

# Là dove la patologia esiste: il ruolo delle terapie combinate nelle psicosi schizofreniche

*in memoria di **Paolo Pancheri** e **Gaspere Vella**, due fra le  
più illuminate menti del panorama accademico italiano,  
giganti della Psichiatria.  
Noi vi ricordiamo.*

*Dalla Terra Il Signore fa spuntare erbe medicinali e chi ha buon senso  
non le rifiuta.  
Dobbiamo riconoscere questa forza medicinale ...  
con le erbe il medico cura e calma il dolore e il farmacista prepara le medicine ...  
così le opere di Dio non hanno mai fine e da Lui gli uomini ricevono salute.*  
( SIRACIDE 38, 4-8)

I due padri della psicopatologia della schizofrenia sono stati Eugen Bleuler (1911) e Kurt Schneider (1959). Agli inizi del Novecento gli psichiatri ereditano dal secolo precedente la nozione di *dementia praecox* forgiata da Emil Kraepelin il quale, già nel 1899 aveva individuato elementi in comune fra l'ebefrenia descritta da Haecker, la catatonia descritta da Kahlbaum e la *dementia paranoides* descritta da Morel, soffermandosi sul carattere unificante nella prognosi infausta demenziale osservata nei pazienti ricoverati in ospedale psichiatrico. Fu Bleuler, nel 1911, a coniare il termine *schizofrenia* per indicare il gruppo dei "dementi precoci" e, già negli anni '20, enucleò i "disturbi dell'attenzione" descrivendo e suddividendo i sintomi della schizofrenia in primari (fondamentali) e secondari (accessori). Tra i "segni" secondari aveva posto le allucinazioni, i deliri e alcuni disturbi della memoria, mentre tra i "segni" primari aveva inserito i disturbi dello scomporsi delle unità associative (dissociazione o *spaltung*), i disturbi della volontà ed i disturbi dell'attenzione.

Bleuler, professore di psichiatria a Zurigo tra il 1898 ed il 1927, lavorando con C.G. Jung mentre era ancora allievo di Freud, aveva compreso come la psicologia dell'inconscio potesse rappresentare una nuova dimensione da accostare alle analisi descrittive fatte da Kraepelin. Per Bleuler questi malati erano colpiti da un processo che disintegrava la loro capacità associativa e che, alterandone il pensiero, li chiudeva in una vita "autistica". I pensieri ed i sentimenti, come avviene nel sogno, rappresentavano per lo studioso l'espressione simbolica dei complessi inconsci.

Con il termine *autismo* Bleuler si riferiva alla perdita di contatto con la realtà che comporta una impossibilità o per lo meno una grande difficoltà a comunicare con gli altri. Sia Kraepelin che Bleuler notarono che alcuni dei loro pazienti presentavano segni psicopatologici fin dall'infanzia, ma non isolarono una forma di psicosi distinta nel bambino. Uno dei primi studi clinici sulle psicosi infantili risale a De Santis che nel 1905 descrive la *demenza precocissima*, caratterizzata da una sintomatologia catatonica simile a quella descritta da Kraepelin come "demenza precoce". Nel 1930, Litz, seguendo Bleuler, descrive una forma di *schizofrenia infantile* che si caratterizzava per le alterazioni nelle relazioni interpersonali, fino alla perdita completa del bisogno di relazioni. Nel 1943, Leo Kanner isola una sindrome particolare che denomina *autismo precoce del bambino*. Si tratta di un quadro che si distingue dalla schizofrenia infantile per l'estremo isolamento del soggetto, che lo porta a distaccarsi dall'ambiente già nel primo anno di vita; si distingue dall'oligofrenia per le buone potenzialità intellettive del piccolo paziente. Per Kanner anche l'osservazione familiare poteva aiutare a definire il quadro clinico: frequentemente osservava nei genitori di questi bambini tratti di carattere tipici, che definiscono persone intellettuali con tendenze ossessive.

Negli anni '60, Asperger descrive una sindrome distinta da quella di Kanner, che si manifesta verso i 4-5 anni di età ed è caratterizzata da un rapporto molto disturbato, ma possibile a livello superficiale, con il mondo esterno. Si tratta di bambini molto intelligenti che non accettano niente dagli altri, la cui mimica e i cui gesti sono ugualmente disturbati e le cui attività ludiche sono stereotipate. Caratteristiche di questa sindrome sono l'assenza di progressi nelle acquisizioni tipiche dell'età, disturbi del pensiero e dissociazione affettiva. Mentre di fronte all'autismo di Kanner ci si troverebbe di fronte ad un muro impenetrabile, davanti alla sindrome di Asperger non si prova la sensazione di inaccessibilità. L'autismo infantile precoce di Kanner si presenta comunque come sindrome a sé stante, diversa dalla schizofrenia.

La scuola di Bonn, sviluppando il pensiero di Kurt Schneider, ha descritto un possibile "itinerario" del processo psicotico dalle sue origini da collocare in epoca neonatale, se non prenatale, fino al manifestarsi sul piano fenomenico clinico delle sindromi deliranti-allucinatorie e autistiche, in genere in età puberale o, comunque adolescenziale.

La clinica psichiatrica e le tassonomie attuali (ICD-10, DSM IV-TR) individuano in queste sindromi gli “esordi” e da queste l’inizio della Psicosi. Nelle ipotesi della scuola di Bonn, tali “esordi” vengono preceduti da una serie di configurazioni psicopatologiche, aspecifiche, definite “sintomi di base” e sindromi precoci che insieme costituiscono gli elementi strutturali su cui vanno a definirsi via via i quadri psicotici veri e propri.

La mente umana è sempre sottoposta ad un rischio subdolo, e cioè di confondere la propria interpretazione della realtà con la realtà stessa. E’ quella posizione della mente descritta da Fonagy e Target come “equivalenza psichica”, tipica del bambino nei primi anni di vita e che poi si fonde con l’altra posizione del “far finta” ponendo le basi della mente adulta. Un approccio che tenga conto delle caratteristiche “evolutive” della mente umana ha sempre più riscontri scientifici.

Se la mente si evolve, partendo dai primi giorni della nascita, e anche prima (Kandel, 1998), quando già funzionano strutture del sistema limbico e aree corticali coinvolte nelle memorie procedurali, reti neurali che fanno sentire i loro effetti negli stati affettivi connessi a specifiche percezioni anche nel mondo dell’adulto, perché mai non dovrebbe evolversi anche la patologia della mente? Del resto la psicoanalisi ortodossa ci ha insegnato che la mente per diminuire gli stati affettivi spiacevoli mette in atto una serie di meccanismi di difesa, come ad esempio gli stati dissociativi negli adulti che hanno subito abusi da bambini, o anche lo stesso delirio, del quale Freud (1911) scrive: “...e il paranoico ricostruisce il mondo, non più splendido in verità, ma almeno tale da poter di nuovo vivere in esso...”.

Il concetto di una evoluzione della psicopatologia è alla base di molte teorie, sempre più supportate dai dati della ricerca, come la concettualizzazione psicopatologia tedesca dei *sintomi di base* di G. Huber (1995) o la posizione di Grivois (1998) sull’evoluzione della psicosi.

È necessario quindi introdurre il concetto di “sviluppo” in psicopatologia e quello di *patopoiesi* in alternativa e in opposizione al concetto di “stato” di malattia. Da un topolino può nascere una montagna: quanto prima incontriamo il paziente psicotico e la sua famiglia, tanto prima possiamo intervenire con quegli strumenti terapeutici, psicosociali e soprattutto riabilitativi che possono cambiare il destino del paziente. Ricordiamoci che i dati di guarigione dalla schizofrenia variano tra il 20 e il 40% e molto dipende dalla precocità dell’intervento e da buone pratiche terapeutiche.

L’idea che si intervenga troppo tardi nella terapia delle psicosi non è nuova: già H.S. Sullivan nel 1927 affermava: “...lo psichiatra vede troppi casi in fase avanzata e nella sua professione si occupa di un numero troppo ristretto di casi pre-psicotici...”.

Almeno in Italia, un elemento che ha ostacolato il prendere in seria considerazione l’intervento precoce sta nel fatto che l’attuale impostazione legislativa è nata al tempo degli Ospedali Psichiatrici, quindi con pazienti “cronici”. La malattia mentale era cronicità e ci si è occupati essenzialmente della gestione psichiatrica e sociale di questa tipologia di pazienti “veterani” utilizzando concezioni psicoterapeutiche derivate dalle terapie su pazienti nevrotici, inappropriate

per gestire pazienti gravi. La malattia mentale era cronicità e ci si è occupati essenzialmente della gestione psichiatrica e sociale di questa tipologia di pazienti “veterani” utilizzando concezioni psicoterapeutiche derivate dalle terapie su pazienti nevrotici, inappropriate per gestire pazienti gravi.

E' come se un sistema nato per curare i cronici aspettasse la cronicità per intervenire con una certa efficacia, spesso quando il grosso dei danni è solo parzialmente reversibile. Così ci troviamo di fronte a pazienti con elementi che tratteggiano un esordio psicotico, senza che ancora la psicosi sia conclamata (gli autori anglosassoni li definiscono *ultra-high-risk-patients*) che o non vengono trattati per paura della “stigmatizzazione” e la riprovazione sociale, oppure ricevono la prescrizione di una terapia farmacologica e l'offerta di una psicoterapia. Spesso né l'una né l'altra sono sentite utili dal paziente psicotico: se la motivazione al trattamento è presente nel paziente nevrotico, dotato di capacità di simbolizzazione e di insight, in un paziente che invece utilizza come meccanismi di difesa, proiezione, negazione e quasi esclusivamente la cosiddetta “identificazione proiettiva” e che presenta problemi di mentalizzazione, vi sarà la non adesione all'offerta terapeutica, con la conseguenza di ritrovarsi spesso, dopo vari mesi, in fase acuta.

