

Università della Valle d'Aosta

Université de la Vallée D'Aoste

Dipartimento di Scienze Umane e Sociali

Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche

Anno Accademico 2019/2020

Tesi di laurea

La Schizofrenia: basi biologiche, correlati cerebrali e prospettive di trattamento

Docente relatore: Prof. Matteo Diano

Studente:

Matricola: 17D03945

Palermi Veronica

*“L’uomo è socialmente cattivo,
un cattivo soggetto.
E quando trova una tortora,
qualcuno che parla troppo piano,
qualcuno che piange,
gli butta addosso le proprie colpe
e, così, nascono i pazzi.
Perché la pazzia, amici miei,
non esiste.
Esiste soltanto
nei riflessi onirici del sonno
e in quel terrore
che abbiamo tutti,
inveterato,
di perdere la nostra ragione”*

(Alda Merini, da *L’altra verità. Diario di una diversa*, 1986)

Ringraziamenti

Ringrazio il mio relatore, il professor Diano Matteo, per la sua assoluta disponibilità e per avermi accompagnata in questo percorso così impegnativo e importante per me.

Ringrazio tutti i miei compagni e professori, i quali hanno tutti contribuito a rendermi la persona che sono oggi, mi hanno supportata e hanno reso questi tre anni così densi di emozioni e soddisfazioni.

Ringrazio i miei genitori, mamma Romina e papà Domenico, per il loro amore incondizionato, per avermi permesso di intraprendere il mio percorso universitario e per avermi insegnato cosa significhino davvero l'amore, la passione, la dedizione e il sacrificio. Grazie per aver reso tutto questo possibile, grazie per aver sempre creduto in me e avermici fatto credere a mia volta. Siete e sarete sempre la mia più grande forza e fonte d'ispirazione.

Ringrazio mio nonno, Gianni Luigi, per avermi illuminato la strada in ogni attimo buio e per avermi guidata con mano sicura attraverso ogni ostacolo, aiutandomi a superarlo. Sei il mio dono più prezioso.

Indice

<i>Ringraziamenti</i>	3
-----------------------------	---

Capitolo I: La Schizofrenia

1.1 Breve storia	6
1.2 Sintomi: positivi e negativi	11
1.3 È ereditabile? Le influenze genetiche nello sviluppo della schizofrenia	14

Capitolo II: Alterazioni Cerebrali e Corporee Evidenziabili nella Schizofrenia: un update sulla letteratura

2.1 Anormalità ventricolari	20
2.2 Anormalità corticali	22
2.3 Anormalità talamiche	27
2.4 Disregolazione del GABA	31
2.5 Infiammazione cerebrale	32

Capitolo III: Ipotesi alla base della schizofrenia

3.1 Disregolazione del KYNA	37
3.2 Ipotesi di ipofrontalità	40
3.3 Ipotesi dopaminergica	42
3.4 Ipotesi glutamatergica	48
3.5 Ipotesi neuroevolutiva	54

3.6 Ipotesi di iperfocalizzazione	59
-----------------------------------------	----

Capitolo IV: Prospettive di trattamento

4.1 Esercizio fisico	60
----------------------------	----

4.2 Cannabinoidi	62
------------------------	----

4.3 Farmacoterapia standard	65
-----------------------------------	----

4.4 Musicoterapia	71
-------------------------	----

Bibliografia	75
---------------------------	----

Sitografia	79
-------------------------	----

Capitolo I: La schizofrenia

In questo capitolo illustro e introduco la schizofrenia nel suo complesso, enunciando le possibili cause, i sintomi positivi e negativi caratteristici della patologia e un breve accenno alla questione dell'ereditabilità della stessa.

1.1 Breve storia

La schizofrenia ha un decorso storico molto interessante e ricco di riflessioni cliniche e affonda le sue radici nell'idea di "*psicosi unitaria*", corrente di pensiero secondo cui tutti i disturbi mentali non sarebbero entità distinte tra loro, ma appartenerebbero ad un unico continuum lungo il quale ciascuno di questi costituisce un progressivo livello di deterioramento e peggioramento delle condizioni. Il pioniere della psicosi unitaria fu Von Zeller, il quale sosteneva infatti che da una semplice melanconia, lungo questo continuum, si assistesse a un graduale peggioramento fino a giungere ad allucinazioni, confusione e demenza. Vi furono altri sostenitori di tale corrente di pensiero, ricordiamo tra questi Neumann, secondo il quale esisteva una sola malattia mentale con diversi livelli di gravità; e Morel, il quale ideò la teoria della degenerazione delle malattie mentali per cui la gravità della malattia mentale, col progredire del disturbo, aumenta sempre più portando da una degenerazione a quella successiva. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Fu solo alla fine del XIX secolo con i contributi di eminenti studiosi come Kahlbaum e Kraepelin che si vide il sopravvento, a discapito della teoria della psicosi unitaria, dell'idea che i disturbi mentali fossero entità distinte e distinguibili tra di loro, non elementi appartenenti ad un unico continuum degenerativo. Emil Kraepelin introdusse il concetto che sta alla base della concezione moderna di schizofrenia, denominandola

Dementia Praecox poiché secondo il suo pensiero i sintomi, e dunque tale sindrome, degenerano in un appiattimento mentale, per l'appunto la demenza. Kraepelin comprende nel quadro clinico della *Dementia Praecox* tre forme distinte: l'ebefrenia di Hecker, la catatonia di Kahlbaum e la *Dementia Paranoides* che aveva individuato personalmente. L'autore considera la schizofrenia come caratterizzata da una stadiale e progressiva degenerazione e da una sintomatologia precisa, evidenziando quei sintomi a suo parere tipici di tale disturbo, come allucinazioni, deliri, disturbi del pensiero e dell'affettività. Le idee e le convinzioni di Kraepelin dovettero scontrarsi con casi clinici che rappresentavano eccezioni rispetto ad esse, soprattutto quando si trovava davanti a quadri che non andavano incontro a una degenerazione sempre maggiore con lo sviluppo del disturbo o quadri a cui seguiva una restitutio ad integrum. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Eugen Bleuler modificò la denominazione *Dementia Praecox* in *Schizofrenia* (dal greco *σχίζω*, scindo, e *φρήν*, mente) nel 1911, rinnegando gli aspetti degenerativi cognitivi e mettendo in luce le differenze fra il deterioramento cognitivo dovuto alle demenze e quello comportato dalla schizofrenia. Egli insistette sulla peculiarità psicopatologica della sindrome schizofrenica, individuando la sua origine nella scissione delle funzioni psichiche (*spaltung*). Secondo Bleuler la schizofrenia è caratterizzata da due livelli sintomatologici: i sintomi fondamentali o primari, caratteristici e permanenti, che riguardano l'eziologia organica del disturbo, l'alterazione dell'affettività, il ritiro relazionale e l'iperinclusione e i sintomi accessori o secondari, non necessariamente presenti e riscontrabili anche in altri disturbi, conseguenti alla reazione o compensazione della sintomatologia primaria, tra cui allucinazioni, deliri e dispercezioni. L'autore riconosce ciascun disturbo in base ai sintomi e al nucleo patognomimico, cioè dall'insieme

di sintomi e funzionamento specifici di una certa patologia. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Jaspers condivise pienamente le idee di classificazione proposte da Kraepelin e Bleuler, sostenendo inoltre il principio dell'unicità della diagnosi, secondo cui i sintomi di un dato disturbo mentale sono disposti gerarchicamente tra loro: dai più alti sintomi nevrotici, ai sintomi maniaco-depressivi, ai sintomi processuali e infine alla base di tutti, ai sintomi organici, il livello più profondo, cui si accede solo tramite l'analisi precisa di ogni singolo caso clinico. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Kretschmer apportò due contributi fondamentali tra cui l'idea dell'esistenza di un continuum tra la cosiddetta normalità e la patologia, sviluppando i concetti di schizotimia-schizoidia e ciclotimia-cicloida, sostenendo che lungo il continuum tra lo stato schizotimico (normale), schizoide (patologico) e schizofrenico (gravemente patologico) ciò che muta sia semplicemente la gravità. In secondo luogo, pose il focus dell'attenzione sulla possibilità di poter comprendere alcuni casi patologici di schizofrenia come conseguenze di una commistione di cause tra cui una predisposizione personale del paziente, l'ambiente sociale e una causa scatenante. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Durante il periodo della prima e della seconda guerra mondiale, si può annoverare il contributo di Minkowsky, in Europa, appartenente all'approccio fenomenologico della psicopatologia esattamente come Jaspers, il quale definì come caratteristico del quadro clinico schizofrenico la perdita di contatto con la realtà. Negli Stati Uniti, invece,

ricordiamo Adolf Meyer, secondo il quale la schizofrenia non sarebbe pensabile come una patologia, ma piuttosto come una reazione personale del paziente influenzata dalle proprie caratteristiche di personalità e dall'ambiente sociale in cui vive. Furono introdotte proprio in questo periodo diverse concezioni legate alla schizofrenia stessa, tra cui le forme pseudo-nevrotiche, pseudo-psicopatiche, schizo-affettive e gli stati borderline. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Kurt Schneider si oppose fortemente al pensiero di Kretschmer, sostenendo che la schizofrenia fosse completamente indipendente dalla personalità del soggetto e dai suoi eventuali disturbi, evidenziando come questa a parer suo si costituisse come tale, senza passaggi graduali verso livelli di gravità sempre maggiori. Inoltre, rigettò la distinzione messa a punto da Bleuler tra sintomi primari e sintomi secondari, definendo personalmente dei sintomi di primo ordine (FRS), di fondamentale importanza per la diagnosi, e dei sintomi di secondo ordine, meno rilevanti per la formulazione diagnostica. Gli FRS riscossero molto successo e apprezzamenti, tanto che influenzeranno i criteri stessi della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) dell'OMS e dei Manuali Diagnostici e Statistici dei Disturbi Mentali (DSM) dell'APA. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Gli sviluppi contemporanei più interessanti riguardo allo studio della schizofrenia sono molteplici. Innanzitutto è di notevole rilievo l'introduzione da parte di Kelly del concetto di spettro schizofrenico, nel momento in cui ci si riferisce a condizioni cliniche affini alla schizofrenia, quali per l'appunto il disturbo schizofrenico, il disturbo schizofreniforme, e infine i disturbi schizotipico e schizoide di personalità. (G. Camardese, G. Pizi, M.

Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Un altro elemento di rilievo è l'introduzione del concetto di continuum schizo-affettivo, il quale postula una progressiva degenerazione a partire dai disturbi dell'umore più lievi, passando per uno sviluppo di gravità intermedio che è il disturbo schizo-affettivo, fino a giungere ai gravi casi di schizofrenia. Con la terminologia "schizo-affettivo" si fa riferimento alla condizione in cui, non di rado, la schizofrenia venga accompagnata, e dunque aggravata ulteriormente, da sindromi depressive secondarie e disturbi affettivi primari che comportano allucinazioni e deliri. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

Di notevole importanza è inoltre l'affermazione di un approccio basato su sistemi nosologici con criteri che permettano di riconoscere ciascun disturbo mentale differenziandolo dagli altri, schizofrenia compresa. Nel DSM-III, III-R e IV, per giungere a una diagnosi di disturbo schizofrenico vengono richiesti, oltre alla presenza di specifici criteri, anche una certa età d'esordio e una durata minima dei sintomi stessi; permettendo di evitare di formulare diagnosi di schizofrenia laddove ci si trovasse di fronte a disturbi dello spettro schizofrenico. In ultima istanza, è opportuno menzionare il fatto che sia stata proposta una distinzione della schizofrenia in sole due forme cliniche, denominandole rispettivamente Tipo 1, in cui sono presenti sintomi positivi come deliri, allucinazioni e dispersezioni, disorganizzazione del pensiero e bizzarrie del comportamento, solitamente con un decorso acuto, una buona prognosi e compliance al trattamento con neurolettici; e Tipo 2, in cui sono invece presenti sintomi negativi come alogia, anedonia, asocialità, anaffettività, apatia, gravi deficit cognitivi dovuti a disfunzioni e compromissioni cerebrali, solitamente con un decorso lento e degenerativo, una prognosi poco

promettente e una scarsa compliance e responsività ai trattamenti. Studi ancora più recenti, dopo aver criticato suddetta classificazione, hanno proposto una distinzione di tre modalità schizofreniche: una caratterizzata da deliri e allucinazioni, una da una disorganizzazione del pensiero, delle idee e della percezione e infine una caratterizzata dalla presenza di sintomi negativi. (G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, 2011)

1.2 Sintomi: positivi e negativi

La schizofrenia è il disturbo mentale psicotico più diffuso a livello mondiale, altamente pervasivo e debilitante. Globalmente è presente in tutte le culture, senza differenze tra i sessi se non per l'età d'esordio dei prodromi e dei primi sintomi psicotici che solitamente nei maschi si presentano tra i diciotto e i venticinque anni, mentre nelle femmine tra i venticinque e i trenta oppure dopo i quaranta anni (Holder & Wayhs, 2014). Uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia, se non il più influente, è la presenza di casi clinici di schizofrenia nella famiglia d'origine, i quali tendono ad incrementare il rischio di ereditare la patologia stessa. Ciò comporta non solo una maggiore predisposizione allo sviluppo di tale disturbo, ma anche maggiori rischi per la comparsa di disturbi schizo-affettivi, disturbo schizotipico di personalità, disturbo bipolare, depressione e disturbi dello spettro dell'autismo. Esistono altri potenziali fattori di rischio per lo sviluppo del disturbo schizofrenico, tra cui l'ambiente e il contesto di nascita, lo status socio-economico, assunzione di cannabis, infezioni materne pre-natali (ad esempio *Toxoplasma gondii*), complicanze durante il parto (come perdite ematiche, distacco della placenta, ritardo di crescita intrauterina, basso peso alla nascita, abnorme presentazione del feto e sequele del part cesareo), infezioni del sistema nervoso centrale nei primi anni di vita, avanzata età del padre (oltre i 55 anni). Si può dunque dedurre

facilmente che la schizofrenia sia un disturbo mentale complesso, multicausato e poligenico (Holder & Wayhs, 2014; Olgiati et al., 2008; Schultz et al., 2007).

