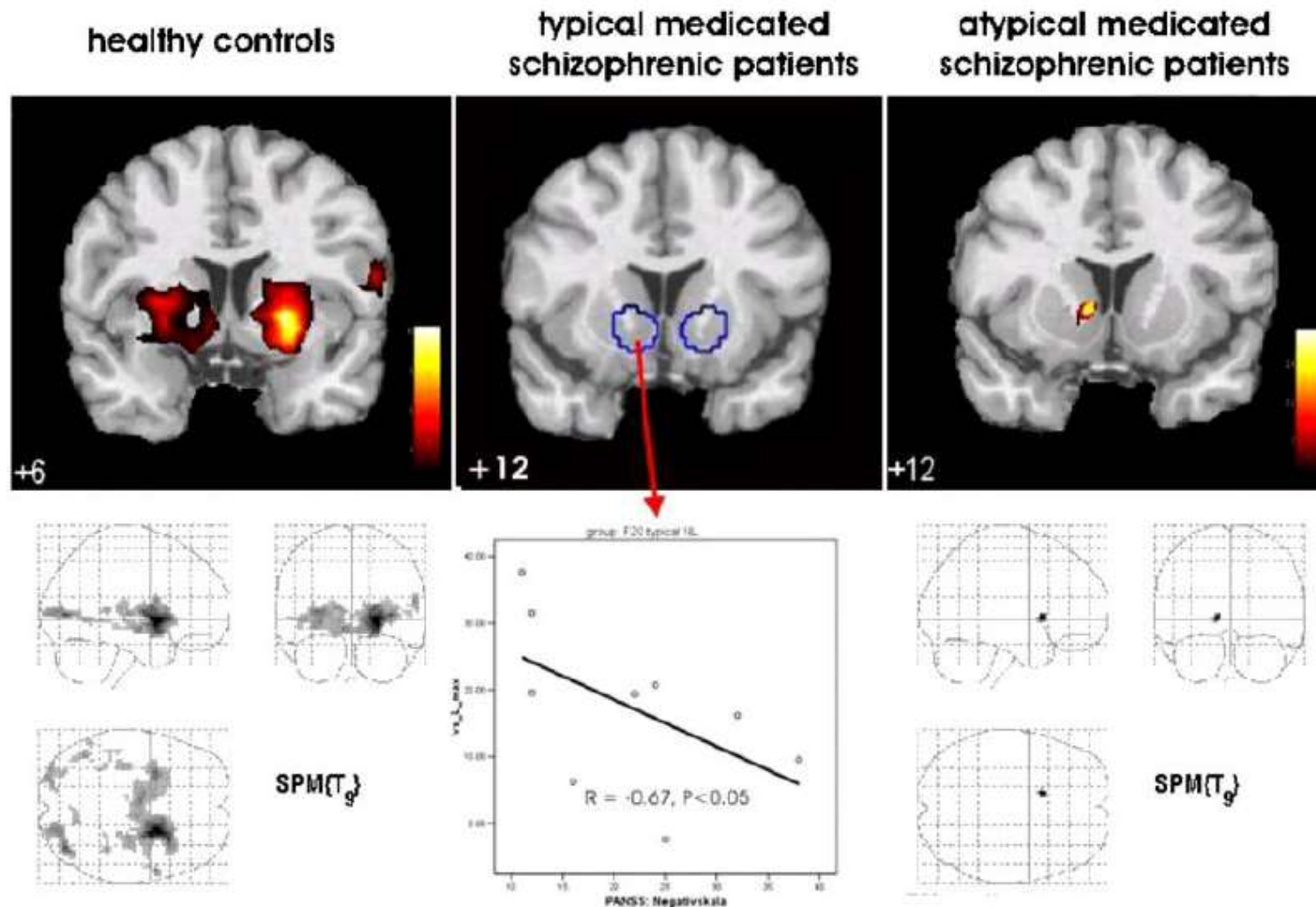
**Ipostimolazione
ambientale**

**Sintomi
negativi
primari e
persistenti**

**Schizofrenia
deficitaria**

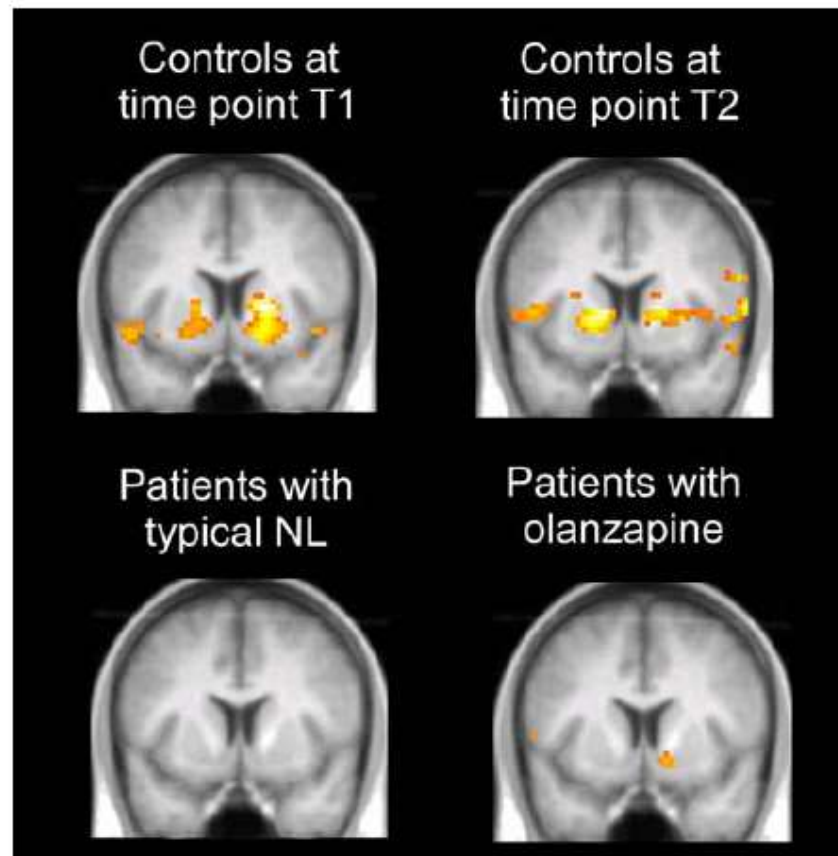
**Sintomi
negativi
persistenti**

Anticipazione della gratificazione ("reward")



