

SCHIZOFRENIA

P. Cioni - E. Poli - P. Pancheri

DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE

Con il termine *schizofrenia* si intende un insieme di quadri clinici caratterizzati da evoluzione cronica, deterioramento della personalità, sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, catatonia, disordini ideativi) almeno in alcune fasi del decorso. Poiché il disturbo ha esordio in età giovanile ed un potenziale altamente invalidante, per quanto non frequente rappresenta un alto costo sociale ed uno dei maggiori impegni per i servizi psichiatrici, riabilitativi e assistenziali.

Il concetto di schizofrenia ha subito varie revisioni nel corso di questo secolo, con ampie oscillazioni nella delimitazione diagnostica ed anche critiche radicali che hanno messo in discussione la possibilità stessa di descrivere con tale termine un'entità clinica ben definita.

Nella quarta edizione del suo Trattato (1893) lo psichiatra tedesco Emil Kraepelin, sotto il titolo "Processi psichici degenerativi" raggruppa la *Dementia praecox* (demenza precoce), riprendendo il quadro sindromico della *ebefrenia* di Hecker, la *catatonia* di Kahlbaum, e la *Dementia Paranoides*, isolata dallo stesso Kraepelin dal vasto settore della paranoia. Solo nelle successive edizioni, tuttavia, Kraepelin si allontana da un modello essenzialmente sindromico per abbracciare sistematicamente il modello medico di malattia. Nella sesta edizione (1899) la *Dementia praecox* è un unico quadro clinico evolvente verso la "debolezza psichica" che si manifesta in tre forme, ebefrenica, catatonica e paranoide. Nella ottava edizione (1908-1915) la Melancolia viene soppressa come malattia a sè stante ed è incorporata nella Psicosi Maniaco-Depressiva, che viene quindi a costituire il secondo polo della dicotomia Kraepeliniana, caratterizzandosi per

l'alternanza di fasi di melanconia e di eccitamento, per la presenza di periodi intervallari liberi e per la mancata evoluzione progressiva verso il deterioramento mentale (*Defekt*).

Kraepelin classifica delle *forme morbose*, in base ai caratteri clinici di stato e di decorso. Seguendo Kahlbaum, le forme morbose sono gerarchicamente al di sopra delle sindromi e, delineando quadri clinici in evoluzione, si prestano a fare da modelli preliminari rispetto ad ipotetiche entità morbose, che potranno derivarsi dalla correlazione tra le forme morbose e le relative dimensioni anatomica e causale. Obiettivo di Kraepelin è dunque, citando la prefazione alla traduzione italiana del trattato di Tamburini, "ricostruire dallo stadio terminale il decorso precedente e prevedere fin dalla fase iniziale il decorso ulteriore". La *demenza precoce*, concetto che raggruppa molteplici quadri morbosi accomunati dal fatto di potersi avvicinare nello stesso soggetto e di esitare in stati simili, è quindi il paradigma della forma morbosa: "Col nome di demenza precoce ci sia permesso di riunire provvisoriamente una serie di quadri morbosi la cui comune caratteristica è costituita dall'esito in particolari stati di debolezza mentale. Sembra veramente che tale esito non avvenga sempre inesorabilmente... Io non posso dubitare... di avere a che fare in tale forma morbosa con gravi alterazioni della corteccia cerebrale, che di regola sono capaci solo di un parziale regresso... Se però il processo morboso sia sempre lo stesso è, allo stato attuale delle nostre conoscenze, assai incerto". La diagnosi di demenza precoce è tipologica: "...Non esiste alcun segno decisivo per la diagnosi..."; per la diagnosi il fatto decisivo è sempre "il quadro completo". Nello sforzo di cogliere dei possibili tratti fondamentali, afferma comunque:

Fattori patogenetici

Si ammette che i fattori eziologici precedentemente considerati, agenti singolarmente o, più probabilmente, in combinazione, diano poi luogo a quel processo di disorganizzazione morfofunzionale con caratteristiche cliniche comuni, di cui oggi conosciamo numerosi indicatori grazie allo sviluppo di apposite tecnologie.