La schizofrenia è caratterizzata da due tipologie principali di sintomi: positivi, con riferimento a quei sintomi comportamentali che sono stati aggiunti e incrementati dalla patologia, e negativi, ossia tutte quelle anomalie dovute alla perdita di normali funzionalità, precedentemente possedute, in risposta allo sviluppo del disturbo. Di qualsivoglia natura siano, i sintomi influenzano il pensiero, le percezioni, le emozioni, l'eloquio e il comportamento dei pazienti. I sintomi positivi includono le allucinazioni, i deliri, spesso paranoidei, e un'iperattività; tra i sintomi negativi annoveriamo invece l'appiattimento affettivo, anedonia, motivazione ridotta, ritiro sociale, rallentamento e impoverimento del pensiero, del linguaggio (alogia) e del movimento (catatonìa). (Schultz et al., 2007)

La schizofrenia è inoltre caratterizzata da una grave disorganizzazione del pensiero che influenza notevolmente l'eloquio e i comportamenti. La disorganizzazione del discorso e della parola può variare dall'esposizione di frasi e concetti sconnessi logicamente e concettualmente tra loro, al passare rapidamente da un argomento a un altro senza controllo o logicità alla base. Questa difficoltà e disorganizzazione dell'eloquio è anche conosciuta come schizofasia, ossia quella tipica modalità dei pazienti schizofrenici di esprimersi in modo confuso, sconnesso e ripetitivo, impiegando termini non coerenti tra loro o senza un apparente e chiaro significato. Per quanto concerne la disorganizzazione dei comportamenti, si fa riferimento alla difficoltà nello svolgere e portare a termine semplici azioni di vita quotidiana, sociale e lavorativa. La presenza di un singolo sintomo, positivo o negativo che sia, non consente di fare diagnosi di schizofrenia, occorre infatti che questi siano presenti e perdurino per un intervallo di tempo di almeno sei mesi

(Schultz et al., 2007). Spesse volte può capitare che i pazienti sperimentino degli episodi e dei sintomi psicotici in fasi prodromiche prima che l'effettivo disturbo schizofrenico si manifesti apertamente. Tali manifestazioni possono comprendere ritiro sociale, perdita di interesse in ambito lavorativo o scolastico, scarsa capacità di occuparsi dell'igiene personale, scoppi d'ira incontrollati e comportamenti inadeguati e fuoriluogo. Altrettanto spesso, questa fase prodromica alla schizofrenia vera e propria può non venire inizialmente riconosciuta come tale ed essere confusa con un disturbo depressivo o altri disturbi dell'umore (Holder & Wayhs, 2014).

Nell'ambito della patologia schizofrenica sono state distinte cinque tipologie dello stesso quadro clinico: la schizofrenia paranoide, disorganizzata, catatonica, indifferenziata e residuale. La schizofrenia paranoide è caratterizzata dalla costante presenza di deliri paranoidei e allucinazioni uditive, mantenendo ugualmente intatte le componenti cognitive e affettive. La tipologia disorganizzata presenta principalmente gravi disorganizzazioni del pensiero, dell'eloquio e del comportamento, sia come sovraeccitazione sia come appiattimento. La schizofrenia catatonica, invece, per poter essere definita tale, deve possedere almeno due dei seguenti sintomi tipici: immobilità o immotivata ipermotricità, ostinato e rigido negativismo o particolarità nei comportamenti volontari. La tipologia residuale, infine, è accompagnata dalla costante presenza di sintomi negativi nel paziente e di almeno due sintomi positivi, ma in forma lieve. Suddetta classificazione delle esistenti e riconosciute tipologie di schizofrenia, però, è interpretata come limitante, in quanto molto spesso i casi clinici che i pazienti sottopongono sono molto complessi da interpretare e di conseguenza difficili da catalogare e classificare in modo chiaro e univoco. Per sopperire a tale complicazione, è stata proposta un modello classificatorio della patologia schizofrenica basato su tre fattori dimensionali, quali i deficit psicotici,

disorganizzati e negativi, categorizzando i sintomi distinguendoli in assenti, lievi, moderati e gravi (Schultz et al., 2007).

1.3 È ereditabile? Le influenze genetiche nello sviluppo della schizofrenia

La schizofrenia, come la maggior parte dei disturbi mentali, ha una componente di ereditabilità genetica elevata, la quale è influenzata da fattori ambientali e di sviluppo. Nel caso specifico del disturbo schizofrenico, infatti, il rischio d'insorgenza nei familiari di pazienti schizofrenici è di 5-10 volte superiore e si riduce col diminuire del grado di parentela. A sostegno di ciò, alcuni studi gemellari hanno sottolineato come il tasso di concordanza, ossia la presenza di uno stesso tratto in entrambi gli individui della coppia di gemelli, in questo caso specifico la manifestazione del disturbo schizofrenico, sia maggiore nelle coppie di gemelli monozigoti (50-60%) rispetto a quelle di gemelli dizigoti (10-15%) (Olgiati et al., 2008) (cfr. figura 1).

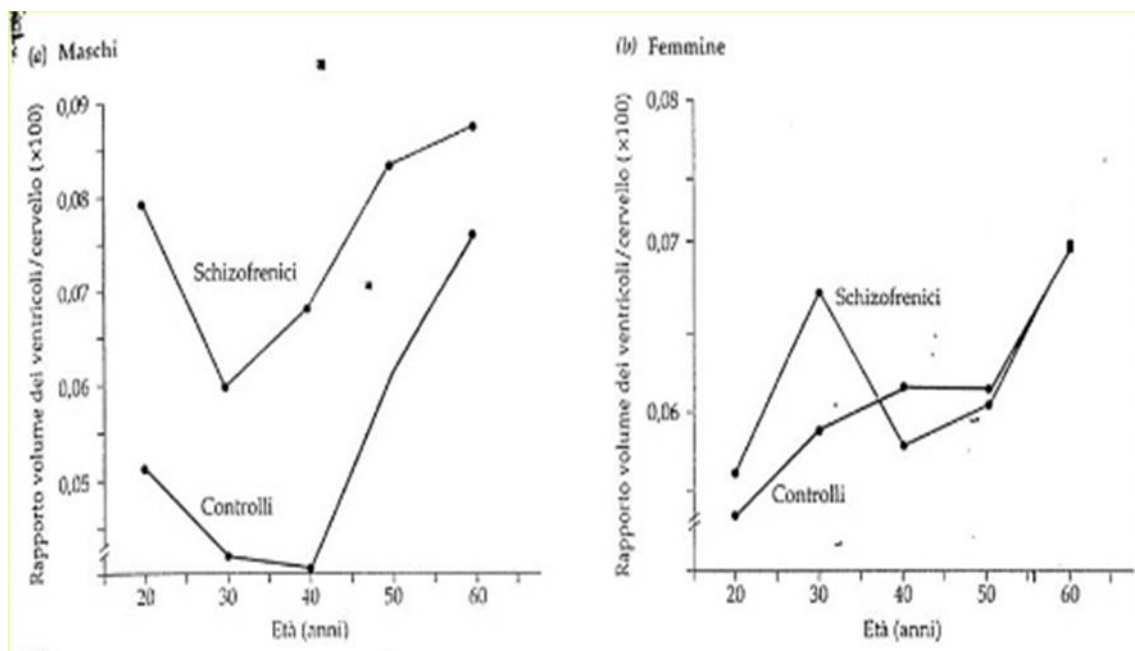


Figura 1: (a) il volume dei ventricoli cerebrali è maggiore nei pazienti maschi affetti da schizofrenia rispetto ai soggetti di controllo. (b) gli stessi dati sono stati rilevati anche in alcune pazienti femmine affette da schizofrenia. (figura presa da <https://slideplayer.it/slide/559208/1/images/40/Correlati+neuroanatomici+della+schizofrenia.jpg>).

L'insorgenza e lo sviluppo della schizofrenia sono influenzati da fattori ambientali che intervengono sulla componente genetica. Uno studio finlandese ha analizzato l'insorgenza e l'eventuale presenza di disturbi psicotici, specificatamente schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo schizoaffettivo, avvalendosi di due gruppi di individui adottati, i cui genitori biologici erano per il primo gruppo pazienti schizofrenici e per il secondo individui sani. Il gruppo di partecipanti aventi i genitori biologici affetti da schizofrenia è risultato possedere una maggiore predisposizione genetica all'insorgenza del disturbo, ma ciò avveniva unicamente nelle famiglie adottive in cui la comunicazione era disturbata e complessa a causa di specifiche dinamiche familiari. Questi dati evinti da tale studio gemellare, ci permettono di confermare il fatto che le componenti genetiche, prese singolarmente, non sono in grado di provocare l'insorgenza del disturbo schizofrenico senza l'influenza determinante dei fattori ambientali, quali ad esempio il far fronte a difficoltà in tenera età, crescere in ambienti urbani, l'appartenenza a minoranze e l'uso di cannabis. Tutti questi elementi, infatti, sembrerebbero in grado di influenzare lo sviluppo delle abilità e competenze sociali durante i periodi critici dello sviluppo cerebrale. (Os et al., 2010)

Tale stretta connessione tra geni e ambiente viene tecnicamente definita con il concetto di endofenotipo, ossia tratti misurabili con test o svariate tecniche neuropsicologiche e neurofisiologiche presenti nei pazienti affetti da un disturbo mentale e nei loro familiari, i quali rappresentano un fattore di rischio per l'insorgenza e lo sviluppo della malattia psichiatrica. (Olgiati et al., 2008)

Lo studio della genetica psichiatrica è affidato ed è possibile principalmente grazie alla biologia molecolare, la quale si concentra sui marcatori¹ presenti nel DNA. Tali marcatori sono dei polimorfismi, ossia sequenze di DNA presenti in forme differenti, la cui frequenza nella popolazione non è superiore all'1% e che seguono un modello di trasmissione semplice². I marcatori posseggono due caratteristiche che li contraddistinguono, ossia sono distribuiti ampiamente sull'intero genoma³ e possiedono un alto grado di variabilità. Queste peculiarità consentono ai ricercatori, tramite le analisi di linkage, di localizzare in modo molto preciso i geni responsabili di una malattia in tutto il genoma e fanno sì che i membri di una stessa famiglia posseggano diverse versioni dello stesso marcatore genetico. (Olgiati et al., 2008)

Le metodologie di ricerca che vengono impiegate dai ricercatori in ambito della genetica psichiatrica sono essenzialmente la analisi di linkage e le analisi di associazione. Le analisi di linkage permettono di identificare una regione cromosomica che contiene al suo interno un gene di suscettibilità per la patologia in questione e tale metodologia necessita, per poter essere applicata efficacemente, di famiglie numerose plurigenerazionali e nelle quali sia presente un'elevata densità di malattia. Se rispettati questi prerequisiti fondamentali, l'analisi di linkage permette di studiare e indagare se il marcatore genetico e un gene specifico siano fisicamente "linkati", ossia collegati tra loro. Applicando tale metodologia di ricerca gli studiosi hanno evidenziato il fatto che alcuni cromosomi siano effettivamente coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo della schizofrenia: i cromosomi 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 20, 22. Park et al., hanno inoltre sottolineato come sia il

¹ **Marcatore:** In genetica, m. genetico, la forma allelica di un gene la cui espressione fenotipica può essere seguita nel corso delle generazioni degli organismi che si intende studiare (*Enciclopedia Treccani*)

² **Trasmissione semplice:** Si riferisce alla trasmissione, da una generazione alle successive, dei caratteri originati dall'assetto genetico (*Wikipedia*)