Attivazione dello striato ventrale durante l'anticipazione di una vincita, in controlli sani e in pazienti con schizofrenia in trattamento con antipsicotici tipici o atipici

Anticipazione della gratificazione ("reward")

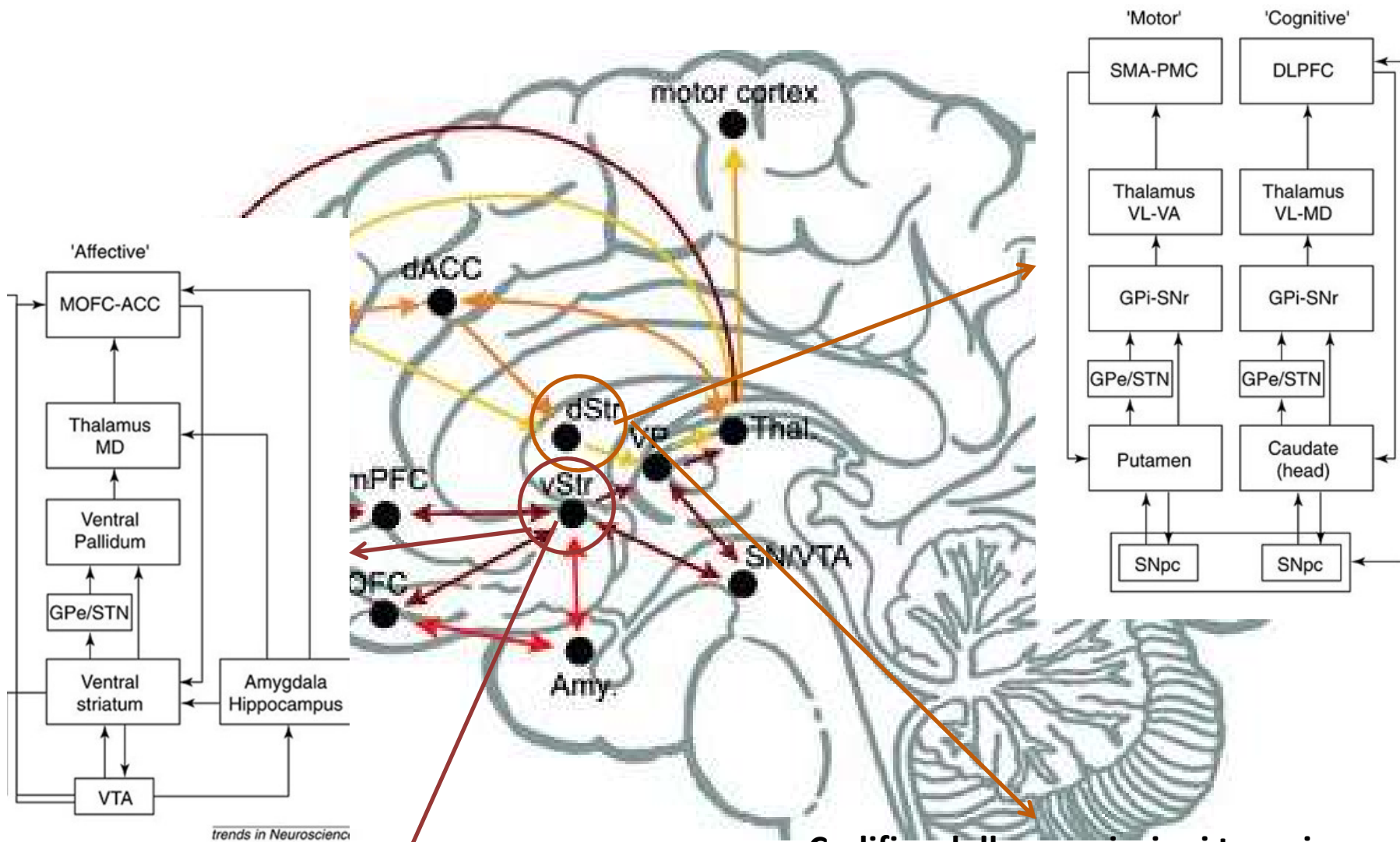


Attivazione dello striato ventrale (Accumbens) durante l'anticipazione di una vincita, in controlli sani e in pazienti con schizofrenia durante il trattamento con neurolettici (T1) e con olanzapina (T2)

Anhedonia/Apatia: stesso costrutto?

- I processi edonici e motivazionali sono indipendenti e sottesi da differenti meccanismi neurobiologici

Reward deficits	Anhedonia assessments in animals	Anhedonia assessments in humans	Circuits and neural mediators
Consummatory	Sucrose intake or preference	CPAS/CSAS ^a , SHAPS ^a , FCPCS ^a	<ul style="list-style-type: none"> • NAc, ventral pallidum, OFC • μ opioid, GABA_A, endocannabinoid receptors
Anticipatory	Positive-negative contrast	TEPS ^a	<ul style="list-style-type: none"> • ACC, OFC, mPFC, basal ganglia, thalamus, hypothalamus
Motivational	Effort-based tasks (e.g. progressive ratio, concurrent choice, ICSS)	EEfRT ^b	<ul style="list-style-type: none"> • VTA to NAc dopamine • Amygdala μ opioid receptors • vmPFC to NAc glutamate • ACC • Lateral hypothalamus
Learning		Response Bias Probabilistic Reward Task ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Dorsal basal ganglia (caudate) • ACC



Anticipazione e rappresentazione del piacere. Forme passive di apprendimento appetitivo.

