

La lunga strada per prevedere la schizofrenia: studi prospettici, fattori di rischio psicosociali, bambini resistenti e metamorfosi adolescenziale

The long road toward forecasting schizophrenia: prospective studies, psychosocial risk factors, resilient children and adolescence metamorphosis

G. DELL'ERBA

Dipartimento di Salute Mentale, ASL
Roma B, IV Area Territoriale, Roma

Key words

High risk studies • Resiliency • Psychosocial stress • Metamorphosis • Adolescence

Correspondence: Dr. Gaetano Dell'Erba, c.o. DSM, p.zza di Cinecittà 11, 00176 Roma, Italy
Tel. +39 06 7477441
E-mail:
gaetano.dellerba1@virgilio.it

Summary

Objective

The stress vulnerability model of schizophrenia does not indicate how risk factors, after a latency period, interact to precipitate disease. Current studies using a cause-effect linear paradigm are also unable to predict onset of schizophrenia. We attempt at explaining why it is currently unfeasible to make predictions on schizophrenia. We will present a pathogenic hypothesis based on a non-linear causal attribution model which emphasizes the role of environmental events which would act as triggers during adolescence, activating one or more pathological genes or inactivating normal ones, according to a complex sequence in the context of a natural process known as metamorphosis.

Method

We will review high risk studies and discuss the concept of resistance and the role of psychosocial risk factors as key elements of the stress vulnerability model.

Results

In agreement with high risk studies, we nowadays know that there exist no certain markers able to differentiate since infancy those subjects who will get ill from the resistant ones. Furthermore, the role of psychosocial environmental factors, both early and chronic (like loss events or institutionalisation), has finally been acknowledged. As for the variance related to environmental factors, many syndromal pictures of adult age may derive from the quantity and quality of psychosocial stressors suffered during infancy. Other than the individual's genotype, the phenotype will depend on the type, on the dose, but, most importantly, also on how some events acted on the individual during a given period of his/her infancy. For biological events related to brain development, adolescence is the most important period in an individual's life and a critical one, during which pathological changes triggering precipitation of disease occur. From a biological standpoint, adolescence is the period of life when, starting soon after pubertal crisis, cerebral cortical pruning occurs. From a psychological standpoint, adolescence is the period when, with the onset of abstract logical-formal thinking and reflective consciousness, the emergence of discrepant emotional experience becomes more likely. The onset of awareness may trigger even dramatic perturbations of the sense of self and of one's own future, and such experiences cannot go without reflecting themselves in brain structure, in a reciprocal feedback process. The period preceding adolescence is the one of latency, during which genetic and environmental factors act on the developing brain to modulate learning, coping abilities, and the level of cognitive flexibility. Subsequently, a stressful psychosocial event, like lack of acceptance in a group of peers or early romantic disappointment, may trigger catastrophic biological events which yield to a series of bio-psychological transformations that lead to the disease (Fig. 1).

Conclusions

Today much more attention than in the past is directed towards the detection of early signs of schizophrenia. Despite this, it would be important to increase epidemiological studies of adolescents to improve primary prevention and to reduce the morbidity and suicide risks for this population range. Such studies should be designed by applying complex epistemological prediction models that take into account rapid, chaotic, and multifactorial transformation processes.

«Quando Gregor Samsa si svegliò una mattina da sogni inquieti, si trovò trasformato nel suo letto in un immenso insetto ... Cosa mi è successo? Pensò. Non era un sogno ...»

Franz Kafka¹

Introduzione

È ormai accettato da molti studiosi che, quanto collocato nosograficamente sotto il nome di schizofrenia, comprende differenti condizioni cliniche ad eziopatogenesi multifattoriale. Il modello più esauritivo che spiega l'eziopatogenesi della malattia, va sotto il nome di: vulnerabilità-stress. Secondo questo modello²⁻⁵, la schizofrenia è una malattia che riconosce fattori causali genetici, i quali sono necessari ma non sufficienti. Infatti, questi si combinano con fattori aspecifici, come il quoziente intellettivo, il carattere, o alcuni deficit sensoriali (miopia o strabismo, ipoacusia, dislessia, disturbi del linguaggio etc.) in grado di menomare le capacità di «*information processing*» di un individuo, riducendo le sue possibilità di valutazione, comprensione, e problem-solving. Inoltre, in aggiunta a queste variabili, sono necessari ed importanti alcuni fattori più specifici, di natura ambientale, che avvengono durante lo sviluppo e che possono rendere l'individuo più resistente o più fragile nei confronti della schizofrenia.

Purtroppo, il modello eziopatogenetico «vulnerabilità-stress» non ci fornisce indicazioni sulla sequenza con cui i fattori di rischio, dopo un periodo molto lungo di latenza, interagiscono verso il precipitare della malattia. Né si vede all'orizzonte la possibilità di prevedere la schizofrenia, dal momento che, tutti i tentativi scientifici effettuati in questa direzione hanno come premessa epistemologica dinamiche lineari del tipo «causa-effetto». A questo proposito, Karl Popper scriveva⁶: «Il punto cruciale è questo: nonostante possiamo assumere che ogni successione di fenomeni procede in accordo alle leggi della natura, è importante rilevare che in sostanza, nessuna sequenza di, per esempio, tre o più eventi causalmente concatenati procede in accordo ad una singola legge della natura. Se il vento scuote un albero e la mela di Newton cade al suolo, nessuno potrà negare che questi eventi possano essere descritti in termini di leggi causali. Ma non c'è nessuna singola legge, come quella di gravità, nemmeno un set definito di leggi, che possa descrivere la attuale o concreta successione di eventi causalmente interconnessi; al di fuori della legge di gravità, dovremmo considerare le leggi che spiegano la pressione del vento su un corpo solido; i movimenti oscillanti del ramo; la tensione del picciolo della mela; l'ammaccatura della mela all'impatto con il suolo; il tutto seguito da processi chi-

mici successivi all'ammaccatura differenti a seconda delle modalità d'impatto al suolo della mela stessa etc. L'idea che ogni sequenza concreta o successione di eventi (al di fuori dei movimenti di un pendolo o del sistema solare) possano essere descritti da una sola legge, o da un set definito di leggi, è semplicemente sbagliato».

La possibilità di prevedere un certo determinato evento è quindi impossibile?

A questo tema è dedicato questo scritto. Nei paragrafi successivi saranno passati in rassegna gli studi «*high risk*» compiuti per individuare gli indicatori premorbose della schizofrenia, quindi sarà discusso il concetto di resistenza ed il ruolo dei fattori di rischio psicosociale come elementi «chiave» del modello diatesi-stress. Infine cercheremo di spiegare il perché, allo stato attuale, non è possibile effettuare previsioni sulla schizofrenia. A tal riguardo, in via speculativa, presentiamo un'ipotesi patogenetica basata su un modello d'attribuzione causale non lineare, che pone l'accento sul ruolo giocato da alcuni eventi ambientali, i quali durante l'adolescenza, potrebbero agire come «*triggers*», attivando un gene patologico o disattivandone uno normale, secondo una sequenza complessa, che trova riscontro nel processo naturale conosciuto come metamorfosi.

Proprio per gli eventi biologici legati allo sviluppo cerebrale, l'adolescenza è il periodo forse più importante nella vita di un uomo, ed è certamente il periodo critico in cui avvengono i mutamenti patologici che innescano il precipitare della malattia.

Alla ricerca dei markers premorbose: gli studi prospettici

Il mito che la schizofrenia possa essere prevista quando i probandi sono ancora bambini parte da lontano. Eugene Bleuler suggeriva che «più della metà»⁷ e Kraepelin osservava che «un numero considerevole»⁸ di schizofrenici mostrano anomalie anche durante l'infanzia. Manfred Bleuler, altresì, sosteneva che almeno la metà degli schizofrenici mostrava qualche anomalia della personalità molto prima dell'esordio⁹. Kraepelin, M. Bleuler ed E. Bleuler, ritenevano che non esistesse uno specifico assetto di personalità preschizofrenica e che la tipologia premorbose potesse comprendere tratti schizoidi, psicopatici, od ossessivo-compulsivi.

A partire dagli anni '60 si è passati dalle semplici osservazioni cliniche a progettare studi prospettici, finalizzati alla rilevazione degli indicatori di rischio per la schizofrenia^{10 11}. La ricerca sui markers partiva dal presupposto che, essendo la schizofrenia una malattia con un'elevata componente genetica, esistessero degli elementi peculiari: biologici, chimici, anatomici, e comportamentali, rilevabili sugli individui

prima del manifestarsi della malattia stessa. Purtroppo, uno dei problemi principali di queste ricerche, è che gli indicatori di rischio sono identificati a posteriori, dopo che la malattia si è già manifestata. Pertanto, per ovviare a questo «*bias*» metodologico, una delle possibilità è quella di rilevare i markers nei soggetti a rischio, soprattutto studiando i bambini con uno o due genitori schizofrenici. Per questo tipo di ricerche si utilizzano 4 metodologie differenti:

- 1) gli studi retrospettivi;
- 2) gli studi di follow-up;
- 3) gli studi di follow-back;
- 4) gli studi sulle popolazioni ad alto rischio (high risk studies).