Il dato fondamentale che siano i sintomi negativi che generalmente precedano i sintomi positivi, viene spesso trascurato dai parenti o dai medici di base. Di conseguenza gli interventi cominciano solo quando si arriva alla “agitazione psicomotoria”: ai servizi di salute mentale arrivano normalmente pazienti in fase già avanzata.

Ciò che si vuole qui sottolineare è che il disturbo descritto dal DSM-IV, o da altri sistemi di classificazione come l'ICD-10, sia un evento finale di un percorso cominciato molti anni prima. Un percorso che partendo da difficoltà nell'interagire *relazionalmente* con il mondo, per un sommarsi di fattori di rischio di tipo genetico, neuroevolutivo, relazionale, neurocognitivo e/o dall'uso di sostanze, porterebbe – partendo da sintomi aspecifici come ansia, depressione, mancanza di speranza, perplessità, sospettosità, stigma ambientale – ai chiari sintomi negativi e positivi che configurano il quadro conclamato della psicosi schizofrenica. Ma solo a questo punto si comincia a fare qualcosa.

Birchwood sostiene l'importanza di un intervento intensivo e molto attivo nei primi 3/5 anni di malattia, quello che egli definisce “periodo critico”. Infatti è in questi primi anni di malattia che si gioca il destino di questo disturbo e della vita del paziente. Un intervento precoce che possa evitare o almeno ridurre l'impatto della psicosi si configura come il passaggio dalla “riabilitazione” alla *prevenzione*. Ciò costituisce un salto concettuale notevole, in quanto la parola riabilitazione comporta il presupposto che la psicosi dia inevitabilmente deterioramento, appunto, “da riabilitare”. L'obiettivo finale diventa la qualità della vita delle persone, tutto il resto sono solo strumenti da applicare unendo creatività, rigore e professionalità.

La motivazione in questi pazienti non può essere un pre-requisito – stiamo parlando di psicosi o prodromi di psicosi, ovvero di disagi significativi che potrebbero evolvere in stati psicotici – ma va costruita col giovane paziente, ed eventualmente con i suoi familiari, in modo che vi sia una reale adesione alle cure. Questo non può essere fatto offrendo terapie in luoghi di cura generalmente squallidi e dove si rivolgono anche pazienti cronici più gravi. Si dovrebbe invece offrire al giovane un supporto a ciò che egli stesso percepisce come problematico. Ad esempio, il non riuscire più a stare in compagnia di amici, a studiare, a lavorare e tutto quant'altro concerne la normale organizzazione di vita.





L'intervento precoce permette un mantenimento di funzioni neurocognitive e la costituzione di nuove reti neurali a livello del sistema limbico che, una volta deteriorate, sono molto più difficili da recuperare.

Abbiamo tutti la necessità di capire meglio che cosa succeda negli anni precedenti la crisi psicotica, non solo fra i 15 e i 18 anni, ma anche prima, nelle fasi precedenti di sviluppo psichico di un adolescente.

Il più delle volte, il terapeuta lavora troppo poco sulla condizione prepsicotica. Molti casi in fase evolutiva potrebbero essere risolti prima che sia sospeso il contatto con la realtà. La psicosi è una malattia che molto spesso ha un decorso invalidante, che compromette il funzionamento sociale così come quello psicologico del soggetto. L'evoluzione della patologia non è simile in tutti i pazienti, ma generalmente tende ad assumere un andamento cronico. Diversi studi (Marshall et al., 2005; Norman et al., 2005; Perkins et al., 2005) sostengono che cure adeguate fornite in modo precoce nelle psicosi possono incidere positivamente sulla malattia nella maggior parte dei pazienti, sia sulla remissione dei sintomi che sul loro sviluppo: consentirebbero un rallentamento dell'evoluzione clinica, moderando la gravità dei sintomi ed ostacolando il deterioramento di quelle abilità di *coping* necessarie per mantenere un adattamento al contesto, con il variare delle situazioni relazionali e sociali.

Il ritardo nel fornire un efficace trattamento a pazienti affetti da psicosi diminuisce in maniera sostanziale la possibilità di una completa guarigione. Fra le conseguenze correlate ad un trattamento ritardato o incompleto vi sono: un aumentato rischio di depressione e suicidio; un aumento delle recidive; un'interferenza con lo sviluppo psicologico e sociale; tensioni relazionali, conflitti familiari e sociali; interruzione della frequenza a scuola o nel lavoro; abuso di sostanze; perdita di autostima e fiducia nelle proprie capacità.

Alcuni fattori possono intervenire nel ritardare l'accesso del paziente a cure adeguate. L'impatto emotivo che la malattia suscita nell'immaginario dei familiari e degli amici del paziente può attivare dinamiche di rifiuto che portano il paziente a sentirsi solo e confuso con il proprio disagio e quindi non sostenuto nella richiesta di aiuto. Questo aspetto è strettamente legato ad elementi culturali che possono portare ad interpretare in maniera erranea i sintomi, favorendo la negazione e, di conseguenza, il non riconoscimento precoce dei sintomi prodromici: un atteggiamento di rifiuto legato alla vergogna per il timore del giudizio sociale; il rifiuto della malattia mentale, vissuta in modo "banalizzante" come una sorta di debolezza per la quale si è convinti che non sia necessario chiedere aiuto *ma* che si deve affrontare da soli; il timore di essere "etichettati" e per questo il bisogno di tenere "il segreto" nascosto in famiglia o nel proprio contesto sociale.



La richiesta di aiuto da parte delle famiglie è spesso incentivata dalla comparsa dei sintomi psicotici floridi che sono visti come pericolosi, distruttivi, imbarazzanti.

La Genetica esercita sicuramente un ruolo nelle psicosi. Oggi si discute su quanto questo ruolo sia importante e come il genotipo si esprima in un disturbo manifesto. Sia la schizofrenia che il disturbo bipolare sono ereditari, ma sono solo parzialmente noti i geni coinvolti, i loro numero, la localizzazione cromosomica ed il meccanismo attraverso cui esercitano la loro influenza. Metanalisi di scansioni genomiche hanno individuato diversi loci cromosomici dove sono localizzati i geni coinvolti nella schizofrenia. In particolare abbiamo forti evidenze per alcuni geni: NEUREGULIN, DYSBINDIN, DSC-1 G72 / G30. La loro funzione consiste nel regolare la neurotrasmissione sinaptica mediata dai recettori NDMA-glutammato.

Una concomitanza che porta verso il disturbo manifesto potrebbe essere costituita da un legame tra uno specifico assetto genotipico ed una instabilità nel neurosviluppo durante la gestazione (Lewis & Murray, 1987). Questa instabilità potrebbe determinare anomalie neuro anatomiche, oppure potrebbe esprimersi con un aumentato rischio per i danni neuronali durante lo sviluppo intrauterino, specialmente nel secondo trimestre, prodotti da una vasta gamma di stressors ambientali, come il virus dell'influenza ed altri agenti patogeni.

Nei gemelli monozigoti, quando un gemello è affetto da schizofrenia, c'è una possibilità inferiore al 50% che l'altro gemello svilupperà la malattia. Sappiamo che un bambino che ha un genitore affetto da schizofrenia ha un rischio dieci volte più grande di sviluppare il disturbo; d'altro canto l'85% delle persone che sviluppano la malattia non hanno parenti di primo grado ammalati.

Il genotipo schizofrenico potrebbe determinare un aumento delle alterazioni del neurosviluppo durante l'adolescenza. E' noto che nel cervello umano normalmente vengono eliminate una grande quantità di sinapsi cortico-corticali durante l'adolescenza. Questo fenomeno è conosciuto come "pruning sinaptico". Hoffman e McGlashan (1993), suggeriscono che nei soggetti affetti da schizofrenia questo processo non si arresti contribuendo a determinare le alterazioni neurobiologiche che si evidenziano nelle psicosi manifeste.

La vulnerabilità biologica è necessaria per lo sviluppo delle psicosi ma quasi mai è sufficiente da sola; fenomeni stressanti psicosociali concorrono di solito alla comparsa della patologia: eventi di vita stressanti, alte emozioni espresse in ambito familiare, condizioni sociali caratterizzate da gravi conflitti possono scatenare una crisi psicotica o possono aggravare deficit funzionali.

Cerchiamo ora di descrivere la fase prodromica. In Medicina, i prodromi costituiscono i sintomi ed i segni precoci che precedono la comparsa del quadro caratteristico e conclamato di una malattia. Ad esempio, il morbillo presenta un quadro prodromico caratterizzato da febbre, corizza,

congiuntivite, tosse e dalle famose macchie di Koplik, che compaiono 3 o 4 giorni prima del tipico esantema che consente una diagnosi di certezza. Nei disturbi psicotici il prodromo è costituito da un eterogeneo gruppo di comportamenti temporalmente correlato con la comparsa di una franca psicosi. Il termine qui si riferisce ad un periodo di disagio prepsicotico che rappresenta una marcata deviazione della precedente esperienza e del comportamento di una persona. Sintomi prodromici presentano un carattere di specificità e sono in ogni caso molto frequenti tra gli adolescenti. I più frequentemente descritti negli esordi psicotici, in ordine decrescente di frequenza, sono:

- ridotta concentrazione ed attenzione;
- ridotta spinta, motivazione ed energia;
- umore depresso;
- affettività appiattita o inappropriata;
- disturbi del sonno;
- ansia;
- ritiro sociale;
- sospettosità;
- deterioramento nelle proprie attività;
- irritabilità;
- ideazione magica;
- esperienze percettive insolite;
- stranezze comportamentali;
- marcata compromissione dell'igiene personale.