Codifica delle associazioni tra azione-gratificazione durante l'attività finalizzata. Apprendimento delle conseguenze delle azioni.

Apatia-Anedonia

- **L'attività del caudato dorsale, responsabile della codifica delle associazioni azione-valore e dell'apprendimento motivazionale (Delgado et al, Neuroimage 2005; Balleine et al, J Neurosci 2007; Grahn et al, Prog Neurobiol 2008), non è stato adeguatamente esplorato nella schizofrenia**

Gratificazione, Motivazione, Apatia

La motivazione intrinseca è un costrutto comunemente utilizzato per spiegare il comportamento finalizzato.

La motivazione intrinseca si riferisce alla spinta basata su gratificazioni intrinseche (interesse o godimento), ...un comportamento motivato intrinsecamente è influenzato dal livello percepito di autonomia, competenza, e valore ... (Ryan and Deci, Am Psychol 2000)

Gratificazione, Motivazione, Apatia

Le gratificazioni non sono inerentemente intrinseche o estrinseche ma ... eventi che promuovono o inibiscono la Motivazione intrinseca ... in ragione del grado percepito di spostamento del locus del controllo verso se stessi o un agente esterno.

Ottenere una gratificazione esterna che dipende dalla prestazione può soddisfare esigenze primarie, quali il senso di competenza e autodeterminazione → aumentando la Motivazione intrinseca.

Silverstein, Schizophr Bull 2010

Gratificazione, Motivazione, Apatia

“ ..il nucleo caudato dorsale non è attivato da tutti i compiti connessi all’anticipazione di una gratificazione, ma solo da quelli in cui esiste una connessione percepita tra prestazione e risultato” (Tricomi et al, Neuron 2004)

?

**Il funzionamento del caudato dorsale è alla base della
Motivazione intrinseca?**

LA SCHIZOFRENIA DEFICITARIA

- Nel 1988 Carpenter et al. proposero il concetto di schizofrenia deficitaria
- Il termine si riferisce ad un sottotipo diagnostico putativo in cui i sintomi negativi rappresentano le caratteristiche prevalenti, primarie e persistenti del paziente in condizioni di base
- Durante la fase di remissione parziale possono essere presenti rilevanti sintomi psicotici, ma è spesso possibile diagnosticare la sindrome deficitaria nonostante la presenza di tali sintomi

La sindrome deficitaria

- ✓ **presenza di almeno due dei seguenti sintomi negativi**
 - a. Appiattimento affettivo
 - b. Restrizione della gamma emozionale
 - c. Povertà dell'eloquio
 - d. Riduzione degli interessi
 - e. Riduzione del senso di intenzionalità
 - f. Riduzione dell'iniziativa sociale

- ✓ **tali sintomi devono essere persistenti**

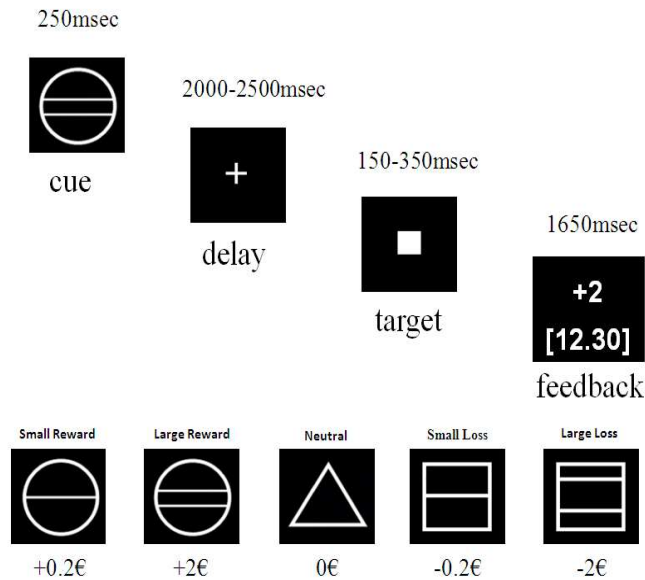
presenti nei precedenti 12 mesi e sempre presenti durante periodi di stabilità clinica (inclusi gli stati psicotici cronici)

- ✓ **e primari**

non secondari a fattori diversi dal processo di malattia (ansia, effetti dei farmaci, sospettosità e altri sintomi psicotici, ritardo mentale, depressione)

Monetary Incentive Delay Task

Stimuli and paradigm



- Task: to press a button during target presentation
- Duration of target presentation was individually set to allow at least 66% successful trials
- Cue stimulus-locked fMRI were obtained for each condition

- 3.0-T whole-body scanner (Phillips, Achieva)
- T2*-weighted functional images were acquired using a gradient-echo interleaved echo planar imaging (GRE-EPI) sequence (TR=2000ms; TE=40ms; slice thickness= 4mm; matrix size=128x128; FOV=230mm; voxel size= 3.59mm²)

Valutazione dell'**A**nedonia e dell'**A**volizione

- Temporal Experience of Pleasure Scale*
 - Anedonia anticipatoria
 - Anedonia consumatoria
- Revised Physical Anhedonia Scale§

*Gard et al, Schizophr Res 2009
§Chapman et al, unpublished

- Motivazione Intrinseca*
(Item della QLS: “abilità di sostenere comportamenti finalizzati”, “grado di interesse per le cose che ci circondano” e “obiettivi realistici di vita”)
- *Apatia* (SDS§ “Riduzione degli interessi”, “Riduzione del senso di intenzionalità” e “Riduzione dell’iniziativa sociale”)