Gli *studi retrospettivi*, purtroppo, non hanno dato i risultati attesi nel delineare la storia naturale della malattia. Il problema principale di questi studi è che il ricercatore è già a conoscenza dell'esito dei probandi studiati.

Negli *studi di follow-up* i documenti sanitari di bambini con problemi comportamentali, futuri candidati alla schizofrenia, sono rivalutati in epoca adulta per vedere quali si ammalano. Poiché la maggior parte dei pazienti schizofrenici durante l'infanzia non stava così male al punto di essere portata all'osservazione di strutture per la salute mentale in età evolutiva, questa metodologia prende in considerazione un campione che non è rappresentativo di coloro che si ammalano ed anzi, probabilmente, sovrastima l'importanza dei disturbi della condotta infantili, (disruptive behavior disorders) nel quadro premorbo.

Il *metodo di follow back* ha come oggetto di studio pazienti adulti che sono esaminati retrospettivamente, cercando informazioni disponibili negli archivi scolastici o altri dati disponibili degli individui. Anche se questa metodologia ha il pregio di avere una buon'attendibilità per quanto riguarda la raccolta del campione da studiare, soffre per la mancanza di dettagli.

I risultati degli studi retrospettivi e di *follow-up* sono stati ampiamente pubblicati¹²⁻¹⁷ e possono essere così riassunti: a) alcuni schizofrenici sono anormali dai primi anni di vita, mentre altri sono indistinguibili dai soggetti normali; b) le anomalie comportamentali comprendono l'intero spettro della psicopatologia dell'infanzia; c) solo una minoranza di pazienti schizofrenici prima di ammalarsi aveva una personalità schizoide o schizotipica; d) la timidezza di per sé non implica che il soggetto si ammalerà di schizofrenia; e) il quoziente intellettuale dei probandi a volte è più basso di quello dei fratelli sani; f) i maschi, più spesso che le femmine, sembrano presentare durante l'infanzia tratti comportamentali anormali; g) i maschi si ammalano più spesso delle femmine; h) nei maschi, spesso i quadri sindromici, sono caratterizzati da sintomi negativi, deficit cognitivi ed hanno un'evoluzione infausta; i) molto spesso i bambini preschizofrenici presentano difficoltà scolastiche.

Gli *studi sulle popolazioni a rischio (high risk studies)* ad oggi rappresentano la metodologia di studio che è in grado di fornire i maggiori elementi di riflessione. Fu messa a punto negli anni '50¹⁸, studiando soggetti a rischio, e cioè, bambini, figli di madri schizofreniche consentendo di scoprire che la schizofrenia aveva una componente genetica.

Il modello «*high risk*» permette di avere informazioni sul funzionamento premorbo dei probandi, non presenta i problemi metodologici che hanno gli studi retrospettivi e consente di valutare con attenzione il ruolo dei fattori ambientali nei soggetti a rischio. Vediamo in dettaglio gli studi più importanti.

IL PROGETTO DI STUDIO AD ALTO RISCHIO DI COPENAGHEN

Questo studio, il primo nel suo genere, ha consentito di teorizzare il modello «vulnerabilità-stress» fornendo le prove per confermare l'ipotesi multifattoriale e l'eterogeneità clinica della schizofrenia.

Fu iniziato nel 1962¹⁹ come studio longitudinale, prospettico, su 207 bambini danesi, all'epoca quindicenni, con madri affette da una grave forma di schizofrenia. Il gruppo di controllo era costituito da 104 soggetti senza storia di malattia mentale in famiglia. Circa 10-12 anni più tardi, 13 su 173 soggetti rintracciabili al follow-up, furono diagnosticati come schizofrenici (il 9% circa del campione). Secondo gli autori di questo studio, due «strade» conducono alla schizofrenia; ogni percorso coinvolge un particolare set di esperienze stressanti infantili (istituzionalizzazioni), differenti tratti comportamentali premorbosi ed un quadro sintomatologico differente²⁰.

Nel primo percorso i pazienti presentavano prevalentemente una sintomatologia negativa e farmaco resistenza; i soggetti (n. 7) non avevano subito un numero maggiore di separazioni o istituzionalizzazioni dei soggetti con diagnosi psichiatriche meno gravi, e pertanto, gli autori arguivano che la disgregazione del nucleo familiare non è, probabilmente, un importante fattore eziologico che precede la schizofrenia con sintomi negativi. Nei soggetti affetti da questo quadro clinico era evidenziato un allargamento del terzo ventricolo, correlato a complicità ostetriche di grado severo occorse alla madre al momento del parto. Sei soggetti costituivano, invece, il secondo gruppo, con schizofrenia caratterizzata da sintomi positivi, buona risposta alle terapie farmacologiche e presenza di fattori stressanti di tipo emotivo/affettivo, come discontinuità/instabilità nei legami con figure significative. A partire da questi elementi, fu ipotizzato che, esperienze psicosociali precoci altamente stressanti, determinavano un *iperarousal* del sistema vegetativo e comportamentale che aveva come conseguenza, sia una sovraccitazione comportamentale cronica, che inadeguatezza dei sistemi di filtro sensoriale (sensory gating). Questi fenomeni, in parallelo, possono inne-

scare sia difficoltà nel discriminare stimoli sensoriali. (suoni, stimoli visivi, percezioni somatiche) che, infine, determinare vere e proprie esperienze allucinatorie.

Questi individui, così sensibili anche a piccole stimolazioni ambientali, nel corso dello sviluppo avevano sviluppato meccanismi di coping di tipo evitante che gli consentivano di rifuggire le situazioni stressanti, allo scopo di alleviare un doloroso stato di *iperarousal*. L'andamento clinico di questi sei casi era caratterizzato da periodi di ritiro sociale intervallati da fasi di acuzie psicotica con sintomatologia positiva.

LO STUDIO AD ALTO RISCHIO NEW YORK (NYHRS)

Il NYHRS²¹ prese inizio nel 1971 come studio prospettico, longitudinale, della prole di pazienti affetti da schizofrenia (63 su 208) o disturbi affettivi (43 su 208) o di genitori non affetti da patologie psichiatriche (100 su 208) osservati dall'infanzia all'età adulta. I bambini, seguiti dall'età di 7-12 anni, vivevano con i loro genitori naturali.

Nel 1990, i risultati preliminari²² indicavano che i soggetti a rischio per schizofrenia, in età compresa tra i 20 e 30 anni, avevano un funzionamento sociale peggiore di quelli del gruppo di controllo ma non erano significativamente differenti dai soggetti a rischio provenienti da famiglie con disturbi affettivi.

Nel 1997²³ sono stati pubblicati i dati sulla prevalenza *lifetime* e i tassi di comorbidità per disturbi di Asse I nei probandi e nei fratelli del gruppo dei soggetti a rischio per schizofrenia. Le diagnosi di schizofrenia e psicosi non differenziata sono state effettuate esclusivamente nel gruppo a rischio per schizofrenia, anche se, sorprendentemente, i tassi di malattia per disturbi schizoaffettivi e per disturbi affettivi con componente psicotica sono analoghi nel gruppo dei pazienti con schizofrenia ed in quello con disturbi affettivi. Inoltre, anche se il tasso di malattia per psicosi in questi due gruppi è più alto che nel gruppo di controllo, i ricercatori hanno rilevato che nei tre gruppi non vi erano differenze significative nella prevalenza di disturbi affettivi non psicotici ed abuso di sostanze. I pazienti «*high risk*» affettivi tendono ad avere tassi di disturbi affettivi maggiori del gruppo di controllo ed hanno più disturbi d'ansia dei soggetti degli altri due gruppi. I tassi di comorbidità nel gruppo a rischio per schizofrenia e disturbi affettivi sono circa il doppio che i tassi del gruppo di controllo. Le conclusioni di questo studio sembrano indicare che la vulnerabilità per disturbi schizofrenici e affettivi non è netta, ma vi sono delle sovrapposizioni tra i gruppi. Infatti, questi si differenziano per alcuni tipi di disturbo mentre sembrano condividere il rischio relativo per altre forme di psicopatologia. Quindi, una parte dei soggetti a rischio per schizofrenia che si ammalano presenta quadri sindromici sovrapponibili a quelli di soggetti a rischio per disturbi affettivi. Ciò

sembrerebbe suggerire che almeno in sottogruppo di individui la suscettibilità genetica alle malattie mentali è «trasversale» e si manifesta clinicamente con quadri da «*overlap*».