³ **Genoma:** Si riferisce all'insieme dell'informazione genetica, ossia dei geni (*Enciclopedia Treccani*)

disturbo bipolare sia il disturbo schizofrenico vedano coinvolte regioni cromosomiche comuni (1q, 2p, 10p, 13q, 18p, 22q), permettendo di giungere all'ipotesi dell'esistenza di loci, per così dire, "psicotici" di suscettibilità a suddette patologie psichiatriche. Le analisi di associazione, invece, presentano difficoltà applicative minori rispetto alle precedenti analisi di linkage, in quanto non occorre disporre di famiglie numerose o plurigenerazionali. Gli studi di associazione mirano a studiare e analizzare specifici geni ritenuti responsabili dell'insorgenza di un determinato disturbo, definiti geni candidati. Affinchè tale metodologia di ricerca sia applicabile, occorre però che siano raccolti campioni di DNA appartenenti a un primo gruppo di pazienti schizofrenici (gruppo di studio) e a un secondo gruppo di individui sani (gruppo di controllo). Infine, per verificare la forza di un'associazione, si impiega il Rischio Relativo Approssimato che identifica come incrementato il rischio di insorgenza della patologia in questione in un individuo nel caso in cui questi possieda l'allele che si suppone essere associato al disturbo. Dunque, partendo da questa idea di base, si può constatare che se un certo allele è maggiormente presente nel gruppo di studio anziché nel gruppo di controllo, tale variazione allelica è collegata e associata all'insorgenza della patologia psichiatrica oggetto di studio. Attraverso le analisi di associazioni messe in atto nell'ambito della schizofrenia, gli studiosi hanno potuto notare possibili associazioni tra geni e i principali sistemi di trasmissione degli impulsi nervosi. In ultima istanza si può affermare che per quanto i risultati della maggioranza degli studi siano positivi e incoraggianti, essi spesso non sono replicati o ripetuti negli studi successivi come conseguenza dell'elevata variabilità genetica con cui si esprime tale patologia. (Olgiati et al., 2008)

Le ricerche condotte negli ultimi dieci anni hanno permesso di giungere all'identificazione e al riconoscimento della presenza di legami tra le disfunzioni e i

deficit cognitivi caratteristici della patologia schizofrenica e alcuni geni di suscettibilità. Alcuni dei geni di suscettibilità che sono stati oggetto di studio di tali ricerche sono il COMT, l'NRG1, il BDNF, il DISC1, il DTNBP1 e il GRM3. Il COMT è un enzima implicato nella degradazione delle amine biogene e sembra rivestire un ruolo di spicco nell'insorgenza delle psicosi. Tale enzima è stato localizzato nel cromosoma 22, più precisamente all'interno di un'area associata alla patologia schizofrenica. Lachman et al. hanno studiato in modo particolare uno dei polimorfismi di COMT, ossia il gene MET; è stato dimostrato che i soggetti che posseggono la variazione genetica MET hanno una ridotta capacità di degradazione della dopamina. Numerosi studi di associazione hanno evidenziato il fatto che COMT sia effettivamente un gene di suscettibilità per la schizofrenia, facendo notare come tale fosse maggiormente presente nei pazienti di studio rispetto ai pazienti di controllo. È inoltre dimostrata chiaramente l'associazione tra COMT e le differenti varianti genetiche e i deficit delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro tipica della patologia schizofrenica. L'NRG1, ossia le neuroreguline, sono proteine coinvolte nella segnalazione cellulare di varie popolazioni di neuroni che fungono da ligandi per i recettori delle tirosin-chinasi erbB e modulano l'attività dei recettori glutammatergici NMDA. Attraverso vari studi su topi da laboratorio geneticamente modificati per esprimere una sola copia di NRG1 o del suo recettore, si è dimostrato che tali animali assumono modelli di comportamento simili ai modelli di psicosi. Nell'uomo, infatti, l'NRG1 possiede un linkage con la schizofrenia e sembrerebbe influenzare la memoria di lavoro e l'attenzione. Il BDNF è il termine con cui vengono designate le neurotrofine, elementi di fondamentale importanza per la crescita e la sopravvivenza delle cellule nervose. Nel cervello dei pazienti affetti da schizofrenia i livelli di neurotrofine, in particolar modo nelle aree dell'ippocampo e della

corteccia prefrontale, sono alterati, segnalando dunque un danno neurologico. Nel caso degli animali da laboratorio, è possibile mitigare gli effetti di tali danni cerebrali tramite l'impiego di antipsicotici. I diversi polimorfismi del BDNF sono associati positivamente alla patologia schizofrenica e al suo sviluppo. Il DISC1, forma abbreviata di Disrupted-In-Schizophrenia, è una proteina che regola la migrazione neuronale, l'accrescimento e l'estensione dei neuriti durante lo sviluppo; invece, nel cervello adulto, regola la neurogenesi e la plasticità neurale. Tale proteina viene espressa all'interno del SNC durante la fase di sviluppo, con densità maggiore nelle aree che sembrano essere disfunzionali nella schizofrenia, tra cui la corteccia prefrontale, l'ippocampo e il talamo. Il gene DISC1 è stato identificato con precisione come marcatore della schizofrenia e possiede una forte connessione con i deficit dell'attenzione e della memoria a essa conseguenti. DTNBP1, o disbindina-1, è una proteina espressa nei muscoli e nel SNC e all'interno dei neuroni, è situata nei terminali sinaptici assonici in corrispondenza delle fibre afferenti al cervelletto e all'ippocampo. Tale proteina ricopre il fondamentale compito, tra gli altri, di mantenere vitali le cellule nervose interagendo con altre proteine. Nei pazienti affetti da schizofrenia è stata rilevata una notevole riduzione della disbindina-1, in particolare nei neuroni glutammatergici situati nell'ippocampo e nella corteccia dentata. Questo gene, come supportato dai risultati di diversi studi di linkage e associazione, è correlato alla schizofrenia e in particolar modo alla memoria di lavoro spaziale e all'elaborazione precoce degli stimoli visivi. Il GRM3 è uno dei recettori metabotropici per il glutammato, è stato localizzato sul cromosoma 7 e definito fattore di suscettibilità per la patologia schizofrenica, in quanto regola attivamente il rilascio di glutammato nella corteccia prefrontale e la totalità del funzionamento cognitivo. Come già precedentemente esposto, nei pazienti che sviluppano la patologia schizofrenica, sono

spesso rintracciabili alcune complicanze pre- e perinatali, le quali comportano la presenza di un danno cerebrale ipossico o ischemico, al quale conseguentemente la corteccia cerebrale si riduce notevolmente, facendo aumentare gli spazi liquorali. Tali danni ipossico-ischemici sono in grado di alterare l'espressione di numerosi geni di suscettibilità per la schizofrenia, come ad esempio l'NRG1, il quale viene riscontrato in quantità notevolmente maggiori nei topi di laboratorio esposti a danni cerebrali ipossico-ischemici nel periodo perinatale. (Olgiati et al., 2008)

Alla luce dei risultati ottenuti e dei dati raccolti dai diversi studi, è stato dunque dimostrato in modo quasi del tutto sicuro il fatto che alcuni geni potrebbero essere implicati nell'insorgenza e nello sviluppo della schizofrenia, in concomitanza di determinati fattori ambientali e neuro-psico-fisiologici.

Capitolo II: Alterazioni Cerebrali e Corporee Evidenziabili nella Schizofrenia: un update sulla letteratura

Oggetto di analisi di questo capitolo sono le alterazioni cerebrali e corporee evidenziabili in pazienti affetti da schizofrenia, le loro possibili cause e conseguenze osservabili sugli individui stessi.

2.1 Anormalità ventricolari

La forma e la grandezza dei ventricoli, insieme a diverse altre anormalità cerebrali tipiche dei disturbi mentali, sono state studiate e approfondite tramite diversi studi e sperimentazioni. Le anormalità delle dimensioni ventricolari in particolare vennero studiate inizialmente da Johnstone et al. nel 1976 ricorrendo all'utilizzo della tomografia computerizzata, la quale permise di notare in modo chiaro un ingrossamento ventricolare nel gruppo sperimentale di pazienti schizofrenici. Tali risultati destarono molto interesse

e furono replicati qualche anno dopo da Weinberg et al. nel 1979, il quale a sua volta confermò l'evidenza per cui i ventricoli cerebrali laterali dei soggetti affetti da schizofrenia presentino dimensioni significativamente maggiori rispetto a quelli del gruppo di controllo. (Horn & Mcmanus, 1992) (cfr. figura 2)

In tempi più recenti, sono state sviluppate e affinate tecnologie maggiormente precise e all'avanguardia, come l'Imaging a Risonanza Magnetica (MRI), capaci di acquisire e

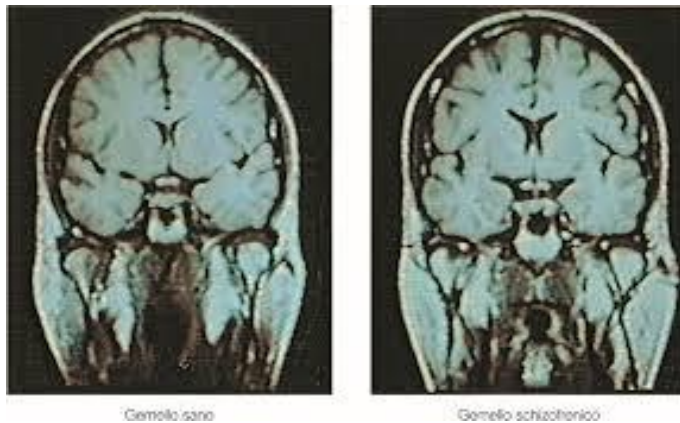


Figura 2: esempio di immagini ottenute tramite RMI che permette di osservare come i ventricoli cerebrali di un individuo schizofrenico siano più larghi rispetto a un individuo sano. (figura presa da https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSx7NlgOnDjokPrE0YPseMOpF_0UIEJrY8ExQ&usqp=CAU)

analizzare immagini chiare delle strutture cerebrali, sia di individui sani sia di individui patologici, in vivo. Oltre all'ingrossamento ventricolare, numerosi studi hanno confermato la presenza di diverse altre anomalie e disproporzioni volumetriche tra pazienti schizofrenici e individui

sani, tra cui quelle delle corna temporali, del solco corticale e del terzo e quarto ventricolo.

Con diversi studi si è cercato di dimostrare come l'ingrossamento solco-ventricolare sia una delle cause principali che comportano le disfunzioni cerebrali caratteristiche della schizofrenia. Le spiegazioni principali fornite in risposta all'evidenza di tali ingrossamenti e disproporzioni cerebrali solco-ventricolari partono dal presupposto per cui tali anomalie siano il risultato di un processo di sviluppo errato, le quali provocano eccessive diminuzioni di tessuto cerebrale rispetto al normale sviluppo neurale. Le evidenze e le conoscenze a riguardo non sono del tutto chiare, in quanto l'anormale grandezza dei ventricoli e del solco corticale sono entrambe due anomalie non selettive e

non specifiche, le quali possono essere associate a diversi disturbi mentali. (Pearlson & Marsh, 1999)

Sarebbe dunque possibile affermare come l'ingrossamento ventricolare e diverse disproporzioni volumetriche delle corna temporali, del solco corticale e del terzo e quarto ventricolo siano riscontrabili e livello cerebrale nei pazienti affetti da patologia schizofrenica. Queste evidenze fornirebbero così una possibile spiegazione plausibile alla presenza delle disfunzioni cerebrali caratteristiche della schizofrenia stessa.