1) *Alterazioni nei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali.* Sulla base essenzialmente di evidenze farmacologiche (l'attività di blocco dopaminergico dei neurolettici) veniva formulata da Carlsson (1978) l'*ipotesi dopaminergica* della schizofrenia, secondo cui le manifestazioni cliniche più caratteristiche sono determinate da iperattività dei sistemi dopaminergici. Vi sono, in proposito, riscontri sperimentali di livelli elevati di metaboliti plasmatici della DA (HVA) in pazienti non trattati, correlati alla gravità della condizione e alla risposta al trattamento con alogiperidolo e un significativo aumento del numero di recettori D2 a livello sottocorticale in un sottogruppo di schizofrenici, correlato alla presenza di sintomatologia produttiva (tipo D). Inoltre, in pazienti acuti, è stata frequentemente riscontrata una esagerata risposta dell'ormone somatotropo (GH) alla stimolazione con apomorfina, agonista DAergico (la DA svolge attività regolatoria di stimolo nei confronti del GH). L'ipotesi dopaminergica classica va comunque integrata con i dati che depongono per il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmettitoriali. In particolare, sono state descritte alterazioni *nel sistema serotoninergico*, consistenti in elevazione della 5-HT ematica e piastrinica in schizofrenici cronici, riduzione di metaboliti liquorali (HIAA) in soggetti con alterazioni morfologiche. Inoltre è dimostrata l'efficacia sulla sintomatologia negativa da parte di alcuni antagonisti recettoriali 5-HT₂. È stata invece accantonata l'ipotesi della "transmetilazione" che, basandosi sugli effetti allucinogeni dell'agonista 5-HT LSD, proponeva una produzione endogena di derivati indolici alterati alla base della condizione clinica. Considerata la stretta interazione tra i due sistemi neurotrasmettitoriali DA e 5-HT, con un'azione regolatoria di tipo prevalentemente inibitorio esercitata dal sistema 5-HT sul sistema DA, si può presumere un elevato rapporto DA/5-HT all'origine dei sintomi positivi e, all'opposto, un basso rapporto all'ori-

gine dei sintomi negativi. Anche *nel sistema noradrenergico* sono state riscontrate alterazioni, nel senso di una elevazione della NA plasmatica e liquorale in casi acuti, soggetta a regredire con il miglioramento clinico. Recentemente è stato considerato con interesse un possibile ruolo svolto dai peptidi oppioidi e della colecistochinina (CCK), interferenti con il turnover della DA, nella genesi della sintomatologia schizofrenica. Anche il sistema del glutammato è stato chiamato in causa per alcuni casi di schizofrenia.

2) *Alterazioni neurofisiologiche cerebrali.* Con varie metodiche (RBCF e SPECT per la misura del flusso ematico cerebrale, PET per la misura del metabolismo cerebrale) è stata riscontrata un'insufficienza funzionale del lobo frontale, più evidente nelle regioni posteriori e in condizioni di stimolo con test cognitivi (*ipofrontalità*). È stata segnalata anche una riduzione del flusso frontale più marcata in pazienti paranoici e una riduzione del flusso temporale in non paranoici. Contemporaneamente è segnalata un'*asimmetria funzionale tra i due emisferi* con prevalenza frontotemporale sinistra. Altri dati depongono per una iperattività relativa (compensatoria?) sottocorticale, a livello dei nuclei della base. Le terapie neurolettiche sembrano avere maggiori effetti metabolici su quest'ultimo livello. Sono spesso presenti (fino al 75% dei casi) in pazienti schizofrenici *soft neurological signs*, quali anomalie della stereognosi, della grafestesia, dell'equilibrio e della propriocezione, indici di disfunzione cerebrale generalizzata. Sono stati riscontrati, oltre che in pazienti, in un'elevata quota di familiari di primo grado, alterazioni dei movimenti di inseguimento oculare lento. Queste alterazioni sono valutate come possibili marker biologici, variabili di tratto, espressione verosimile di una generica debolezza del sistema frontale, implicato nella regolazione di tali meccanismi. Spesso vengono riscontrate alterazioni EEG di tipo simil-epilettico, specie a livello del lobo temporale. Utilizzando tecniche di mappaggio dell'attività elettrica cerebrale (BEAM), è segnalato un aumento dell'attività delta, e in misura minore, theta, bilateralmente in sede frontale, con prevalenza nelle forme di tipo I. Essendo l'attività delta associata a disattivazione funzionale dell'area interessata, ne deriverebbe un'ulteriore conferma dell'ipofunzione frontale. Studi sui potenziali evocati indicano una riduzione di ampiezza dell'onda P200, corre-

lata all'attenzione automatica (filtro selettivo), in condizioni cliniche caratterizzate da preponderanza di sintomi negativi, e riduzione di ampiezza delle onde P300 e CNV. Queste ultime (potenziali tardivi) riflettono le componenti attive e consapevoli dell'attenzione, collegate alla programmazione dell'azione. La riduzione della P300 risulterebbe correlata alla presenza di sintomi positivi e quella della CNV alla gravità del quadro clinico.