Questi sintomi non sono caratteristici di un successivo sviluppo della schizofrenia o di altri disturbi psicotici, ma sono importanti segnali di una possibile psicosi incipiente, elementi di “uno stato mentale a rischio”, o “uno stato precursore”. La terapia è sostanzialmente la stessa sia in fase prodromica che in fase di sindrome conclamata. Se il prodromo è veramente uno stato precoce del disturbo psicotico, senza intervento inevitabilmente sarà seguito dalla comparsa del quadro francamente psicotico, anche se questo, purtroppo, può essere definito solo retrospettivamente. Ad ogni modo, ogni tipo di intervento in questo periodo potrebbe essere considerato una forma di prevenzione primaria.

Il pericolo di questo tipo di approccio, è che un intervento terapeutico possa essere indirizzato a persone che non svilupperanno mai disturbi psicotici, i cosiddetti “falsi positivi”.

Le espressioni dello “stato mentale a rischio” potrebbero, infatti, non rappresentare uno stato di vulnerabilità, ma esprimere un altro tipo di disturbo, per esempio un incipiente disturbo depressivo o una crisi di adattamento ad una difficile fase della vita.

Patrick McGorry, docente di psichiatria all’Università di Melbourne ha suggerito una terminologia ormai molto diffusa:

- *Vero positivo*: “stato mentale a rischio”- progressione- esordio psicotico;
- *Falso positivo*: lo stato mentale a rischio si risolve, senza progressione verso la psicosi;
- *Falso-falso positivo*: lo stato mentale a rischio avrebbe dimostrato una progressione verso la psicosi ma ciò non è avvenuto per la riduzione dello stress, per l’attuazione di strategie di coping, per un aumentato supporto alla famiglia del paziente o per altri eventi che non conosciamo.

Possiamo affermare che la grande varietà di sintomi che possono essere presenti nella fase prodromica e l’alta prevalenza di questi sintomi non-specifici nella popolazione adolescenziale, può aumentare il rischio di un intervento non necessario su individui che non presenteranno mai una psicosi franca. Inevitabile pensare ai risvolti etici: il trattamento precoce non dovrebbe essere eccessivamente invasivo. Individui sospettati di essere affetti da schizofrenia prodromica vanno aiutati con terapia psicologica supportiva per aiutarli a gestire le situazioni stressanti e, in alcuni casi, con bassi dosi di neurolettici tipici (clorpromazina, aloperidolo, pimozone, ecc...) assicurando un trattamento intensivo ed integrato per tre-cinque anni. Va tenuto presente che le disabilità sia sociali che personali si sviluppano durante i primi tre anni di malattia, il cosiddetto *periodo critico*. La perdita di autostima, l’abbandono della scuola o del lavoro, l’impoverimento sociale, se non trattati precocemente, incidono pesantemente sulla qualità della vita della persona e ne peggiorano grandemente la prognosi. Non intervenire efficacemente nel periodo critico è correlato ad un’alta percentuale di ricadute e ad un alto numero di ricoveri in ambienti psichiatrici, noto come fenomeno della “revolving door”.

E’ opportuno intervenire sulla persona in difficoltà ma anche sui suoi familiari, coinvolgendoli rapidamente nella valutazione del disturbo, fornendo un immediato supporto sia informativo sia emotivo, per permettere loro di fronteggiare eventi sicuramente fonte di angoscia e che spesso suscitano un doloroso senso di impotenza. La famiglia del paziente rappresenta una risorsa importante per la cura ma allo stesso tempo un potenziale ostacolo. Sin dal primo contatto sarà necessario riconoscere e gestire l’ansia dei pazienti e delle loro famiglie, per ridurre l’emotività espressa e creare un clima collaborativo e di fiducia. E’ importante accogliere e rispettare il loro punto di vista, quale esso sia, in quanto esprime il significato che la famiglia ha dato al sintomo e che necessariamente risuona

nel paziente.

Fra le diverse forme di psicosi, la schizofrenia è la principale fra le malattie psichiatriche, croce e delizia per chi si dedica con passione e perseveranza allo studio e alla pratica della Psichiatria, i cui sintomi si manifestano generalmente nella tarda adolescenza o al principio dell'età adulta. Sono state descritte forme di schizofrenia ad esordio precoce; queste interessano maggiormente i maschi, con un'incidenza doppia rispetto alle femmine. L'esordio della schizofrenia può avvenire in adolescenza, prima dei 18 anni, sia in modo acuto (con evoluzione rapida entro un anno) che insidioso. Si è più sopra detto che essa si manifesta con due grandi categorie di sintomi sia positivi che negativi. Cosa si intende con queste espressioni? Fra i *sintomi positivi* rientrano allucinazioni, fissazioni, linguaggio disorganizzato, comportamento disorganizzato o catatonico. I *sintomi negativi* comprendono una diminuzione delle espressioni emotive, mancanza di motivazione ed energia con perdita del piacere e dell'interesse verso ogni attività. La schizofrenia è diagnosticata con la presenza di 2 tra i sintomi elencati, i quali devono essere presenti per una durata di almeno 6 mesi e devono essere accompagnati da una crescente difficoltà nella vita quotidiana, nella scuola, nei rapporti sociali e nella cura della persona. La distinzione tra sintomi "positivi" e "negativi" si deve alla psichiatra statunitense Nancy Andreasen, docente di psichiatria alla Università dello Iowa.

Si deve porre diagnosi differenziale con Depressione, Disturbo Bipolare, Uso di Sostanze.

La schizofrenia nei giovani adulti inizia con un episodio psicotico acuto. Nei bambini emerge invece gradualmente, spesso preceduta da disturbi dello sviluppo, motori o del linguaggio. Questi problemi solitamente tendono ad essere associati a pronunciate anomalie cerebrali.

La Scuola di Bonn ha suddiviso i *sintomi di base* della schizofrenia in sei categorie: deficit dinamici con sintomi negativi diretti, deficit dinamici con sintomi negativi indiretti, disturbi cognitivi del pensiero (deraggiamento e tangenzialità), disturbi della percezione e dell'azione, cenestesie, disturbi vegetativi centrali e tentativi di compenso. Sembra che i sintomi più significativi nel predire lo sviluppo di un disturbo schizofrenico siano: l'incapacità di discriminare emozioni differenti, disturbi della capacità di mostrarsi agli altri, l'incapacità di distribuire adeguatamente l'attenzione, disturbi nel linguaggio recettivo, blocco soggettivo del pensiero, interferenza o pressione del pensiero, difficoltà di attivazione del pensiero, disturbi nella discriminazione tra idee e percezioni, tendenza ad interpretare gli stimoli come rivolti a sé (idee di riferimento).

Secondo Joachim Klosterkotter, del Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia dell'Università di Colonia, la transizione dai sintomi di base alla psicosi conclamata avviene a partire da uno stadio iniziale, nel quale l'alterazione delle percezioni provoca uno stato di irritazione e crescente tensione, legata alla sensazione di estraneità riferita all'ambiente.

Quando la tensione diviene insopportabile il paziente può perdere completamente il legame con la realtà e cadere nel delirio, che gli fornisce una spiegazione “logica” del perché il mondo si sia inspiegabilmente trasformato sotto i suoi occhi: finalmente egli intuisce *chi, come e perché* ha inscenato e organizzato, apposta per lui, questa trasformazione. A questo punto la tensione diminuisce e tutto riacquista un significato: ma è un significato delirante, e la psicosi si è ormai instaurata.

I contenuti del delirio dei pazienti schizofrenici (come credere di essere sotto l'influenza di onde elettromagnetiche, o che le proprie percezioni, i propri pensieri e le proprie azioni possano essere comandati a distanza da persone ostili) riflettono proprio questo disperato tentativo di spiegare l'inspiegabile. Improvvisamente il paziente crede di intuire la ragione di ciò che gli è capitato. Il dubbio ed il presentimento di un senso impossibile da afferrare non lo tormentano più, ma il contatto con la realtà è ormai perduto.

Diagnosticare la schizofrenia ad esordio precoce è estremamente difficoltoso; le allucinazioni e le fissazioni in un bambino devono indurre ad una valutazione condotta non solo sull'osservazione diretta del piccolo paziente, ma anche sulla raccolta di informazioni provenienti dalla famiglia e dalla scuola. I bambini, inoltre, sono molto influenzabili da domande che suggeriscono la risposta. Per questo le informazioni sui sintomi dovrebbero essere richieste in maniera quanto più neutrale. La valutazione iniziale deve poi tendere ad escludere la presenza di una sintomatologia psicotica secondaria ad altri disturbi organici (epilessia, tumori cerebrali, malformazioni congenite, disturbi neurodegenerativi o metabolici) o a forme di intossicazione da abuso di sostanze. Una ulteriore difficoltà nel fare diagnosi di schizofrenia nei bambini è posta dal fatto che le allucinazioni sono molto comuni e si verificano in situazioni patologiche molto diverse dalla schizofrenia. Per esempio molti bambini con Disturbi dell'Umore o Disturbi Dissociativi hanno allucinazioni uditive se sono in situazioni di stress. Queste allucinazioni tendono in genere ad essere brevi ed intermittenti e durano solo pochi attimi. In caso di abuso o di maltrattamento, così come in presenza di un Disturbo della Condotta, possono manifestarsi sintomi psicotici.

