

Dal concetto di antipsicotico a quello di “normostabilizzatore multidimensionale”: il percorso clinico-terapeutico della schizofrenia

From the concept of “antipsychotic” to that of “multidimensional normostabilizer”: the clinical-therapeutic itinerary of schizophrenia

A.C. Altamura

Clinica Psichiatrica,
Università di Milano,
Dipartimento Salute Mentale,
IRCCS Cà Granda Ospedale
Maggiore Policlinico,
Milano

Key words

Schizophrenia • Neurobiological theories • Dopamine receptors • Glutamatergic system • Atypical antipsychotics • Schizophrenia • Phase-related symptomatology

Summary

This paper reviews the roots of the clinical categorical concept of Schizophrenia and its biopathogenetic model (“dopaminergic model”) based on dopaminergic dysfunctioning in CNS as conceived in the 60’s and 70’s. These clinical/biopathogenetic concepts have been challenged by the new dimensional approach and by a more complex neurochemical model for Schizophrenia, arising mainly from the use of novel compounds which act on different neurotransmitters in the CNS.

Moreover, new compounds used in the treatment of schizophrenia are effective not exclusively on the psychotic dimension but also on other, as negative, depressive and cognitive ones.

Therefore, the term “antipsychotic”, which

named a class of drugs acting mainly on acute psychotic symptoms, seems obsolete, and Schizophrenia is not anymore conceivable as an acute disorder, but as a chronic multidimensional dysfunctioning.

Consequently, novel compounds acting on different dimensions can better stabilize patients, avoiding the shifts from positive to negative symptoms, due to the D2 antagonism.

Thus, a new denomination is needed considering all these peculiarity of new compounds compared to neuroleptics in order to stabilize not just psychotic symptoms in the acute phase, but also affective, negative and anergic symptoms (which are integral part of the disorder) even in the medium-long term: more appropriately they should be considered as “multidimensional normostabilizers”, instead of antipsychotics.

Introduzione

Il termine antipsicotico, così come è stato concepito negli anni '50, agli esordi dell'era psicofarmacologica, appare attualmente superato per indicare i nuovi composti che agiscono nel disturbo schizofrenico. Esso è, infatti, associato, da un canto, ad una visione clinica non più aggiornata così come ad un modello neurochimico della stessa obsoleto e risalente agli anni '60/'70, nonché ad una strategia terapeutica “semplicitistica”, focalizzata essenzialmente sull'acuzie clinica.

Negli anni '60 i sintomi psicotici erano, infatti considerati i *core symptoms* o “sintomi nucleari” della schizofrenia e la disfunzione dopaminergica appariva il fondamentale “difetto” neurochimico (“modello dopaminergico”) ¹, privilegiando la lisi dell'episodio acuto rispetto alla terapia sul lungo periodo ed alla prevenzione.

Pertanto, è necessario oggi riconsiderare l'utilizzo degli antipsicotici nella schizofrenia alla luce di una serie di evidenze cliniche, psicobiologiche e farmacoterapeutiche che non esistevano ai tempi in cui Delay e Deniker ² definirono il primo composto “antipsicotico” attivo sui sintomi schizofrenici acuti. In questo articolo, verranno considerati alcuni con-

Corrispondenza:

Alfredo Carlo Altamura, Dipartimento Salute Mentale, IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia • Tel. 02 55035982 • E-mail: carlo.altamura@unimi.it

cetti che appaiono qualificanti ed imprescindibili per una ridefinizione terminologica e concettuale in funzione dell'utilizzo e dello spettro di azione clinica dei composti utilizzati attualmente nella terapia della schizofrenia.

In particolare si prenderanno in considerazione:

- l'evoluzione delle teorie biopatogenetiche (in particolare neurochimiche);
- le dimensioni psicopatologiche;
- il concetto di "atipicità";
- antipsicotici di terza generazione ed i nuovi modelli di gestione terapeutica (stabilizzazione e mantenimento).

L'evoluzione delle teorie biopatogenetiche

L'attuale concezione del disturbo schizofrenico differisce enormemente da quella sviluppata più di 50 anni fa e, parallelamente, il trattamento farmacologico è stato al centro di una evoluzione teorico-pratica spesso scarsamente colta e grossolanamente applicata nella quotidianità clinica.

È indispensabile a questo proposito considerare lo sviluppo del concetto clinico di schizofrenia e successivamente le linee di trattamento farmacologico che hanno seguito e sono state influenzate in doppio senso dalle diverse teorie nosografiche e biopatogenetiche³.

L'idea iniziale kraepeliniana, sviluppata alla Scuola di Monaco all'inizio del XX secolo, definiva la malattia come *Dementia Praecox*, grave patologia psicotica ad insorgenza giovanile in grado di portare il paziente verso un importante deterioramento mentale, non dissimile da una demenza.

La pubblicazione del trattato di Bleuler *Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias* (1911)⁴ segnò l'inizio della categorizzazione odierna, enfatizzando nella schizofrenia non tanto il decorso longitudinale della malattia, così come aveva fatto Kraepelin (definendola una patologia invariabilmente dementigena), ma concentrandosi anche sull'analisi trasversale della patologia e dei suoi sintomi, utile a definire più precisamente un quadro sindromico tipico, negandone, d'altra parte, l'inevitabile esito in demenza.

Da una visione puramente clinico-descrittiva, senza implicazioni patogenetiche che non fossero di tipo degenerativo-aspecifico (Kraepelin) o biopsicologico (Bleuler) o francamente psicologiche/psi-

cosociali⁵⁻⁷, si è giunti, in seguito all'avvento dei neurolettici, ad un modello biopatogenetico che spiegava soprattutto i sintomi produttivi, così come concepiti da Schneider⁸, considerandoli come sintomi nucleari della patologia schizofrenica, determinati dal disfunzionamento delle vie dopaminergiche¹.

Risale, infatti, al 1963 la prima fondamentale teoria biopatogenetica che tentava di spiegare il nesso che sfuggiva tra effetto antipsicotico dei neurolettici e difetto biochimico cerebrale. Arvid Carlsson intuì per primo il ruolo della dopamina (allora si riteneva fosse solo un precursore della noradrenalina senza un ruolo neurotrasmettitoriale specifico), attraverso l'associazione tra l'efficacia riscontrata nel trattamento dei sintomi acuti di pazienti schizofrenici ed antagonismo dei recettori dopaminergici post-sinaptici¹.

A rafforzare la consistenza della teoria dopaminergica della schizofrenia fu, nel 1972, il gruppo di Solomon Snyder che verificò come la sintomatologia psicotica potesse essere aggravata (o provocata) dall'utilizzo di amfetamine, potenti stimolanti dei recettori dopaminergici centrali e bloccanti del *reuptake* della dopamina: si dimostrò, inoltre, come specificamente il blocco dei recettori D2 postsinaptici fosse correlato alla "potenza" dei vari neurolettici⁹⁻¹¹.

D'altra parte, oggi si ipotizza che il blocco dei recettori D2/3 striatali renda ragione di quello che può essere considerato uno dei meccanismi psicopatologici fondamentali della schizofrenia, ovvero l'alterazione della *saliency*, intendendo con questo termine il processo di attribuzione di significati e rilevanza all'interno di un contesto di stimoli che l'encefalo opera, per poter gestire efficacemente il rapporto con il mondo esterno e interno, selezionando cioè gli stimoli rilevanti dal "rumore". Gli antipsicotici potrebbero quindi indurre un miglioramento sintomatologico attraverso il blocco di tali recettori, modificando la "saliency"¹². Riassumendo, disregolazione dopaminergica e alterata attribuzione di significati e rilevanza (*saliency*), uniti a schemi cognitivi che tentano di organizzare e trovare un senso a tali input porterebbero alla comparsa di sintomatologia psicotica¹³.

Inoltre, fino ad anni recenti, le strategie di trattamento con gli antipsicotici della schizofrenia come definita dal DSM-III e -IV si erano concentrate soprattutto sulla lisi della sintomatologia acuta piuttosto che su di un intervento a lungo termine,

sottovalutando il ruolo della stabilizzazione clinica e delle fasi intercritiche di mantenimento, in grado di influire sulla prognosi¹⁴. Solo in anni recenti, con la pubblicazione delle linee guida APA, è stato stigmatizzato il ruolo essenziale del trattamento di stabilizzazione e di mantenimento per impedire le ricadute ed attualmente possiamo supporre come ciò significhi probabilmente agire sui meccanismi neurodegenerativi nel SNC¹⁵, in accordo anche con le recenti linee guida WFSBP e WPA per il trattamento farmacologico dell'acuzie e del lungo termine della schizofrenia^{16,17}.

Inoltre, con la riformulazione della dicotomia tra sintomi positivi vs. sintomi negativi, gli aspetti clinici sono stati sempre più associati a specifiche modificazioni funzionali e strutturali del SNC con evidenti implicazioni sul trattamento. I sintomi positivi rifletterebbero una condizione di iperattività dopaminergica a livello delle strutture sottocorticali (vie dopaminergiche mesolimbiche) e quelli negativi e cognitivi una condizione di ipofunzionamento dopaminergico in regioni corticali associate come la corteccia prefrontale ed entorinale (vie dopaminergiche mesocorticali)¹⁸.