2.2 Anormalità corticali

Un elemento che permette di constatare il fatto che la corteccia cerebrale sia colpita dalla patologia schizofrenica è sicuramente il volume anomalo di materia grigia (alcuni pazienti possiedono deficit volumetrici di materia grigia sia nel lobo sinistro sia nel lobo destro della corteccia prefrontale inferiore, al cui interno è compresa l'area di Broca, e nel lobo parietale inferiore), nonostante la differenza volumetrica sia stimata al solo 5% e dunque non così significativa rispetto al volume presente nei cervelli di individui sani. (Pearlson & Marsh, 1999) (cfr. figura 3)

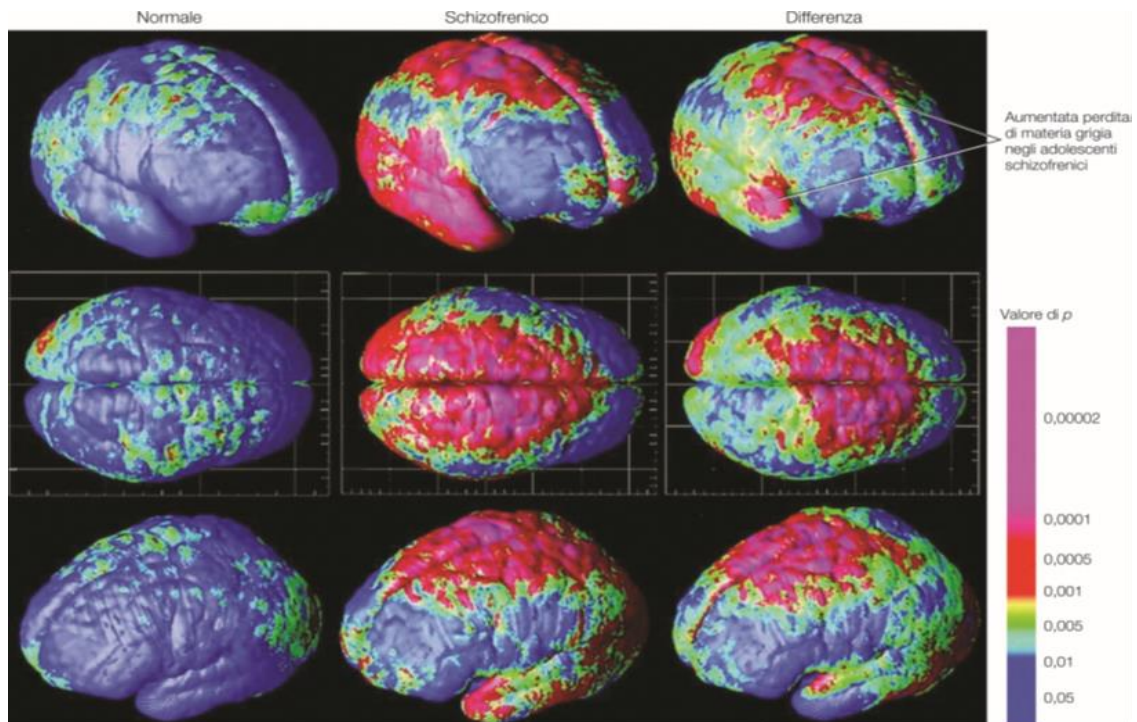


Figura 3: immagini che permettono di osservare come il volume della materia grigia negli individui affetti da schizofrenia sia notevolmente ridotto rispetto agli individui sani. (figura presa da https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unikore.it%2Fphocadownload%2Fuserupload%2Fpaola.guariglia-unikore.it%2F7_PsicoBiologia.pdf&psig=AOvVawOpEZajbCe0z9-u3mvqcpIU&ust=1597751056510000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLD__dGUousCFQAAAAAdAAABAN)

La materia grigia non è l'unica ad avere un'anomalia volumetrica, in quanto appare disproporzionalmente minore, di circa del 10-15%, anche il volume delle regioni frontali, temporali e parietali della corteccia. Inoltre, tramite alcuni studi, si è potuto rilevare come anche la sostanza bianca cerebrale delle regioni frontali e temporali, come i fasci del cingolo, i fascicoli uncinati, le capsule interne e il corpo calloso, sia alterata. (Wheeler & Voineskos, 2014)

Nonostante tutte queste evidenze, resta ancora non compreso e soprattutto non chiaro se tutti i pazienti affetti da schizofrenia posseggano le medesime anomalie anatomiche, se tali modificazioni dipendano dal tipo specifico di disturbo che affligge l'individuo o se alcune tipologie o sottogruppi di schizofrenia siano caratterizzate da anomalie volumetriche specifiche, ciascuna includente diversi circuiti e sistemi cerebrali. Resta

ancora insoluta, inoltre, la questione concernente la natura stessa delle anomalie rilevate: tali modificazioni sono conseguenze di un processo errato nel corso di un periodo critico dello sviluppo o sono specifiche cellule, regioni o componenti cerebrali a essere compromesse? Le anomalie del lobo temporale sono state studiate in innumerevoli sperimentazioni e studi tramite l'ausilio dell'MRI, dalle quali sono emerse differenze per circa il 75% dei casi tra pazienti schizofrenici e gruppi di controllo sani per quanto concerne il lobo temporale mediale (in cui sono compresi ippocampo, amigdala, corteccia entorinale o perippocampale) e diverse aree del giro temporale superiore. In tempi recenti è stata indagata, in innumerevoli studi inerenti la patologia schizofrenica, la corteccia di associazione eteromodale (HASC). La HASC è una vasta connessione intercorticale organizzata e composta da differenti aree predisposte all'associazione, tra cui il planum temporale (PT), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), l'area di Broca e il lobo parietale inferiore (IPL). Come suggerito da molti studiosi e ricercatori, tra cui Ross e Pearlson, diverse delle regioni e aree che compongono la HASC sono particolarmente delicate e vulnerabili per quanto concerne la crescita neuronale e la connettività cerebrale durante lo sviluppo, tali regioni sarebbero le medesime implicate nella patologia schizofrenica. In prima istanza occorre ricordare che le regioni che compongono la HASC seguono delle tempistiche di sviluppo differenti rispetto alle altre aree cerebrali: il periodo appena successivo alla nascita è quello più critico per il suo sviluppo, a differenza delle altre regioni cerebrali che si costituiscono precedentemente durante la gestazione. Inoltre, durante questo tardivo processo di sviluppo, vi sono diversi fattori che possono intervenire e influenzarlo, tra questi la differenziazione neuronale e oligodendrocitica, la mielinizzazione e la proliferazione degli astrociti. In seconda istanza, lo sviluppo della HASC non possiede un termine preciso come quello che è

seguito da tutte le altre aree cerebrali, ma esso si estende fino alla prima età adulta. Recenti studi hanno focalizzato la loro attenzione sulle possibili connessioni anomale esistenti tra le diverse regioni cerebrali negli individui schizofrenici. Tien et al. nel 1996 condusse uno studio tramite ausilio dell'MRI disponendo di un gruppo sperimentale composto da pazienti schizofrenici e un gruppo di controllo di individui sani. I dati fecero emergere come negli individui sani vi fosse un'elevata simmetria bilaterale, la quale era stata intaccata negli individui del gruppo sperimentale, le interruzioni di connessione tra i due emisferi cerebrali erano maggiormente marcate nelle strutture dei lobi mediale e temporale laterale. (Pearlson & Marsh, 1999)

Tra le regioni cerebrali che mostrano disfunzioni nella patologia schizofrenica troviamo la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), l'area di Broca, il giro temporale superiore e il talamo. Uno degli elementi principalmente indagati è la qualità della relazione esistente tra strutture cerebrali e funzionalità anormali e se ne esistano alcune di primario rilievo rispetto alle altre, in quanto innumerevoli studiosi sostengono che le anomalie cerebrali caratteristiche della patologia schizofrenica coinvolgano alterazioni di connessione tra diverse regioni cerebrali e le rispettive funzioni svolte da ciascuna. Riportando un esempio, Woodruff et al. sostengono che la schizofrenia sia caratterizzata da un'anormale lateralizzazione della corteccia temporale che comporterebbe un'anomalia nella risposta alla percezione del discorso e della parola. Alcune osservazioni interessanti sono state fatte ponendo in associazione e correlando le anomalie volumetriche di alcune regioni cerebrali riscontrabili negli individui affetti dalla patologia schizofrenica con la gravità dei sintomi psicotici positivi della stessa: la riduzione del volume del giro temporale superiore è stato associato alla comparsa dei sintomi positivi, la riduzione volumetrica del lobo temporale mesiale è stata correlata alla comparsa di gravi sintomi

psicotici e al malfunzionamento della memoria logica. La riduzione del volume della neocorteccia mesiale e temporale sono stati associati a scarsi punteggi e abilità nella memoria verbale, nell'astrazione e nella categorizzazione. La gravità delle allucinazioni sonore sono invece state correlate alla diminuzione del volume dell'area del giro temporale anteriore e la gravità dei disturbi e delle disorganizzazioni del pensiero alla riduzione volumetrica che coinvolge il giro temporale superiore. In particolar modo, è stato evidenziato come la comparsa dei sintomi psicotici positivi predica la perdita di materia grigia anteriore, frontale e parietale. (Pearlson & Marsh, 1999)

In ultima istanza, rimangono senza risposta diversi interrogativi per quanto concerne la connettività e la struttura cerebrale esaminata tramite tecniche di neuroimaging e la patologia schizofrenica. Le diverse alterazioni rilevate a livello corticale, nello specifico, potrebbero essere sia dovute alla composizione sia al contenuto della mielina, sia al diametro degli assoni. Tali questioni potrebbero essere meglio affrontate tramite l'impiego di tecniche di neuroimaging e studi post mortem. Tra le le nuove tecnologie di neuroimaging sviluppate a partire dall'MRI annoveriamo gli innovativi approcci di neuroimaging a diffusione, con i quali si è in grado di osservare in modo molto ravvicinato i cambiamenti strutturali cerebrali, l'imaging a diffusione pesata (HARDI) (Tuch. et al., 2002) e l'imaging con diffusione a spettro (DSI) (Wedeen et. al., 2005, 2008). Un'ulteriore innovativa tecnica è la dispersione dell'orientamento dei neuriti e l'imaging di densità (NODDI), la quale consente di analizzare specificatamente i dendriti e gli assoni cerebrali, sfruttando le tecniche di imaging a diffusione sopra citate e modelli geometrici della struttura tissutale cerebrale. (Wheeler & Voineskos, 2014)

In un futuro prossimo, grazie al progresso nelle tecniche di neuroimaging e di analisi dei dati raccolti, sarebbe possibile ricorrere al confronto delle evidenze e disporre di una

maggior consapevolezza e conoscenza dell'effettiva natura delle alterazioni cerebrali corticali che caratterizzano la patologia schizofrenica. Attualmente, non si hanno a disposizione tutte le linee guida chiare e specifiche per comprendere le associazioni esistenti o meno tra i sintomi schizofrenici e le conseguenti modificazioni cerebrali. Si rendono necessarie dunque ulteriori studi e ricerche per approfondire tali argomentazioni ed entrare sempre più a fondo nello studio di tali associazioni sintomo-anomalia cerebrale che si rivelerebbero di fondamentale importanza per conoscere e affrontare al meglio lo studio e il processo curativo della schizofrenia.

2.3 Anormalità talamiche

Il talamo è una regione cerebrale fondamentale nella quale sono situati innumerevoli circuiti neurali intaccati dalla schizofrenia, vi sono infatti diverse evidenze scientifiche a conferma dell'idea che la patologia schizofrenica sia caratterizzata da anomalie talamiche. Nonostante ciò, non sono molto numerosi gli studi che si sono dedicati a tale percorso di ricerca, solamente alcune ricerche condotte con l'ausilio dell'MRI hanno esaminato la struttura talamica nello specifico, principalmente a causa delle difficoltà riscontrate nell'ottenere misurazioni affidabili della struttura stessa. (Pearlson & Marsh, 1999)

Il talamo è una struttura cerebrale eterogenea costituita da innumerevoli nuclei, ciascuno dei quali ha specifiche funzioni e propri input e output corticali. I nuclei talamici possono essere distinti in due gruppi principali denominati rispettivamente nuclei di primo ordine (FO) e nuclei di ordine superiore (HO). I nuclei di primo ordine ricevono input dagli organi sensoriali periferici e dalle strutture cerebrali subcorticali e inviano segnali alle aree corticali sensoriale e motoria primarie. I nuclei di primo ordine comprendono il

nucleo genicolato laterale (NGL) che si occupa di processare le informazioni visive, il nucleo genicolato mediale (MGN) che è predisposto alla processazione delle informazioni uditive, il nucleo posteromediale/laterale ventrale (VPM/VPL) che invece si occupa delle informazioni somatosensoriali e infine il nucleo ventrale laterale (VL) che processa le informazioni motorie. I nuclei di ordine superiore, al contrario, ricevono la maggioranza dei loro input direttamente dalla corteccia cerebrale, e comprendono il nucleo mediodorsale (MD) e il nucleo caudale (o pulvinar). Tali nuclei superiori si occupano di inibire l'attività talamica stimolando i neuroni del GABA nei nuclei reticolari talamici; sono inoltre predisposti alla regolazione dell'attività corticale e alla coordinazione delle connessioni tra le regioni corticali stesse. (Giraldo-Chica & Woodward D., 2017) (cfr. figura 4)