Per quanto attiene la rilevazione di *markers* premorbose, i soggetti a rischio per schizofrenia, sembrano avere un deficit attentivo che è causa di una riduzione della performance scolastica. Tra gli altri indicatori segnalati dal gruppo di ricerca del NYHRS, vi sono disturbi mnesici ed attentivi, nonché grossolani problemi di coordinazione motoria, i quali sono ritenuti specifici per la schizofrenia²⁴. Il quoziente intellettivo (QI) dei soggetti a rischio per schizofrenia, all'età di 9,7 anni, è più basso che in quelli per disturbi affettivi, ma non vi sono differenze significative nel QI premorbo o deficit di intelligenza sociale negli schizofrenici adulti, se confrontati con soggetti ammalati per disturbi depressivi maggiori o controlli²⁵. Tra i tratti comportamentali dei bambini a rischio, la sintomatologia psicotica (globale, positiva, negativa, disorganizzata) sembra essere già presente nei probandi all'epoca della seconda infanzia²⁶. Pertanto, i bambini a rischio tenderebbero, in generale, ad avere un QI più basso dei loro coetanei a rischio per disturbi affettivi, anche se poi in età adulta, tra i probandi di entrambi i gruppi non vi sono differenze e presenterebbero aspetti sintomatologici francamente psicotici già in un'età compresa fra i 6 e i 11 anni.

In definitiva, questo studio ha avuto il pregio di confrontare soggetti con differente rischio genetico, fornendoci delle indicazioni epidemiologiche sul continuum delle psicosi. Purtroppo uno dei limiti è stato quello di non pesare adeguatamente le variabili ambientali come concause possibili nell'eziopatogenesi della malattia.

LO STUDIO FINLANDESE SULLE FAMIGLIE ADOTTIVE (FINNISH ADOPTIVE FAMILY STUDY)

Questo studio è stato il più importante degli ultimi decenni perché ha preso in considerazione l'ipotesi che fattori genetici possano embricarsi con quelli ambientali nella genesi della schizofrenia e di altri quadri psicopatologici²⁷. Vale la pena descriverlo in dettaglio.

È stata studiata una popolazione a rischio su tutto il territorio nazionale finlandese comprendente tutte le donne ospedalizzate per schizofrenia. Il campione includeva sia le pazienti ricoverate al 1 gennaio 1960 che i ricoveri consecutivi per schizofrenia avvenuti fino al 1979, per un totale di 19.447 donne schizofreniche. Dai registri comunali e parrocchiali furono poi selezionate tutte le pazienti che avevano dato in adozione un figlio nel periodo considerato. Attraverso questi registri, furono trovate 264 donne che avevano dato in adozione 291 figli. Di questi bambini, 94 furono esclusi dall'indagine per svariate ragioni: 34 adottati da un parente, 35 adottati fuori del territorio

nazionale, 24 adottati dopo i 4 anni di età e 1 la cui adozione non è stata confermata. Dopo aver preso contatto ed intervistato tutte le madri biologiche e le famiglie adottive, 12 ulteriori casi furono esclusi: 2 bambini erano morti prima di raggiungere l'età di rischio per la schizofrenia, 1 era stato adottato da un parente, 3 famiglie si erano trasferite all'estero quando il bambino era ancora piccolo e 6 madri furono escluse perché l'intervista non confermava la diagnosi di schizofrenia.

Un totale di 185 bambini, figli di 171 «casi indice», furono ammessi a partecipare allo studio. Questi bambini erano figli di madri schizofreniche, adottati nei primi 4 anni di vita da famiglie senza rapporto di parentela. I casi indice avevano una diagnosi di schizofrenia o psicosi paranoide ed erano stati valutati in maniera particolareggiata con riferimento a numerose variabili cliniche e psicometriche.

I bambini a rischio e le loro famiglie adottive sono stati comparati secondo una classica procedura di doppio cieco con un gruppo di controllo costituito da bambini a loro volta adottati, ma i cui genitori non erano stati ospedalizzati per psicosi. I bambini del gruppo di controllo erano confrontabili con il gruppo indice per l'età al momento dell'adozione, l'età della madre biologica e della madre adottiva, il sesso, la classe sociale ed il contesto residenziale. Tra le variabili ambientali prese in considerazione è stato misurato anche il livello di salute mentale familiare. Le famiglie, a partire dal 1977, sono state intervistate da ricercatori esperti con l'utilizzazione di metodi audiovisivi che hanno consentito di verificare l'affidabilità delle diagnosi effettuate e tests psicometrici (Rorschach, MMPI, WAIS). Sulla base dei dati raccolti, i livelli di benessere mentale della famiglia del bambino ad alto rischio sono stati suddivisi secondo tre livelli.

- 1) *Sana*, termine utilizzato per una famiglia in cui i conflitti tra i membri sono passeggeri o rari, i confini psichici tra i membri della famiglia e tra questa e l'esterno sono ben definiti, i livelli di ansia o depressione sono lievi ed il funzionamento familiare è adeguato, sia rispetto al ciclo di vita e sia rispetto alle circostanze esterne che coinvolgono la famiglia.
- 2) *Moderatamente disturbata*, per definire famiglie in cui vi sono conflitti non risolti di gravità lieve o moderata, i confini psicologici sono chiari ed il test di realtà è buono; i ruoli familiari non sono adeguati all'età ed alle capacità dei membri.
- 3) *Severamente disturbata*, per le famiglie con disadattamento o francamente caotiche per conflitti severi di cui non i membri non hanno consapevolezza ed in cui i confini psicologici tra i membri sono rigidi, poco chiari ed instabili.

I risultati del Finnish Adoption Study sono stati estensivamente pubblicati a partire dal 1985²⁸ ed

hanno tracciato una strada da seguire per pesare il ruolo dei fattori genetici ed ambientali nella genesi della schizofrenia. Nel 1990²⁹ i risultati preliminari indicavano che, indipendentemente dal gruppo a cui i bambini appartenevano (casi indice o controlli), gli adottati in famiglie diagnostiche come «sane» avevano un'incidenza di psicopatologia trascurabile, che le madri biologiche fossero o no schizofreniche. Di contro, i bambini adottati da genitori adottivi disturbati, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, presentavano molti più disturbi psicopatologici, anche se la percentuale era maggiore nelle famiglie con un bambino a rischio rispetto ad un bambino di controllo. Se i genitori adottivi erano entrambi «disturbati», il livello di gravità psicopatologica degli adottati, risultava maggiore.

A commento di questi risultati Tienari et al. ipotizzano che l'evidenza statistica di un'interazione fra fattori genetici e ambientali potesse essere di tre tipi:

- *primo*, i fattori genetici sono specifici e necessari ed interagiscono con fattori ambientali non specifici;
- *secondo*, i fattori genetici non sono specifici e contribuiscono al determinarsi di una psicopatologia non specifica. La vulnerabilità genetica, presente solamente in sottogruppo di soggetti a rischio, potrebbe essere un fattore necessario per il determinarsi della schizofrenia, ma un ambiente disturbante durante la crescita potrebbe essere altrettanto determinante nel trasformare la vulnerabilità in patologia manifesta. Quindi, essere allevati in una famiglia «sana» potrebbe rappresentare un fattore protettivo per il bambino a rischio;
- *terzo*, è possibile che la vulnerabilità genetica della prole si esprima ad un livello comportamentale, in forme tali da innescare comportamenti disfunzionali nelle famiglie adottive in grado di retroagire sulla prole a rischio fino al determinarsi della malattia.

Con queste affermazioni, i ricercatori ponevano domande sul modello di trasmissione della schizofrenia. Per rispondere a questi quesiti fondamentali sull'interazione genetico-ambientale, nel 1997 il gruppo del Finnish high risk project ha trovato che gli adottati ad alto rischio genetico sembravano essere protetti dall'insorgenza della psicosi per il fatto di essere stati adottati da una famiglia adottiva «sana»³⁰. Viceversa, i bambini più disturbati, da un punto di vista psichiatrico, provenivano da famiglie adottive altamente disturbate. Successivamente, Wahlberg³¹, utilizzando la «*communication deviance*» (il grado di distorsione delle modalità comunicative familiari) delle famiglie adottive, quale predittore di un possibile disturbo del pensiero nella prole high risk, ha effettuato uno studio i cui risultati sembrerebbero dimostrare che non vi è alcuna differenza nella variabile «disturbo del pensiero» fra adottati ad alto e basso

rischio genetico. Come ipotizzato in ricerche precedenti, i livelli di disturbo del pensiero nei probandi dipendevano esclusivamente dal livello di disturbo comportamentale familiare e non dall'appartenenza ad un gruppo a rischio. In accordo alla seconda ipotesi formulata prima, il tipo di interazione genetico-ambientale evidenziata in questi studi, è spiegato secondo il modello detto «controllo genetico della sensibilità all'ambiente» di Kendler e Eaves³². Secondo tale modello, i geni sono in condizione di controllare la sensibilità di un individuo ai fattori ambientali, sia in senso predisponente che protettivo.

Tra i markers antecedenti l'esordio della schizofrenia, descritti da Tienari et al. sono stati identificati: anomalie comportamentali, emozionali, cognitive e neurologiche³³. Inoltre, alcuni dati epidemiologici farebbero ipotizzare che tra i fattori di rischio vi sia anche l'appartenenza ad una classe sociale elevata³⁴ ed aver avuto una performance scolastica eccellente³⁵.