Adolescenti con Disturbo Bipolare hanno solitamente un esordio acuto con episodi maniacali che potrebbero essere confusi con la schizofrenia. In questo caso sono preziosi i successivi controlli di follow-up nello stabilire con approssimazione vicina al vero la diagnosi. In altri disturbi dello sviluppo mentale nel bambino come l'Autismo, il Disturbo di Asperger, il Disturbo dello Sviluppo Mentale Aspecifico Diffuso, sono presenti difficoltà sociali, la scarsa tolleranza alla frustrazione, un comportamento disorganizzato ed un linguaggio ridotto e potrebbero essere confusi con la diagnosi di schizofrenia. In particolare va ricordato che la schizofrenia ad esordio precoce si distingue dall'Autismo per la persistenza di allucinazioni e deliri per almeno sei

mesi, ed un esordio più tardivo intorno ai 7 anni; l'Autismo, invece, si diagnostica di solito intorno ai 3 anni.

Si è visto che intervenire presto migliora l'esito a lungo termine della patologia, poiché la maggior parte del deterioramento clinico e psicosociale nella schizofrenia avviene entro i primi 5 anni di malattia (Lieberman et al., 2001). I deficit neurocognitivi non dipendono dalla presenza di una sintomatologia psicotica, ma rappresentano una predisposizione alla malattia stessa, favorendo l'insorgenza e il mantenimento del disturbo: sono indicatori di vulnerabilità. La sofferenza soggettiva e la sintomatologia che caratterizza ciascun caso di psicosi deriva dall'interazione tra funzioni cognitive con danneggiamenti più strettamente neurobiologici, interazioni che si sviluppano all'interno di contesti familiari e sociali maladattivi che compromettono l'acquisizione di singole abilità.

Il fatto che i deficit cognitivi persistano anche in fase di remissione dopo l'esordio psicotico sembra un dato a sostegno dell'ipotesi che non siano secondari all'acuzie sintomatologica. I deficit interessano la maggior parte dei domini del funzionamento cognitivo: memoria, linguaggio, attenzione ed elaborazione psicomotoria (Addington et al., 2003). Tali deficit possono causare una compromissione di funzioni più complesse, come quelle metacognitive, ovvero quelle funzioni che permettono di costruire rappresentazioni di stati mentali, il pensiero sul pensiero, o le funzioni esecutive, coinvolte nella progettazione ed esecuzione di compiti (Riley et al., 2000), oppure processi di elaborazione dell'informazione. Ad esempio, i pazienti, nel momento in cui devono trovare spiegazioni causali dei diversi eventi, tendono a fallire nell'attribuirli ad un determinato comportamento, proprio o altrui. Questa difficoltà è particolarmente evidente nei pazienti con deliri persecutori, come i pazienti paranoidei, nei quali si osserva anche che in qualsiasi situazione, nuova o poco chiara, tendono a saltare immediatamente alle conclusioni, senza la necessità di cercare molte informazioni, ma reiterando personali convinzioni deliranti disfunzionali.

Classicamente (Huber et al, 1974) nei pazienti schizofrenici tali disturbi sono stati ricondotti ad una disfunzione di base dei processi attentivi. Verrebbe meno la funzione di filtro svolta dai nuclei della base, vi sarebbero anomalie pronunciate ai lobi frontali e al talamo. Quanto al talamo, la PET ha permesso di osservare in questi pazienti una riduzione del flusso sanguigno, riguardante in modo particolare il nucleo reticolare. In genere, le alterazioni nel flusso ematico delle regioni occipitali e temporali coincidono con il verificarsi di allucinazioni, di tipo visivo ed acustico. Si riscontra negli schizofrenici, come tuttavia in altre patologie, una maggior ampiezza dei ventricoli che si associa alla forma anedonica, mentre una riduzione della loro dimensioni correla con i sintomi positivi.

Generalmente una persona è in grado di adattarsi alle diverse situazioni se ha la capacità di individuare e definire rapidamente gli aspetti essenziali del contesto in cui si trova ad agire. Questa operazione risulta problematica per il paziente schizofrenico, facilmente distraibile per la difficoltà a focalizzare e mantenere la propria attenzione su uno stimolo specifico, esterno o interno che sia (Grillon et al., 1990). La scarsa flessibilità dell'attenzione porta il paziente a concentrarla di volta in volta su elementi irrilevanti nell'economia della situazione in corso, spesso su stimoli collegati con un'ideazione delirante, come quelli di minaccia, oppure su elementi interni, con perdita di interesse per il mondo esterno. Anche la compromissione dei processi mnemonici favorisce l'espressione della sintomatologia psicotica, in quanto compromette una corretta identificazione e il riconoscimento degli stimoli con una loro conseguente interpretazione alterata.

Quando una persona cerca di comprendere il proprio stato mentale, prima lo sperimenta e poi lo rappresenta a sé nei suoi aspetti più rilevanti (metacognizione). Tale rappresentazione può successivamente essere utilizzata per riconoscere e descrivere lo stato mentale altrui. Il proprio stato mentale viene allora usato come modello per simulare i processi di pensiero e i sentimenti dell'altro (Rizzolatti, Gallese, Fadiga, Fogassi, 2000) e tale abilità migliora nel corso dello sviluppo della persona.

Frith (1992) è l'autore che maggiormente ha sviluppato gli studi sul funzionamento delle abilità metacognitive nella schizofrenia: ha proposto una teoria neuropsicologica della schizofrenia che pone alla base dei diversi sintomi psicotici un deficit meta-rappresentativo. In alcuni casi, infatti, i soggetti colpiti dalla patologia sarebbero incapaci a rappresentare gli stati mentali propri e altrui. Tale disturbo del monitoraggio dei pensieri e delle intenzioni degli altri sarebbe alla base dei deliri di persecuzione, nei deliri di controllo e di riferimento.

I *deliri* sono classicamente considerati come interpretazioni naturali di esperienze anormali (Maher, 1974) che si esprimono in particolare nel contatto interpersonale. La logica del delirio può essere minuziosa, formalmente corretta, ma il soggetto parte da premesse erronee.

Un eccesso funzionale di dopamina può portare a leggere ma significative interpretazioni degli stimoli ambientali. Alcuni studi hanno evidenziato, in pazienti con delirio paranoideo, una difficoltà nel percepire e nel riconoscere l'espressione del volto degli altri, come nell'elaborazione dell'identità, dell'età e del sesso dell'interlocutore (Archer, 1992; Kerr, Neale, 1993). Tali pazienti, inoltre, falliscono nel riconoscere i sentimenti, in particolare quelli negativi (Bell, 1997).

Sembrerebbe che deficit specifici nel riconoscimento dei volti e nell'elaborazione dell'informazione proveniente dagli altri favorirebbero la tendenza dei pazienti a leggere in modo delirante (*de-lirium*= fuori dal solco) gli eventi esterni, a prestare una maggiore attenzione a presunti e temuti stimoli di minaccia. Nel caso specifico del paziente con delirio paranoideo, la



difficoltà ad interpretare i messaggi provenienti dagli altri si accompagna all'incapacità a comprendere ciò che una persona sta pensando: questi pazienti hanno una *teoria della mente* difettuale. Questo porta all'attribuzione agli altri di intenzioni "malvagie" (Frith, Corcoran, 1996; Corcoran et al. 1997). In generale il paziente con delirio paranoideo attribuisce in modo anomalo stati mentali ed intenzioni ad altri. In questi pazienti si osserva un egocentrismo stabile, per cui i propri significati vengono attribuiti all'altro, senza tener conto che potrebbe averne altri: essi falliscono nel decentramento, funzione metarappresentativa che esprime la propria capacità di rappresentare gli eventi mentali altrui non essendo necessariamente coinvolto nella relazione.

Per quanto concerne in particolare i *disturbi nella forma del pensiero*, nella schizofrenia è frequente osservare un'alterazione globale di specifici aspetti della comunicazione. Una riduzione della capacità di focalizzare l'attenzione rende incapaci questi pazienti di ignorare fattori distraenti nel corso dell'elaborazione dell'informazione e sembrerebbe favorire la comparsa di disturbi del pensiero formale (Harvey et al., 1990). Tale incapacità renderebbe problematica la possibilità di pianificare e monitorare il discorso, compromettendo alla base la possibilità di mantenere una coerenza verbale. Se il periodo costruito è particolarmente complesso, il paziente sembra spesso perdere la consapevolezza delle proprie intenzioni comunicative. Ciò può essere la conseguenza di un deficit della memoria di lavoro (Hoffman, 1986). La distraibilità del paziente così come la difficoltà ad interpretare i segnali degli altri compromette la conoscenza e la rappresentazione del mondo dell'ascoltatore. Il risultato è una narrazione caratterizzata da idee irrilevanti o da un eloquio con povertà di contenuti. Disturbi formali dell'eloquio, come tangenzialità e deragliamento, si osservano quando il paziente dice cose apparentemente irrilevanti rispetto a ciò che è stato appena detto.

Un paziente affetto da schizofrenia non è libero da disturbi affettivi, tuttavia la ragione del disturbo si trova nelle anomalie cognitive. Queste, facilmente evidenti già ad un primo colloquio, grazie anche ai racconti di persone che si sono curate e ristabilite dal disturbo possono essere descritte come segue.

Il paziente percepisce un mescolarsi ed un confondersi dei suoi pensieri. Egli *cerca* pensieri giusti, ma non li trova. Al posto di questi non c'è un vuoto mentale, bensì compaiono *altri* pensieri, che il paziente stesso percepisce, con dispetto, come inappropriati. Il paziente può anche riconoscere l'esistenza di un nesso fra i pensieri che cercava e quelli trovati, ma non capisce quale sia esattamente questo legame. Prova perciò un senso di smarrimento, riconoscendo spesso il medesimo atteggiamento in chi lo ascolta. Il fatto di non riuscire a rintracciare pensieri adeguati viene solitamente ricondotto ai problemi di concentrazione; arrivano molte informazioni suscettibili di elaborazione cosciente, ma per il paziente è difficile rintracciare quella giusta.