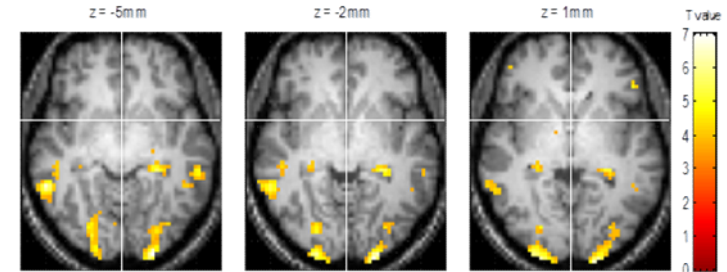
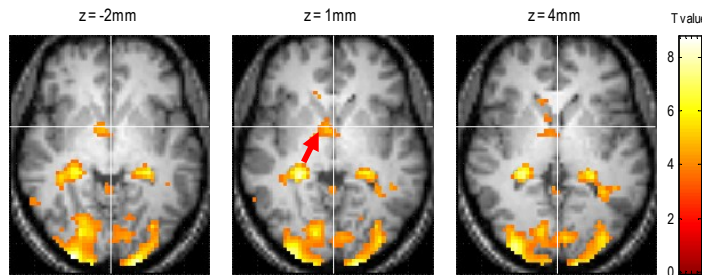
*Nakagami et al, Schizophr Res 2008;
Schizophr Bull 2010
§Kirkpatrick et al, Psychiatry Res 1989

Ventral Striatum

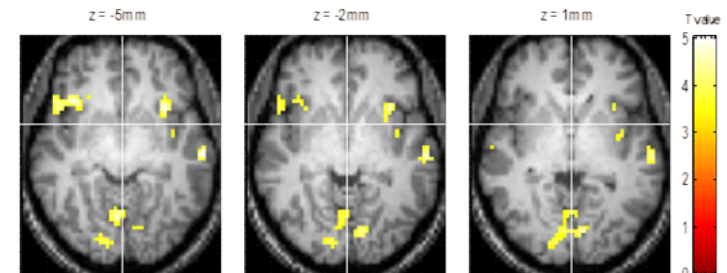
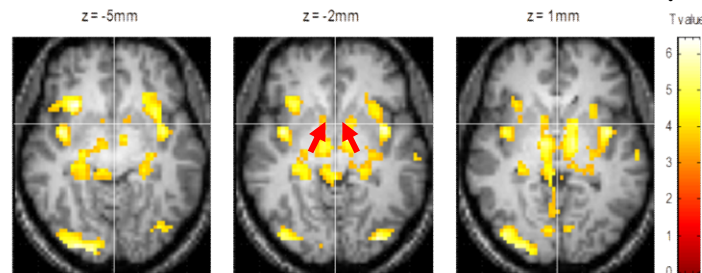
Anticipation of Reward vs No-incentive

Anticipation of Loss vs No-incentive

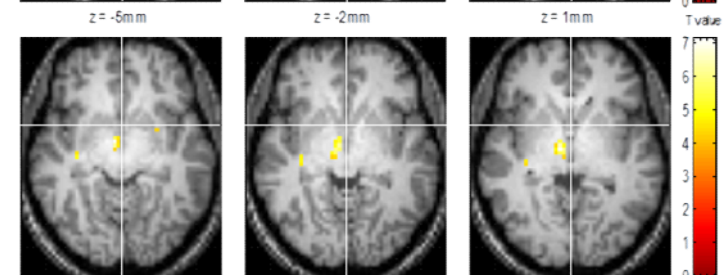
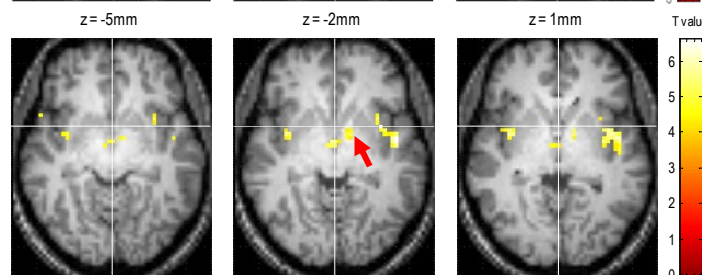
Healthy Controls



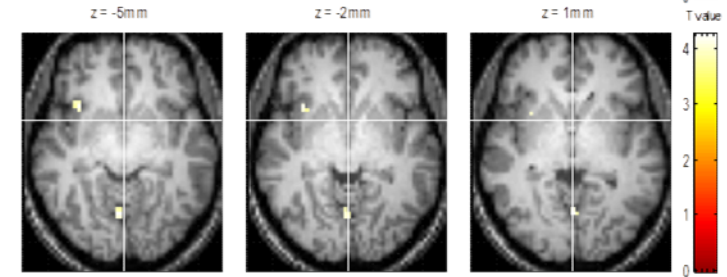
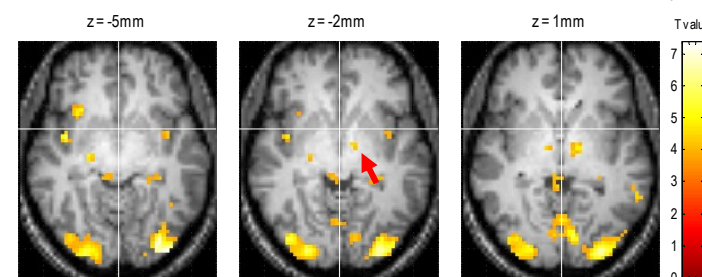
Subjects with Schizophrenia



Subjects with Deficit Schizophrenia



Subjects with Non-Deficit Schizophrenia

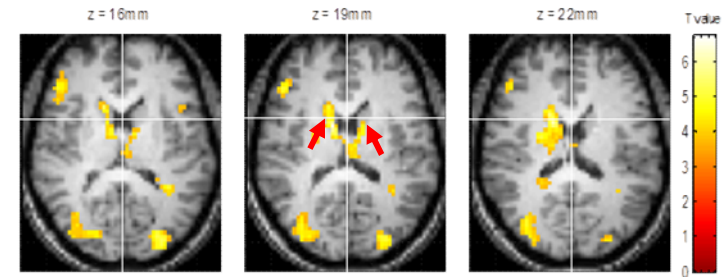
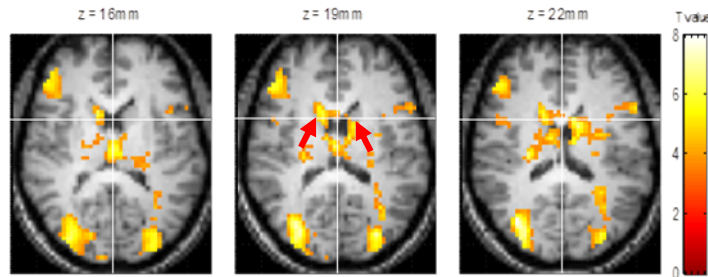