Nel 2003, il gruppo finlandese ha pubblicato un lavoro in cui sono riportati i tassi di prevalenza per schizofrenia, «strettamente definita», nel gruppo di soggetti ad alto rischio, seguiti fino ad un'età media di 44 anni³⁶. Negli adottati «*high risk*» queste si aggirano intorno al 5,34% (SE 1,97%), una percentuale non significativa rispetto a quella di soggetti adottati di madre biologica non schizofrenica del gruppo di controllo 1,74 (SE = 1,00%). Mentre nel gruppo degli adottati ad alto rischio il numero di coloro che diventerà schizofrenico è di 27 su 145, nel gruppo di controllo 8 soggetti su 145 hanno manifestato la malattia. Pur non potendo certo negare l'importanza di una influenza genetica, questo risultato è incredibilmente al di sotto di quello che ci si sarebbe potuti aspettare. Ma ancor più sorprendente il fatto che, 32 dei 35 soggetti con malattia conclamata, erano stati allevati in famiglie classificate come severamente disturbata³⁷. Presi nella loro globalità questi dati suggeriscono che uno sviluppo in una famiglia «sana» riduce la probabilità che la malattia si manifesti, anche se è presente un genotipo a rischio o comunque evidenzia il fatto che un rischio genetico per manifestarsi necessita di determinanti ambientali «precoci».

LO STUDIO AD ALTO RISCHIO DI EDINBURGO

Alla fine degli anni '90 in Scozia ha preso avvio uno studio su 162 soggetti tra i 16 e i 25 anni che in famiglia avevano almeno due parenti ammalati di schizofrenia³⁸. Il campione a rischio è stato comparato ad un gruppo di controllo di 26 persone per età, status economico, culturale e sociale.

Lo studio è finalizzato a scoprire i possibili fattori premorbosi in soggetti che si trovano già nell'età di rischio per un esordio possibile della malattia. Alcuni risultati preliminari sembrano evidenziare che tra i segni che precedono le manifestazioni cliniche vi è:

un peggioramento delle funzioni intellettive, in particolare della memoria e delle funzioni esecutive, rispetto alla performance rilevata sugli stessi soggetti circa due anni prima³⁹. Inoltre, recentemente i ricercatori scozzesi^{40 41} hanno trovato che, nei soggetti con sintomi psicotici, è presente una riduzione del volume cerebrale ed un malfunzionamento nel lobo temporale evidenziato mediante RMN. Questo marker biologico viene considerato un possibile indicatore del passaggio da una condizione di vulnerabilità alla psicosi. Inoltre, i soggetti a rischio, durante il periodo premorboso avevano avuto problemi con la legge, precedenti contatti con le strutture psichiatriche, stranezze comportamentali, riduzione della capacità di esprimere gli affetti, ipersensibilità alle critiche ed isolamento sociale durante l'infanzia, in misura significativamente maggiore del gruppo di controllo.

Purtroppo nulla ci viene detto sulle possibili determinanti ambientali di questo studio. A nostro avviso, il numero di 26 soggetti, come gruppo di controllo sembra troppo limitato per effettuare valutazioni epidemiologiche sulla frequenza di tratti premorbosi e sulla malattia stessa.

In estrema sintesi, da questa disamina dei principali studi «*high risk*» si possono trarre alcune importanti indicazioni che possono essere così riassunte:

- l'incidenza della schizofrenia nei gruppi a rischio varia secondo il modello che si utilizza per classificare il rischio genetico. I tassi di prevalenza sono molto inferiori ai valori attesi all'inizio degli studi. Il rischio che un figlio di un soggetto affetto da schizofrenia sviluppi la malattia, si aggira intorno al 10%. Nei figli di madre schizofrenica, adottati entro i 4 anni di età, il rischio di ammalarsi di schizofrenia è di circa il 5%, ma se si allarga il concetto di malattia fino ad includere i disturbi di spettro, tale percentuale sale a circa il 20%;
- una parte del rischio genetico per la schizofrenia sembra essere sovrapposta a quello per i disturbi affettivi; in molti casi i quadri di esordio psicotico hanno le caratteristiche dei disturbi schizoaffettivi o affettivi, tout cour;
- non ci sono markers certi che possono discriminare con sicurezza, già dall'infanzia, i soggetti che si ammaleranno da quelli resistenti. Soprattutto, gli indicatori descritti in letteratura, sembrano non essere specifici per la schizofrenia, ma sono rintracciabili anche nella storia di pazienti con altri disturbi psicopatologici;
- tra i fattori che rappresentano il contributo ambientale alla schizofrenia vi sono: a) complicanze ostetriche; b) adozione; c) eventi traumatici infantili psicosociali, precoci e cronici come istituzionalizzazione o abbandoni; d) distorsione delle modalità della comunicazione familiare.

Invulnerabilità e fattori di rischio psicosociale

Analizzando questi studi, uno dei fenomeni che più colpiscono è che la maggior parte dei bambini a rischio non si ammalano. Alla fine degli anni '60⁴², per spiegare la relativa invulnerabilità di alcuni bambini a rischio, i quali non si ammalavano nonostante fossero sottoposti a condizioni ambientali sfavorevoli, fu introdotto il concetto di resistenza (*resiliency*). I fattori ambientali e personali dei soggetti resistenti, furono definiti «protettivi».

Secondo gli studi effettuati per capire il concetto di resistenza, le variabili più importanti nel determinarsi della psicopatologia sono: 1) la risposta individuale ai fattori di rischio e 2) il meccanismo con cui il rischio agisce sull'individuo.

Per quanto riguarda la risposta individuale, è abbastanza accettato il fatto che uno stesso fattore di rischio può agire in misura differente su individui differenti per temperamento, QI o deficit sensoriali. Inoltre, tra i fattori individuali, vi è l'età, poiché questa condiziona la capacità cognitiva del bambino di comprendere ed elaborare quanto sta accadendo⁴³. Anche il meccanismo con cui un fattore di rischio può trasformare un bambino resistente in vulnerabile, è di vitale importanza. Ad esempio, si sa che esiste una correlazione fra: perdita di un genitore durante l'infanzia e comparsa di depressione in età adulta. Tale nesso non è diretto, ma mediato dalla mancanza di cure parentali sostitutive, cui il bambino potrà accedere dopo l'evento perdita. Il buon esito dipenderà dal non essere stati esposti ad un evento che modula la risposta individuale al fattore di rischio a cui l'individuo è stato esposto. Quindi, il concetto di resistenza prende in considerazione il *come* un certo evento agisce su un certo individuo: è evidente che, mentre un bambino di tre o quattro anni che ha subito una grave perdita, se è emotivamente sostenuto da una figura significativa potrà avere uno sviluppo normale, un suo coetaneo, isolato e senza sostegno, non avrà questa possibilità⁴⁴.

Un altro punto importante dello studio sui fattori protettivi, è che la resistenza non è un attributo fisso. Se le circostanze esistenziali di un individuo sottoposto ad un certo rischio cambiano, il rischio relativo può anch'esso cambiare. Ad esempio in uno studio longitudinale, Rutter⁴⁵ trovò che i bambini con genitori affetti da patologie psichiatriche e che avevano subito separazioni precoci dopo una disgregazione della famiglia, si ammalavano di meno se le famiglie si ricomponavano, anche se il livello di funzionamento socio-relazionale familiare rimaneva scadente. Al contrario, è noto che eventi avversi occorsi ad un bambino nel periodo della seconda fanciullezza (6-11 anni), possono costituire un fattore di rischio per di-

sturbi psichiatrici, anche se le fasi precedenti dello sviluppo erano andate bene⁴⁶.

Un altro fattore molto importante ma difficilmente misurabile, è costituito dalla qualità percepita dei rapporti di attaccamento all'interno della famiglia. È nozione comune che un genitore, per quanto si sforzi di farlo, non si comporta nello stesso modo con tutti i figli: a figli diversi, il medesimo genitore può interfacciarsi emotivamente in maniera diversa. A tal proposito, Onstad et al.⁴⁷ trovarono che, in gemelli mono- zigoti discordanti per schizofrenia, il fratello affetto riportava un più alto punteggio di «*affectionless control*» misurato con il Parental Bonding Instrument di Parker nei confronti del padre. Inoltre, va ricordato che il ruolo dei fratelli nel favorire o proteggere l'individuo dalla psicosi è spesso sottovalutato ed ancora, non esistono ricerche che prendano in considerazione le differenze qualitative e quantitative dell'esposizione ad uno stesso fattore di rischio all'interno del sistema familiare. Nella nostra esperienza ci siamo resi conto che se un fattore di rischio psicosociale è sufficientemente potente, i fratelli dei probandi possono presentare anch'essi disturbi psicopatologici franchi.