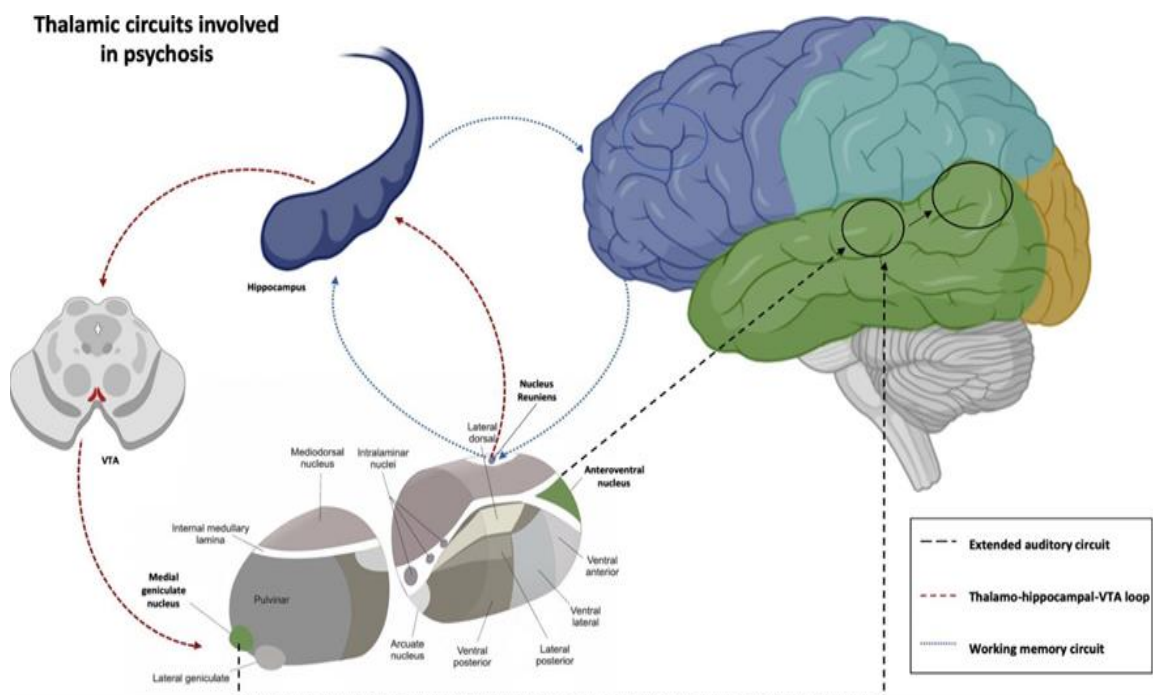


Figura 4: struttura talamica coinvolta nelle psicosi schizofreniche. (figura presa da https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fnotiziescientifiche.it%2Fallucinazioni-uditive-alterata-connettivita-cerebrale-tra-le-cause%2F&psig=AOvVaw1I91fxAwb52UWHTExd_Uvs&ust=1597751930057000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCOD_zfKXousCFQAAAAAAdAAAAABAD)

Gli studi che si sono prefissati di indagare la struttura talamica nell'ambito della schizofrenia sono giunti a conclusioni controverse e non è disponibile un'unica evidenza scientifica a tal proposito condivisa. Diversi studi recenti hanno permesso di rilevare la presenza di anomalie strutturali nell'area corrispondente al pulvinar situato nel talamo posteriore. I dati raccolti dalle analisi del talamo medio-dorsale, al contrario, non sono tutti concordi con l'affermare la presenza di anomalie strutturali. È dunque possibile concludere solo in parte che le disfunzioni talamo-corticali potrebbero essere attribuite parzialmente alle alterazioni strutturali dell'area del pulvinar talamico, le quali comporterebbero un'inibizione degli input talamici e delle aree di associazione frontali e parietali. Conseguentemente si afferma che occorrerebbero maggiori studi per poter giungere a conclusioni maggiormente accreditate e condivisibili. (Karl-Anton & David, 2017)

Una spiegazione che è plausibile fornire di fronte a tali controversie è che essendo il talamo di per sé una struttura eterogenea costituita da innumerevoli nuclei distinti tra loro, come precedentemente affermato, è possibile che sia più complesso riuscire a individuare in modo preciso le regioni anomale con le metodologie MRI disponibili. Infatti, se si potesse sezionare la struttura talamica separando tutti i diversi nuclei componenti, si potrebbe osservare e constatare empiricamente quali regioni talamiche siano anomale o disproporzionali poiché intaccate dalla patologia schizofrenica. (Pearlson & Marsh, 1999)

Gli studi condotti in vivo con l'ausilio di tecniche di neuroimaging hanno permesso di notare numerose anomalie talamiche conseguenti alla schizofrenia, tra queste annoveriamo la riduzione di volume, un'alterazione dell'attività cerebrale durante lo svolgimento di una qualunque attività cognitiva e la diminuzione dell'espressione di marker neurochimici per l'integrità neuronale (ad esempio l'N-acetilasparginato, NAA).

Oltre ai diversi studi che hanno impiegato le comuni tecniche MRI sono state condotte alcune sperimentazioni che hanno utilizzato un approccio di neuroimaging innovativo che mira a osservare e mappare le connessioni specifiche tra i nuclei talamici, una di queste tecniche sperimentali è nota come Tractografia di Imaging Probabilistico del Tensore di Diffusione (DTI). Woodward et al. (2012) impiegando proprio tale metodologia innovativa per studiare le disfunzioni delle diverse strutture talamiche nella schizofrenia, osservò come la connessione anatomica tra la corteccia prefrontale e il talamo (PFC-thalamic connectivity) fosse ridotta, in particolar modo nella regione dorso-mediale talamica. Inoltre, registrò un dato inaspettato: notò come la connessione tra il talamo e le aree motorie e sensomotorie della corteccia cerebrale fosse notevolmente aumentata nel caso di pazienti schizofrenici. Anticevic et al. (2014) replicarono i medesimi risultati ottenuti dal precedente studio condotto da Woodward, notando in aggiunta come l'iperconnessione talamica si estendesse a diverse regioni sensoriali corticali, tra cui il giro temporale superiore e il lobo occipitale. Tali evidenze permisero dunque di giungere ad affermare che il sistema sensoriale nella sua totalità è iper-connesso negli individui schizofrenici. (Giraldo-Chica & Woodward D., 2017)

Nonostante tutti i dati e le evidenze raccolte a favore, rimangono irrisolte e da approfondire innumerevoli questioni di fondamentale importanza per quanto concerne l'eziologia di tali iper-connessioni o disconnessioni talamiche, l'unicità o meno della presenza di tali disconnessioni cerebrali nella patologia schizofrenica o la loro eventuale presenza in altri disturbi psicotici, la natura delle conseguenze cliniche e cognitive dovute a tali disconnessioni o iper-connessioni. (Giraldo-Chica & Woodward D., 2017)

2.4 Disregolazione del GABA

Numerosi risultati e dati raccolti tramite studi su animali o post-mortem hanno permesso di comprendere che la schizofrenia potrebbe essere associata alla disfunzione cerebrale del GABA. Uno dei principali risultati ottenuti è stato quello di poter osservare empiricamente una riduzione dell'enzima che sintetizza il GABA, l'mRNA GAD67 e delle relative proteine. I potenziali effetti sulle reti eccitatorie e inibitorie corticali dovuti alla riduzione del GAD67 sono elementi di base di alcuni modelli neurobiologici della schizofrenia. Alcuni ricercatori sostengono che la disregolazione del GABA conduca alla disinibizione dei neuroni piramidali glutammatergici e alla perdita dell'attività corticale sincrona. Gli studi post-mortem hanno inoltre messo in luce il fatto che la schizofrenia sia associata a una segnalazione disfunzionale del GABA a livello dei recettori postsinaptici. (Egerton et al., 2017)

Per quanto concerne gli studi in vivo nell'ambito della funzione del GABA nella patologia schizofrenica, possono essere impiegate diverse nuove tecniche di neuroimaging. Tra queste nuove metodologie sperimentali annoveriamo la risonanza magnetica spettroscopica a protoni (H-MRS) ottimizzata per rilevare il GABA e misurarne la concentrazione nelle specifiche aree di interesse della ricerca in corso, la quale permette di rilevare con precisione la concentrazione totale di GABA e macromolecole GABA+ nei tessuti cerebrali. Inoltre possiamo citare come ulteriori approcci la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di un singolo fotone (SPECT), la quale viene impiegata contemporaneamente a specifici radiotraccianti che si legano al GABA. Tutte queste differenti tecniche di neuroimaging sono di fondamentale importanza poiché numerose delle ipotesi che tentano di fornire una spiegazione plausibile alla disregolazione del GABA possono essere verificate solamente tramite studi in vivo. La conoscenza precisa di come la disfunzione del GABA sia

implicata nella patologia schizofrenica risulterebbe, inoltre, molto utile sul fronte terapeutico e farmacologico in particolare, in quanto innumerevoli composti chimici agiscono direttamente sul GABA. Nonostante siano stati condotti diversi studi di neuroimaging inerenti al ruolo ricoperto dal GABA nella patologia schizofrenica, l'effettiva natura delle anomalie e disregolazioni di tale neurotrasmettitore nella schizofrenia rimane non definita; di fatto non sono state riscontrate evidenze significative per quanto concerne l'alterazione della concentrazione del GABA in pazienti schizofrenici rispetto ad individui sani nella corteccia mediale-frontale, parietale-occipitale o striata. Tale mancanza di pronunciate differenze nella concentrazione del GABA tra individui patologici e non in sperimentazioni in vivo potrebbe essere indicativo dell'esistenza di un meccanismo di compensazione e regolazione e rimane dubbia, in ultima istanza, anche l'effettiva causa della riduzione del GAD67 e ancora oggi non si è in grado di attribuirle un'eziologia propria o conseguente alla disfunzione del sistema glutammatergico. (Egerton et al., 2017)

Negli anni a venire si rendono necessari ulteriori studi e ricerche che dispongano di gruppi sperimentali e di controllo più ampi e omogenei rispetto a quelli studiati fino a questo momento e di metodologie di neuroimaging H-MRS e PET più affinate e all'avanguardia, in grado di indagare in modo preciso e in vivo la disregolazione del GABA e trovare una risposta alle importanti questioni in sospeso. (Egerton et al., 2017)

2.5 Infiammazione cerebrale

Negli ultimi anni diversi studi di neuropatologia tramite l'ausilio di tecniche di neuroimaging hanno raccolto numerose evidenze scientifiche a sostegno del ruolo della

neuroinfiammazione cerebrale come possibile marker di una neurodegenerazione e della conseguente insorgenza della patologia schizofrenica. (Pasternak et al., 2016)

La neuroinfiammazione, di per sé, non è una risposta patologica, ma una normale reazione di protezione indotta dal sistema immunitario cerebrale in risposta a stimoli dannosi o pericolosi, come danni tissutali o intromissione di agenti estranei o potenzialmente patogeni. Compreso il fatto che la neuroinfiammazione sia di salvaguardia e fondamentale per un funzionamento cerebrale sano, occorre specificare che questa potrebbe rivelarsi dannosa nel caso in cui fosse cronica e protratta nel tempo, e causare neurodegenerazione e perfino alcuni dei sintomi caratteristici della schizofrenia. La neuroinfiammazione è un fenomeno che, essendo non specifico, è stato rilevato in diversi disturbi oltre alla schizofrenia, in particolar modo nelle patologie neurodegenerative tra cui la Sclerosi Multipla, l'Alzheimer e il Parkinson. (Pasternak et al., 2016)

Il parenchima cerebrale è separato dalla periferia dalla barriera emato-encefalica il cui compito, in condizioni sane e normali, è quello di evitare che le cellule dannose o agenti patogeni e infezioni, che si trovano nel sangue, accedano al tessuto cerebrale. Il cervello, invece, possiede di per sé un sistema immunitario che agisce e svolge le sue funzioni soprattutto tramite gli astrociti e le microglia. Tale processo difensivo viene messo in atto dal sistema immunitario cerebrale quando agenti esterni pericolosi, patogeni o infezioni riescono ad oltrepassare la barriera emato-encefalica e accedere direttamente al tessuto cerebrale, le microglia si attivano e li distruggono per evitare un danneggiamento del tessuto. Le microglia sono, dunque, le prime cellule deputate alla difesa del cervello e alla sua protezione e cura conseguente a insulti o danni cerebrali. Le cellule microgliali, nello specifico, quando rispondono a un danno o a un potenziale pericolo o intromissione nella specifica area infiammata, si attivano e iniziano a fagocitare i bersagli. Inoltre, in

comunione agli astrociti, rilasciano le citochine che consentono di tenere sotto controllo la risposta neuroinfiammatoria. In concomitanza alla fagocitosi, le cellule gliali rilasciano anche sostanze ossidative, nitrosative ed eccitotossiche in grado di danneggiare i tessuti circostanti. (Pasternak et al., 2016)

Neuroinfiammazioni brevi e acute, come precedentemente affermato, sono risposte e reazioni fondamentali per il mantenimento di un cervello sano e funzionale, in quanto consentono di porre rimedio immediato a danni tissutali o potenziali infezioni. Nonostante questa evidenza, nel caso in cui la neuroinfiammazione dovesse protrarsi per un lungo intervallo di tempo, settimane, mesi o in certi casi anni, il danno tissutale o l'infezione che in un primo tempo erano marginabili e risolvibili senza creare complicazioni, possono diventare la causa di potenziali danni cerebrali evidenti. A titolo esemplificativo, se la suddetta neuroinfiammazione dovesse persistere per una quantità eccessiva di tempo nella sostanza bianca, vi sarebbe un alto rischio di danni a livello degli oligodendrociti e della guaina mielinica assonale, comportando danneggiamenti alla connettività cerebrale. Conseguentemente a una persistente neuroinfiammazione, la continua e costante esposizione dei tessuti cerebrali a sostanze eccitotossiche, ossidative e nitrosative rilasciate dalle cellule gliali, comporterebbe la perdita di corpi cellulari e una notevole riduzione e diminuzione della matrice extracellulare causando un'atrofia cerebrale. Dunque, ogni danno cerebrale presente provoca una neuroinfiammazione, cui

seguono nuove neuroinfiammazioni e neurodegenerazioni, e così via. (Pasternak et al., 2016) (cfr. figura 5)