Dorsal Caudate

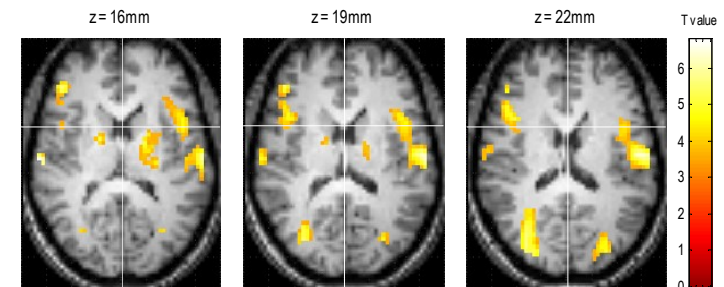
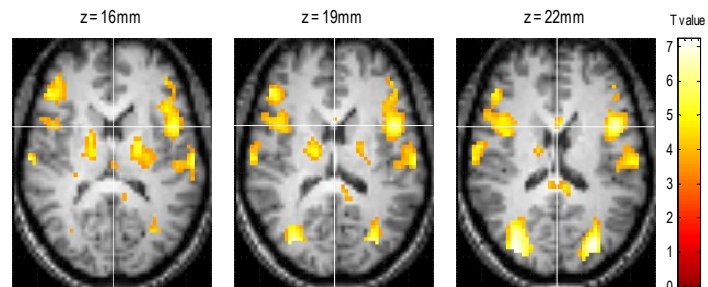
Anticipation of Reward
vs No-incentive

Anticipation of Loss
vs No-incentive

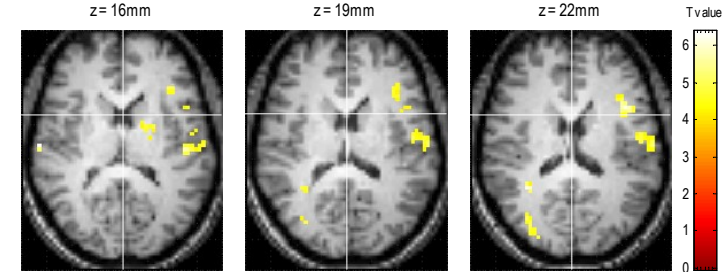
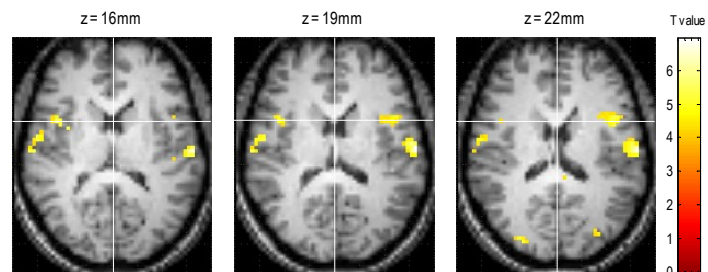
Healthy
Controls



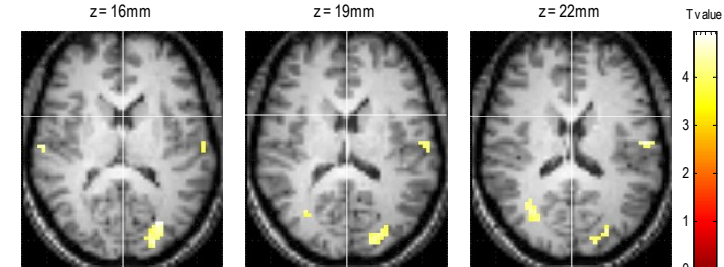
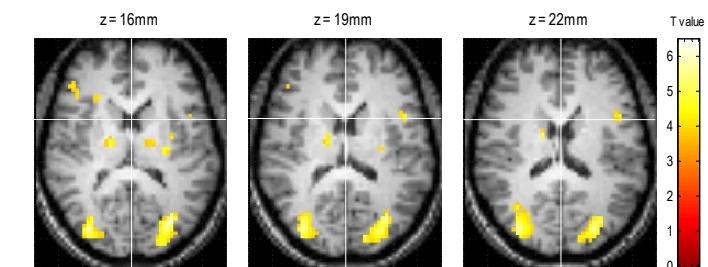
Subjects with
Schizophrenia