È stata osservata, inoltre, una differente risposta dei sistemi dopaminergici mesolimbici e mesocorticali alla somministrazione dei neurolettici, con uno scarso effetto di tali farmaci sul tono dopaminergico della CPF (corteccia pre frontale) rispetto a quello delle strutture limbiche e striatali¹⁹.

Questo dato potrebbe spiegare la limitata efficacia degli antipsicotici tradizionali sui sintomi negativi e sulle funzioni cognitive (nella misura in cui si ha un miglioramento della funzionalità dopaminergica prefrontale in confronto ad altre aree cerebrali). Per una corretta impostazione terapeutica si vedano le linee guida ECNP per il trattamento dei sintomi negativi, depressivi e cognitivi nella schizofrenia e l'importanza del loro riconoscimento e discriminazione in funzione prognostica e terapeutica²⁰.

Il significato clinico della modulazione, piuttosto che il semplice aumento o decremento funzionale della trasmissione dopaminergica nella CPF, deriverebbe dal fatto che i livelli di dopamina in tale area corticale devono essere mantenuti entro un *range* che consenta di evitare compromissioni delle funzioni cognitive, sintomi depressivi e/o negativi secondari.

Affinché le funzioni cognitive superiori come la pianificazione e l'anticipazione, in parte basa-

te sulla memoria semantica e di lavoro, vengano conservate, la trasmissione dopaminergica a livello della CPF, particolarmente sensibile agli stress ambientali, necessita di essere mantenuta in un preciso ambito di funzionamento²¹.

È importante però tenere presente come negli anni si siano acquisiti sia dati morfofunzionali, sia sul ruolo di mediatori diversi dalla dopamina per meglio spiegare i differenti aspetti psicopatologici (dimensionali) della schizofrenia, non evidentemente riconducibile alla sola disfunzione dopaminergica. Altri neurotrasmettitori, infatti, quali la serotonina (5-HT), il glutammato, la glicina, l'aspartato e l'acido gamma-amminobutirrico (GABA) sono stati implicati nella patogenesi del disturbo. L'ipotesi serotoninergica sostiene che vi sia un'ipoattivazione del sistema serotoninergico a partire dall'evidenza dell'effetto allucinogenico dell'acido lisergico (LSD), antagonista dei recettori serotoninergici²². L'interesse per il ruolo della serotonina nella patogenesi della schizofrenia è stato stimolato dall'introduzione degli antipsicotici atipici, antagonisti dei recettori 5-HT 2A, e dalla efficacia della clozapina nelle forme resistenti²². Studi di biologia molecolare indicano come polimorfismi dei recettori 5-HT 1A, 5-HT 2A e 5-HT 2C siano correlati ai sintomi positivi e cognitivi della schizofrenia²³. La correlazione tra aminoacidi eccitatori (aspartato e glutammato) e schizofrenia è stata dapprima suggerita dagli effetti biochimici e psicologici della fenilciclidina (PCP) che può far insorgere una sindrome che imita i sintomi, non solo positivi, ma anche negativi della schizofrenia²⁴. Studi istologici *post-mortem* sul cervello di pazienti schizofrenici hanno mostrato una riduzione dei livelli dei recettori per questi neurotrasmettitori in particolare a livello dell'ippocampo e della corteccia entorinale, ma un aumento degli stessi nella corteccia frontale. Questi dati sono stati rafforzati dall'evidenza circa la riduzione delle regioni limbiche del livello di mRNA responsabile della codificazione di questi recettori²⁵. Infine ridotti stimoli eccitatori glutamatergici dall'ippocampo e da altre strutture limbiche verso lo striato ventrale sembrano poter essere considerate uno dei fattori chiave nello sviluppo di sintomi della dimensione psicotica e disorganizzata¹⁹. D'altro canto, studi funzionali hanno mostrato come il GABA moduli il rilascio di dopamina a livello corticale: in particolare alti livelli di GABA a livello subcorticale determinerebbero diminuzione del rilascio di do-

pamina a livello frontale e sarebbero quindi implicati nella patogenesi dei sintomi cognitivi della schizofrenia²⁶. Recenti studi hanno indagato la capacità dei modulatori allosterici glicinerici di agire regolando l'attività dei recettori NMDA e glutamatergici, rivelando l'importanza di tali neuromediatori nella patogenesi dei sintomi della dimensione negativa e, indirettamente, anche nella regolazione della funzionalità dopaminergica²⁷⁻²⁸. Si è inoltre posta attenzione sul possibile ruolo dei neuropeptidi (NT, NK1-3) nella patogenesi della schizofrenia, in virtù della loro capacità di regolazione a livello di altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nello sviluppo del disturbo²⁹.

Per quanto riguarda l'aspetto morfologico vi sono delle alterazioni (rilevate con risonanza magnetica a diffusione di tensore) che sono state associate a differenti aspetti psicopatologici: la passività, ad esempio, è stata associata a diffuse anomalie cortico-sottocorticali, aumentata anisotropia a livello del giro cingolato, della corteccia frontale e dei gangli della base e diminuita anisotropia a livello talamico, in rapporto a pazienti senza passività³⁰. I sintomi negativi sono stati associati anche ad alterazioni diffuse (evidenziate alla RMN) a livello orbito frontale prefrontale laterale, temporale bilaterale, così come a livello limbico e sottocorticale³¹.

Ricerche effettuate utilizzando S-MRI (Risonanza Magnetica Strutturale) suggeriscono che la schizofrenia possa essere associata ad una riduzione di materia grigia in un *network* di aree cerebrali, particolarmente quelle frontali, temporali, limbiche, talamiche e striatali³². In giovani pazienti definiti ad alto rischio di malattia o con sintomatologia psicotica sottosoglia, tale riduzione, in alcune di queste aree (cingolato anteriore e posteriore, lobi temporali mediali e laterali e corteccia frontale laterale), risulterebbe essere presente prima dell'esordio psicotico e sembrerebbe peggiorare nel tempo nei pazienti che successivamente svilupperanno una schizofrenia conclamata³³⁻³⁴. Nei primi anni di malattia successivi all'esordio acuto si noterebbero poi ulteriori riduzioni della materia grigia nelle regioni prefrontali laterali e nel cingolato anteriore³⁵⁻³⁸. La riduzione di sostanza grigia evidente nei primi anni di malattia sembra inoltre farmaco-sensibile: la terapia con aloperidolo sembrerebbe portare ad una riduzione significativa della sostanza grigia (valutata alla RMN) a due anni di follow-up, mentre i pazienti in terapia con

olanzapina non mostrerebbero tale riduzione³⁹. Recenti evidenze suggerirebbero, inoltre, una progressione della degenerazione cerebrale, dalle regioni frontali fino alle regioni cerebrali posteriori durante il decorso della malattia, avvalorando l'ipotesi di un processo neurodegenerativo cronico⁴⁰, piuttosto che privilegiare l'idea di un processo degenerativo neuroevolutivo (*neurodevelopmental hypothesis*)⁴¹⁻⁴².

L'introduzione della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ha incrementato negli ultimi anni le conoscenze riguardanti le anomalie funzionali sottostanti la schizofrenia. I sintomi positivi e in particolare le allucinazioni uditive sono state correlate ad un'attivazione delle aree frontali, della corteccia del cingolo anteriore, del lobo temporale superiore e del cervelletto⁴³. Viceversa i sintomi negativi sarebbero il risultato di un'ipoattivazione della corteccia prefrontale dorsomediale come mostrato da un recentissimo studio⁴⁴.

Le dimensioni psicopatologiche

La classificazione della schizofrenia e delle psicosi del DSM-IV trova le proprie radici nelle osservazioni cliniche di Bleuler, Kraepelin e Schneider; le loro teorie derivano direttamente dall'esperienza clinica nei grandi manicomi europei⁴⁵. Una tale fonte ha sicuramente portato alla definizione della schizofrenia e delle psicosi in genere come condizioni discrete, categoriali, nettamente distinte dalla normalità.

L'attuale teoria riguardo lo sviluppo della schizofrenia e delle altre forme psicotiche insiste su un'etiologia multifattoriale nella quale sarebbero coinvolti numerosi geni, nessuno necessario o sufficiente di per se nello sviluppo di una forma franca, che interagendo fra loro e con i fattori ambientali o epigenetici porterebbero a quadri clinici differenti, all'interno di un *continuum* fra la normalità e la patologia⁴⁶. L'analisi quantitativa è, invece, eminentemente dimensionale mentre quella qualitativa appartiene alla sfera categoriale: nel DSM-V sarà dato spazio anche agli aspetti quantitativo-dimensionali, oltre che qualitativi, a fini classificatori. La novità, pertanto, dovrebbe consistere nell'inserire una specificazione quantitativa che mancava nelle precedenti Edizioni, e sarà con tutta probabilità la dimensione cognitiva la prima ad essere indagata.

Tale approccio dimensionale che supporta il con-

cetto di *continuum* nell'ambito psicotico appare in relazione soprattutto a tre principali aspetti⁴⁷:

- 1) la prevalenza di sintomi psicotici e di personalità psicotiche sotto soglia nella popolazione generale;
- 2) lo sviluppo nel tempo di stati psicotici franchi a partire da precedenti quadri sotto soglia;
- 3) individuazione di fattori di rischio, genetici ed epigenetici, in campioni di popolazione generale e in soggetti schizofrenici.