Alcuni autori (Perris, 1994; Fernyhough, Russell, 1997) ritengono che questi malfunzionamenti cognitivi possano contribuire all'esordio clinico e successivamente al mantenimento dei sintomi. E' possibile osservare difficoltà cognitive, associate a basse competenze sociali, nei bambini a rischio di psicosi (Cornblatt et al., 1992). La difficoltà di acquisire abilità sociali e di coping adeguate a causa dei deficit cognitivi presenti, rappresenterebbe un fattore di rischio di break-down psicotico in età adolescenziale, quando i giovani sono esposti a maggiori pressioni ambientali.

Sulla base della distinzione fra *sintomi positivi* e *sintomi negativi*, sono stati distinti dal britannico Timothy Crow, direttore onorario del Prince of Wales International Centre for Research into Schizophrenia and Depression, due tipi diversi di schizofrenia: il **tipo 1 (fasico)**, e il **tipo 2 (cronico)**. Il primo tipo è contraddistinto dalla presenza di sintomi positivi. Questa forma ha solitamente esordio improvviso, e precoce. Si è comunemente ritenuto che questa sindrome potesse, contrariamente alla seconda forma, essere seguito da un ritorno alla cosiddetta normalità. Il secondo tipo è caratterizzato dalla prevalenza di sintomi negativi, quindi da un alto livello di anedonia e da mancanza di energia per un periodo prolungato. Le allucinazioni in questo gruppo sono rare e se presenti, hanno un contenuto meno bizzarro rispetto alla schizofrenia del primo tipo. Anche la ripetitività è un elemento caratteristico della forma cronica. Anche se si può riscontrare un'anatomia patologica del cervello, tuttavia non vi è una risposta positiva ai farmaci. Per queste persone la vita libera è particolarmente difficile da condurre nel rispetto delle convenzioni sociali e i pazienti deistituzionalizzati di questo tipo sono frequentemente soggetti a frequenti ricoveri e talvolta a incarcerazioni.

In passato si riteneva che il tipo fasico dipendesse da un disturbo transitorio del soggetto, e si potesse perciò ritornare alla condizione normale, mentre quello cronico da una patologia definitiva, cioè da una degenerazione neurale, che non desse possibilità di recupero. Tuttavia questa idea ha perso credito quando osservazioni più sistematiche hanno evidenziato che questi due tipi di schizofrenia non si escludono mutualmente, poiché possono comparire in sindromi complesse alternandosi nel tempo. Si osservano almeno cinque sindromi, distinte dalle diverse combinazioni dell'alternanza fra tipo fasico e cronico:

1. una successione caratterizzata da esordio puberale, ed una fase cronica per tutta la vita;
2. una fase acuta seguita dalla fase cronica;
3. una fase cronica seguita dal ritorno alla normalità;
4. un esordio prepuberale seguito da fasi acute, e quindi da un recupero della normalità;
5. una fase acuta seguita da una cronica, e poi da un'altra del primo tipo;

Risulta chiaro, da questo quadro, che se la schizofrenia del secondo tipo consistesse in una patologia cronica del cervello, simile ad una degenerazione neuronale, non sarebbe possibile l'alternarsi di fasi acute e fasi croniche secondo le combinazioni descritte, e tanto meno, ovviamente, il recupero della normalità.

Alcuni autori (Perris, 1994; Fernyhough, Russell, 1997) ritengono che questi malfunzionamenti cognitivi possano contribuire all'esordio clinico e successivamente al mantenimento dei sintomi. E' possibile osservare difficoltà cognitive, associate a basse competenze sociali, nei bambini a rischio di psicosi (Cornblatt et al., 1992). La difficoltà di acquisire abilità sociali e di coping adeguate a causa dei deficit cognitivi presenti, rappresenterebbe un fattore di rischio di break-down psicotico in età adolescenziale, quando i giovani sono esposti a maggiori pressioni ambientali.

Una simile varietà di sintomi e delle configurazioni in cui questi possono presentarsi rende assai dubbiosi i ricercatori riguardo al fatto che si possa considerare la schizofrenia una patologia singola, unitaria, ed identificabile in modo univoco. Ci si chiede se tali sindromi non sottendano patologie radicalmente diverse, ma, non avendo attualmente informazioni certe al riguardo, i più si limitano a parlare al plurale di "schizofrenie" per indicare le diverse forme di psicosi.

L'ipotesi che ispira queste pagine è che la schizofrenia derivi da un'alterazione dei sistemi omeostatici dell'organismo, inteso come unità bio-psico-sociale, e sia determinata dal concorrere di fattori genetici ed ambientali.

I disturbi di tipo schizofrenico sono stati oggetto d'interesse fin dall'antichità, e le prime descrizioni della malattia risalgono all'epoca presocratica. Le sue caratteristiche si mostrano costanti attraverso i millenni, e, dalle informazioni riportate, anche la prevalenza nella popolazione non è variata. La percentuale di persone che vengono colpite da schizofrenia, corrisponde infatti, in modo abbastanza costante, all'1% della popolazione generale. Questo dato è vero non solo per le diverse epoche storiche, ma anche per ogni classe sociale e per ogni zona del mondo, sebbene possano variare, a seconda di questi parametri, la prevalenza di alcune forme del disturbo, l'età di insorgenza e la prognosi.

Attualmente, circa un terzo delle persone sofferenti di schizofrenia è permanentemente ospedalizzato, un terzo vive un'esistenza limitata ed assume regolarmente psicofarmaci; mentre gli altri, pure liberi, hanno tuttavia difficoltà di inserimento, ed incorrono frequentemente in problemi legali od ospedalizzazioni temporanee.

Le psicosi endogene, nel senso di Moebius, cioè quelle che portano ad una degenerazione e che dipendono da una predisposizione ereditaria, sono state chiamate da Kolle "l'oracolo di Delfo" della psichiatria e, come afferma Weitbrecht, costituiscono "il pomo della discordia e la pietra di paragone delle ipotesi contrastanti degli organicisti e degli psicogenetisti".

Le prime spiegazioni proposte del disturbo schizofrenico ponevano al centro la qualità delle interazioni sociali, soprattutto familiari, del paziente. In realtà, come si vedrà più avanti, ci sembra improbabile che queste possano essere sufficienti a spiegare un simile disturbo.

Molto più verosimilmente, esso necessita di una vulnerabilità biologica di base per insorgere (diatesi), sebbene un forte stress familiare o psicosociale possa essere, se non la causa, un fattore scatenante per l'esordio della malattia.

Esistono molte teorie psicologiche che tentano di isolare gli elementi eziologici della schizofrenia. La più nota è quella del "*doppio legame*" proposta da Gregory Bateson nel 1956. Secondo questa teoria, i genitori comunicerebbero con il figlio in modo anomalo. Questo consisterebbe nell'inviargli allo stesso tempo, simultaneamente, due messaggi che si contraddicono fra loro: per esempio, un genitore potrebbe dire cose positive ma con un atteggiamento ostile. Dopo ripetute comunicazioni di questo tipo, il bambino non riuscirebbe a capire su quale informazione debba concentrarsi, e questo sfocerebbe nella permanente incapacità di riconoscere l'informazione importante da quella irrilevante, propria dello schizofrenico.

Bateson ha formulato questa teoria non derivandola da ricerche di tipo sperimentale, pur contenendo un nucleo di verità. Analisi più sistematiche (Fontana, 1966) hanno successivamente evidenziato che effettivamente la comunicazione, in particolare della madre, è spesso frammentata nei confronti di un figlio schizofrenico, mentre non lo è verso uno sano. Ma questo è *secondario* alla malattia del figlio: è infatti la comunicazione patologica di questo a condizionare non solo il dialogo della madre, ma quello di chiunque vi interagisca per un periodo prolungato. Si può comunque ritenere che una corretta terapia familiare di tipo sistemico renderebbe i genitori capaci di non ricadere nell'errore di rispondere alle comunicazioni del figlio in maniera frammentata, creando un ambiente favorevole, con un minor rischio di recidive.

Un'altra teoria di tipo psicologico abbastanza nota è quella di Lids (1965), della "*egocentric overinclusion*". L'idea qui sostenuta è che il soggetto preschizofrenico viva in una famiglia con genitori continuamente in conflitto, tanto fra loro che con la famiglia di origine che con quelle allargate, che formano la cosiddetta *famiglia scismatica*. Completamente assorbiti dai loro problemi, essi non riuscirebbero a rispettare i confini cognitivi del figlio. Il suo comportamento verrebbe strumentalizzato, nel senso che il bambino sarebbe trattato dai genitori in funzione della risoluzione dei conflitti, e l'azione dei genitori su di lui sarebbe continuamente intrusiva e da questo

incompresa. Il bambino imparerebbe col tempo che i suoi bisogni e desideri non devono emergere, a vantaggio di quelli dei genitori. Bisogni e desideri non vengono quindi sviluppati in modo funzionale, e ciò che il figlio apprende è soprattutto l'egocentrismo dei genitori: egli può giungere a credere di poter, come loro, influire sugli altri in modo altrettanto totale. Come i genitori hanno potuto controllare lui, e non se stessi, il bambino, che non ha avuto la possibilità di crescere in un contesto familiare in cui le sue esigenze avessero la possibilità di maturare, svilupperà a sua volta una incapacità di governare se stesso, ed una convinzione di poter agire magicamente sugli altri. Questa condizione si ritrova infatti nel delirio dello schizofrenico che si identifica generalmente con persone potenti, in grado di avere il controllo di qualsiasi situazione. Analogamente si riscontra spesso fra i suoi disturbi l'incapacità di distinguere tra sé e gli altri, che potrebbe originare dal comportamento intrusivo dei genitori. L'onnipotenza del pensiero, cioè la credenze di poter influire magicamente sugli altri con la forza del pensiero sarebbe un'altra conseguenza dell'essere cresciuti in una tale famiglia. Nel corso di questo processo verrebbero compromessi alla radice i meccanismi della attenzione selettiva e della pianificazione.