Infine, vi è il problema riguardante il tipo di fattore di rischio a cui l'individuo è esposto. A tal proposito ci si può domandare se un abuso fisico continuo (percosse ricevute durante tutta l'infanzia) ha la stessa rilevanza (affettivo/cognitiva) per un bambino, al pari di una separazione prolungata o la perdita di un genitore. Non esistono studi che valutino la rilevanza emotiva di fattori differenti sullo sviluppo cerebrale, anche se è ragionevole pensare che, tra i fattori stressanti di carattere psicosociale, gli abusi (psicologici, fisici e sessuali), non episodici, che colpiscono i bambini entro i primi dieci anni di vita rivestono particolare importanza⁴⁸. Per quanto riguarda gli abusi psichici, è scoperta recente il fatto che un rifiuto sociale cosciente nei confronti di un bambino, all'interno di una situazione di attaccamento, può essere molto più devastante di un abbandono o di una perdita⁴⁹. Un esclusione sociale causa un dolore che viene percepito dalla corteccia cingolata anteriore, una parte del cervello che si attiva anche in caso di dolore fisico. Se l'attaccamento sociale è collegato al sistema del dolore, va da sé che gli essere umani hanno bisogno di essere accettati come parte di un gruppo per non sentire dolore. In caso di rifiuto più o meno cosciente o abuso fisico o sessuale l'effetto sulla psiche può essere catastrofico. Di fatto, esistono numerosi dati a sostegno del fatto che esperienze stressanti subite durante l'infanzia modificano la crescita del cervello⁴⁹⁻⁵². Da queste evidenze è ragionevole ipotizzare che, per la quota di varianza che spetta ai fattori ambientali, molti dei quadri sindromici osservabili in età adulta sono derivabili dalla quantità e qualità dei fattori stressanti subiti durante l'infanzia. Detto in al-

tri termini, il fenotipo, dipenderà, oltre che dal genotipo in corredo all'individuo, dal tipo, dalla «dose» ma, soprattutto, da *come*, alcuni eventi avranno agito sull'individuo durante un certo periodo della sua infanzia. Rimanendo alla schizofrenia, è possibile che, in presenza di una suscettibilità genetica, traumi infantili di natura psicosociale che agiscono sull'individuo a rischio durante un preciso periodo dello sviluppo post-natale, con un preciso meccanismo favorente, possano condurre alla malattia. Alcune evidenze sperimentali sembrerebbero confermare questa ipotesi⁵³⁻⁵⁵.

Prevedere la schizofrenia

Come avrà certamente rilevato il lettore, il quadro delle conoscenze sulle fasi che precedono la schizofrenia è abbastanza caotico. Tuttavia, sono stati fatti numerosi tentativi per riuscire a prevedere la malattia partendo da quegli indicatori premorbosi che abbiamo elencato in precedenza. Circa quaranta anni fa, Meehl e Rosen⁵⁶ fornirono alcune importanti linee guida utili per effettuare previsioni basate sui risultati a test medici o psicologici. Essi spiegarono che l'efficacia di qualsiasi procedura di screening su una certa popolazione è dipendente, in gran parte, dal tasso percentuale del tratto presente nella popolazione da studiare. Secondo questo principio, una condizione rara è più difficile da scoprire e da prevedere. Alla base di queste enunciazioni vi è il teorema di Bayes: $Pd = Pse/Pse + Q(1-Sp)$, dove Pd è la probabilità di avere la malattia in relazione ad un test o ad un tratto specifico, P rappresenta il rateo di base della malattia in una certa popolazione, Pse + Q uguale 1-Pse sono la sensibilità del test e SP la specificità del test (Tab. I).

È evidente che la maggior parte dei test nella vita reale non hanno una specificità del 95% che vorrebbe dire che se il test per la schizofrenia fosse dato ad un gruppo di normali, il 95% dei soggetti sarebbe diagnosticato realmente come normale. Purtroppo la maggior parte dei test che possono predire la schizofrenia non hanno una specificità così alta e quindi la possibilità di inferire sulla malattia di un soggetto a rischio si riduce drasticamente. Nell'esempio in Tabella I vediamo che quando il test viene applicato al 50% della popolazione portatrice del tratto, la prevedibilità della malattia è soddisfacente e la previsione di coloro che si ammaleranno può essere stimata intorno al 95%. Purtroppo queste percentuali si abbassano drasticamente quando ci si confronta con i dati reali. Utilizzando un rateo di base del 10% (numero di soggetti colpiti dalla malattia di una certa popolazione), una specificità del 95% ed una sensibilità del 90%, la probabilità di predire la schizofrenia è di due terzi. Un terzo delle

Tab. I. Probabilità di avere la schizofrenia dato un test positivo per la schizofrenia (Pd) per ratei di presenza del tratto differenti (P) nella popolazione studiata con sensibilità del test al 90% e specificità al 95%. *Probability to have schizophrenia given a positive test for schizophrenia (Pd) for rates of presence of the different trait (P) in the population studied with a test sensitivity of 90% and specificity of 95%.*

P	Pd
0,50*	0,947**
0,25	0,875
0,10	0,667
0,01	0,153
0,001	0,0182

* = 50% della popolazione positiva al test per la schizofrenia;
** = Percentuale di individui che avranno la schizofrenia.

persone identificate come malate al test saranno invece normali. Il che vuol dire che se $P = 0,10$ $Pd = 0,75$. Man mano che ci avviciniamo ai tassi reali della malattia schizofrenica nella popolazione (1%), il Pd si abbatte drammaticamente al 15%. Il che vuol dire, che di tutte le persone che vengono classificate schizofreniche a quel certo test, solo il 15% sarà realmente schizofrenico ed il rimanente 85% sarà classificato come malato anche se non svilupperà affatto la malattia.

Tra i recenti tentativi di applicare il teorema alla previsione della schizofrenia, alcuni autori neozelandesi⁵⁷ hanno proposto di utilizzare uno strumento di screening sulla popolazione generale che misura i sintomi prodromici e cognitivi della schizofrenia, come elencati sul DSM III R⁵⁸. Lo strumento è stato sottoposto ad alcune revisioni, poiché molti dei sintomi prodromici elencati sono presenti nella popolazione generale, non schizofrenica⁵⁹. Attualmente, l'accuratezza del test è stimata nell'ordine del 20-40%. Applicando il teorema di Bayes a questo test, visti i falsi positivi, calcolabili nell'ordine del 98% circa, il valore predittivo sulla popolazione generale si aggirerebbe intorno al 2%⁶⁰. Quindi il test avrebbe un valore molto limitato.

Prevedere la schizofrenia è impresa ardua. Alla ricerca psichiatrica si chiede quello che non è richiesto a nessuna branca della medicina, e vale a dire, di prevedere l'imprevedibile!

Per usare un felice paragone formulato da Hanson et al.¹⁰, prevedere la schizofrenia equivale a prevedere la crisi emolitica che avrà un soggetto portatore del gene del favismo, inconsapevole di essere portatore di tale gene, quel fatidico giorno della sua vita che passando con la sua auto in mezzo ad un campo di fave sarà costretto a fermarsi per cambiare una gomma bucata.

Ecco quindi che, per prevedere un fenomeno complesso come quello della schizofrenia, bisogna avere un modello esplicativo che spieghi in maniera esauritiva quanto noi osserviamo. Infatti, è ormai evidente che i modelli di attribuzione causali lineari, esemplificati nelle osservazioni critiche di K. Popper nel paragrafo introduttivo, non bastano per spiegare la malattia. Sono necessari modelli epistemologici differenti, non convenzionali.

Le dinamiche non lineari e i recenti progressi nel campo delle cosiddette scienze della complessità, forniscono un modello qualitativamente differente, forse applicabile alla schizofrenia.

Quale modello esplicativo per la schizofrenia?

La complessità è la caratteristica fondamentale dei sistemi viventi. Alcune delle più importanti caratteristiche sono evidenziate nella Tabella II.

In medicina, sono fenomeni complessi in cui l'effetto non corrisponde alla causa (non lineari): il rateo di crescita di un bambino, la frequenza cardiaca o alcuni ritmi metabolici. In natura, sono fenomeni non lineari le metamorfosi del girino in rana o del bruco in farfalla. Nell'interazione tra geni ed ambiente, proprio la metamorfosi ci offre un modello di studio molto interessante. Infatti queste sono paragonabili a trasformazioni biologiche improvvise, che hanno bisogno di alcuni eventi ambientali capaci di innescare la trasformazione (c.d. eventi trigger). Esse risentono di una tipica proprietà dei sistemi caotici, data dall'estrema sensibilità a piccole perturbazioni delle condizioni iniziali. Una piccola variazione si amplifica rapidamente a tal punto che dopo alcune iterazioni si

perde completamente la periodicità precedente: è il cosiddetto «*butterfly effect*»^{64 65}. Qualcosa di simile all'effetto farfalla accade anche nei sistemi biologici. Ad esempio, un cambiamento della temperatura ambientale, una siccità, o modificazioni del foto-periodo, possono innescare il processo di metamorfosi modificando il corso di uno sviluppo geneticamente predeterminato, in una forma corporea totalmente differente. A tal proposito, il fenomeno conosciuto come «polifenismo» indica una condizione in cui da un identico patrimonio genetico, cambiando le condizioni dell'ambiente, si possono ottenere individui diversi. Si pensi ad esempio alle api. Quello che innesca lo sviluppo verso la forma adulta di ape regina anziché di operaia è semplicemente la frequenza, la quantità e la composizione del cibo (la c.d. pappa reale) che viene fornito alle larve femmine dalle api «puericultrici»: quelle che riceveranno più cibo acquisiranno una forma adulta più vantaggiosa⁶⁶.

