

## EDITORIALE

## EDITORIAL

P. PANCHERI

III Clinica Psichiatrica, Università di Roma "La Sapienza"

La ricerca delle alterazioni morfologiche e funzionali del cervello correlate ai disturbi psichiatrici è uno dei temi centrali della psichiatria. Evidentemente queste alterazioni non possono, da sole, spiegare la complessità della psicopatologia ma sono il presupposto essenziale per interpretare correttamente la sequenza eziopatogenesi, sintomatologia, diagnosi, prognosi e terapia che è alla base della medicina contemporanea.

In questa prospettiva, la schizofrenia è il modello di riferimento più completo e più attuale. I dati relativi alla patofisiologia del disturbo schizofrenico hanno oggi raggiunto il livello critico per farlo considerare non più un semplice disturbo sindromico ma una vera malattia.

Bleuler nella sua "teoria dei sintomi" aveva ipotizzato che esistesse un "sintomo primario" rappresentato da una perdita delle associazioni da cui dipendevano tutti gli altri sintomi della malattia. Aveva anche ipotizzato che questo sintomo primario dipendesse da una alterazione organica del cervello che ricerche successive avrebbero potuto chiarire meglio.

Ma la base organica della schizofrenia era rimasta oscura fino agli anni '50, quando la scoperta dei primi farmaci antipsicotici aveva suggerito la possibilità di una alterazione biochimica rappresentata da una iperattività dopaminergica di alcune strutture limbiche. Restavano tuttavia completamente oscure le cause di questo scompenso biochimico relativamente specifico. La schizofrenia restava un disturbo sindromico, come tutti gli altri disturbi psichiatrici. Con gli anni '80 cambia completamente lo scenario con lo sviluppo progressivo delle tecniche di esplorazione morfologica (TAC prima, RMN poi) e funzionale (fRMN, PET) del cervello. Gli strumenti di indagine *in vivo* raggiungono il livello molecolare (RMP). Le alterazioni morfologiche, funzionali e molecolari vengono correlate con i deficit neurocognitivi con studi sia trasversali che longitudinali. Si dimostra che queste alterazioni precedono l'inizio convenzionale della malattia ("primi episodi") e che in alcuni casi hanno un andamento evolutivo.

Oggi i dati disponibili ci mostrano con certezza che la schizofrenia è una malattia del cervello che ha le sue origini in una alterazione del neurosviluppo al 2° trimestre di gravidanza, probabilmente su basi genetiche, ma che si manifesta nel periodo post-adolescenziale con deficit cognitivi prima e con sintomi

psicotici poi. Ciò è dimostrato dagli studi istopatologici più recenti sulle alterazioni della migrazione neuronale in gravidanza.

Gli studi morfologici *in vivo* hanno dimostrato alterazioni volumetriche in gran parte delle regioni cerebrali esplorate confermando l'ipotesi di Meehl che, fin dal 1984, riteneva che la schizofrenia fosse una "malattia neurologica di origine genetica" dove tutte le cellule del SN erano in qualche misura alterate. Gli studi sui "segni neurologici lievi" avevano dato un contributo a questo modello.

Gli studi morfologici specifici hanno tuttavia dimostrato come alcune aree cerebrali siano più selettivamente interessate. Tra queste, la più importante e più esplorata è stata la corteccia frontale dorsolaterale (DLPFC).

Gli studi metabolici *in vivo* hanno mostrato un deficit relativamente selettivo a livello della DLPFC, correlato alle alterazioni di alcune funzioni neurocognitive, in particolare della memoria di lavoro. Inoltre è stata dimostrata una riduzione relativamente selettiva di N-acetil-aspartato nella corteccia frontale, espressione indiretta di un danno neuronale regionale. Queste alterazioni corticofrontali hanno corretto la precedente ipotesi "iperdopaminergica" della schizofrenia formulando l'ipotesi "ipodopaminergica" (frontale) - "iperdopaminergica" (limbica) della malattia.