I sintomi positivi delle psicosi sembrano, infatti, avere una distribuzione continua all'interno della popolazione generale⁴⁸⁻⁵⁰. La prevalenza di tali sintomi in campioni non clinici varia dal 4 al 17,5% a seconda del metodo utilizzato per effettuare l'analisi⁴⁸⁻⁴⁹.

Il fenotipo psicotico sarebbe, quindi, molto più diffuso di quanto immaginato in passato, soprattutto per quanto riguarda la prevalenza *lifetime* della patologia⁵¹.

Il disturbo di personalità schizotipico, caratterizzato da suscettibilità a esperienze sub-psicotiche, suggerisce l'esistenza di tratti quantitativi lungo un *continuum* tra la "normalità", l'eccentricità, le diverse forme di disturbo schizotipico, fino alla schizofrenia.

Un'analisi fattoriale su una coorte di pazienti schizotipici ha individuato tre dimensioni psicopatologiche: 1) credenze e percezioni bizzarre, 2) introversione e anedonia e 3) disorganizzazione concettuale⁵². Questa disposizione dimensionale ricorda molto da vicino quella della schizofrenia. Studi longitudinali mostrano che stati psicotici di rilevanza clinica si sviluppano con frequenza molto più elevata all'interno del pool di pazienti schizotipici rispetto alla popolazione generale⁵³⁻⁵⁵.

La dimensione psicotica in se non risulta specifica di schizofrenia; sintomi psicotici possono complicare quadri eminentemente neurologici (Alzheimer, morbo di Huntington, psicosi epilettiche, demenza vascolare ecc.) o da intossicazione da sostanze o stati dismetabolici. Anche i sintomi schneideriani di primo rango, che negli anni ne hanno caratterizzato il quadro diagnostico, non risultano specifici di schizofrenia.

I sintomi psicotici hanno l'aspecificità della febbre in ambito medico generale, nel senso che si tratta di fenomeni ubiquitari in tutto l'ambito delle psicosi maggiori e delle forme psico-organiche.

Attualmente la schizofrenia si può considerare una patologia neurodegenerativa a etiologia multifat-

toriale: la visione dimensionale ben si adatta all'idea di eredità poligenica, la più plausibile nello spiegare la trasmissione eredo-familiare. L'assunto per cui numerosi geni combinandosi secondo diversi *patterns* e interagendo a loro volta con fattori ambientali è intuitivamente compatibile con l'idea che, a seconda del differente profilo genetico, si possa essere sottoposti a una "dose" di fattori di rischio lieve, moderata o grave. Un profilo genetico e ambientale a basso rischio, secondo questa ipotesi, porterebbe quindi allo sviluppo di una condizione simile al disturbo di personalità schizotipico o a deficit focali in particolari aree (cognitiva, neuropsicologica, negativa).

Il modello dimensionale, inoltre, risulterebbe in grado di facilitare le analisi genetiche, diminuendo il grado di eterogeneità fra i diversi casi di schizofrenia; fenotipi più omogenei sono potenzialmente sotto il controllo di un set genico più ristretto, in grado di facilitare la dissezione genetica della patologia⁵⁶.

Già nel 1962 Meehl propose il termine "schizotaxia"⁵⁷ per indicare una condizione premorbosa di tipo biologico (genetico/neurobiologico), predisponente allo sviluppo della franca schizofrenia; quaranta anni dopo il concetto appare sempre valido, anche in termini biopatogenetici, nel senso che la "vulnerabilità" ad ammalarsi sarebbe il *primum movens* del processo patologico.

Questa condizione predisponente, substrato basale della schizofrenia, è stata rinvenuta anche nei familiari non psicotici, di pazienti schizofrenici nei termini di alterazioni neurobiologiche e neuropsicologiche.

All'interno di questa cornice biopatogenetica, fattori ambientali di rischio come complicanze ostetriche o infezioni virali perinatali, agendo su un *pattern* genetico predisponente, porterebbero allo sviluppo della malattia⁵⁸. Infine, il modello dimensionale sarebbe, inoltre, in grado di predire con più accuratezza decorso, outcome e risposta al trattamento⁵⁹⁻⁶⁰ in relazione soprattutto allo specifico paziente.

Quali dunque le dimensioni su cui concentrarsi?

Le prime analisi fattoriali hanno evidenziato un profilo sintomatologico organizzato attorno a 3 dimensioni psicopatologiche: positiva, negativa e disorganizzata⁶¹⁻⁶⁴. Questa tridimensionalità è

stata criticata per l'eccessiva semplificazione del quadro clinico.

Altri hanno proposto, sempre basandosi su analisi fattoriali di ampie popolazioni, un modello a 5 dimensioni (negativa, delirante, allucinatoria, disorganizzata, depressiva) ⁶⁵.

Un ulteriore modello si articola invece su 8 dimensioni: psicotica, disorganizzata, negativa, maniacale, depressiva, eccitatoria, catatonica e "mancanza di insight" ⁶⁶.

Attualmente si è orientati verso un modello pentadimensionale, composto dalle dimensioni negativa, produttiva, depressiva, disorganizzata, impulsiva ^{67 68}.

Questo modello esclude l'ambito cognitivo, considerandolo condizionato o secondario alle altre dimensioni psicopatologiche più che riconoscerlo come dimensione autonoma. Ciò contraddice la realtà clinica che vede, come Kraepelin aveva ben descritto, il deficit cognitivo come spia precoce e non risultante dal disfunzionamento di altri domini.

In questa ottica si è cercato di correlare la dimensione cognitiva con le altre dimensioni sintomatologiche, al fine di comprendere quale *pattern* sintomatologico fosse più strettamente legato ai deficit cognitivi. I deficit cognitivi, evidenti in numerosi ambiti (funzioni esecutive, pensiero astratto, memoria verbale, fluenza verbale, concentrazione, distraibilità), sembrano avere scarsa correlazione con la gravità delle disfunzioni nelle altre dimensioni. Il quadro discognitivo suggerirebbe l'esistenza di una disfunzione corticale estesa a più di un circuito neuronale, stabile nel tempo, quasi indipendente dal corso della malattia ⁶⁹.

A tale proposito è opportuno citare il concetto di *cognitive dysmetria* ⁷⁰, sorta di teoria integrativa dei quadri discognitivi presenti nella schizofrenia: il modello in questione prende in considerazione tre fondamentali regioni cerebrali, regioni prefrontali, nuclei talamici e cervelletto. Alterazioni a livello di queste strutture o a livello delle interconnessioni fra queste sarebbero in grado di produrre la *cognitive dysmetria*, ovvero difficoltà nel selezionare, processare, coordinare e rispondere a stimoli interni ed esterni. Questa "scarsa coordinazione mentale" sarebbe da considerare come il deficit fondamentale nella schizofrenia, responsabile probabilmente di un ampio ventaglio di sintomi. In generale, l'interdipendenza tra disfunzioni cognitive e altre dimensioni è pertanto tuttora da ve-

rificare; in altre parole, se esse fossero direttamente causate, o comunque secondarie, al resto delle dimensioni psicopatologiche della schizofrenia, sarebbe logico curare semplicemente le dimensioni classiche (psicotica, negativa ecc.), attendendo un miglioramento conseguente sul piano cognitivo. Ciò è solo in parte vero dal momento che i farmaci "tipici" pur migliorando alcune dimensioni tendono a modificare marginalmente od addirittura a peggiorare l'ambito cognitivo.

L'altra possibilità ipotizza l'esistenza di un meccanismo biopatogenetico comune a causare le disfunzioni dimensionali "classiche" oltre che su quella cognitiva.

In realtà, la disfunzione cognitiva appare una sfida fondamentale per il trattamento della schizofrenia e può considerarsi un *marker* di tratto, come meglio si dirà in seguito, dal momento che appare uno degli aspetti più specifici del decorso della schizofrenia, sia in funzione della gravità del quadro globale che dell'*outcome* e sarà, come già accennato, probabilmente il primo aspetto dimensionale inserito nel DSM-V.

Da un'analisi di letteratura emerge come varie evidenze supportino l'idea che i due ambiti, discognitivo e di altre dimensioni psicopatologiche, siano indipendenti:

- 1) diverso sviluppo nel tempo dei due ambiti;
- 2) differente risposta alla terapia antipsicotica;
- 3) scarsa correlazione fra i due ambiti;
- 4) deficit cognitivi come fattori di rischio per la patologia schizofrenica.

Si è anzitutto evidenziata la presenza di disturbi cognitivi fin dall'infanzia in pazienti che successivamente svilupperanno schizofrenia ⁷¹⁻⁷³. Dati provenienti da ampi campioni di reclute militari hanno rilevato la presenza di funzioni intellettive compromesse ben prima dell'"esordio psicotico" ^{74 75}.

È inoltre evidente, anche nella pratica clinica, che le disfunzioni cognitive siano già presenti, quasi del tutto sviluppate, anche al momento dell'esordio della malattia ⁷⁶.