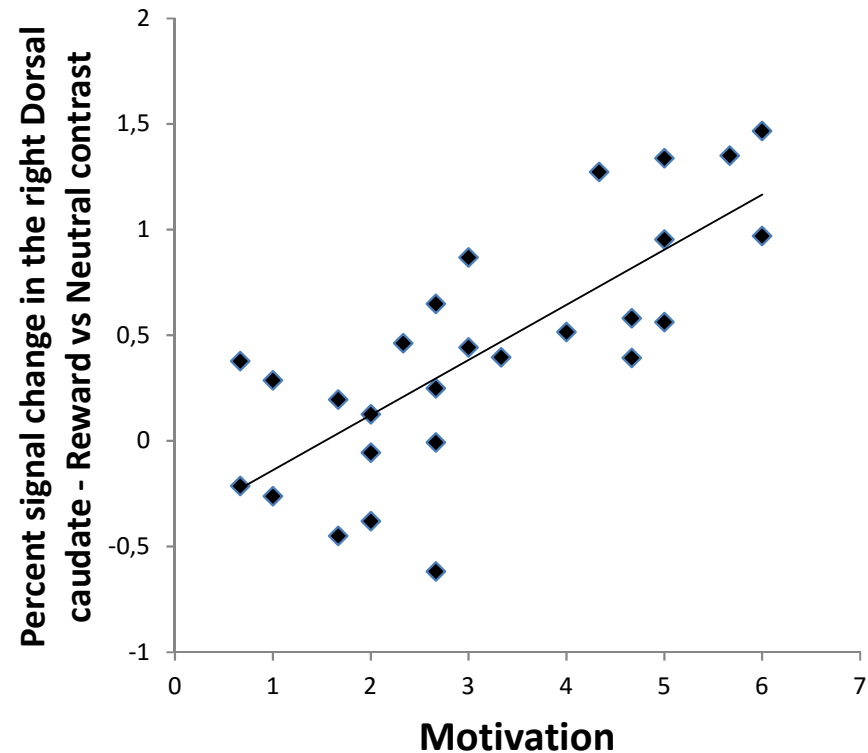
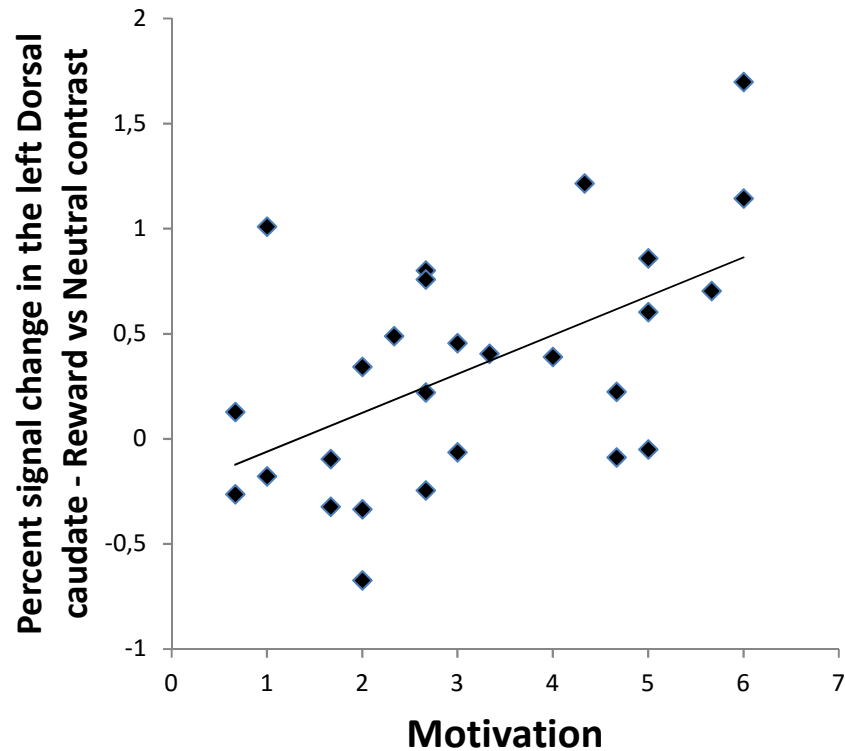
Subjects with
Deficit
Schizophrenia



Subjects with
Non-Deficit
Schizophrenia



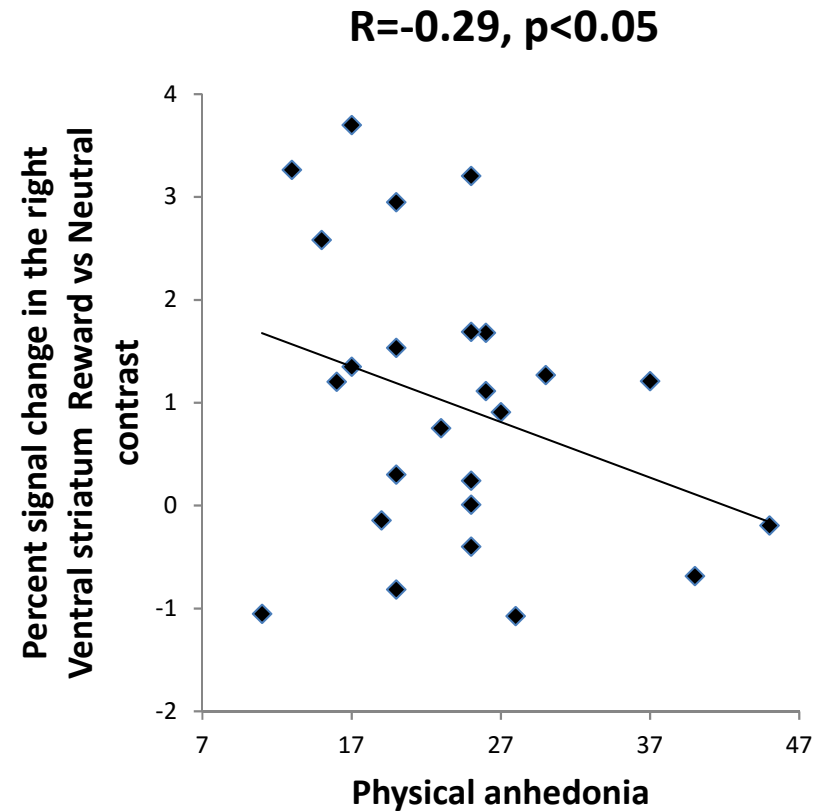
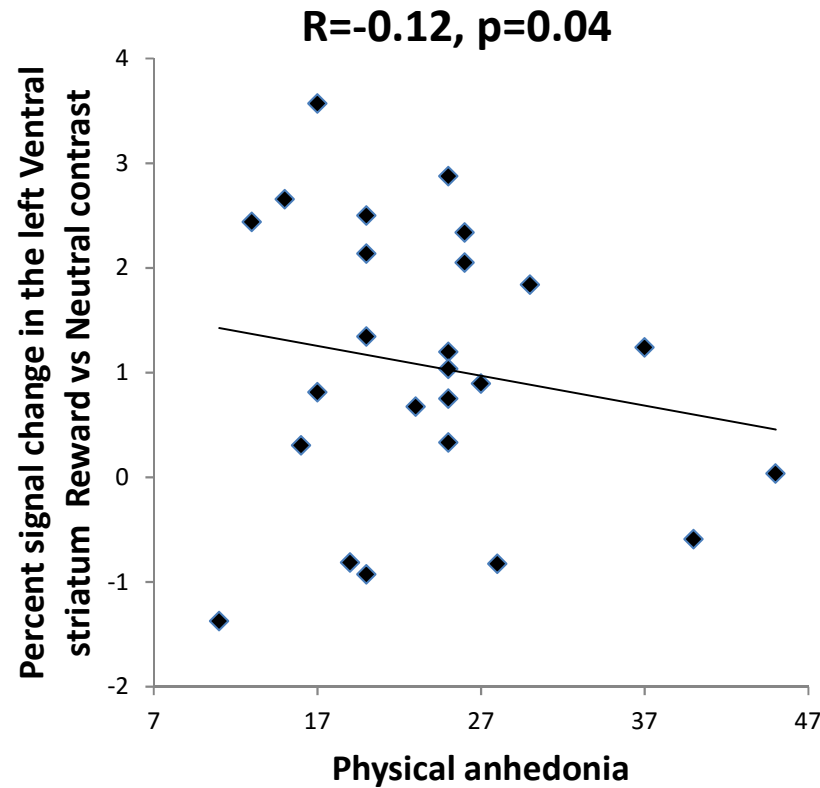
Reduced striatal activation during reward anticipation and real-life motivations§