Gli ultimi studi hanno aperto un panorama patofisiologico più complesso. Il perfezionamento degli strumenti di indagine *in vivo* ha permesso infatti lo studio dettagliato di strutture sottocorticali funzionalmente connesse alla DLPFC. Tra queste, la principale è il talamo.

In alcuni studi, ma non in tutti, il talamo ha mostrato una riduzione volumetrica significativa. Gli studi metabolici hanno invece messo in evidenza una ipoattività particolarmente significativa nel nucleo ventromediale che ha le principali connessioni con la corteccia frontale. È stato anche dimostrato come esista una correlazione tra deficit metabolico talamico e corticofrontale. Infine, anche nel talamo è stata riscontrata la riduzione di N-acetil-aspartato presente nella corteccia frontale.

Questi dati hanno portato all'attuale modello patofisiologico della schizofrenia basato sulla disconnessione funzionale tra strutture cerebrali causata da alterazioni strutturali.

Il termine “dismetria cognitiva” proposto da Andreasen si basa sui dati relativi alla perdita di sincronia funzionale tra talamo e corteccia frontale ma può essere esteso anche ad altre strutture cerebrali. In questo modello la perdita delle connessioni anatomico-funzionali è alla base delle alterazioni “cognitive” della schizofrenia da cui dipendono tutti i sintomi considerati come “caratteristici” della malattia. Le dimostrate alterazioni organiche inducono le alterazioni metaboliche e neurofisiologiche che causano il deficit cognitivo.

La disconnessione funzionale assume così il significato del “sintomo primario” postulato da Bleuler nella sua Teoria dei Sintomi. L’ipotesi bleuleriana, formulata quasi un secolo fa sulla base di un’intuizione clinica assume così una nuova importanza e un nuovo significato alla luce dei dati attuali di patofisiologia cerebrale della schizofrenia.

Il modello della dismetria cognitiva è attualmente quello più esplicativo del complesso quadro clinico della schizofrenia e ha tre importanti implicazioni.

*Anzitutto* conferma il concetto unitario della malattia, come descritto per la prima volta da Kraepelin, sottolineato da Bleuler e mai smentito clinicamente.

*In secondo luogo* dà un particolare rilievo al fatto che i disturbi psichiatrici sono una particolare associazione di alterazioni cerebrali di “*hardware*” e di “*software*”.

*Infine* può spiegare il successo solo parziale della far-

macoterapia della schizofrenia. Tutti i farmaci antipsicotici attuali agiscono essenzialmente attraverso il blocco dei recettori D2, sia pur con diversa potenza relativa. Ne consegue la loro buona efficacia sui sintomi “produttivi” (deliri, allucinazioni, disorganizzazione positiva) e la loro ridotta azione sul nucleo centrale della malattia (impoverimento cognitivo, deprogrammazione). Mancano ancora infatti farmaci con un’azione specifica e diretta sul sintomo primario della malattia rappresentato dalla dismetria cognitiva. Allo stato attuale si può ipotizzare che solo farmaci con un’azione specifica sui meccanismi della trascrizione genica, soprattutto se usati in fase “pre-sindromica”, possono correggere o compensare le alterazioni strutturali o funzionali che sono alla base del “sintomo primario”.

I dati oggi disponibili sulla patofisiologia della schizofrenia indicano comunque la via futura per migliorare la conoscenza su tutti i disturbi psichiatrici. Il futuro di una nuova nosografia psichiatrica, con le sue implicazioni diagnostiche e terapeutiche è legato alla identificazione di alterazioni strutturali, funzionali e molecolari specifiche per ogni entità clinica, sia essa identificata su base sindromica o su base dimensionale.

Ciò non toglie evidentemente il significato ai determinanti di carattere intrapsichico, interattivo o psicosociale ma ne permette un migliore inquadramento nell’ambito del dato obiettivo della patofisiologia cerebrale.