Da tale prospettiva sembra che la presenza di disfunzioni cognitive sia un fattore di rischio per la futura emergenza del resto della sintomatologia; tale disabilità influenza significativamente l'esito funzionale dei pazienti discriminando, a seconda della gravità della stessa, fra pazienti in grado di mantenere un posto di lavoro da coloro non in grado di organizzarsi una vita autonoma ⁷⁷.

Sono numerose le evidenze che suggeriscono che le varie forme di discognitività, come l'apprendimento e la memoria verbale, la vigilanza o le funzioni esecutive, risultino di uguale se non maggiore importanza rispetto ai sintomi positivi/negativi nel predire l'"outcome" funzionale socio/lavorativo dei pazienti ⁷⁸⁻⁸².

La risposta al trattamento della sintomatologia positiva e impulsiva non modifica in alcun modo il profilo cognitivo dei pazienti: non è rintracciabile correlazione fra le due variabili. Appare, pertanto, evidente che la sintomatologia che appare più responsiva ai trattamenti farmacologici (quella psicotica) non presenti alcuna correlazione con la sfera cognitiva ⁸³.

La dimensione discognitiva, assimilata a quella disorganizzata in numerosi studi, rimane assolutamente invariata col trattamento con i neurolettici dopamino-antagonisti. Alcuni studi hanno invece rintracciato una debole correlazione positiva fra le dimensioni negativa, depressiva e discognitiva ⁸⁴.

Gli "atipici", definiti operativamente come farmaci che provocano minimi EPS a dosaggi in grado di produrre un'efficace azione antipsicotica ⁸⁵ sembrerebbero invece, secondo modalità differenti da composto a composto, potrebbero modificare il quadro discognitivo, anche se ciò è tuttora controverso. Gli "atipici" sembrerebbero migliorare la capacità cognitiva ⁸⁶ anche in virtù dell'assenza di effetti collaterali extrapiramidali ⁸⁷, anche se i risultati non sono univoci ⁸⁸⁻⁸⁹. Le altre dimensioni psicopatologiche sembrerebbero indipendenti dal deficit cognitivo, per quanto riguarda la risposta terapeutica.

Il concetto di "atipicità"

La storia del trattamento farmacologico della schizofrenia riflette a suo modo quella della concezione clinico-biopatogenetica della patologia. Dall'introduzione delle terapie antipsicotiche i trattamenti farmacologici si sono concentrati sulla cura dei sintomi schizofrenici più acuti e floridi e, anche al giorno d'oggi, sebbene esistano nuovi composti in grado di agire anche sulla dimensione negativa e cognitiva, il trattamento della schizofrenia viene considerato tuttora sintomatico e identificato con lo spegnimento del quadro psicotico acuto, poco focalizzato sulla prevenzione delle ricadute e sui disfunzionamenti psicobiologici e di base ⁹⁰.

L'azione terapeutica dei dopamino antagonisti, risulta confinata (in linea con la concezione della malattia degli anni '60) alla dimensione psicotica ⁹¹, mentre l'azione sui sintomi negativi, sulla dimensione depressiva, sulla impulsivo-aggressiva e su quella discognitiva è invece molto scarsa se non addirittura peggiorativa.

A livello teorico l'utilizzo degli antipsicotici tipici si basava sull'assunto, eccessivamente semplicistico, che le psicosi fossero causate sostanzialmente da un'iperattività dopaminergica. Infatti l'ipoattività della dopamina nelle vie mesocorticali, specificamente quelle che proiettano ai lobi frontali, può spiegare i sintomi negativi della schizofrenia ⁹²⁻⁹³. Nello stesso tempo, questa ipoattività del lobo frontale serve a disinibire l'attività dopaminergica mesolimbica tramite una circuito di *feedback* cortico-mesolimbico, come già riferito in precedenza.

L'azione sui sistemi serotoninergico e dopaminergico e sulle loro interazioni è certamente tra i fattori responsabili della maggior efficacia degli antipsicotici "atipici" su un ventaglio sintomatologico assai più ampio e composito. Questo doppio antagonismo è ritenuto essere il fattore di maggior importanza nello spiegare la maggior efficacia e il miglior profilo di tollerabilità degli antipsicotici atipici ⁹⁴ e d'altro canto l'antagonismo del recettore serotoninergico 5-HT₂ è in grado di modificare regionalmente i recettori D₂.

Gli antipsicotici "atipici" risultano accomunati da una ridotta affinità per il recettore D₂ e da una maggiore potenza come antagonisti del recettore serotoninergico 5HT₂; l'attività nei confronti del sistema serotoninergico contribuirebbe a limitare gli effetti sul sistema extrapiramidali e a migliorare la sintomatologia negativa. In virtù di tale premessa è stato suggerito di considerare il rapporto fra affinità per il recettore 5HT_{2A} e il recettore D₂ come un indice di "atipicità" ⁸⁵.

I neurolettici tradizionali hanno un legame con il recettore più stabile di quello della dopamina, mentre gli "atipici" mostrano un legame più debole, con una costante di dissociazione maggiore della dopamina stessa. A tal proposito è stato anche ipotizzato che l'azione bloccante su 5HT₂ non sarebbe necessaria per caratterizzare l'"atipicità" dell'antipsicotico, bensì sarebbe proprio la maggiore rapidità di dissociazione del legame con il recettore D₂ a garantire tale proprietà ⁹⁵: infatti gli "atipici" occupano i recettori D₂ in maniera transitoria e se ne dissociano rapidamente, ripri-

stinando nel breve periodo la fisiologica attività di neurotrasmissione.

L'"atipicità" sarebbe caratterizzata dalle seguenti peculiarità:

- 1) assenza di EPS;
- 2) assenza di discinesia tardiva;
- 3) assenza di iperprolattinemia;
- 4) attività sui recettori serotoninergici.

In realtà alcuni composti, come risperidone, olanzapina, amisulpride, sono da considerare parzialmente "atipici", in quanto possibili responsabili di effetti collaterali a dosaggi elevati (in particolare risperidone) o di iperprolattinemia (amisulpride). Dunque, se la selettività farmacodinamica e gli effetti collaterali, non sono indicatori validi per definire il concetto di "atipicità" (anche perché non si possono avere gli "atipici" degli "atipici"), cosa è valido considerare per definire i nuovi composti? Innanzitutto, il fatto che essi siano in grado, in molte condizioni, di stabilizzare il malato riducendo le ricadute, non inducendo situazioni depressogene o anergizzanti secondarie, senza però stimolare la ripresa di condizioni psicotiche⁹⁶, di non interferire con la cognitività e di permettere conseguentemente terapie riabilitative integrate.

Il primo farmaco antipsicotico "atipico" è stato la clozapina, composto fondamentale nel trattamento della schizofrenia nelle forme resistenti⁹⁷. È stato, inoltre, il primo agente capace di attenuare significativamente i sintomi negativi della schizofrenia, ritiro sociale e apatia per esempio, permettendo ai pazienti di essere reinseriti nel sociale⁹⁸. Attualmente gli antipsicotici "atipici" disponibili consistono oltre alla clozapina, nella quetiapina, risperidone, olanzapina, amisulpride, aripiprazolo, ziprasidone e paliperidone.

Alcuni di essi si sono mostrati efficaci anche nel migliorare le funzioni cognitive dei pazienti schizofrenici^{99 100} che, secondo Green et al. pesa dal 20 al 60% sui differenti "outcome" funzionali dei pazienti¹⁰¹.

L'ampio spettro d'azione recettoriale della clozapina è stato l'ispiratore dei primi "atipici". Essa infatti presenta alta affinità per i recettori D4, 5-HT2, alfa1 adrenergici, muscarinici e istaminici H1 ed un'affinità relativamente debole per i recettori D1, D2, D3.

Sembra che sia l'elevato rapporto 5-HT2/D2 il responsabile dei numerosi vantaggi della clozapina rispetto ai neurolettici: altri, invece, hanno evi-

denziato la chiave dell'efficacia sulla dimensione anergico-depressiva della clozapina nella sua capacità di aumentare il rilascio di noradrenalina a livello frontale¹⁰².

Parlando più in generale degli altri "atipici" possiamo evidenziare diversi *pattern* d'azione recettoriale: l'olanzapina agisce con una maggior efficacia sui recettori D2 e una più debole affinità sui D4 e su gli alfa 1 adrenergici rispetto alla clozapina. La quetiapina mostra debole affinità per i recettori 5-HT1a, 5-HT2, D1, D2, H1, alfa 1 e 2 e un elevato rapporto 5-HT2/D2. Il risperidone e il paliperidone (metabolita del risperidone di recente introduzione nella pratica clinica) presentano un effetto antagonista D2 associato a un potente effetto antagonista su 5-HT2 in grado di agire sia sui sintomi positivi che sui negativi.

In definitiva, come già accennato il termine "atipico" come classe farmacologica appare fuorviante in quanto il profilo di effetti collaterali, così come il loro *pattern* d'azione, varia molto da composto a composto. Il risperidone provoca più frequentemente EPS (ad alte dosi) e può associarsi a iperprolattinemia. La quetiapina invece non provoca EPS ma può causare sedazione eccessiva (effetto H1) e aumento di peso ed ha il limite di una scarsa attività dopamino antagonista nel caso di prevalenti sintomi psicotici. L'olanzapina può comportare aumento di peso, sedazione e alterazioni del profilo lipidemico. È però da evidenziare il fatto che gli "atipici" siano responsabili di effetti collaterali gravi quali EPS o iperprolattinemia in percentuale nettamente inferiore rispetto ai precedenti composti¹⁰³.