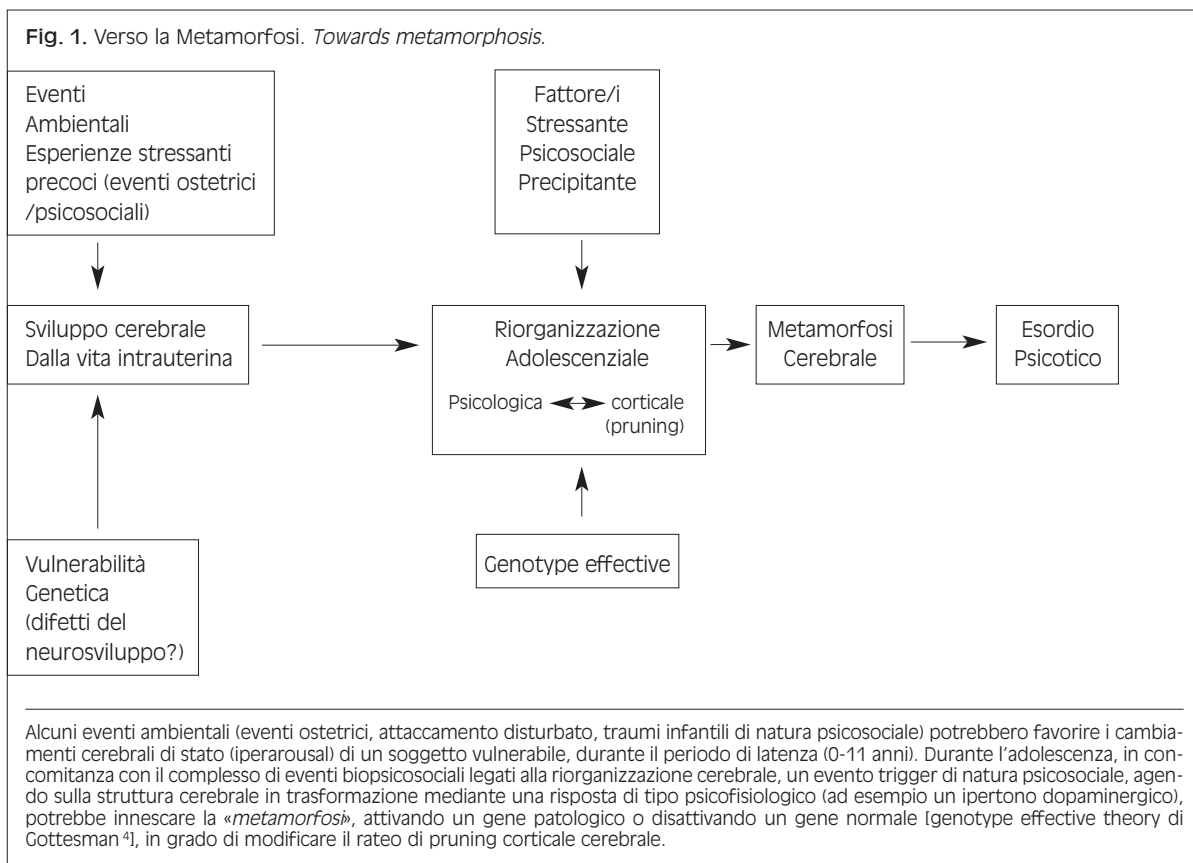
Nella specie umana, condizioni economiche di povertà, o malnutrizione durante lo sviluppo di un bambino sono in grado di annullare l'espressione del genotipo riguardante l'altezza o il QI che, come noto sono caratteri in cui l'ereditarietà gioca un ruolo molto importante^{67 68}.

Il fenomeno della metamorfosi può offrire un modello naturale di quello che potrebbe accadere nella schizofrenia. Nella Figura 1 abbiamo cercato di rappresentare graficamente il modello d'interazione genetico ambientale che viene di seguito descritto.

Durante l'adolescenza, in concomitanza con la riorganizzazione cerebrale, un evento trigger di natura psicosociale, agendo sulla struttura cerebrale in trasformazione mediante una risposta di tipo psicofisiologico (ad esempio un iperarousal/un ipertono dopaminergico prolungato), potrebbe innescare la metamorfosi, atti-

Tab. II. Alcune delle caratteristiche fondamentali dei sistemi complessi. *Some basic characteristics of complex systems.*

- Autorganizzazione
- Presenza di più elementi costitutivi la cui interazione genera una struttura o un comportamento che non si spiegano solo in base alle singole componenti
- Esistenza di una rete di relazioni (network) tra tutti i vari elementi costitutivi del sistema
- Variabilità (il comportamento del sistema può essere modificato da qualsiasi variazione di una qualsiasi delle sue molte variabili)
- Imprevedibilità (cioè non si può stabilire a priori quale sarà il comportamento del sistema al variare di una delle sue variabili)
- Non-linearità (l'effetto non è necessariamente proporzionale alla causa)
- Irreversibilità (cioè ogni volta che il sistema cambia configurazione al cambiare del livello energetico, qualora il livello energetico torni a quello di partenza non si potrà far tornare il sistema alla configurazione di partenza, avendosi più configurazioni possibili per ogni livello di energia)
- Comportamento caotico (apparentemente casuale ma in realtà deterministico, cioè non casuale: esso è descritto dalle caratteristiche appena esposte e ha la peculiarità, se osservato sufficientemente a lungo, di presentare delle isole di ordine cui spontaneamente tende e che si ripresentano nel tempo)⁶¹⁻⁶⁵



vando un gene patologico o disattivando un gene normale in grado di modificare il rateo di *pruning* corticale cerebrale. L'adolescenza è il periodo della vita in cui questi eventi potrebbero accadere, e cioè quando il cervello, in preda alla tempesta ormonale, subisce ulteriori profonde trasformazioni^{69 70}.

Il modello chiamato «genotype effective» di Gottesman⁴ e l'ipotesi di Feinberg del «cortical pruning»^{71 72} potrebbero spiegare quello che accade nella schizofrenia.

Il genoma umano contiene circa 2-4 milioni di geni, ma soltanto il 3-6% di questi è attivato in un certo tempo X. Molti geni sono espressi solo nel cervello e nel sistema nervoso centrale sono attivi circa il 20% dei geni possibili. Durante lo sviluppo molti geni sono disattivati secondo l'impronta genetica posseduta dall'individuo. I geni in azione nello stesso momento sono solo una piccola parte di quelli totali. Per fare un esempio si pensi all'emoglobina. Durante le fasi precoci dello sviluppo, è sintetizzata emoglobina embrionale. In seguito, è prodotta l'emoglobina fetale; dopo la nascita, la produzione di emoglobina fetale si ferma e comincia ad essere sintetizzata la forma «matura» dell'emoglobina. Nei girini, ad esempio, i geni per la coda diventano quiescenti durante le fasi di trasformazione del girino in rana e ancora, nei bru-

chi, i geni per le code sono dormienti fino al momento in cui si attivano, durante la trasformazione da crisalide in farfalla. Un fenomeno analogo potrebbe accadere anche per la schizofrenia, laddove in un certo momento dell'evoluzione cerebrale, appunto durante l'adolescenza, i cambiamenti biologici che avvengono in un cervello sul quale l'ambiente ha lasciato la sua impronta, innescati da un evento trigger ambientale, potrebbero favorire il passaggio dalla diatesi alla malattia, attivando un gene anomalo o disattivando un gene normale che provoca un eccesso di potatura dei rami neuronali.

Il periodo antecedente all'adolescenza (dalla vita intrauterina in poi), verrebbe a configurarsi come il periodo finestra o di latenza, durante il quale, fattori genetici (deficit del neurosviluppo) e ambientali (attaccamento disturbato, traumi infantili di natura psicosociale, deprivazioni socio ambientali), agiscono sul cervello in sviluppo, modulando l'apprendimento, le capacità di coping, e il livello di flessibilità/generatività cognitiva (pensiero astratto, capacità di «shifting», Q.I. intelligenza emotiva etc.) dell'individuo. Successivamente, durante l'adolescenza, un evento *trigger* psicosociale di tipo stressante di natura psicosociale (ad esempio la non accettazione nel gruppo dei pari o una precoce delusione affettiva), potrebbe

innescare gli eventi biologici, catastrofici, che danno luogo alla cascata delle trasformazioni bio-psicologiche che portano alla malattia.