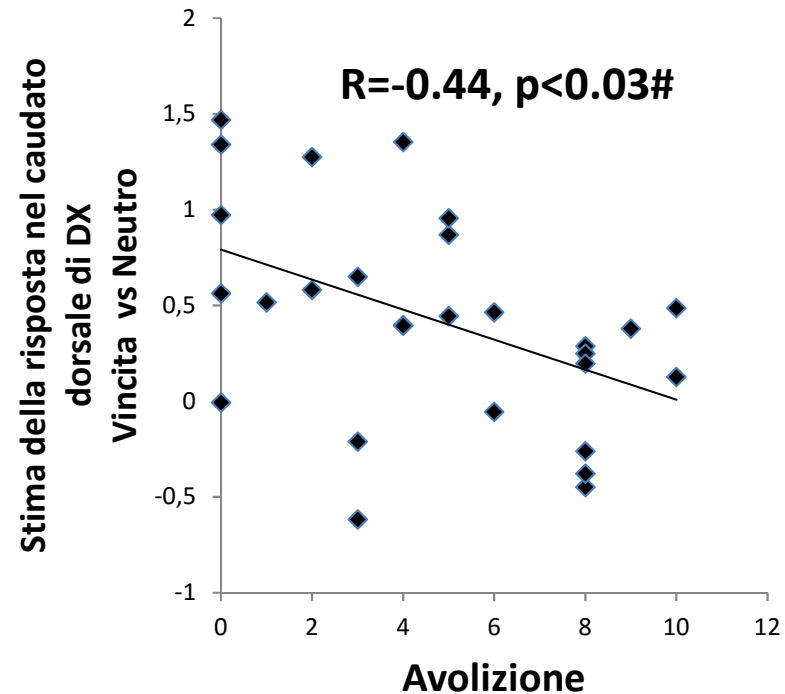
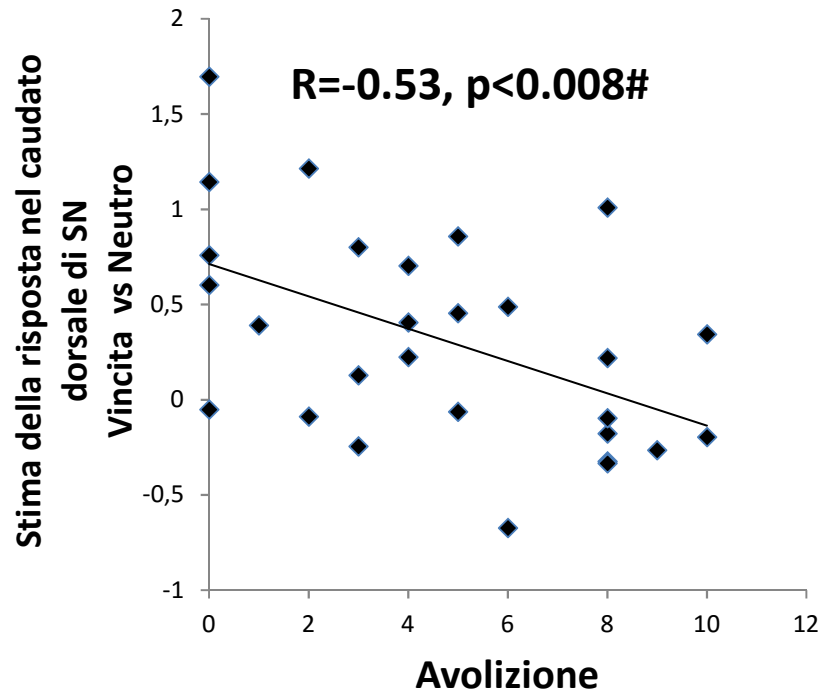
§Mean of Motivation, Curiosity and Sense of purpose of the Heinrichs' Quality of Life Scale

Volpe et al. submitted

Reduced ventral striatal activation during reward anticipation and trait anhedonia