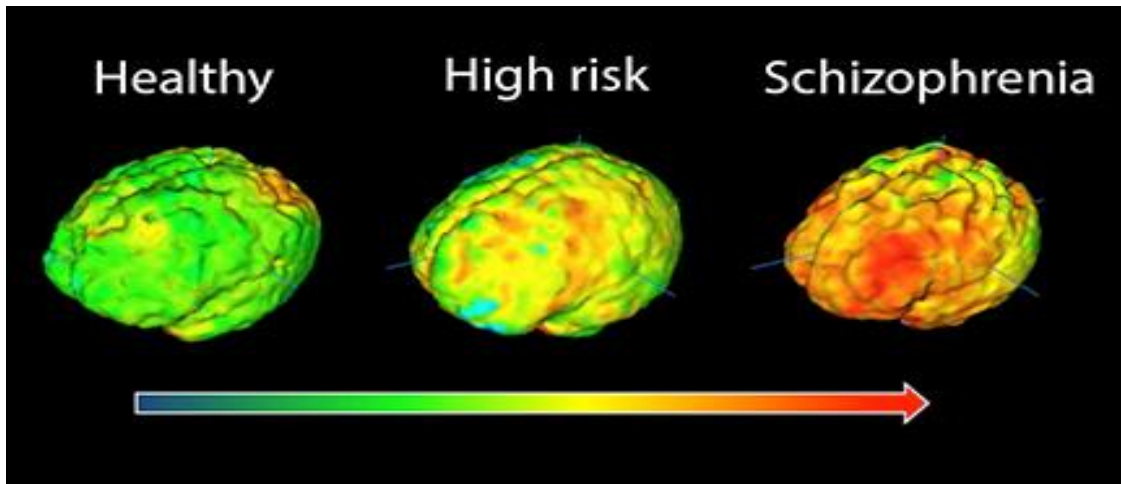


Figura 5: immagine esemplificativa che mostra come in un cervello di un individuo affetto da schizofrenia o ad alto rischio di sviluppo della patologia sia presente un'evidente infiammazione cerebrale più o meno diffusa, rispetto a un individuo sano. (figura presa da <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmens-sana.biz%2Fdisturbi-psicotici%2F2527%2Fstati-infiammatori-del-cervello-sono-legati-al-rischio-di-schizofrenia%2F&psig=AOvVaw08ccgqsVEARR-NjFT-lo6q&ust=1597752159278000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPj11N-YousCFQAAAAAAdAAAAABAM>)

Diversi studi post-mortem condotti su pazienti affetti da schizofrenia, infatti, hanno consentito di individuare un'elevata concentrazione di citochine nel sangue e un'aumentata attivazione delle microglia; inoltre si sono potuti osservare aumenti della concentrazione di SERPINA3 e IFITM. La SERPINA3 è una proteina di fase acuta ed è un marcatore precoce di infiammazioni, essa infatti si attiva e aumenta la sua concentrazione in caso di infiammazioni. L'IFITM è invece una proteina immuno-correlata coinvolta nella replicazione degli agenti virali, la sua concentrazione e attivazione infatti incrementa nel caso di neuroinfiammazioni dovute ad agenti virali o patogeni. (Trépanier et al., 2016)

Nell'ambito della patologia schizofrenica, e inoltre in diverse patologie neurodegenerative, la causa scatenante che comporta l'iniziale neuroinfiammazione non è nota, anche se nello specifico caso della schizofrenia sono stati ipotizzati differenti

elementi che potrebbero essere alla base della neuroinfiammazione, come infezioni materne o prenatali, insulti cerebrali, malattie autoimmuni e stress. Inoltre, restano ignote nella patologia schizofrenica la causa della durata della neuroinfiammazione, se acuta o cronica, l'area coinvolta, la sua superficie e le loro possibili connessioni con i diversi sintomi psicotici. Un approccio che consentirebbe di acquisire sempre più conoscenze in questo ambito e trovare risposte a quesiti rimasti in sospeso, sarebbe quello di tenere sotto osservazione la neuroinfiammazione durante tutto il suo sviluppo. Studiare e monitorare tali neuroinfiammazioni in vivo è molto complesso; infatti, attualmente, i ricercatori hanno a disposizione come metodo di identificazione della presenza di queste l'individuazione di specifici marker nel sangue e nel liquido cerebro-spinale (CSF). Nel caso specifico dell'individuazione dei marker all'interno del CSF, occorre praticare ai pazienti schizofrenici delle punture lombari molto invasive, e nonostante ciò questi marker non consentono di avere un'immagine chiara dell'area cerebrale coinvolta dalla neuroinfiammazione e della sua effettiva estensione. Le metodologie oggi impiegate per individuare e studiare le neuroinfiammazioni in vivo sono principalmente la PET, l'MRI anatomica e la MRI a diffusione, le quali nonostante le tecnologie con cui sono elaborate, non consentono di giungere a misurazioni e dati precisi e attendibili. (Pasternak et al., 2016)

Per tali questioni occorre che vengano apportate migliorie e trovate nuove e differenti soluzioni tecnologiche per affrontare tali studi, per facilitare l'osservazione delle neuroinfiammazioni in vivo e migliorarne la qualità e la precisione. Uno sviluppo futuro di questo filone di ricerca è rappresentato dalla possibilità di comprendere se e in che modo la neuroinfiammazione indichi qualcosa in particolare della patologia schizofrenica che colpisce il paziente, e se così fosse confermato, si potrebbe considerare tale

neuroinfiammazione come un segno prodromico di una potenziale e progressiva neurodegenerazione, la quale, se colta ancora negli stadi iniziali, potrebbe consentire di interrompere e prevenire tale degenerazione e consentire una pronta presa in carico terapeutica mirata basata su agenti anti-infiammatori specifici. (Pasternak et al., 2016)

Capitolo III: Ipotesi alla base della schizofrenia

In questo capitolo verranno illustrate le principali ipotesi, più o meno recenti e accreditate, che sono state proposte nel corso degli anni per cercare di fornire una spiegazione all'insorgenza della patologia schizofrenica.

3.1 Disregolazione del KYNA

Nel corso del tempo sono state proposte diverse ipotesi nel tentativo di spiegare l'eziologia della patologia schizofrenica. L'ipotesi dopaminergica, ad esempio, sostiene che la disregolazione del circuito dopaminergico sia alla base della schizofrenia; anche se non fornisce spiegazioni esaustive per quanto riguarda i sintomi negativi e cognitivi caratteristici della patologia stessa. Successivamente è stata proposta l'ipotesi glutamatergica, secondo la quale vi è invece una disregolazione del glutammato alla base della schizofrenia. (Plitman et al., 2017)

A favore di tale ipotesi vi sono diversi studi farmacologici che sostengono che il recettore antagonista NMDAR provochi la comparsa dei sintomi positivi, negativi e cognitivi nei pazienti. Olney e Faber hanno postulato che un ipofunzionamento dell'NMDAR nei confronti degli interneuroni inibitori del GABA provochi una disinibizione dei neuroni piramidali, comportando un aumento del rilascio di glutammato a livello presinaptico in diverse regioni cerebrali. A sostegno di questo assunto, si è potuto osservare come una segnalazione glutamatergica disturbata sia riscontrabile anche in individui sani esposti

a grandi quantità di NMDAR, oltre che negli individui schizofrenici. Gli effetti noti degli antagonisti endogeni dell’NMDAR sulla disregolazione del glutammato e sulla sintomatologia simile a quella schizofrenica hanno spinto l’interesse della ricerca verso l’acido chinurenico (KYNA), ossia l’unico recettore antagonista endogeno dell’NMDAR e del glutammato attualmente conosciuto. Il KYNA viene prodotto attraverso la via della cinerunina (KYN) tramite la degradazione del triptofano (TRP). Il TRP viene poi ossidato in N-formilchinerunina; successivamente scomposto dalla formamidasi, si ottiene il KYN che può essere transaminato in KYNA attraverso quattro forme di kynerunine aminotransferasi. L’ipotesi del KYNA della schizofrenia postula che i livelli di KYNA interrotti siano contemplati nell’eziologia della patologia. A sostegno di tale ipotesi vi è l’evidenza che il KYNA sarebbe in grado di causare fenomeni simili a quelli indotti dalla schizofrenia da recettori antagonisti endogeni del glutammato. Diversi studi hanno osservato un rilevato empiricamente un incremento della concentrazione di KYNA nei pazienti schizofrenici; a sostegno di ciò è stato confermato quanto esso eserciti un’influenza sia sul comportamento sia sulla neurotrasmissione deficitari nella patologia schizofrenica. (Plitman et al., 2017)

Per quanto concerne l’influenza esercitata dal KYNA sul comportamento, si è osservato come questo comporti soprattutto malfunzionamenti cognitivi. Un dato molto interessante è il fatto che si suppone che il KYNA abbia delle correlazioni inverse con diversi neurotrasmettitori, tra cui il glutammato, la dopamina, l’acetilcolina e il GABA. Diversi studi hanno evidenziato infatti come all’aumento della concentrazione di KYNA correli una decrescita di glutammato, di dopamina (che aumenta se il KYNA diminuisce), di acetilcolina (che aumenta se il KYNA diminuisce), di GABA (che aumenta se diminuisce il KYNA). (Plitman et al., 2017)

In ambito farmacologico e dunque terapeutico, possono essere impiegati diversi composti per manipolare il KYNA e la sua concentrazione nei pazienti schizofrenici; genericamente, i farmaci che giovano alle situazioni critiche dei pazienti affetti da patologia schizofrenica mirano a ridurre i livelli di KYNA. Per poterne diminuire la concentrazione il metodo più adeguato e funzionale risulta l'inibizione del KAT II, che consente di far diminuire la concentrazione di KYNA di circa del 30-40%. Esistono tuttavia due composti che consentono di far decrescere la concentrazione di KYNA, in particolare l'IDO periferico e il TDO2: questi, tramite una riduzione della loro attività, permetterebbero una riduzione significativa della concentrazione di KYN e conseguentemente di KYNA cerebrali. Nonostante queste evidenze incoraggiati, gli inibitori dell'IDO e del TDO2 sono molto studiati come possibili trattamenti per soggetti con forme tumorali, ma poco indagate in ambito terapeutico psichiatrico. Ulteriori elementi che potrebbero avere una certa influenza sulla concentrazione del KYNA sono il COX-1 e il COX-2, due inibitori della cicloossigenasi; questi si sono inoltre rivelati utili e portatori di effetti benefici nello specifico caso di pazienti schizofrenici. Si rendono necessari successivi studi e ricerche per replicare e approfondire le sperimentazioni e i risultati raccolti finora, in particolare per testare l'effettiva correlazione tra i livelli di concentrazione del KYNA e il comportamento e la neurotrasmissione deficitari nei pazienti affetti da schizofrenia. Un ulteriore percorso di ricerca, che permetterebbe di acquisire conoscenze fondamentali per incrementare l'accuratezza, le abilità e le metodologie diagnostico-terapeutiche, sarebbe quello di indagare possibili nuovi composti in grado di influenzare e manipolare i livelli di concentrazione di KYNA. (Plitman et al., 2017)

3.2 Ipotesi di ipofrontalità

L'ipotesi dell'ipofrontalità della schizofrenia suggerisce come disfunzioni del lobo cerebrale frontale siano implicate nell'etiologia della patologia stessa. (Williamson, 1987)

Diversi eminenti studiosi sostennero tale teoria etiopatogenetica, tra cui Bleuler e perfino Kraepelin il quale nel 1919 scrisse: *“Per diverse ragioni è facile credere che la corteccia frontale, che è particolarmente ben sviluppata nell'uomo, sia in stretta relazione con le sue capacità intellettuali, e che queste siano le facoltà che nei nostri pazienti schizofrenici mostrano invariabilmente una perdita di profondità, in contrasto con la memoria e le capacità acquisite”*. Gli stessi Bleuler e Kraepelin, infatti, sostenevano l'idea per cui la maggioranza dei sintomi della Dementia Praecox, successivamente designata col termine Schizofrenia, fossero comportati da disfunzioni e mutamenti nel lobo frontale. (Laplante & Everett, 1992)

I lobi frontali, delimitati posteriormente dalla scissura di Rolando e anteriormente dalla scissura di Silvio, occupano quasi un terzo del volume cerebrale totale. I lobi frontali sono fortemente collegati con i sistemi di attivazione limbica e reticolare, con le aree associative della corteccia sensoriale posteriore e con il sistema motorio sia a livello corticale sia subcorticale. Tutti questi collegamenti da cui sono attraversati e di cui sono parte integrante, rendono i lobi frontali un'area che funge da intermediario tra gli stimoli esterni, gli stimoli interni e tutti quei sistemi che coordinano le risposte motorie. (Laplante & Everett, 1992)