Il riferimento all'adolescenza, periodo della vita in cui avviene il «*cortical pruning*», non è casuale. L'adolescenza rappresenta un periodo della vita del tutto particolare. Da un punto di vista squisitamente biologico, è questo il periodo della vita in cui, a partire dalla crisi puberale, il cervello riduce drasticamente le sue connessioni sinaptiche e la densità dei recettori. Questa fase della vita si protrae fino a circa venti anni, e rappresenta, come dice Pancheri, «il periodo di massimo caos dinamico all'interno delle strutture cerebrali in trasformazione»⁷³. Altresì, da un punto di vista psicologico, l'adolescenza è il periodo in cui, con l'affiorare del pensiero astratto logico-formale e della coscienza riflessiva, diventa più probabile l'emergenza di vissuti emotivi discrepanti, e la nascita della consapevolezza può innescare perturbazioni anche drammatiche del senso di sé e del proprio futuro⁷⁴, esperienze che, come abbiamo già visto, non possono non riflettersi sulla struttura cerebrale, in un processo di retroazione reciproca⁴⁹⁻⁵⁵.

Probabilmente, non è un caso che il picco d'incidenza principale della schizofrenia si colloca proprio in questo periodo della vita.

Prospettive future

Se è vero che l'adolescenza è il periodo più critico della vita di un individuo a proposito della possibile comparsa di malattie mentali, e quindi anche della schizofrenia, dovrebbe essere possibile eseguire studi mirati su quello che accade agli individui a rischio in questa fase della vita. Purtroppo gli studi epidemiologici sugli adolescenti sono pochi e di difficile progettazione, e ancor meno viene fatto in termini di prevenzione per ridurre il rischio di morbilità per questa fascia di popolazione⁷⁵.

Fortunatamente, il miglioramento generale delle condizioni di vita ha contribuito a far sì che l'incidenza della schizofrenia si sia ridotta a partire dalla fine della seconda guerra mondiale. Diversi studi condotti in Inghilterra, Nuova Zelanda e Scandinavia rivelano una riduzione dell'incidenza di circa il 40-60% nel periodo che va dagli ultimi anni '60 alla fine degli anni '80⁷⁶. Sembra che tale riduzione sia da mettere in correlazione con il miglioramento delle cure ostetriche nel dopoguerra⁷⁷. Sicuramente, la riduzione nell'incidenza della schizofrenia in Inghilterra e Galles è parallela ad una riduzione del tasso di mortalità infantile con un ritardo di 20 anni, come ci si aspetterebbe per una malattia che esordisce, appunto, intorno ai 20 anni⁷⁸. L'incidenza della malattia tende ad essere più bassa nelle zo-

ne più ricche, mentre i distretti inglesi con i tassi più elevati sono quelli con i maggiori tassi di povertà e di immigrati^{79 80}. Ecco quindi che, agendo su fattori macrosociali, come il livello di benessere economico della popolazione, è possibile ridurre il rischio legato ai fattori ambientali, gli unici su cui, ad oggi, possiamo intervenire. La possibilità di prevedere la schizofrenia deve tener conto soprattutto di quello che è possibile modificare nell'ambiente, partendo dalle conoscenze attuali che già consentono di attuare interventi specifici. Tra questi dovrebbero trovare un posto i seguenti:

- forti investimenti sulla salute mentale in età evolutiva, per l'implementazione dei servizi territoriali, ad oggi arretrati e con carenza di personale;
- creazione di servizi specifici per gli adolescenti;
- eliminazione delle sacche di povertà e miseria mediante una politica di welfare adeguata;
- maggiore accuratezza nel selezionare i genitori adottivi e riduzione dei tempi di attesa per le adozioni e gli affidamenti;
- miglioramento delle condizioni ostetriche e programmi per la riduzione dei parti cesarei;
- programmi psicoeducativi mirati su genitori e insegnanti;
- programmi specifici per il sostegno socio-economico alle famiglie a rischio psicopatologico;
- creazione di un registro nazionale dei casi;
- miglioramento della cultura preventiva negli operatori della salute mentale.

In conclusione, riteniamo che la possibilità di prevedere la schizofrenia potrà realizzarsi soltanto cambiando il paradigma culturale dominante, che attribuisce ai geni tutto il potere sul destino degli individui a rischio. Non accetteremo mai l'idea deterministica della schizofrenia come malattia del destino, poiché, come abbiamo cercato di evidenziare, l'ambiente ha un'enorme importanza per lo sviluppo di questa malattia. Una delle possibilità di agire sull'ambiente consiste nell'aiutare gli adolescenti a rischio. La poesia di Tammy Walton: «*Teen Years*»⁸¹, trovata girovagando su internet, è una testimonianza delle trasformazioni, a volte drammatiche che avvengono durante l'adolescenza, il periodo più critico della vita di un uomo.

*Everyone tells you,
they're the best years of your life.
The thing they don't tell you,
is they are all full of strife.*

*From a child to a teen,
in less than a year.
It's a lot to deal with,
you have to grow up fast.*

As a child you're free,

as a teen you feel locked up.
A child has no worries,

A teen has a lot.

You learn the meaning of love,
you discover broken hearts.

The worries of being accepted,
are the hardest part of all.

What's the «best»
about these years.
When as a teen,
you live in fear.

Bibliografia

- 1 Franz Kafka. *La Metamorfosi*. Milano: Feltrinelli Editore 1992.
- 2 Kendler KS, Diehl S. *The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective*. In: Shore D, ed. *Schizophrenia 1993*. Schizophr Bull 1993;19:87-111.
- 3 Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, et al. *Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:35-41.
- 4 Gottesman II. *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge, England: Cambridge University Press 1982.
- 5 Parnas J. *From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia*. Acta Psychiatrica Scand 1999;395(Suppl):20-9.
- 6 Popper K. *The poverty of historicism*. London: Routledge & Kegan Paul 1961.
- 7 Bleuler E. *Dementia praecox o il gruppo delle schizofrenie*. Roma: Nuova Italia Scientifica 1985.
- 8 Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia* Edinburgh: Livingstone 1919.
- 9 Bleuler M. *The schizophrenics disorders: long-term patient and family studies*. New Haven: Yale University Press 1978.
- 10 Mednick SA, Schulsinger F. *A longitudinal study of children with a high risk for schizophrenia. A preliminary report*. In: Vandenberg S, ed. *Methods and goals in human behavior genetics*. New York: Academic Press 1965.
- 11 Hanson DR, Gottesman II, Heston LL. *Some possible indicators of adult schizophrenia inferred from children of schizophrenics*. Br J Psychiatry 1976;129:142-54.
- 12 Weintraub S. *Risk factors in schizophrenia: The Stony Brook High Risk Project*. Schizophr Bull 1987;13:439-50.
- 13 Walker E, Hoppes E, Mednick SA, Emory E, Schulsinger F. *Environmental factors related to schizophrenia in physiologically labile high risk males*. J Abnorm Psychol 1981;90:313-20.
- 14 Olin SC, Mednick SA. *Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly*. Schizophr Bull 1996;22:223-40.
- 15 Neuchterlein K. *Childhood precursors of adult schizophrenia*. J Child Psychol Psychiatry 1986;27:267-83.
- 16 Hanson DR, Gottesman II, Heston LL. *Long range schizophrenia forecasting: many a slip twixt cup and lip*. In: Rolf J, Masten AS, Cicchetti D, Nuechterlein KH, Weintraub S, eds. *In Risk and Protective factors in the development of psychopathology*. New York: Cambridge University Press 1990.
- 17 Neuchterlein K., Phipps-Yonas S, Driscoll R, Garmezy N. *Vulnerability factors in children at risk: anomalies in attentional functioning and social behaviour*. In: Rolf J, Masten AS, Cicchetti D, Nuechterlein KH, Weintraub S. eds. *Risk and Protective factors in the development of psychopathology*. New York: Cambridge University Press 1990.
- 18 Mednick SA, Higgins S. *Current research in schizophrenia*. Ann Arbor, MI: Edward Brothers 1960.
- 19 Mednick SA, Schulsinger F. *Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers*. J Psychiatr Res 1968;6:267-91.
- 20 Cannon TD, Mednick SA, Parnas J. *Two pathways to schizophrenia in children at risk*. In: Robins L, Rutter M, eds. *Straight and devious pathways from childhood to adulthood*. New York: Cambridge University Press 1990.
- 21 Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA. *The New York High Risk Project: a follow-up report*. Schizophr Bull 13:451-63.
- 22 Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA, Bassett AS, Moldin SO, Adamo UH, Roberts SA. *High risk children in adolescence and young adulthood: Course of global adjustment*. In: Robins L, Rutter M, eds. *Straight and devious pathways from childhood to adulthood*. New York: Cambridge University Press 1990.
- 23 Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, Roberts SA, Bassett AS, Squires-Wheeler et al. *The New York High-Risk Project. Prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1096-102.
- 24 Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt BA, et al. *Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia related psychoses: The New York High-Risk Project*. Am J Psychiatry 2000;157:1416-22.
- 25 Ott SL, Spinelli S, Rock D, Roberts S, Amminger GP, Erlenmeyer-Kimling L. *The New York High-Risk Project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia*. Schizophr Res 1998;31:1-11.
- 26 Ott SL, Roberts S, Rock D, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. *Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia*. Schizophr Res 2002;58:231-9.
- 27 Tienari P, Lahti I, Sorri A, Naarala M, Moring J, Wahlberg KE, et al. *The Finnish adoptive family study of schizophrenia*. J Psychiatr Res 1987;21:437-45.
- 28 Tienari P, Sorri A, Lahti I, Naarala M, Pohjola J, Moring J. *Interaction of genetic and psychosocial factors in schizophrenia*. Acta Psychiatrica Scand 1985;71:227-37.
- 29 Tienari P, Lahti I, Sorri A, Naarala M, Moring J, Kaleva M, et al. *Adopted-away offspring of schizophrenics and controls: The Finnish adoptive family study of schizophrenia*. In: Robins L, Rutter M, eds. *Straight and devious pathways from childhood to adulthood*. New York: Cambridge University Press 1990.