Anche nel caso della teoria di Lids, però, le ricerche successive hanno indicato che può essere presente un simile comportamento genitoriale, ma solo *dopo* che la patologia è insorta.

Un'ulteriore teoria di tipo psicologico è quella di Leff e Brown, che chiama in causa un parametro dell'interazione familiare che consiste nel livello di "emotività espressa" (EE). Questo elemento si riferisce alla quantità di espressione e coinvolgimento affettivo di cui l'interazione sociale è permeata. Per identificare le caratteristiche della comunicazione familiare Leff e Brown utilizzarono il Campbell Family Interview (CFI). Questo strumento è stato creato da Brown e Rutter nel 1966 per misurare le attività, gli atteggiamenti e i sentimenti presenti nelle famiglie. Il CFI misura questo tipo di informazioni riportandole a quattro fondamentali parametri:

1. **criticismo**, cioè la tendenza ad emettere giudizi riguardo al comportamento del familiare malato;
2. **ostilità**, cioè un permanente atteggiamento di disapprovazione nei confronti del paziente;
3. **sovracoinvolgimento emotivo**, ovvero una esagerata risposta emotiva verso la patologia del familiare;
4. **manifestazioni positive**, che possono essere manifestazioni di affetto o espressioni verbali di approvazione.

Si è visto che famiglie con alto livello di EE hanno alti punteggi di criticismo, ostilità e coinvolgimento emotivo. Simili valori indicano che l'emotività veicolata da questo tipo di

comunicazione non consente al paziente di trascurare i messaggi: egli è inevitabilmente permeabile alle azioni dei familiari, che concorrono così a formare un ambiente intrusivo.

In realtà, non è stato dimostrato che questo fattore possa causare l'insorgenza della schizofrenia in un figlio biologicamente normale. Tuttavia vi sono chiare evidenze che l'EE è un elemento predittivo delle ricadute in pazienti che hanno *già* subito un primo attacco. Si è osservato infatti che in famiglie con un basso livello di EE, solo il 25% dei pazienti che non assumono farmaci ha ricadute. Lo stesso tipo di pazienti, che vivono però in ambienti ad alta EE, ha un 83% di ricadute. Percentuali analoghe si riscontrano anche per quel che riguarda il rischio del primo attacco.

Si è detto che i soli elementi di interazione psicosociale non possono rendere conto da soli di questa malattia. Deve essere presente nella persona un fattore costante, detto *diatesi*, ovvero una predisposizione biologica allo sviluppo patologico. Essa può essere ereditata geneticamente, oppure derivare da modifiche incidentali o perinatali. Può anche consistere in caratteristiche della personalità dovute ad apprendimento in giovane età. Si è detto che da solo lo stress non basta a causare schizofrenia, ma, congiuntamente alla diatesi, esso può far precipitare il primo attacco. Questa è la cosiddetta ipotesi "diatesi-stress", in accordo con il modello multifattoriale di Lieberman; esistono forme di schizofrenia determinate quasi esclusivamente dalla componente ereditaria e forme reattive, in cui l'effetto dell'ambiente è preponderante. Quanto al modo in cui determinati quadri genetici predispongano all'insorgenza della schizofrenia, si può ipotizzare che il *primum movens* si situerebbe a un qualsiasi livello del meccanismo omeostatico dell'organismo, per cui bisognerebbe indagare approfonditamente la funzionalità dei sistemi responsabili degli scambi informativi uomo-ambiente: il sistema nervoso, il sistema endocrino e il sistema immunitario, nelle loro interazioni con la matrice socioculturale e l'ambiente di vita del paziente.

La **dopamina** viene sintetizzata grazie all'azione della tirosina-idrossilasi e di una decarbossilasi, che trasformano la tirosina in diidrossi-fenil-alanina (DOPA) e, successivamente, in dopamina. Il principale metabolita della dopamina è l'acido omovanillico (HVA). Neuron dopaminergici sono presenti nel mesencefalo – in particolare nella sostanza reticolare mesencefalica, nella parte compatta della substantia nigra, nell'area tegmentale ventrale - , nel diencefalo – talamo ed ipotalamo – , e nel telencefalo – bulbo olfattorio. Le vie dopaminergiche si distinguono in lunghe, brevi ed ultrabrevi. La via lunghe sono la via nigro-striatale, la via mesolimbica e quella mesocorticale. La via nigro-striatale collega la parte compatta della substantia nigra con il nucleo caudato ed il putamen, mentre la via mesolimbica unisce l'area tegmentale ventrale ed alcune strutture che fanno parte del sistema limbico. Le fibre della via mesocorticale partono dai neuroni dell'area tegmentale ventrale e terminano in aree corticali, la maggior parte delle quali fa parte del sistema limbico. Le vie dopaminergiche brevi originano dai raggruppamenti neuronali dopaminergici del diencefalo. La più conosciuta è la via *tubero-infundibolare*. Essa origina dal nucleo arcuato dell'ipotalamo e termina nell'eminenza mediana, formando quello che viene definito sistema tubero-infundibolare-dopaminergico (TIDA). Il TIDA ha un ruolo importantissimo nella regolazione della secrezione ipofisaria. Le vie ultrabrevi si trovano a livello della retina e del bulbo olfattorio. Sono stati caratterizzati diversi tipi di recettori dopaminergici. Da molti anni è nota l'esistenza di due tipi di recettori: D1 e D2. Entrambi hanno la stessa affinità per la dopamina, mentre hanno affinità diversa per gli

agonisti dopaminergici e per i neurolettici, i quali agiscono specificamente a livello dei recettori D2, localizzati sia a livello pre- sia a livello post-sinaptico.

In seguito è stato caratterizzato un altro recettore per la dopamina: il recettore D3, anch'esso localizzato sia a livello pre- che post-sinaptico. Mentre i recettori D1 sono localizzati solo a livello post-sinaptico, i recettori D3 sono stati evidenziati nelle aree limbiche, le quali sono associate alle funzioni cognitive ed emozionali. Queste funzioni sono colpite nella schizofrenia. Molti neurolettici hanno un'alta affinità per questi recettori e il loro effetto sembra essere mediato sia dai recettori D2 che dai recettori D3.

Secondo l'ipotesi dopaminergica, i sintomi della schizofrenia sono dovuti ad un'iperattività del sistema centrale dopaminergico. In accordo con questa ipotesi, per il trattamento tradizionale della schizofrenia si somministrano farmaci che deprimono l'attività dei neuroni dopaminergici, bloccando i recettori dopaminergici di tipo D2 e D3 a livello post-sinaptico e inibendo i meccanismi di accumulo o la sintesi di dopamina. Una diminuzione del metabolismo della dopamina è indicata da bassi livelli liquorali di HVA sia nel plasma che nel liquido cefalorachidiano (Sharma et al., 1989). È stato ipotizzato che una diminuzione dell'attività dopaminergica a livello frontale sia responsabile dei bassi livelli liquorali di HVA riscontrati nei pazienti schizofrenici. Per quanto riguarda l'attività del sistema dopaminergico a livello frontale, dobbiamo considerare che nei pazienti che soffrono di questa patologia l'attivazione del flusso cerebrale regionale è regolata dalla dopamina. D'altra parte in soggetti con schizofrenia è stato osservato un aumento dell'attività dopaminergica subcorticale (Weinberger et al., 1986). Si è giunti alla conclusione che un'ipoattività del sistema dopaminergico a livello frontale coesista con l'attività subcorticale e che entrambe le alterazioni contribuiscano a determinare i sintomi della schizofrenia. Oggi appare verosimile concludere che un'iperattività dopaminergica sia correlata alla sintomatologia positiva e un'ipoattività dopaminergica determini l'insorgenza dei sintomi negativi. La teoria dopaminergica si fonda sul

presupposto che i farmaci attivi nella schizofrenia sono farmaci che agiscono a livello del sistema dopaminergico .

La **noradrenalina** è sintetizzata a partire dalla dopamina per azione della dopamina- $\beta$ -idrossilasi. I principali cataboliti della noradrenalina sono l'acido vanilmandelico (VMA) e il meta-idrossi-fenil-glicole (MHPG), mentre gli enzimi responsabili della degradazione metabolica sono le monoamino-ossidasi (MAO) e le catecol-o-metil-transferasi (COMT). I recettori noradrenergici si distinguono in due classi:  $\alpha$  e  $\beta$  recettori. I neuroni noradrenergici sono situati, nel SNC, a livello del bulbo e del ponte. Il principale raggruppamento di neuroni noradrenergici è costituito dal locus coeruleus, localizzato nel pavimento del IV ventricolo. Le più importanti vie noradrenergiche originano da quest'area. Le catecolamine sono attivate dagli stimoli ambientali e sembrano mediare i rapporti fra l'organismo e l'ambiente che lo circonda. Inoltre, la noradrenalina, come la dopamina, è coinvolta nella regolazione della attività sessuale, dell'aggressività, del funzionamento sociale, dell'alimentazione. Il locus coeruleus controlla l'attenzione, il sonno, l'apprendimento, la memoria e le emozioni. Questi comportamenti possono essere alterati nei soggetti con schizofrenia. Si può presumere che alterazioni della funzionalità del sistema noradrenergico determinino una disregolazione della capacità del soggetto di porsi in relazione con l'ambiente che lo circonda.