La quasi totalità di tutte le conoscenze di cui attualmente si dispone in merito ai lobi frontali e alle loro funzioni o disfunzioni e possibili implicazioni, derivano principalmente

da innumerevoli studi condotti su lesioni cerebrali traumatiche al lobo frontale. La presenza di lesioni o danni ai lobi frontali, infatti, appariva come correlata a diversi mutamenti e deficit del paziente che riguardavano soprattutto l'attenzione, l'affettività, il comportamento in generale, la capacità di problem solving e di pianificare. Diversi studi hanno evidenziato come a lesioni dorso-laterali seguissero un'affettività ridotta e una spiccata riduzione del movimento e delle abilità cognitive; mentre lesioni orbitali e medio-basali comportavano disinibizione comportamentale e labilità affettiva. Nonostante la presenza di innumerevoli studi ed evidenze a conferma della presenza effettiva di disfunzioni a livello frontale implicate nella patologia schizofrenica in molti individui affetti, i ricercatori non condividono un'opinione unanime a riguardo e sembra che tali disfunzioni non siano specifiche della sola schizofrenia, in quanto sono state riscontrate similamente in taluni casi di Alzheimer, depressione maggiore unipolare e bipolare. (Laplante & Everett, 1992)

L'ipotesi che i sintomi psicotici negativi caratteristici della schizofrenia siano correlati a malfunzionamenti dei lobi frontali è stata testata ed esaminata tramite l'ausilio di diverse tecnologie di neuroimaging o programmi computerizzati, quali la CAT (Computer Assisted Translation), l'MRI (Imaging a Risonanza Magnetica), la PET (Tomografia a Emissione di Positroni), l'EEG topografica (Elettroencefalogramma) e diversi studi sul flusso sanguigno cerebrale. Weinberger et al. suggerirono un'ipotesi interessante secondo la quale anomalie occorse nelle fasi precoci dello sviluppo sarebbero la causa delle modificazioni a livello frontale e della disregolazione dopaminergica nella schizofrenia. Danni iniziali allo sviluppo dei lobi frontali, dunque, potrebbero comportare gravi disregolazioni dei tratti di dopamina; ma tale processo potrebbe verificarsi in senso opposto, ossia danni ai tratti dopaminergici, come testato su ratti da laboratorio,

comporterebbero una riduzione dell'assorbimento di glucosio nelle aree della corteccia frontale, comportando così mutamenti. Nessuna di queste ipotesi è però accolta e condivisa dal mondo scientifico, infatti numerose evidenze mostrano come la disregolazione dopaminergica nella schizofrenia possa essere tenuta sotto controllo con la stessa modalità con cui i recettori adrenergici sono down-regolati nei disturbi affettivi. Nel caso in cui questa regolazione non avvenisse e la disregolazione si intensificasse con episodi acuti, potrebbe conseguire un'ipofrontalità e in aggiunta, in taluni casi, l'insorgenza di alcuni sintomi negativi. Tale ipotesi fornirebbe una spiegazione plausibile all'evidenza per cui nei primi episodi schizofrenici esaminati tramite PET non venga riscontrata la presenza di alcuna ipofrontalità e sarebbe supportata dal fatto che è noto come sia abituale nella schizofrenia assistere a un passaggio di manifestazione da sintomi positivi a negativi col progredire della patologia. (Williamson, 1987)

Si rendono necessari ulteriori studi per approfondire lo studio e la conoscenza della struttura cerebrale frontale, delle sue funzioni, disfunzioni e conseguenti possibili implicazioni nella patologia schizofrenica, tenendo in considerazione in aggiunta variabili come la storia familiare della malattia schizofrenica e i traumi perinatali. Tali sviluppi consentirebbero sempre maggiori progressi per poter giungere a una ipotesi etiopatogenetica chiara e condivisa della schizofrenia. (Williamson, 1987)

3.3 Ipotesi dopaminergica

L'ipotesi dopaminergica della schizofrenia è stata una delle prime teorie etiopatogenetiche proposte intorno alla metà degli anni '50, ed è rimasta la più accreditata e che ha raccolto più consensi per molto tempo, prima di venire nel corso degli anni rivista e riconsiderata sotto diversi aspetti. L'ipotesi dopaminergica sostiene infatti che alla base

della patologia schizofrenica vi siano anomalie e disfunzioni legate al circuito della dopamina e alla sua concentrazione in diverse aree cerebrali. Alla base di tale ipotesi si possono riscontrare due evidenze di base che hanno permesso di giungere alla sua affermazione. In prima istanza, innumerevoli studi hanno evidenziato come stimolanti e agonisti della dopamina siano in grado di indurre sintomi psicotici in individui sani e forme aggravate di psicosi se somministrati a pazienti affetti da schizofrenia; in secondo luogo occorre ricordare che i farmaci antipsicotici somministrati agli individui schizofrenici agiscono direttamente come antagonisti del sistema dopaminergico, in particolare interagendo con i recettori D2 e D3 dopaminergici; a titolo esemplificativo si può citare l'Aripipazolo. (Yang & Tsai, 2017)

Altri studi a sostegno della suddetta ipotesi dopaminergica furono quelli condotti post-mortem, i quali rilevarono elevate concentrazioni di dopamina, dei suoi metaboliti e recettori specifici nel nucleo striato dei pazienti schizofrenici. Tali evidenze non possono essere prese del tutto in considerazione in quanto a tali individui erano stati somministrati antipsicotici e ciò non consente di comprendere se tali concentrazioni elevate fossero la conseguenza effettiva della patologia schizofrenica o di tali somministrazioni farmacologiche. (Howes et al., 2017)

Gli studi in vivo nell'ambito del ruolo della dopamina e della sua eventuale disfunzione nella patologia schizofrenica, sono stati condotti impiegando tecniche di neuroimaging quali la PET (tomografia a emissione di positroni) e la SPECT (tomografia a emissione di fotone singolo); tali tecniche hanno avuto come obiettivo principale di osservazione il nucleo striato e la concentrazione di dopamina presente in questo. È stato ipotizzato ulteriormente che la disregolazione di dopamina non sia presente unicamente nel nucleo striato, ma anche in altre differenti regioni cerebrali degli individui affetti da schizofrenia.

Ne è un esempio l'idea secondo la quale un ipofunzionamento dopaminergico nella corteccia prefrontale dorso-laterale sia correlato ai sintomi negativi e cognitivi tipici di tale patologia; infatti, diversi studi recenti a sostegno di ciò hanno rilevato un ridotto rilascio di dopamina in tale area corticale. (Howes et al., 2017)

Innumerevoli studi condotti su campioni di individui ad alto rischio di incorrere in uno sviluppo di psicosi (stimato circa al 40%), hanno rilevato la presenza di anomalie del circuito dopaminergico e dimostrato come un trattamento con antipsicotici sia efficace nel bloccaggio della dopamina e nella riduzione conseguente della gravità dei sintomi psicotici in tali fasi prodromiche. Nell'ambito di tali studi condotti su individui ad alto rischio, diverse sperimentazioni hanno sottolineato come la capacità di sintesi della dopamina in tali soggetti fosse elevata e correlata positivamente alla gravità dei sintomi presentati e come tale capacità aumentasse ancor di più con lo sviluppo di psicosi acute o dopo essere stati sottoposti a stress psicologico intenso. L'area in cui fu localizzata principalmente la disregolazione dopaminergica fu il nucleo striato, in particolar modo le aree di questo collegate alla corteccia prefrontale, frontale e temporale. Non sono state invece rilevate alcune differenze per quanto riguarda i livelli sinaptici di dopamina tra il gruppo di controllo, composto da individui sani, e il gruppo di soggetti ad alto rischio psicotico, a differenza del gruppo composto di pazienti schizofrenici che presentava differenze anche in queste misurazioni. Tali evidenze sono a sostegno del fatto che nonostante una certa disregolazione dopaminergica sia indubbiamente presente negli individui ad alto rischio e dunque nelle fasi prodromiche, si registri col progredire e l'aggravarsi della patologia un conseguente aumento della disregolazione dopaminergica. (Howes et al., 2017)

In aggiunta ai fattori genetici, i quali indubbiamente rivestono un ruolo di fondamentale importanza nell'aumento della possibilità di incorrere in uno sviluppo della patologia schizofrenica, vi sono diversi fattori che esercitano ugualmente una certa influenza e sono, come citati diverse volte, danni nel neurosviluppo, uso di cannabis, fonti psicosociali di stress cronico come difficoltà di varia natura nell'infanzia, migrazione o appartenenza a una minoranza etnica e l'essere nati e cresciuti in un contesto urbano. È stato infatti provato come individui sottoposti a stress acuto abbiano maggiori possibilità di incorrere in sviluppi di sintomi psicotici e come la scarsa capacità di tollerare lo stress sia positivamente correlata alla comparsa di tali sintomi. (Howes et al., 2017)

Un elemento molto interessante su cui occorre riflettere è sicuramente quale sia il ruolo e soprattutto quali siano gli effetti dello stress psicosociale sul sistema dopaminergico. Per cercare di trovare una risposta a tale questione, diversi studi animali hanno rilevato come fonti fisiche e psicosociali di stress acuto inducano un rilascio di dopamina a livello corticale e conseguentemente una diminuzione di rilascio dopaminergico nello striato. Gli effetti dello stress acuto sulla dopamina variano in base alle aree cerebrali coinvolte e alla natura della fonte stressante. Nei suddetti studi animali si è osservato come elevati livelli di stress cronico inducano a riduzioni del livello di attività frontale della dopamina e a un'elevata responsività alle fonti di stress acuto. Un'evidenza alquanto interessante che stata rilevata tramite tali studi su animali da laboratorio è il fatto che animali sottoposti a fonti di stress cronico, continuo e inevitabile incorrevano in una vera e propria influenza a livello del sistema dopaminergico, a differenza delle cavie sottoposte a fonti stressanti non continue ed eludibili, le quali subivano semplicemente una maggiore sensibilizzazione. Nell'ambito di studi in vivo su soggetti schizofrenici, invece, non sono stati riscontrati altrettanti risultati per quanto riguarda la risposta corticale alle fonti

stressogene; invece, a livello cortico-striatale, è stato rilevato un incremento del rilascio di dopamina in risposta allo stress sociale acuto sia in individui a rischio di insorgenza di psicosi sia in individui affetti da schizofrenia. Un link molto interessante che è stato più volte riscontrato tra maggiori capacità di sintesi della dopamina e il suo rilascio, in risposta allo stress, e trascorsi difficili e problematici durante il periodo dell'infanzia. Un'ulteriore prova della connessione tra disregolazione dopaminergica e schizofrenia deriva dal fatto che diversi studi in campo genetico hanno riconosciuto alcuni dei geni coinvolti nella neurotrasmissione della dopamina a livello sinaptico (ad esempio le chinasi, tra cui la serina-teronina Akt 1 e 3) come collegati all'incremento del rischio d'insorgenza della patologia schizofrenica stessa. (Howes et al., 2017)

Alla luce di tutte le evidenze raccolte fino a questo momento, si è potuti giungere alla conclusione secondo la quale la sintesi presinaptica e il rilascio della dopamina che avvengono nell'area cerebrale dello striato siano le componenti del sistema dopaminergico maggiormente disfunzionali nella schizofrenia. Dal punto di vista genetico è stato portato alla luce come alcuni fattori genetici non identificati chiaramente influenzino positivamente e altri negativamente, dunque rispettivamente incrementando e diminuendo, il sistema dopaminergico, la sintesi e il rilascio della dopamina stessa. Tali evidenze trovano una spiegazione plausibile in quanto le proiezioni glutammatergiche connesse allo striato e al mesecefalo regolano le funzioni dopaminergiche a livello presinaptico, di conseguenza nel caso in cui siano presenti alterazioni genetiche a livello del sistema glutammatergico, queste influenzerebbero la regolazione della dopamina stessa. Da ciò si può dedurre come i fattori di rischio genetici siano implicati nella patologia schizofrenica investendo diversi ruoli: quei fattori genetici che intervengono nell'incremento del sistema dopaminergico renderebbero i neuroni della dopamina

maggiormente vulnerabili a eventuali disregolazioni, mentre quelli che comportano una diminuzione e disinibizione dello stesso amplificerebbero gli effetti di tali disregolazioni. (Howes et al., 2017)