Vari studi hanno evidenziato quello che uno dei punti di forza dal punto di vista clinico degli antipsicotici "atipici", rappresentato dalla tollerabilità nel tempo e la conseguente migliore *compliance* rispetto ai "tipici" (ad eccezione delle forme dismetaboliche più gravi).

Il ruolo degli antipsicotici tipici può essere ancora riconosciuto nelle terapie di "contenimento" farmacologico di pazienti acuti, dove la riduzione della sintomatologia produttiva, della clamorosità e di comportamenti particolarmente violenti risultano l'obiettivo prevalente anche se solo temporaneo¹⁶.

Utilizzare, invece, tali composti nel lungo termine risulta in genere controindicato, sia per la dimostrata minor *compliance* dei pazienti, sia per il ridotto tasso di tollerabilità, sia soprattutto per il

profilo d'azione clinico limitato alla dimensione produttiva della schizofrenia. L'utilizzo dell'aloiperidolo ad oggi può essere solo in funzione dell'acuzie psicotica ma non nella pianificazione sul lungo termine dove, specie in soggetti particolarmente vulnerabili ad EPS, sarebbe da considerarsi come *malpractice*. A questo proposito, un recente studio in doppio cieco, volto appunto a verificare la differente efficacia sul lungo termine di tipici e atipici (in particolare aloiperidolo vs. ziprasidone), ha mostrato su 196 settimane un tasso di remissione sintomatologica statisticamente superiore per ziprasidone ¹⁰⁴.

Per quanto riguarda l'azione degli "atipici" su altre dimensioni cliniche è importante quella sulla cognitività.

A seconda delle modalità con cui gli antipsicotici regolano i siti corticali D1 in relazione al *range* ottimale si possono quindi avere effetti cognitivi positivi, negativi o neutri. Studi condotti mediante SPECT suggeriscono che soggetti con disturbo schizofrenico *drug-naive* abbiano una ridotta attività recettoriale D1. La regolazione dell'attività di stimolazione D1 sembra, pertanto, necessaria al miglioramento delle funzioni cognitive e potrà essere utilizzato nella sintesi di nuove molecole antipsicotiche. Altri studi focalizzano l'attenzione sul ruolo della 5HT1A nel mediare l'attività procognitiva nella schizofrenia ¹⁰⁵ e, di conseguenza, sull'ipotetica funzione terapeutica di farmaci atipici attivi su tali recettori. Aripiprazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone sono esempi di antipsicotici agonisti diretti o indiretti del recettore 5HT1A i cui effetti sulla cognitività nella schizofrenia sono stati verificati in vari studi.

Relativamente all'aripiprazolo, uno dei farmaci più recenti e più interessanti dal punto di vista farmacodinamico grazie all'agonismo parziale sui recettori D2 e 5-HT1A e l'antagonismo sui 5-HT2A, è stata provata una efficacia sulla sintomatologia cognitiva pari a quella di olanzapina ¹⁰⁶.

Risperidone si è invece mostrato superiore in ogni ambito, soprattutto relativamente alla cognitività, rispetto ad aloiperidolo in un ampio studio sul lungo termine ¹⁰⁷.

Sono stati valutati gli effetti di clozapina, risperidone e olanzapina sulle funzioni cognitive: clozapina risultava in grado di migliorare attenzione, fluidità verbale e, in parte, funzioni esecutive; risperidone aveva effetti positivi su *working memory*, funzioni esecutive e attenzione; olanzapina migliorava in-

vece apprendimento, memoria, fluidità verbale e funzioni esecutive ¹⁰⁸.

È stato rilevato beneficio sulle funzioni cognitive da parte di risperidone e olanzapina piuttosto che da parte di clozapina e aloiperidolo ⁶¹; altri hanno, invece, paragonato quetiapina e aloiperidolo riscontrando un evidente miglioramento dei punteggi testali cognitivi nei pazienti trattati con la prima ¹⁰⁹.

In generale, si può affermare che il concetto di "atipico" è tuttora vago e inconsistente se si eccettua il suo valore nel definire la capacità di agire su dimensioni differenti, senza provocare effetti iatrogeni, quadri depressivi e/o anedonici come si assiste con aloiperidolo o con i classici dopamino-antagonisti. Inoltre, la minor frequenza di effetti extrapiramidali dà un senso al concetto di salvaguardia della "qualità di vita" del soggetto, già duramente provata dalla patologia schizofrenica, che include ovviamente aspetti cognitivi.

Il sistema serotoninergico, così come altri sistemi di neurotrasmissione, appaiono importanti nel mediare una serie di caratteristiche di efficacia non rilevabili con l'uso dei vecchi dopamino-antagonisti.

Antipsicotici di terza generazione e i nuovi modelli di gestione terapeutica

Composti quali olanzapina, aripiprazolo, risperidone, ziprasidone, paliperidone e quetiapina hanno consentito di ottimizzare il trattamento dei disturbi schizofrenici, così come quello dei disturbi bipolari ¹¹⁰.

Questa evoluzione terapeutica, che sarà più evidente nei prossimi anni considerando il relativamente breve periodo di impiego di tali composti, presenta però alcuni problemi irrisolti, soprattutto in funzione della remissione clinica, dell'ottimizzazione delle terapie e nel ridurre gli effetti indesiderati dismetabolici e cardiovascolari. La farmacoingegneria, insieme alla clinica, dovrà affrontare la sintesi di nuove molecole con meccanismi d'azione innovativi, ponendosi dei *target* quali:

- 1) maggiore capacità di stabilizzazione clinica e prevenzione;
- 2) maggior efficacia sui sintomi negativi primari e discognitivi;
- 3) risoluzione delle problematiche relative agli effetti collaterali di cui, sebbene in minor misura rispetto ai neurolettici tipici, gli antipsicotici ancora soffrono.

Interventi psicoeducazionali e supportivi si sono rivelati utili nel migliorare l'“insight” del paziente e quindi l'aderenza alla terapia antipsicotica, migliorando, dunque, indirettamente la prognosi sul lungo periodo¹¹¹: esso risulterebbe di primaria importanza sia al momento dell'esordio schizofrenico¹¹², sia nel lungo termine nel prevenire le ricadute e nel migliorare la compliance terapeutica¹¹³. Relativamente a quest'ultimo punto, l'aderenza terapeutica risulterebbe maggiormente rinforzata dall'utilizzo sinergico di terapia psicoeducazionale, supporto comportamentale e aiuti pratici mirati alla soluzione di problemi concreti nel quotidiano del paziente¹¹⁴.

Per garantire a diverse figure professionali (rieducatori, psicoterapeuti ecc.) la possibilità di intervenire efficacemente, risulta fondamentale l'impostazione di una terapia antipsicotica adeguata e ben tollerata dal paziente; lo psicofarmacologo clinico dovrà, dunque, ponderare l'efficacia clinica in rapporto agli effetti collaterali, al funzionamento sociale e all'*outcome* oggettivamente auspicabile. Sarebbe quindi l'alleanza terapeutica il fattore maggiormente implicato nell'“outcome” a lungo termine del paziente schizofrenico: per garantire l'instaurarsi di tale relazione risulta di fondamentale importanza l'impostazione di una terapia farmacologica gravata dal minor numero di effetti collaterali¹¹⁵, centrata sulla specificità sintomatologica e adeguata alle esigenze psicosociali del paziente. Nella Figura 1 è mostrato come il passaggio dalla fase acuta a quella di stabilizzazione sia spesso impossibile utilizzando i neurolettici a causa degli effetti collaterali. Da ciò derivano le ricadute precoci causa di mancanza di stabilizzazione nell'arco di 6 o più mesi dall'esordio del quadro di acuzie. Risulta quindi assolutamente insensato impostare la terapia a lungo termine della schizofrenia sull'utilizzo di neurolettici, utili certamente nelle fasi acute ma inadatti al processo di creazione di alleanza terapeutica medico-paziente, in quanto sgraditi e mal tollerati dal paziente stesso¹¹⁶, oltre che non in grado di stabilizzare correttamente vista la possibilità di induzione di stati depressivi iatrogeni e/o di stati anergici secondari al loro uso (Fig. 1). Un esempio è dato dall'utilizzo clinico-ambulatoriale della 2COM per migliorare appunto il rapporto medico-paziente, l'alleanza terapeutica e l'aderenza farmacologica^{117 118}.