3) *Alterazioni morfologiche cerebrali*. Studi istopatologici post mortem recenti indicano alterazioni di tipo atrofico "primitivo" prevalentemente a livello del giro cingolato e della corteccia ippocampale del lobo temporale, aree filogeneticamente antiche collegate all'integrazione delle emozioni. Con tecniche in vivo (pneumoencefalografia precedentemente e TAC e RMN oggi) è stata messa in evidenza, in alcuni casi (25-30%), una modesta dilatazione dei ventricoli laterali, già riscontrabile in fasi iniziali del disturbo schizofrenico e stabile nel tempo, costituendo verosimilmente una variabile di tratto per un sottogruppo di pazienti. Clinicamente tale reperto è frequentemente associato a forme con sintomatologia negativa (tipo II), scarsa risposta alla terapia neurolettica e decorso sfavorevole. Con l'applicazione recente della RMN sono state identificate alterazioni più sottili, e probabilmente più specifiche per la schizofrenia, come una riduzione dell'area frontale più marcata a sinistra, alterazioni del complesso ippocampo-amigdala-corteccia temporale, anch'esse prevalenti a sinistra, e alterazioni del corpo calloso, struttura di collegamento dei due emisferi.

QUADRO CLINICO

Sintomatologia generale

Le manifestazioni cliniche sono molteplici e mutevoli nel tempo. Non vi sono sintomi patognomonici. La *perdita della unità interna delle attività intellettive, emotive e volitive* è considerata da Kraepelin quale tratto fondamentale comune del quadro morboso. Caratteristica è considerata la presenza di *allucinazioni*, specie in fase acuta e subacuta, più frequentemente uditive, ma anche visive, cenestesiche, tattili, gustative, olfattive, anche in combinazione. Le allucinazioni uditive possono consistere in rumori, musica, e specialmente voci,

sussurrate o distinte, che si esprimono con parole o frasi, e possono essere talora udite dalle diverse parti del corpo. Frequente è l'esperienza di voci dialoganti tra loro che si esprimono in maniera offensiva e denigratoria nei confronti del paziente. Le allucinazioni olfattive e gustative hanno spesso la caratteristica di odori e sapori sgradevoli. Le allucinazioni tattili corrispondono all'esperienza di essere compenetrato, toccato, influenzato. Il grave *deficit del potere critico* si associa allo *sviluppo di idee deliranti* transitorie o durevoli, ad "impronta insensata, stravagante.. il loro contenuto viene cambiato più o meno rapidamente.. se si cerca di persuaderli si lasciano forse anche andare ad inventare qualsiasi altra idea delirante.." (questa e le successive citazioni sono tratte da Kraepelin). Secondo il contenuto, i deliri sono frequentemente persecutori, più raramente ma caratteristicamente di influenzamento e controllo, grandiosi, nihilistici, somatici e di trasformazione corporea, erotici, mistico-religiosi. Il *disturbo delle associazioni ideative* è un'altra alterazione tipica della schizofrenia. Consiste nella perdita delle connessioni logiche del pensiero che diviene, nei casi estremi, incoerente, confuso e inaccessibile alla comprensione da parte degli altri. In altri casi può essere eccessivamente astratto o eccessivamente concreto, impoverito nei suoi contenuti, mal modulato affettivamente, ma sempre comunque con segni evidenti di un allentamento dei nessi associativi. Elemento essenziale in ogni caso è la perdita o la riduzione della capacità di controllo e di direzionamento sul flusso del pensiero. Nell'ambito di questa disorganizzazione del pensiero si possono riscontrare particolari manifestazioni di distorsione logica (pensiero magico, simbolizzazioni a contenuto oscuro o allusivo, fusione di più concetti in un'unica espressione, sillogismi paradossali), creazione di nuovi termini semantici (neologismi) e vari gradi di perdita della struttura del discorso (disorganizzazione, semantica, sintattica e grammaticale). I *disturbi formali del pensiero* possono distinguersi in positivi (incoerenza, deragliamento, tangenzialità e illogicità) e negativi (alogia, ovvero povertà dell'eloquio e del contenuto verbale).

Kraepelin conferiva importanza ad alcuni deficit cognitivi, come i *disturbi dell'attenzione*, evidenziando grande distraibilità. Egli segnalava inoltre gravi *disturbi della vita emotiva*, i disturbi più accentuati e più profondi, caratterizzanti l'ini-

tico. Nella *demenza* l'esordio tende ad essere più graduale, e la presenza di disorientamento e disturbi della memoria più caratteristica. La diagnosi differenziale trae ausilio dalla ricerca di un fattore organico in connessione causale con lo sviluppo della sindrome. Anamnesi, esame fisico e neurologico (con l'applicazione di test neuropsicologici) e test di laboratorio (in particolare esame delle urine di routine per la ricerca di sostanze stupefacenti, esami ematici per la ricerca di disturbi metabolici e tossici, EEG, TAC) possono fornire elementi decisivi.