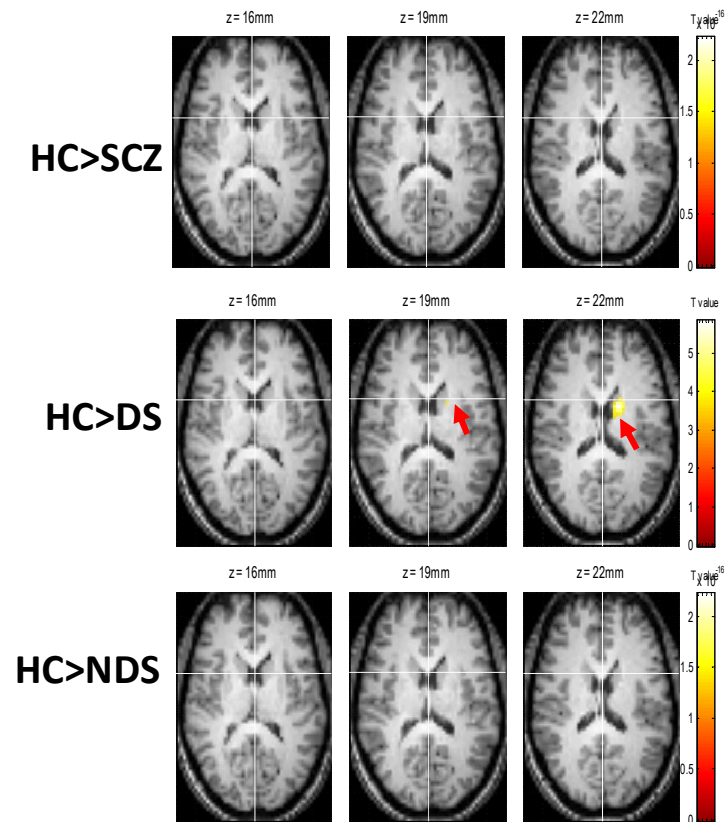
Ridotta attivazione del caudato dorsale durante l'anticipazione di una vincita e avolizione



Correlazioni parziali controllate per sintomi positivi, depressione e dose di antipsicotico in equivalenti di clorpromazina

Dorsal Caudate

Anticipation of Reward vs No-incentive



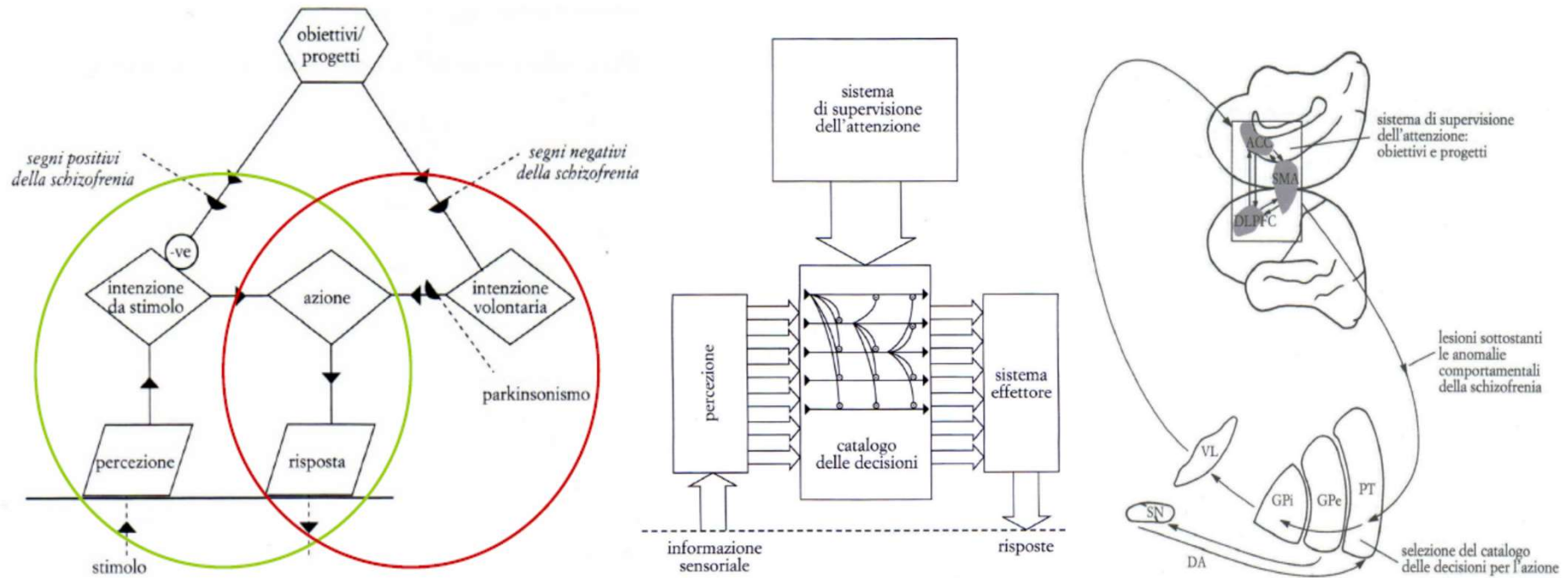
Punti controversi

- ▶ L'apatia/avolizione è specifica per un sottotipo di schizofrenia?
- ▶ Può essere meglio definita?
- ▶ Potrebbe essere correlata a distorsioni dell'esperienza di sé (es., senso di competenza, intenzionalità)?

Commenti conclusivi

- Costrutti psicopatologici e cognitivi più rifiniti sono essenziali per la ricerca clinica e neuroscientifica
- Necessità di contaminazione e «cross-fertilization» tra clinica, fenomenologia e neuroscienze

Modello neuropsicologico dei sintomi negativi



I sintomi negativi deriverebbero dalla mancata generazione di atti intenzionali, con conseguente prevalenza della modalità di controllo comportamentale dipendente da contingenze esterne all'individuo; tale meccanismo sarebbe alla base della perseverazione, delle stereotipie e del rallentamento in pazienti con prevalente sintomatologia negativa.

Frith & Done, 1989

Motivazione e comportamento finalizzato

Nei soggetti con schizofrenia, la motivazione intrinseca è generalmente considerata un aspetto dei sintomi negativi ..., è associata al funzionamento nella vita reale e predice l'efficacia della riabilitazione (Silverstein, Schizophr Bull 2010; Medalia et al, Schizophr Bull 2010; Saperstein et al, J Nerv Ment Dis 2011; McCormick et al, Schizophr Res 2012).