- 30 Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykalainen L, Lahti I, et al. *Gene-environment in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Study of Schizophrenia*. Am J Psychiatry 1997;154:355-62.
- 31 Wahlberg KE. *Thought disorder index of Finnish adoptees and communication deviance of their adoptive parents*. Psychological Med 2000;30:127-3.
- 32 Kendler KS, Eaves LJ. *Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness*. Am J Psychiatry 1986;143:279-89.
- 33 Isohanni M, Jones P, Kempaine L, Croudace T, Isohanni I, Veijola J, et al. *Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 Birth Cohort – a descriptive lifespan model*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250:911-9.
- 34 Makikyro T, Isohanni M, Moring J, Oja H, Hakko H, Jones P, et al. *Is child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class?* Schizophr Res 1997;23:245-52.
- 35 Isohanni I, Jarvelin MR, Jones P, Jokelainen J, Isohanni MP. *Can excellent school performance be a precursor of schizophrenia? A 28-year follow-up in the Northern Finland 1966 birth cohort*. Acta Psychiatrica Scand 1999;100:17-26.
- 36 Tienari PJ, Wynne LC, Laksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. *Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Study of Schizophrenia*. Am J Psychiatry 2003;160:1587-94.
- 37 Tienari P, Wynne LC, Sorri A. *Genotype-environment interaction in schizophrenia spectrum disorder: long-term follow-up study of Finnish adoptees*. Br J Psychiatry 2004;184:216-22.
- 38 Hodges A, Byrne M, Grant E, Johnstone E. *People at risk of schizophrenia. Sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh High-Risk Study*. Br J Psychiatry 1999;174:547-53.
- 39 Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Abukmeil SS, et al. *Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study*. Psychol Med 2000;30:1111-21.
- 40 Johnstone EC, Lawrie SM, Cosway R. *What does the Edinburgh high risk study tell us about schizophrenia?* Am J Med Genetics 2000;114:906-12.
- 41 Müller P, Byrne M, Hodges A, Lawrie SM, Johnstone EC. *Childhood behaviour, psychotic symptoms and psychosis onset in young people at high risk of schizophrenia: early findings from the Edinburgh High-Risk Study*. Psychol Med 2002;32:173-9.
- 42 Garmez N. *Vulnerability research and issue of primary prevention*. Am J Orthopsychiatry 1971;41:101-16.
- 43 Piaget J. *Lo sviluppo mentale del bambino*. Torino: Einaudi 1967.
- 44 Rutter M. *Parent-child separation: psychological effects on the children*. J Child Psychol Psychiatry 1971;12:233-60.
- 45 Rutter M, Maughan B. *Psychosocial adversities in childhood and adult psychopathology*. J Personality Disord 1997;11:4-18.
- 46 Rutter ML. *Psychosocial adversity and child psychopathology*. Br J Psychiatry 1999;174:480-93.
- 47 Onstad S, Skre L, Torgersen S, Kringlen E. *Parental representation in twins discordant for schizophrenia*. Psychological Med 1993;23:335-40.
- 48 Dell'Erba G, Venturi P, Tallarico V. *Esperienze stressanti infantili in pazienti con schizofrenia familiare e sporadica*. Ital J Psychopathol 2003;9:32-9.
- 49 Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. *Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion*. Science 2003;302:290-2.
- 50 Schwarz ED, Perry BD. *The post-traumatic response in children and adolescents*. Psychiatric Clin North Am 1994;17:311-26.
- 51 Ito Y, Teicher MH, Glod CA, Ackerman E. *Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study*. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 1998;10:298-307.
- 52 Brunner R, Parzer P, Schulz V, Resch F. *Dissociative symptomatology and traumatogenic factors in adolescent psychiatric patients*. J Nerv Mental Dis 2000;188:71-7.
- 53 Andersen SL, Lyss PJ, Dumont NL, Teicher MH. *Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures*. Ann N.Y. Acad Sci 1999;877:756-9.
- 54 Rice D, Barone S Jr. *Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from human and animal models*. Environmental Health Perspectives 2000;108(Suppl):511-33.
- 55 Teicher MH, Glod CA, Surrey J, Swett C Jr. *Early childhood abuse and limbic system ratings in adult psychiatric outpatients*. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 1993;5:301-6.
- 56 Meehl PE, Rosen A. *Antecedent probability and the efficiency of psychometric signs, patterns or cutting scores*. Psychol Bull 1955;52:194-216.
- 57 McGorry PD, McFarlane C, Patton GC. *The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey*. Acta Psychiatr Scand 1995;90:375-8.
- 58 American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV)*. Milano: Masson 1996.
- 59 McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos V. *EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management*. Schizophr Bull 1996;22:305-26.
- 60 Yung AR, McGorry PD. *Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders*. Aust N Z J Psychiatry 1997;31:799-805.
- 61 Glass L, Mackey MC. *From clocks to chaos*. Princeton, NJ: Princeton University Press 1988.
- 62 Casdagli M, Eubanks S. *Nonlinear modeling and forecasting*. Reading, Mass: Addison-Wesley publishing Co. 1992.
- 63 Gottschalk A, Bauer MS, Whybrow C. *Evidence of chaotic mood variation in bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:947-59.
- 64 Bellavite P, Andrighetto G, Zatti M. *Omeostasi, complessità e Caos*. Milano: Franco Angeli 1995.
- 65 Guidano V. *La complessità del Sé*. Torino: Bollati Boringhieri 1988.
- 66 Brouwers EVM, Ebert R, Beetsma J. *Behavioural and physiological aspects of nurse bees in relation to the composition of larval food during caste differentiation in the honey-bee*. J Apicultural Res 1987;26:11-23.
- 67 Eisenberg L. *Are genes destiny? Have adenine, cytosine, guanine and thymine replaced Lachesis, Clotho and Atro-*

- pos as the weavers of our fate?* World Psychiatry 2005;4:3-8.
- ⁶⁸ Turkheimer E, Haley A, Waldron M. *Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children.* Psychol Sci 2003;14:623-8.
- ⁶⁹ Kaiser J, Gruzelier JH. *Timing of puberty and EEG coherence during photic stimulation.* Int J Psychophysiol 1996;21:135-49.
- ⁷⁰ Hemmingsen R, Madsen A, Glenthoj B, Rubin P. *Cortical brain dysfunction in early schizophrenia: secondary pathogenic hierarchy of neuroplasticity, psychopathology and social impairment.* Acta Psychiatr Scand 1999;395(Suppl):80-8.
- ⁷¹ Feinberg I. *Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?* J Psychiatr Res 1982-83;17:319-34.
- ⁷² Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. *Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited.* J Psychiatr Res 1994;28:239-65.
- ⁷³ Pancheri P, Romiti R. *Uno su cento. Storia infinita di una strana malattia.* Ospedaletto, Pisa: Pacini Editore 2001.
- ⁷⁴ Guidano V. *La costruzione del Sé.* Torino: Bollati Boringhieri 1992.
- ⁷⁵ Piccione R, Grispini A. *Prevenzione e Salute Mentale.* Roma: Carocci Editore 1998.
- ⁷⁶ Warner R, de Girolamo G. *Epidemiology of mental health problems and psychosocial problems: Schizophrenia.* Geneva: World Health Organization 1995.
- ⁷⁷ Warner R. *La prevenzione della schizofrenia: quali interventi sono sicuri ed efficaci?* Rivista Sperimentale di Freniatria 2000;124:209-17.
- ⁷⁸ Gupta S, Murray RM. *The changing incidence of schizophrenia: fact or artifact?* Directions in Psychiatry 1991;11:1-8.
- ⁷⁹ Eagles JM. *The relationship between schizophrenia and immigration: are there alternative to psychosocial models?* Br J Psychiatry 1991;159:783-9.
- ⁸⁰ Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwiecinski R. *Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study.* Br J Psychiatry 2001;179:346-50.
- ⁸¹ Walton T. «Teen years». Internet: www.netpoets.com