Un argomento di particolare rilievo è il rapporto tra la presenza di manifestazioni psicotiche, sintomatologia affettiva ed *epilessia*. In particolare, sappiamo che sintomi psicotici possono svilupparsi con probabilità 10 volte maggiore in associazione con *epilessia* temporale piuttosto che con *epilessia* generalizzata. Queste sindromi psicotiche sono di solito caratterizzate da prominenti allucinazioni visive e olfattive, rapide fluttuazioni dell'umore, manifestazioni catatoniche e stati sognanti, a decorso episodico. Monroe (1982) ha descritto un gruppo di pazienti con "disturbo episodico epiletticoide", con sintomi propri del disturbo bipolare, della schizofrenia e dell'*epilessia* del lobo temporale.

Ritardo mentale, Sindrome di Tourette. Sintomi negativi con bizzarrie comportamentali sono presenti nel *Ritardo Mentale*, senza che sia soddisfatto il criterio A per schizofrenia. Nella sindrome di Tourette sono presenti bizzarrie che possono indirizzare verso una errata diagnosi di schizofrenia. Le specificità di quel quadro clinico, quando conosciute, sono comunque elementi discriminanti.

Disturbi Fittizi e condizioni culturalmente determinate. Nel *Disturbo Fittizio* i sintomi sono sotto il controllo volontario del soggetto e vengono prodotti solo in presenza di osservatori esterni. In certe sottoculture o sette religiose possono essere presenti convinzioni o esperienze peculiari, difficilmente distinguibili da deliri o allucinazioni. In tal caso è comunque presente una condizione di condivisione e accettazione diffusa da parte dei membri del gruppo.

Ausili diagnostici

Non esistono attualmente test specifici per la schizofrenia. Ciò deriva anche dal fatto che, come

abbiamo visto, non sappiamo se una sindrome così eterogenea corrisponda a una classe di malattie. Sono comunque utilizzabili vari esami allo scopo di escludere altri disturbi (in particolare, disturbi mentali organici), o di meglio tipizzare il disturbo schizofrenico in atto.

1) *Esami per valutare alterazioni morfologiche (neuroradiologia).* In alcuni sottogruppi di schizofrenici è possibile evidenziare con la TAC e la RMN cerebrale tendenza all'allargamento dei ventricoli, modesta atrofia cerebrale corticale e cerebellare, alterazioni di densità in varie aree e nuclei cerebrali, ipodensità relativa all'emisfero sinistro rispetto al destro, soprattutto a livello della sostanza bianca.

2) *Esami neurofisiologici.* L'*EEG standard* può essere utile per la rilevazione di alterazioni epilettiche, in particolare a livello del lobo temporale, in soggetti con sintomatologia schizofrenica. *Potenziiali evocati tardivi*, in particolare l'onda P300 e l'onda N100 risultano frequentemente ridotte nell'ampiezza e nella latenza, deponendo per una alterazione nel processamento cognitivo che si esprime con sintomi negativi. L'*EEG mapping*, definendo mappe topografiche cerebrali con differenti gradazioni di colore, può rilevare rallentamenti delle frequenze in sede frontale. Questo dato corrisponde alla ipofrontalità evidenziata con tecniche ancora impiegate solo a scopo di ricerca come *RCBF*, *SPECT* e *PET*. Abbiamo inoltre osservato come la rilevazione di alterazioni dei movimenti di inseguimento oculare lento, riscontrato anche in un'elevata percentuale di familiari sani, sia un marker biologico alquanto attendibile, valutabile come indizio di "debolezza frontale".

3) *Analisi di laboratorio.* La positività al test di soppressione al desametasone (TSD) e congiuntamente al TSH e TRH-TSH possono indirizzare verso i disturbi dell'umore. Un incremento della risposta secretoria di GH dopo stimolazione con apomorfina sembra correlato alla presenza di sintomatologia positiva, mentre una risposta appiattita sarebbe riscontrabile in pazienti con quadri residuali e deficitari. *Screening per la ricerca di sostanze* nelle urine e nel plasma sono da ritenere fondamentali in casi, sempre più numerosi, in cui si sospetti un uso volontario o accidentale di agenti in grado di produrre sintomatologia psicotica.

4) *Scale di valutazione, test psicodiagnostici.* Scale di valutazione possono essere impiegate per