Partendo dai suoi studi sugli animali, Mason (1981) ha concluso che nei soggetti con schizofrenia il deficit di attenzione, l'incapacità di adattarsi a nuovi stimoli e di ignorare gli stimoli irrilevanti conducano ad un sovraccarico di input provenienti dall'esterno. Ciò sarebbe dovuto a lesioni del sistema noradrenergico. In effetti osserviamo che molti pazienti si ritirano dal contatto sociale per evitare questo sovraccarico di stimoli. Il sistema noradrenergico è coinvolto nella determinazione di sintomi quali l'ansia, i disturbi di memoria e l'instabilità comportamentale. Un'alterazione della funzione noradrenergica è sicuramente presente nella schizofrenia, anche se non è ben chiaro se l'alterata funzione noradrenergica sia secondaria ad una disregolazione dopaminergica o se, viceversa, sia primitiva.

Il precursore della **serotonina** è il triptofano, che viene trasformato in 5-idrossi-triptofano (5-HT) e dall'enzima triptofano-idrossilasi. Una decarbossilasi specifica per gli L-aminoacidi aromatici metabolizza il 5-HT in serotonina. Il principale catabolita è l'acido 5 -idrossi-indolacetico (5-HIAA), che deriva dalla serotonina per azione delle monoamino-ossidasi (MAO) e di una aldeide-deidrogenasi. I pazienti schizofrenici con atrofia cerebrale hanno una ridotta concentrazione di acido 5-HIAA nel liquido cefalorachidiano rispetto ad i controlli e ad altri soggetti con schizofrenia. Anche l'HVA è presente in quantità ridotta nello stesso gruppo di pazienti: i livelli di 5-HIAA sono direttamente correlati con i livelli di HVA.

I neuroni serotoninergici sono localizzati a livello dei nuclei del rafe, nel bulbo, nel ponte e nel mesencefalo. Da questi nuclei le fibre serotoninergiche si diffondono in tutto il sistema nervoso centrale. Esistono tre classi di recettori per la serotonina: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3. I recettori 5-HT1 legano la serotonina con alta affinità, mentre i recettori 5-HT2 hanno una minore affinità. I recettori 5-HT2 sono i più studiati: le aree cerebrali in cui si trovano in maggiore concentrazione sono la corteccia cerebrale e il nucleo caudato. La classe 5-HT1 si divide ulteriormente in sottoclassi: 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT1c, 5-HT1d. I recettori 5-HT1b sono localizzati a livello dei gangli della base, mentre i recettori 5-HT3 sono presenti soprattutto nella substantia nigra e a livello dei fasci mesolimbici e mesocorticali, dove sembrano modulare il rilascio di dopamina e di altri neurotrasmettitori

(Cassano, Marazziti, 1989). esistono complesse interazioni anatomiche e funzionali fra il sistema dopaminergico e il sistema serotonergico nel proencefalo.

I neurolettici agiscono sulla funzionalità del sistema serotonergico sia inibendo la captazione della serotonina che bloccando i recettori serotonergici. Aumentati livelli di 5-HIAA nel liquido cefalo-rachidiano e nel plasma sono stati frequentemente associati con il comportamento stereotipato e i manierismi. Il rapporto fra affinità per i recettori D2 e D3 e affinità per i recettori 5-HT2 è estremamente variabile fra i diversi neurolettici. Solo alcuni farmaci, come la tioridazina, hanno una affinità equivalente per i recettori D2 e 5-HT2. Mentre altri, come la clozapina, possiedono una maggiore affinità per i recettori 5-HT2. Gli antagonisti serotonergici, selettivi per i recettori 5-HT2 hanno un pronunciato effetto antipsicotico, essendo soprattutto efficaci contro i sintomi negativi. Questo dato, insieme alla correlazione fra alti livelli di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale e comportamento stereotipato, sembra indicare che un'iperattività del sistema serotonergico contribuisca all'eziologia della schizofrenia di tipo 2. Meltzer ha ipotizzato che le interazioni tra sistema dopaminergico e il sistema serotonergico a livello dei nuclei del rafe e dei sistemi mesocorticali, mesolimbici e mesostriatali, potrebbero sfociare contemporaneamente in un'aumentata attività dopaminergica mesolimbica ed in una ridotta attività mesocorticale, con una possibile coesistenza di sintomi positivi e negativi.

La **acetilcolina** è sintetizzata dall'enzima colina-acetil-transferasi (ChAT) a partire dalla colina e viene metabolizzata per azione dell'acetilcolinesterasi in colina ed acido acetico. Entrambi i tipi di recettori dell'acetilcolina – recettori muscarinici e recettori nicotinici – sono presenti a livello del SNC. Il sistema colinergico è presente in modo ubiquitario a livello del SNC ed è quindi probabile che alterazioni di questo sistema trasmettitoriale contribuiscono a determinare la sintomatologia schizofrenica.

I neuroni colinergici si trovano in maggiore quantità a livello del proencefalo basale, formando il nucleo basale di Meynert, la banderella diagonale di Broca e il nucleo mediale del setto. Le vie colinergiche che hanno origine da questi raggruppamenti neuronali afferiscono alla neocortex, all'ipotalamo, all'area tegmentale ventrale, all'ippocampo e all'amigdala. Queste vie sono coinvolte in numerose funzioni, quali la memoria, l'affettività e i processi cognitivi. Le vie colinergiche, come quelle noradrenergiche e dopaminergiche, raggiungono il sistema limbico ed è noto come il sistema limbico svolga un ruolo nell'elaborazione di dati provenienti dall'esterno e nella realizzazione di comportamenti diretti ad uno scopo. Questo spiegherebbe la facile distraibilità e i deficit nei comportamenti mirati dei soggetti con schizofrenia.

L'acido glutammico viene trasformato in acido-  $\gamma$ -amino-butirrico (**GABA**) per azione dell'acido glutammico-decarbossilasi. Esistono due tipi di recettori per il GABA: A e B. I recettori di tipo B sono presenti diffusamente in tutto il SNC. I siti recettoriali del GABA sono localizzati sulla stessa molecola di quelli delle benzodiazepine. Il GABA è il più potente neurotrasmettitore inibitorio del SNC. Le fibre gabaergiche a livello della substantia nigra regolano l'attività delle cellule dopaminergiche sia a livello dei nuclei del rafe che a livello delle cellule serotonergiche. In particolare, i neuroni gabaergici dei nuclei della base sono probabilmente coinvolti nella genesi della discinesia tardiva.

In soggetti con schizofrenia è stata osservata una diminuzione dei siti di captazione del GABA. Questa diminuzione è correlata, limitatamente all'emisfero sinistro, ad un'aumentata concentrazione di dopamina nell'amigdala. Esiste una correlazione positiva fra i siti leganti le benzodiazepine e la concentrazione di GABA.

I **peptidi oppioidi** costituiscono un gruppo disomogeneo di sostanze variamente distribuite nel SNC. Vengono divise in 3 gruppi principali: le endorfine, le encefaline e le dinorfine. Le endorfine sono presenti sia nel SNC che nell'ipofisi. I neuroni encefalinergici si trovano nel nucleo caudato e nel putamen da dove si dipartono vie per il nucleo pallido e per la substantia nigra. Neuroni encefalinergici sono presenti anche nell'ipotalamo e in varie strutture del sistema limbico. Le dinorfine sono presenti in particolare nel lobo posteriore dell'ipofisi e nell'ipotalamo.

Nella pratica clinica è consuetudine, da almeno un ventennio, l'impiego associato di psicoterapia e terapia psicofarmacologica. Tale tendenza rappresenta un ragionevole approccio per utilizzare nell'interesse del paziente tutte le risorse a disposizione. Psicofarmacoterapia e psicoterapia hanno un principio organizzatore comune: sebbene utilizzino meccanismi diversi, agiscono su una comune base neurotrasmettitoriale. Questa prospettiva trova il suo fondamento sul tentativo di superare la rigida dicotomia mente-cervello, così come della dicotomia tra la



descrizione e la spiegazione dei disturbi mentali *solo* come disfunzioni su base psicologica contrapposta a quella di essi come disordini “organici” o della “chimica” del cervello.

Superando alti lai e rigide contrapposizioni che hanno un che di partigianeria, ci si è convinti che la psicoterapia sia anche una terapia con azione “biologica”, forse più profondamente degli psicofarmaci stessi, in grado di agire sulla chimica della mente, sui circuiti neuronali delle emozioni (sistema limbico) e del comportamento come i farmaci. Eventi psicologici possono essere *trasdotti* in modificazioni biologiche, dai livelli plasmatici agli ormoni, a modificazioni dell'assetto recettoriale, fino alla modulazione dell'espressione genica (Biondi e Pancheri, 1992). Quando, per esempio, un evento luttuoso colpisce un individuo, le conseguenze sono emozionali ma anche biologiche: si modificano i livelli di cortisolo, vi sono alterazioni del sistema cardiovascolare e del sistema immunitario, ecc. fino ad un'aumentata suscettibilità sia a depressione che a malattie somatiche.

Psicoterapia e psicofarmaci hanno documentate aree di applicazione ma, come i dati di letteratura mostrano (per es. Piccini, Bavestrello, 1996), hanno ciascuna anche la propria quota di insuccessi, di risposte parziali, nonché di difficoltà di accesso al trattamento e di tassi di ricaduta. Ogni psicoterapeuta onesto con sé stesso è consapevole di quanto i successi siano spesso difficili. Non di rado i miglioramenti sono incompleti o parziali, le ricadute frequenti: la fatica per la diade terapeuta-paziente rappresenta una realtà non sempre riportata nei testi o confessata da tutti nei seminari formativi.