Per quanto riguarda possibili nuovi meccanismi d'azione, l'attenzione si è focalizzata su recettori

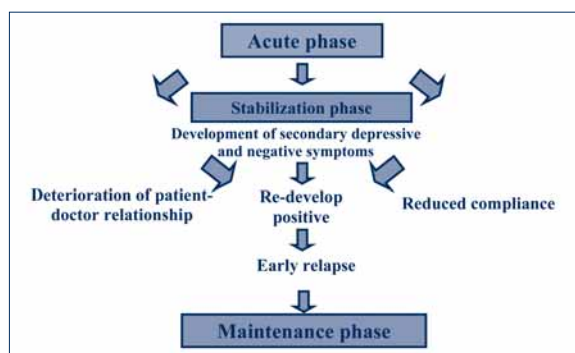


FIGURA 1

La figura mostra come sia difficile stabilizzare il paziente schizofrenico con il trattamento con neurolettici. *This picture shows how hard can be to reach clinical stabilization in a schizophrenic patient, treated with neuroleptics* (Altamura, 2003).

nicotinici, glutamatergici e gabaergici per il trattamento delle dimensioni discognitiva e negativa della schizofrenia: in un trial di fase 2, è stato riscontrato un miglioramento della sintomatologia negativa dopo somministrazione di agonisti nicotinici in grado di stimolare i recettori alfa-7-nicotinici¹¹⁹. Un altro studio sperimentale su un campione ristretto, ha evidenziato risultati a supporto dell'ipotesi per cui l'aumento dell'attività GABAergica a livello della sub unità alfa-2 dei recettori GABA sarebbe in grado di migliorare gli aspetti comportamentali e l'attività cerebrale in sede prefrontale in pazienti schizofrenici¹²⁰.

Altri, invece, si sono concentrati su composti agonisti attivi su recettori muscarinici (M1 e M4), risultati efficaci in un breve trial sperimentale vs. placebo su pazienti schizofrenici¹²¹. Studi versus placebo hanno ottenuto risultati positivi con composti antagonisti dei recettori NK3 e 5-HT2A/2C¹²².

Un ruolo del glutammato nella fisiopatologia della schizofrenia è stato ipotizzato sulla scorta di dati relativi all'utilizzo di fenciclidina e ketamina e alle loro azioni psicomimetiche: agendo, infatti, sul recettore NMDA per il glutammato si possono elicitarne sintomi positivi, negativi e cognitivi, sia in volontari sani che in pazienti schizofrenici^{123 124}. Studi biomolecolari in modelli animali di schizofrenia e in campioni di tessuto cerebrale autoptico provenienti da pazienti schizofrenici supportano l'ipotesi che una ridotta attività dei recettori postsinaptici NMDA possa essere legata alla schizofrenia^{125 126}.

Relativamente al glutammato, citiamo qui un recen-

te studio preclinico in vivo su modelli animali di psicosi nel quale un nuovo composto (LY404039), agonista dei recettori mGlu2/3, avrebbe mostrato effetti antipsicotici e ansiolitici interessanti¹²⁷. L'agonismo glutamatergico può risultare però scarsamente maneggevole per il rischio di possibile neurotossicità associata ad una sua iperstimolazione: in tal senso una stimolazione glutamatergica più facilmente gestibile potrebbe risultare da agonisti glicinerfici, vista la presenza di recettori glicinerfici allosterici associati ai recettori glutamaterfici. La stimolazione di tali siti porterebbe ad una modulazione glutamatergica senza una reale iperattivazione, evitando pertanto il rischio di ecitotossicità^{128 129}.

Citiamo inoltre l'idazoxan, antagonista $\alpha 2$ non selettivo, risultato efficace nell'aumentare l'efficacia antipsicotica di flufenazina¹³⁰; studi più recenti riguardanti la stessa molecola hanno riscontrato il medesimo effetto in modelli animali di psicosi trattati con antipsicotico e idazoxan¹³¹.

Attualmente vi sono numerosi nuovi composti ancora nella fase *premarketing* con profili di azione recettoriale (o nuove formulazioni) interessanti: asenapina, bifeprunox, iloperidone, nemonapride, norclozapina (metabolita principale della clozapina), paliperidone palmitato (formulazione a lungo rilascio) e olanzapina palmitato (formulazione a lungo rilascio)¹³².

Conclusioni

È importante ribadire come sia giusto oggi considerare i sintomi psicotici come un aspetto della schizofrenia, così come la loro biopatogenesi riconducibile all'iperfunzionamento D2. Le altre dimensioni, altrettanto importanti per la definizione del decorso, dell'esito e del trattamento sono problematiche legate ad altri neuromediatori (glutamato, istamina, recettori NK1-3, serotonina, glicina, altri sottotipi dopaminergici, acetilcolinici, ecc.).

Pertanto, il termine antipsicotico appare riduttivo ed anacronistico perché si riferisce ad un modello superato, sia a livello clinico che biopatogenetico, in cui vi era unicamente attenzione sui recettori D2 e l'azione terapeutica era essenzialmente secondaria all'antagonismo di tali recettori: ciò rendeva anzitutto ragione degli effetti allucinolitici e deliriolitici che però non costituiscono, da soli, i *core symptoms* della schizofrenia. Ciò oggi può essere ritenuto valido unicamente per la dimensio-

ne psicotica ed in misura molto minore per le altre dimensioni coinvolte.

Attualmente, nella strategia terapeutica globale, il trattamento a lungo termine appare fondamentale per una corretta impostazione clinica diversa da quella degli anni '60-'70, nella quale l'utilizzo dell'antipsicotico era centrato sul periodo acuto e maggiore enfasi era posta sul trattamento dell'episodio psicotico. La schizofrenia era, infatti, concepita come la sommatoria di diversi episodi acuti, prescindendo dai periodi intercritici, fondamentali per prevenire le ricadute. Visione questa attualmente da ribaltare, ponendo la stabilizzazione e la profilassi delle ricadute (mantenimento) come obiettivo terapeutico primario, attraverso l'azione sulle varie dimensioni psicopatologiche. In questa ottica, i nuovi antipsicotici costituiscono un importante passo avanti per la gestione cronica del paziente rispetto ai neurolettici.

I nuovi composti si possono definire degli "stabilizzatori" nel senso che riducono lo *shift* delle polarità produttiva e negativo-energica, tipica dei neurolettici che bloccano la dopamina a livello pre-frontale^{96 14 104}, rendendo il paziente più disponibile per integrare terapie non farmacologiche di tipo risocializzante, riabilitativo e psicologico. Pertanto, sulla base di queste considerazioni, il termine antipsicotico, riferendosi unicamente alla dimensione psicotica, appare confondente e risulta, quindi, necessario sostituirlo con un'altra terminologia che enfatizzi non l'attività sui soli sintomi psicotici ma, più globalmente, sulle dimensioni negativa, disorganizzata, impulsivo-aggressiva, depressiva e cognitiva. Pertanto, la definizione di questi farmaci potrebbe essere quella di "normostabilizzatori multidimensionali" per la loro capacità di agire nella fase acuta e nella fase di mantenimento, nonché sulle diverse dimensioni psicopatologiche.

Ciò analogamente a quanto si è osservato nel disturbo bipolare dove, in passato, il litio era il solo a ridurre le oscillazioni di polarità: attualmente lo possono fare gli stabilizzanti dell'umore e gli stessi "atipici"¹³³. Diversamente dagli stabilizzanti dell'umore (vedi litio), che non agiscono primariamente sull'ideazione ma sulla componente affettivo-motoria, i nuovi composti agiscono primariamente sul disfunzionamento ideo-affettivo.

Sostituendo il termine antipsicotico con quello di "normostabilizzatore multidimensionale" si enfatizza inoltre l'azione sul lungo periodo e, proba-

bilmente, la capacità intrinseca di agire, forse, sul processo neurodegenerativo di base come evidenziato dagli studi di neuromorfologia che mostrano come tale processo sia progressivo^{134 103 135 136} e che potrebbe essere forse bloccato o rallentato dall'uso di questi nuovi composti.

In conclusione, è nozione ormai acquisita che l'approccio al trattamento della schizofrenia non possa più essere quello degli anni '60 o '70¹³⁷ ma che debba essere realmente "olistico", considerando l'interazione geni-ambiente ma anche le capacità dei farmaci più recenti che agiscono non con modalità unidimensionali (solo sugli aspetti psicotici) ma multidimensionali, agendo così sulle diverse dimensioni di disfunzionamento a cui sottostanno diversi meccanismi neurochimici a livello del SNC¹⁴.

In futuro molecole mirate sugli aspetti dimensionali della schizofrenia porteranno ad una terapia più razionale, mirata sui sintomi prevalenti, che possa sostituire il riduzionismo biopatogenetico e la relativa terapia dei decenni passati. Ciò nel senso di considerare che l'eterogeneità clinica e nosografica della schizofrenia sottende un multidisfunzionamento neurochimico¹³⁸ che non può più essere ricondotto allo "storico" ed obsoleto "modello dopaminergico"¹ ricollegabile fondamentalmente alla dimensione delirante-allucinatoria^{139 140}. Questi passi avanti nel trattamento significano e significheranno sempre di più un reale discorso di integrazione del trattamento, che non dovrà risultare in un puro esercizio culturale, ma dovrà essere calato nella realtà clinica, a partire da prerequisiti di miglior stabilizzazione e, in generale, di una miglior qualità di vita del paziente affetto da schizofrenia¹⁴¹.

Ringraziamento

Si ringrazia il dott. Filippo Dragogna, il dott. Massimiliano Buoli e la dott.ssa Marta Serati per il prezioso contributo alla stesura di questo articolo.