Sebbene le teorie e i modelli di riferimento delle diverse Scuole psicoterapiche non lo prevedano, e talora lo sconsiglino, molti clinici concordano nel ritenere che in molte occasioni una farmacoterapia ben calibrata consenta una psicoterapia. Viene da quasi tutti gli specialisti ribadito che in ogni caso l'associazione dei due trattamenti debba rispondere ad un progetto terapeutico che spetta al clinico: ci siamo ormai affrancati da una Medicina ed una Psicologia empiriche. Purtroppo è frequente incontrare colleghi dominati dall'impressione che terapia “combinata” significhi l'aggiunta meccanica di una terapia all'altra, né niente di più né niente di meno che la somma in qualche modo di esse. Associare parole e pillole non basta, ma è necessario un modello di integrazione dei due interventi (Rovetto, 1996), tanto nella mente dei pazienti che in quella dei loro terapeuti.

La prescrizione di una terapia farmacologica, inoltre, non può e non deve essere mai ridotta all'indicazione di un farmaco, ma comprende la revisione di quel che questo produrrà, e dovrà tenere in considerazione sia le modificazioni sintomatologiche sia gli aspetti psicologici che verranno indotti dalla prescrizione stessa.

“Prendere le medicine è forse l'elemento che più distingue l'uomo dagli altri animali” ha scritto Sir William Osler, da molti considerato tra i massimi rappresentanti della Medicina moderna. La sua scienza ed i suoi insegnamenti vengono da lui stesso compendiate nel trattato THE PRINCIPLES AND PRACTICE OF MEDICINE (1891) che da allora è diventato una specie di bibbia per migliaia di medici. L'impatto che l'introduzione delle prime molecole ha avuto sulla pratica clinica psichiatrica ha costituito forse una delle più significative rivoluzioni in campo medico. E' stato anche grazie all'introduzione delle terapie farmacologiche che si è potuta immaginare una vita diversa per molti pazienti ospiti dei manicomi e si sono potuti costruire programmi di reinserimento sociale precedentemente inimmaginabili.

I farmaci antipsicotici costituiscono un elemento fondamentale nel trattamento della schizofrenia e delle altre forme di psicosi. Dal 1950, quando è stata dimostrata l'attività antipsicotica di un antistaminico, la *clorpromazina* (Largactil, Prozin), il trattamento della schizofrenia è stato per lungo tempo correlato con l'attività antagonista di un farmaco con il recettore D2. Nel decennio successivo l'obiettivo dei ricercatori è stato quello di mettere a punto molecole la cui potenza nel bloccare i recettori dopaminergici, segnatamente il D2, fosse sempre maggiore. L'efficacia di questi farmaci è stata però rapidamente relativizzata dal fatto che la loro attività provoca importanti effetti neurologici, nel breve termine e nel lungo termine; in modo direttamente proporzionale alla capacità di blocco dopaminergico, queste sostanze possono provocare una sindrome che mima la malattia di Parkinson (sindrome extrapiramidale). Questi effetti tendono a prodursi rapidamente e sono spesso correlati con il dosaggio assunto e per lo più regrediscono alla sospensione del trattamento. Nel lungo termine invece queste molecole possono provocare disturbi motori permanenti, che prendono il nome di *discinesia tardiva* e che risultano fortemente invalidanti per il paziente. Per ridurre l'impatto di tali effetti collaterali sulla qualità della vita dei pazienti si è fatto a lungo ricorso a farmaci ad attività anticolinergica (Akineton, Disipal).

L'uso degli anticolinergici, che sicuramente producono un parziale controllo degli effetti collaterali extrapiramidali, è stato presto associato a un peggioramento delle funzioni cognitive, già compromesse dalla malattia schizofrenica di per sé.

I neurolettici tradizionali (**Fenotiazine**: clorpromazina, clotiapina, levomepromazina, promazina, trifluoperazina, perfenazina, tioridazina; **Butirrofenoni**: aloperidolo, pipamperone, bromperidolo; **Tioxanteni**: flupentixolo, zuclopentixolo; **Benzamidi**: sulpiride, amisulpride, sultopride, levosulpride; **Dibenzo-S-azepine**: clotiapina; **Pimozide**) comprendono molecole ad azione prevalentemente sedativa e molecole ad azione prevalentemente antipsicotica. Le prime si caratterizzano per una attività dopaminergica più blanda e uno spettro di attività neurotrasmettitoriale più ampio (clorpromazina, zuclopentixolo, sulpiride). Vengono utilizzate

quando prevalgono l'agitazione psicomotoria, l'aggressività e la disorganizzazione del comportamento. Sono classificabili come neurolettici a bassa-potenza e possono essere responsabili di effetti collaterali particolari quali la fotosensibilizzazione (insorgenza di eritemi cutanei in conseguenza all'esposizione ai raggi solari), iperprolattinemia, abbassamento della pressione arteriosa, stitichezza, scialorrea, deficit cognitivi, aumento ponderale, disfunzioni sessuali. Gli effetti extrapiramidali (EPS) compaiono per dosaggi medio-alti.

Gli antipsicotici tradizionali che agiscono prevalentemente sui sintomi positivi (deliri ed allucinazioni) comprendono anche molecole ad alta-potenza, nel senso che anche a bassi dosaggi sono dotate di un potente effetto sui recettori dopaminergici (aloperidolo, clotiapina) e pertanto è più probabile che provochino parkinsonismo, acatisia e discinesia, in funzione anche della sensibilità individuale del paziente. Il vantaggio di questi farmaci è che producono il loro effetto antipsicotico senza essere troppo sedativi .

Questi antipsicotici, definiti “tradizionali” o di “prima generazione”, benchè riuscissero a controllare in modo efficace i sintomi positivi della malattia, fallivano nel promuovere un miglioramento per quel che riguarda l'inserimento psicosociale di questi pazienti.

Nel 1970 viene introdotto un nuovo farmaco, la *clozapina*, che rapidamente diventa protagonista di una piccola rivoluzione nell'ambito del trattamento delle psicosi schizofreniche. La clozapina mostra un'attività recettoriale ad ampio spettro e i clinici ipotizzano subito che l'efficacia della terapia antipsicotica non risieda soltanto nel meccanismo antagonista del D2 ma piuttosto che giochi un ruolo importante anche per l'affinità per i recettori serotoninergici. E intanto si nota una inferiore incidenza di EPS rispetto a quanto osservato in corso di terapia con aloperidolo. Il focus della terapia diventa allora non soltanto la gestione dei sintomi positivi, come i deliri e le allucinazioni, ma l'attenzione si sposta verso la cura di tutte le altre aree intaccate dalla malattia e che condizionano, forse ancor più pesantemente di deliri ed allucinazioni, la vita quotidiana di questi pazienti. Purtroppo la somministrazione di clozapina provocava ancor più degli antipsicotici di prima generazione un grave inconveniente: l'agranulocitosi mortale (riduzione dei granulociti neutrofili, un tipo di globuli bianchi). Per questo motivo è stata ritirata dal mercato e reintrodotta nei primi anni '90, ad esclusivo uso dei pazienti *non-responders* ad altri trattamenti. Richiede particolari limitazioni d'uso e un protocollo minuzioso di monitoraggio della funzione midollare, con frequenti controlli della formula leucocitaria. Questo richiede l'obbligo di prelievi del sangue ravvicinati per i primi mesi di trattamento (ogni settimana) e quindi una volta al mese per il resto del trattamento. Tali attenzioni e il rischio di fenomeni convulsivi ne fanno una molecola atipica all'interno degli stessi atipici.

Se le prime ipotesi relative alle alterazioni neurotrasmettitoriali sono state quelle relative alle alterazioni del sistema dopaminergico, più di recente si sono sviluppate altre teorie che chiamano in causa lo squilibrio tra altri sistemi neurotrasmettitoriali ( noradrenalina, serotonina e acetilcolina) e quello dopaminergico.

Negli ultimi dieci anni la ricerca farmaceutica ha sviluppato e proposto sul mercato alcune molecole che, accanto all'azione di blocco dopaminergico, sono in grado di produrre una serie di altre attività neurotrasmettitoriali centrali e periferiche. Questi farmaci di “nuova generazione” hanno profili farmacologici diversi e sono in grado, oltre alla attività antipsicotica, di intervenire anche sui cosiddetti *sintomi negativi* e sulla cognitività, con effetti di minor deterioramento rispetto ai neurolettici tradizionali (**Risperidone**: Risperdal, Belivon; **Olanzapina**: Zyprexa; **Quetiapina**: Seroquel; **Paliperidone**: Invega; **Aripiprazolo**: Abilify).

I problemi che maggiormente si verificano con questi farmaci riguardano gli effetti di tipo metabolico. In particolare, alcuni di essi possono provocare un importante aumento ponderale e in alcuni casi modificare il metabolismo glucidico e lipidico tanto da indurre l'insorgenza di diabete e dislipidemia tali da dover cambiare terapia. Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è concentrata su questi effetti collaterali poiché i problemi metabolici tendono a sommarsi ad abitudini e stili di vita e alimentari (sedentarietà ed isolamento) che spesso si osservano nei pazienti schizofrenici, aumentando il rischio di patologie cardiovascolari.

In linea di massima, possiamo affermare che i principali obiettivi strategici di un trattamento psicofarmacologico in corso di un episodio psicotico siano i seguenti:

- velocizzare la remissione sintomatologica;
- prevenire le ricadute e le resistenze ai trattamenti;
- evitare collateralità interferenti con la compliance del paziente,
- migliorare le funzione cognitive o almeno non interferire negativamente con esse.

Forse è giunta l'ora di smontare un *topos*, un luogo comune, demistificando certe utopie assai diffuse: non è sempre vero che la patologia esista solo nel dominio della patologia. Io penso, e ne sono davvero convinto, che in certi casi la patologia esiste. Amo la chiarezza priva dall'intento di complicare o di ingarbugliare le cose, mai perdendo di vista il fascino della complessità della Vita. Semplicemente questo.

*Dott. Francesco Malvasi*

*Monastero Benedettino di Camaldoli (Arezzo)*

*Primavera 2009*