Bibliografia

- 1 Carlsson A, Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain*. Acta Pharmacol Toxicol 1963;20:140-4.
- 2 Delay J, Deniker P, Harl J. *Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode medicamentuse dérivée de l'hibernotherapie*. Ann Med Psychol 1952;110:267-73.
- 3 Altamura AC, Guercetti G, Invernizzi G. *Eterogeneità etiopatogenetica della schizofrenia: nuove evidenze, possibili modelli teorici ed ipotesi terapeutiche*. Rivista di Psichiatria 1987;22:1-21.
- 4 Bleuler E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. In: Aschaffenburg G, editor. *Handbuch der psychiatrie*. Vienna: Leipzig 1911-1928.
- 5 Arieti S. *Some aspects of the psychopathology of schizophrenia*. Am J Psychother 1954;8:396-414.
- 6 Cooper B. *Social class and prognosis in schizophrenia. I*. Br J Med Psychol 1961;34:157-62.
- 7 Cooper B. *Social class and prognosis in schizophrenia. II*. Br J Prev Soc Med 1961;15:31-41.
- 8 Schneider K. *Klinische psychopathologie*. Stuttgart: Thieme Verlag 1955.
- 9 Snyder SH, Aghajanian GK, Matthyse S. *Prospects for research on schizophrenia. V. Pharmacological observations, drug-induced psychoses*. Neurosci Res Program Bull 1972;10:430-45.
- 10 Snyder SH. *Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis*. Arch Gen Psychiatry 1972; 27:169-79.
- 11 Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors*. Nature 1976;261:717-9.
- 12 Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. *Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging*. Curr Pharm Des 2009;15:2550-9.
- 13 Van Os J, Kapur S. *Schizophrenia*. Lancet 2009;374:635-45.
- 14 Altamura AC, Bobo WV, Meltzer HY. *Factors affecting outcome in schizophrenia and their relevance for psychopharmacological treatment*. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:249-67.
- 15 Baaré WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, et al. *S. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:33-40.
- 16 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. *WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia*. World J Biol Psychiatry 2005;6:132-91.
- 17 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. *WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia*. World J Biol Psychiatry 2006;7:5-40.

- ¹⁸ Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR. *Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia*. Cereb Cortex 2007;17:S171-81.
- ¹⁹ Csernansky JG, Bardgett ME. *Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia*. Schizophr Bull 1998;24:231-48.
- ²⁰ Montgomery SA, van Zwieten-Boot B. *ECNP Consensus meeting. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. Nice, March 2004*. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:70-7.
- ²¹ Mehler-Wex C, Riederer P, Gerlach M. *Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder*. Neurotox Res 2006;10:167-79.
- ²² Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. *Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27:1159-72.
- ²³ Peroutka SJ. *Serotonin receptor variants in disease: new therapeutic opportunities?* Ann N Y Acad Sci 1998; 861:16-25.
- ²⁴ Royston MC, Simpson MDC. *Post mortem chemistry of schizophrenia*. In: Kerwin R, Dawbarn D, Mc Culloch J, Tamminga C, editora. *Neurobiology in psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press 1991, pp. 1-14.
- ²⁵ Seeman P. *Glutamate and dopamine components in schizophrenia*. J Psychiatry Neurosci 2009 34:143-9.
- ²⁶ Wassef A, Baker J, Kochan LD. *GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies*. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:601-40.
- ²⁷ Javitt DC. *Glycine modulators in schizophrenia*. Curr Opin Investig Drugs 2002;3:1067-72.
- ²⁸ Coyle JT. *Substance use disorders and schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms*. Neurotox Res 2006;10:221-33.
- ²⁹ Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. *The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs*. Biol Psychiatry 2001;50:856-72.
- ³⁰ Sim K, Yang GL, Loh D, Poon LY, Sitoh YY, Verma S, et al. *White matter abnormalities and neurocognitive deficits associated with the passivity phenomenon in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study*. Psychiatry Res 2009;172:121-7.
- ³¹ Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, et al. *Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study*. Neuroimage 2008;39:1600-12.
- ³² Fornito A, Yücel M, Pantelis C. *Reconciling neuroimaging and neuropathological findings in schizophrenia and bipolar disorder*. Curr Opin Psychiatry 2009;22:312-9.
- ³³ Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Berger G, Dazzan P, Gschwandtner U, et al. *Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis*. Br J Psychiatry Suppl 2007;51:S69-75.
- ³⁴ Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. *Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison*. Lancet 2003;361:281-8.
- ³⁵ Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D, et al. *Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study*. Mol Psychiatry 2009;14:976-86.
- ³⁶ Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM, Gomes L, Harris AW. *Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder*. Biol Psychiatry 2005;58:713-23.
- ³⁷ Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, et al. *Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study*. Neuroimage 2006;32:511-9.
- ³⁸ Koo MS, Levitt JJ, Salisbury DF, Nakamura M, Shenton ME, McCarley RW. *A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis*. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:746-60.
- ³⁹ Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. *HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-70.
- ⁴⁰ Kanahara N, Shimizu E, Sekine Y, Uchida Y, Shibuya T, Yamanaka H, et al. *Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia? A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:410-5.
- ⁴¹ Murray RM, Lappin J, Di Forti M. *Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation*. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18:S129-34.
- ⁴² Fatemi SH, Folsom TD. *The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited*. Schizophr Bull 2009;35:528-48.
- ⁴³ Parellada E, Lomena F, Font M, Pareto D, Gutierrez F, Simo M, et al. *Fluorodeoxyglucose-PET study*

- in first-episode schizophrenic patients during the hallucinatory state, after remission and during linguistic-auditory activation.* Nucl Med Commun 2008;29:894-900.
- 44 Park IH, Kim JJ, Chun J, Jung YC, Seok JH, Park HJ, Lee JD. *Medial prefrontal default-mode hypoactivity affecting trait physical anhedonia in schizophrenia.* Psychiatry Res 2009;171:155-65.
- 45 Andreasen NC. *The American concept of schizophrenia.* Schizophr Bull 1989; 15:519-31.
- 46 van Os J, Murray R. *Gene-environment interactions in schizophrenia. Introduction.* Schizophr Bull 2008;34:1064-5.
- 47 Stip E, Letourneau G. *Psychotic symptoms as a continuum between normality and pathology.* Can J Psychiatry 2009;54:140-51.
- 48 Eaton WW, Romanoski A, Anthony JC, Nestadt G. *Screening for psychosis in the general population with a self-report interview.* J Nerv Ment Dis 1991;179:689-93.
- 49 Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. *Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?* Schizophr Res 2000;45:11-20.
- 50 King M, Nazroo J, Weich S, McKenzie K, Bhui K, Karlsen S, et al. *Psychotic symptoms in the general population of England--a comparison of ethnic groups (The EMPIRIC study).* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005;40:509.
- 51 Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Iso-metsä E, Pirkola S, et al. *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population.* Arch Gen Psychiatry 2007;64:19-28.
- 52 Gruzelier J, Richardson A. *Patterns of cognitive asymmetry and psychosis proneness.* Int J Psychophysiol 1994;18:217-25.
- 53 Chapman JP, Kwapił TR, Eckblad M, Chapman LJ. *Putatively psychosis-prone subjects 10 years later.* J Abnorm Psychol 1994;103:171-83.
- 54 Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. *The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population.* Br J Clin Psychol 2005;44:181-91.
- 55 Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. *Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:1053-8.
- 56 Boks MP, Schipper M, Schubart CD, Sommer IE, Kahn RS, Ophoff RA. *Investigating gene environment interaction in complex diseases: increasing power by selective sampling for environmental exposure.* Int J Epidemiol 2007;36:1363-9.
- 57 Meehl PE. *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia.* American Psychologist 1962;17:827-38.
- 58 Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen M, Whittaker JC, Cannon M. *Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia.* Am J Psychiatry 2009;166:1025-30.
- 59 Van Os J, Castle DJ, Takei N, Der G, Murray RM. *Psychotic illness in ethnic minorities: clarification from the 1991 census.* Psychol Med 1996;26:203-8.
- 60 Peralta V, Cuesta MJ, Giraldo C, Cardenas A, Gonzalez F. *Classifying psychotic disorders: issues regarding categorical vs. dimensional approaches and time frame to assess symptoms.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002;252:12-8.
- 61 Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. *Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry 2002;159:1018-28.
- 62 Liddle PF. *The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy.* Br J Psychiatry 1987;151:145-51.
- 63 Liddle PF. *Syndromes of schizophrenia on factor analysis.* Br J Psychiatry 1992;161:861.
- 64 Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. *An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model.* Biol Psychiatry 1994;36:726-36.
- 65 Salokangas RK. *Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time: prospective factor-analytical study.* Acta Psychiatr Scand 1997;95:32-9.
- 66 Peralta V, Cuesta MJ. *How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment.* Schizophr Res 2001;49:269-85.
- 67 Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. *Five factor model of schizophrenia: replication across samples.* Schizophr Res 1995;14:229-34.
- 68 Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. *Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).* Schizophr Res 2000;42:231-9.
- 69 Gold JM. *Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia.* Schizophr Res 2004;72:21-8.
- 70 Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. *"Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?* Schizophr Bull 1998;24:203-18.
- 71 Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. *Cognitive and behavioral pre-*

- cursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999; 11:487-508.
- ⁷² Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. *Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort*. *Lancet* 1994;344:1398-402.
- ⁷³ Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, et al. *A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings*. *Am J Psychiatry* 2003;160:2060-2.
- ⁷⁴ David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. *IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study*. *Psychol Med* 1997;27:1311-23.
- ⁷⁵ Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, et al. *A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 2002;159:2027-35.
- ⁷⁶ Meltzer HY, Park S, Kessler R. *Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:13591-3.
- ⁷⁷ Lysaker PH, Bell MD, Zito WS, Bioty SM. *Social skills at work. Deficits and predictors of improvement in schizophrenia*. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:688-92.
- ⁷⁸ Lysaker P, Bell M. *Work and meaning: disturbance of volition and vocational dysfunction in schizophrenia*. *Psychiatry* 1995;58:392-400.
- ⁷⁹ Green MF. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
- ⁸⁰ Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. *Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment*. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:S27-33.
- ⁸¹ Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. *The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia*. *Schizophr Res* 1997;25:21-31.
- ⁸² Dazzan P, Lloyd T, Morgan KD, Zanelli J, Morgan C, Orr K, et al. *Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis*. *Br J Psychiatry* 2008;193:197-202.
- ⁸³ Klingberg S, Wittorf A, Wiedemann G. *Disorganization and cognitive impairment in schizophrenia: independent symptom dimensions?* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:532-40.
- ⁸⁴ Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. *Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia*. *Schizophr Res* 1997;3:1-10.
- ⁸⁵ Meltzer HY. *Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs*. *Clin Neurosci* 1995;3:64-75.
- ⁸⁶ Harvey PD, Keefe RS. *Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment*. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-84.
- ⁸⁷ Friedman JI, Temporini H, Davis KL. *Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia*. *Biol Psychiatry* 1999;45:1-16.
- ⁸⁸ Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, et al. *The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone*. *Biol Psychiatry* 2002;51:972-8.
- ⁸⁹ Purdon SE. *Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications*. *Schizophr Res* 1999;35:S51-60.
- ⁹⁰ Altamura AC, Guercetti G, Percudani M. *Dexamethasone suppression test in negative and positive schizophrenia*. *Psychiatry Res* 1989;30:69-75.
- ⁹¹ Altamura AC, Mauri MC, Cavallaro R, Gorni A. *Haloperidol metabolism and antipsychotic effect in schizophrenia*. *Lancet* 1987;1:814-5.
- ⁹² Crow TJ. *Brain changes and negative symptoms in schizophrenia*. *Psychopathology* 1995; 28:18-21.
- ⁹³ Meltzer HY. *Clozapine: is another view valid?* *Am J Psychiatry* 1995;152:821-5.
- ⁹⁴ Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values*. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251:238-46.
- ⁹⁵ Seeman P. *Atypical antipsychotics: mechanism of action*. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
- ⁹⁶ Altamura AC. *Novel antipsychotics and the problem of clinical stabilization in schizophrenia: are they "stabilizer" rather than typical compounds?* *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:153-5.
- ⁹⁷ Kane JM. *The current status of neuroleptic therapy*. *J Clin Psychiatry* 1989;50:322-8.
- ⁹⁸ Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC. *Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy*. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:274-80.
- ⁹⁹ Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, et al. *Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia?* *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804.
- ¹⁰⁰ Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. *Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine*. *Biol Psychiatry* 1993;34:702-12.

- ¹⁰¹ Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* Schizophr Bull 2000;26:119-36.
- ¹⁰² Breier A. *Clozapine and noradrenergic function: support for a novel hypothesis for superior efficacy.* J Clin Psychiatry 1994; 55:S122-5.
- ¹⁰³ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- ¹⁰⁴ Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. *Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol.* Int J Neuropsychopharmacol 2009;12:1233-48.
- ¹⁰⁵ Meltzer HY, Sumiyoshi T. *Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia?* Behav Brain Res 2008;195:98-102.
- ¹⁰⁶ Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH, et al. *The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine.* Psychopharmacology (Berl) 2006;187:312-20.
- ¹⁰⁷ Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. *Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial.* Am J Psychiatry 2005;162:1888-95.
- ¹⁰⁸ Meltzer HY, McGurk SR. *The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia.* Schizophr Bull 1999;25:233-55.
- ¹⁰⁹ Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, et al. *Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?* Schizophr Res 2002;53:239-48.
- ¹¹⁰ Altamura AC, Mundo E, Bassetti R, Green A, Lindenmayer JP, Alphs L, et al. *Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* Schizophr Res 2007;89:140-6.
- ¹¹¹ Patterson TL, Leeuwenkamp OR. *Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia.* Schizophr Res 2008;100:108-19.
- ¹¹² McGorry PD. *Psychoeducation in first-episode psychosis: a therapeutic process.* Psychiatry 1995;58:313-28.
- ¹¹³ Leucht S, Lasser R. *The concepts of remission and recovery in schizophrenia.* Pharmacopsychiatry 2006;39:161-70.
- ¹¹⁴ Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. *Interventions to improve medication adherence in schizophrenia.* Am J Psychiatry 2002;159:1653-64.
- ¹¹⁵ Chue P. *The assessment and management of antipsychotic-associated metabolic disturbances from a psychiatric perspective.* Can J Psychiatry 2004;49:200-7.
- ¹¹⁶ Naber D, Karow A, Lambert M. *Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance.* Acta Psychiatr Scand 2005;427:S29-34.
- ¹¹⁷ van Os J, Altamura AC, Bobes J, Owens DC, Gerlach J, Hellewell JS, et al. *2-COM: an instrument to facilitate patient-professional communication in routine clinical practice.* Acta Psychiatr Scand 2002;106:446-52.
- ¹¹⁸ Van Os J, Altamura AC, Bobes J, Gerlach J, Hellewell JS, Kasper S, et al. *Evaluation of the Two-Way Communication Checklist as a clinical intervention. Results of a multinational, randomised controlled trial.* Br J Psychiatry 2004;184:79-83.
- ¹¹⁹ Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, et al. *Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia.* Am J Psychiatry 2008;165:1040-7.
- ¹²⁰ Lewis DA, Cho RY, Carter CS, Eklund K, Forster S, Kelly MA, et al. *Subunit-selective modulation of GABA type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia.* Am J Psychiatry 2008;165:1585-93.
- ¹²¹ Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, et al. *Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia.* Am J Psychiatry 2008;165:1033-9.
- ¹²² Meltzer HY, Arvanitis L, Bauer D, Rein W. *Placebo controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry 2004;161:975-84.
- ¹²³ Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. *Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders.* Am J Psychiatry 1993;150:1731-3.
- ¹²⁴ Moghaddam B, Adams BW. *Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats.* Science 1998;281:1349-52.
- ¹²⁵ Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. *Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia.* Am J Psychiatry 2000;157:1141-9.
- ¹²⁶ Ghose S, Gleason KA, Potts BW, Lewis-Amezcuea K, Tamminga CA. *Differential expression of metabotropic glutamate receptors 2 and 3 in schizophrenia: a mechanism for antipsychotic drug action?* Am J Psychiatry 2009;166:812-20.

- ¹²⁷ Rorick-Kehn LM, Johnson BG, Knitowski KM, Salhoff CR, Witkin JM, Perry KW, et al. *In vivo pharmacological characterization of the structurally novel, potent, selective mGlu2/3 receptor agonist LY404039 in animal models of psychiatric disorders.* Psychopharmacology (Berl) 2007;193:121-36.
- ¹²⁸ Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM. *Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia.* Neurotherapeutics 2009;6:78-85.
- ¹²⁹ Javitt D.C. *Is the glycine site half saturated or half unsaturated? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients.* Curr Opin Psychiatry 2006;19:151-7.
- ¹³⁰ Litman RE, Su TP, Potter WZ, Hong WW, Pickar D. *Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine.* Br J Psychiatry 1996;168:571-9.
- ¹³¹ Marcus MM, Jardemark KE, Wadenberg ML, Langlois X, Hertel P, Svensson TH. *Combined alpha2 and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat.* Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:315-27.
- ¹³² Bishara D, Taylor D. *Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability.* Drugs 2008;68:2269-92.
- ¹³³ Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, et al. *Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study.* J Affect Disord 2008;110:135-41.
- ¹³⁴ Cahn W, Rais M, Stigter FP, van Haren NE, Caspers E, Hulshoff Pol HE, et al. *Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia.* Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19:147-51.
- ¹³⁵ Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. *Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder.* Biol Psychiatry. 2007;62:894-900.
- ¹³⁶ Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. *Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder.* Am J Psychiatry 2002;159:1841-7.
- ¹³⁷ Altamura AC, Mauri MC, Guercetti G, Cazzullo CL. *Fluphenazine decantate in acute and maintenance therapy of schizophrenia.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1987;11:613-23.
- ¹³⁸ Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. *A glutamatergic deficiency model of schizophrenia.* Br J Psychiatry Suppl 1999;37:2-6.
- ¹³⁹ Altamura AC. *A multidimensional (pharmacokinetic and clinical-biological) approach to neuroleptic response in schizophrenia. With particular reference to drug resistance.* Schizophr Res 1993;8:187-98.
- ¹⁴⁰ Altamura AC, Boin F, Maes M. *HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment.* Eur Neuropsychopharmacol 1999;10:1-4.
- ¹⁴¹ Altamura AC, Glick ID. *Designing outcome studies to determine efficacy and safety of antipsychotics for "real world" treatment of schizophrenia.* Int J Neuropsychopharmacol 2010; in press.