In conclusione, è interessante notare come tutti i trattamenti farmacologici attualmente prescritti agiscano primariamente come dei recettori agonisti post-sinaptici dopaminergici D2-D3; ma nonostante l'evidenza del fatto che tali psicofarmaci procurino sollievo ai pazienti schizofrenici dai sintomi (specialmente positivi, la loro efficacia è più limitata con i sintomi negativi e cognitivi), questi non modificano la loro condizione, in quanto anche individui con una buona compliance e ben rispondenti al trattamento farmacologico presentano elevate capacità di sintesi della dopamina nello striato. Dal momento che i sintomi cognitivi sono correlati a un ipofunzionamento corticale, incluso un rilascio ridotto di dopamina, i trattamenti farmacologici che favoriscono il blocco della dopamina non consentono un miglioramento di tale sintomatologia. Tale blocco dopaminergico a livello delle regioni striatali ventrali potrebbe comportare un deficit motivazionale e affettivo e dunque un ulteriore peggioramento della sintomatologia dei pazienti. Ciò che occorre a livello farmacologico sono dei trattamenti mirati e specifici per le diverse aree cerebrali sui cui è opportuno intervenire, in particolare far diminuire la concentrazione di dopamina nello striato, con maggiore attenzione allo striato dorsale in cui questa è maggiore, e farla aumentare a livello corticale. A titolo esemplificativo, attualmente uno psicofarmaco in grado di svolgere tali funzioni selettive e incrementare la neurotrasmissione dopaminergica corticale è la Mirtazapina, farmaco antidepressivo impiegato nel trattamento della depressione maggiore, dei disturbi d'ansia e in alcuni disturbi alimentari, come anoressia e bulimia. Tale farmaco potrebbe essere prescritto come aggiuntivo per contrastare i sintomi schizofrenici negativi. (Howes et al., 2017)

Si rendono necessari ulteriori sviluppi e studi per poter progredire nella comprensione precisa del meccanismo molecolare e del ruolo rivestito dal circuito dopaminergico nei prodromi psicotici e nel successivo sviluppo della vera e propria patologia schizofrenica, al fine di poter analizzare, intervenire, curare e se possibile prevenire, in modo efficace, tale disturbo. (Howes et al., 2017)

3.4 Ipotesi glutammatergica

L'ipotesi glutammatergica afferma che malfunzionamenti nella neurotrasmissione del glutammato siano cause etiopatogenetiche presenti alla base di diversi disturbi psichiatrici tra cui l'abuso di sostanze, i disturbi dell'umore, l'Alzheimer, i disturbi dello spettro dell'autismo e la schizofrenia. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Dal punto di vista storico, la patologia schizofrenica nello specifico, è stata inizialmente affrontata tramite la somministrazione di farmaci antipsicotici per il bloccaggio dei recettori di tipo D2 della dopamina, sviluppando diversi antipsicotici di fenotiazina e non-fenotiazina. Il farmaco antipsicotico ritenuto maggiormente efficace e affidabile nel trattamento della schizofrenia è stata per diverso tempo la clozapina, sintetizzata nel 1961; l'unica pecca di questo composto era il fatto che provocasse effetti ematologici ed ortostatici collaterali. A distanza di circa cinquanta anni dalla scoperta dei farmaci antipsicotici, la terapia farmacologica specifica per pazienti schizofrenici ha riscontrato la necessità di un cambiamento e un'evoluzione in termini di composti chimici e finalità terapeutiche. (Moghaddam & Javitt, 2012)

La suddetta ipotesi glutammatergica riveste infatti un ruolo emergente e significativo tra queste nuove proposte poiché diversi studi hanno confermato il coinvolgimento della neurotrasmissione del glutammato nell'etiologia e patofisiologia della schizofrenia e

inoltre le sinapsi glutammatergiche contengono diverse proteine presinaptiche, postsinaptiche regolatorie, le quali rappresenterebbero i giusti bersagli per lo sviluppo farmacologico. Come l'ipotesi dopaminergica precedentemente esplicitata può essere fatta risalire alla metà degli anni '50 con la scoperta degli antipsicotici, anche la stessa ipotesi glutammatergica può essere fatta risalire in modo preciso ad alcune scoperte ed innovazioni che ne hanno permesso l'affermazione: la sintesi verso la fine degli anni '50 di due anestetici dissociativi noti come fenciclidina (PCP) e ketamina, e la successiva dimostrazione della loro capacità di indurre effetti psicotici, sintomi negativi e deficit cognitivi simili a quelli della patologia schizofrenica, la scoperta dell'esistenza dei recettori della PCP e infine il fatto che PCP e ketamina agiscano come bloccanti dei canali dei recettori dell'N-metil-D-aspartato (NMDAR). Nel corso degli anni e col progredire degli studi in questo ambito, la capacità di provocare effetti e sintomi psicoti psuedo-schizofrenici da parte della PCP e della ketamina è stata considerata attribuibile a differenti recettori come quelli dopaminergici, monoaminici, colinergici, del GABA, oppiacei. Diverse ricerche permisero di confermare il ruolo svolto dall'NMDAR nella comparsa dei suddetti sintomi ed effetti, ma senza consentire di inquadrare in modo preciso i recettori coinvolti. Tutti i composti chimici in grado di legarsi alla PCP nel sito dell'NMDAR, sono in grado di provocare e indurre psicosi negli individui, mimando dunque i sintomi schizofrenici. Tale effetto psicotico non è unicamente dovuto a quegli agenti che inibiscono l'NMDAR legandosi alla PCP, ma allo stesso modo sono in grado di provocare ciò gli antagonisti nel sito di legame del glutammato e nel sito di modulazione della glicina. Un'innovazione introdotta dall'ipotesi glutammatergica, e del conseguente modello dell'NMDAR, è che a differenza del precedente modello dopaminergico secondo il quale i sintomi sono provocati dalla presenza di disfunzioni dei

tratti dopaminergici limitatamente alla corteccia prefrontale dorso-laterale e allo striato, esso propone come causa etiopatogenica della sintomatologia schizofrenica la moltitudine di tratti glutammatergici distribuiti sia a livello corticale sia subcorticale. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Nonostante la chiarezza del modello glutammatergico dell'NMDAR e la sua capacità di fornire molti chiarimenti e risposte, due questioni rimangono ancora insolute: quali siano le cause che portano alla disfunzione dell'NMDAR e quali gli approcci più efficaci per porvi rimedio. A livello presinaptico, una possibile causa della disfunzione dell'NMDAR potrebbe essere una riduzione della concentrazione di glutammato complessivo cerebrale, comportando un deficit di neurotrasmissione glutammatergica. Tale ipotesi è stata confermata ad alcuni studi che hanno rilevato livelli di concentrazione di glutammato ridotti analizzando il CSF, altri al contrario non hanno riportato evidenze a supporto. Un'importante dimostrazione scientifica degli ultimi anni è stata quella della prova del coinvolgimento nel contesto della patologia schizofrenica di un'iperattivazione, non di un'ipoattivazione, glutammatergica mediata dai recettori dell'AMPA e che il trattamento farmacologico ideale dovrebbe avere come finalità quella di ridurre, invece di incrementare, la concentrazione di glutammato a livello presinaptico. Uno degli elementi che ha permesso di giungere a tali affermazioni è l'aver rilevato come in animali da laboratorio a cui da svegli veniva somministrato dell'NMDAR antagonista si registravano funzioni cognitive deficitarie e la comparsa di stereotipie motorie e muscolari, entrambe dovute a un aumento dell'afflusso e della concentrazione di glutammato nella corteccia prefrontale. Questo incremento consente di attivare il bloccaggio dei recettori dell'AMPA che permette di diminuire i malfunzionamenti cognitivi e motori dovuti al blocco dell'NMDAR. Gli antagonisti dell'NMDAR infatti sono in grado di far aumentare il

rilascio di glutammato in alcune sinapsi, le quali conseguentemente aumentano la loro neurotrasmissione glutammatergica, specialmente con i recettori AMPA. A livello postsinaptico, gli studi condotti hanno permesso ai ricercatori di ipotizzare che il ruolo causale della disfunzione dell’NMDAR sia attribuibile a differenti subunità dello stesso. Essendo l’NMDAR composto da differenti unità e le loro combinazioni, quali ad esempio NR1, NR2A-D e NR2B-D, la presenza di alterazioni in corrispondenza di tali subunità è stata riscontrata nella patologia schizofrenica. Le subunità dell’NMDAR sono situate sia a livello dei terminali dendritici postsinaptici sia a livello dei terminali presinaptici, grazie ai quali sono in grado di regolare il rilascio di glutammato e la protusione dei coni degli oligodendrociti, e inoltre tali unità modificate potrebbero essere responsabili dell’anormalità a livello di volume della sostanza bianca cerebrale nella schizofrenia. Nonostante tutte queste evidenze raccolte, le funzioni e le implicazioni specifiche di ciascuna subunità dell’NMDAR rimangono incomprese. (Moghaddam & Javitt, 2012)

In aggiunta alla disfunzione dell’NMDAR, diversi altri deficit di meccanismi di regolazione sono stati interpretati e identificati come coinvolti nell’etiopatogenesi della schizofrenia, in particolare malfunzionamenti nella sintesi e nella degradazione della glicina e della D-serina, le quali si legano ai siti dell’NMDAR di modulazione della glicina, e del glutatione. La glicina nel cervello è sintetizzata principalmente dalla L-serina grazie all’idrossi-metil-transferasi serina. Diversi studi hanno portato alla luce come malfunzionamenti del metabolismo della glicina siano implicati nella patologia schizofrenica. Anormalità nel metabolismo della D-serina, al contrario, sono state riscontrate non solo nel momento della sintesi ma anche nella fase successiva della degradazione. La D-serina è sintetizzata dalla L-serina ad opera anormalità metaboliche della D-serina nella schizofrenia evidenziano come siano state rilevate sia nel plasma sia

nel CSF di pazienti schizofrenici concentrazioni ridotte di D-serina. Per quanto concerne il glutatione, infine, diverse evidenze dimostrano come bassi livelli di concentrazione di questo siano state riscontrate nella schizofrenia tramite l'ausilio di tecniche MRS (spettroscopia a risonanza magnetica) e di analisi del CSF. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Dal momento che l'ipotesi glutammatergica suggerisce la manipolazione della concentrazione dei livelli di glutammato e dei suoi recettori come focus per i trattamenti farmacologici antipsicotici, sono sorte nella mente degli studiosi diverse perplessità a riguardo, in particolar modo dubbi inerenti all'efficienza di intervenire sulla modulazione dei livelli pre- o post-sinaptici e se i trattamenti standard con agonisti o antagonisti potessero risultare dannosi per i pazienti schizofrenici. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Per quanto concerne i siti intrinseci sono stati principalmente oggetto di studio il sito di modulazione della glicina e il redox. Diverse sperimentazioni che avevano come oggetto gli agonisti dei siti della glicina hanno permesso di rilevare effetti significativi a livello di due ligandi endogeni per suddetto sito, la glicina e la D-serina. Nell'ambito della glicina, diversi studi condotti su animali da laboratorio che presentavano patologie simil-schizofreniche hanno permesso di dimostrare come diversi inibitori del trasporto della glicina fossero molto efficaci; nonostante queste prima evidenza, alcuni di questi composti si sono rivelati causa di effetti collaterali osservabili nelle cavie sperimentali come camminate compulsive e difficoltà respiratorie. In tempi più recenti, diversi ricercatori hanno indirizzato la loro attenzione e i loro studi sul primo composto GlyT1 (un sottogruppo di trasportatori della glicina), denominato RG-1678. La dose clinica studiata in queste sperimentazioni era quella necessaria e sufficiente per prevenire la desensibilizzazione dell'NMDAR conseguente all'attivazione. Tale studio ha permesso di osservare come l'inibizione del trasporto effettuato da GlyT1 consenta di registrare un

incremento dei livelli di glicina nel SNC e che il conseguente trattamento allosterico NMDAR sia benefico ed efficace dal punto di vista terapeutico. Alla luce di tali acquisizioni, l'RG-1678 è stato sottoposto alla fase III di sperimentazione per il trattamento di sintomi negativi schizofrenici persistenti. Nel caso della D-serina, essa è stata combinata con un inibitore DAAO che consente di prevenire la degradazione della D-serina a livello renale e cerebrale. Tali inibitori, nonostante i diversi studi a riguardo, si trovano ancora in una fase sperimentale di studio e test. Un ultimo insieme di studi si sono concentrati sulla Clozapina e sulle motivazioni per le quali tale antipsicotico atipico sia differente da qualunque altro antipsicotico, tipico o atipico che sia. La Clozapina riduce l'impatto dei recettori antagonisti NMDA sull'iperattivazione della corteccia frontale, incrementa la trasmissione cerebrale dell'NMDAR inibendo il sistema dei trasportatori della glicina di tipo A e, come anche la D-serina e gli inibitori GlyT1, blocca alcuni degli effetti provocati dalla PCP. In ultima istanza, si può evincere una differenza sostanziale rispetto alla glicina e alla D-serina, in quanto queste ultime risultano essere trattamenti efficaci se somministrate in combinazione con antipsicotici tipici o nuovi antipsicotici atipici come il Risperidone o l'Olanzapina e risultano inefficaci se impiegati in concomitanza con la Clozapina stessa. Da ciò si può dedurre come la Clozapina svolga da sé tutte le funzioni necessarie richieste a un antipsicotico efficiente, ossia agire da agonista dei siti dell'NMDAR e della glicina. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Per quanto concerne i siti estrinseci, un metodo che è stato proposto e studiato per migliorare e incrementare l'NMDAR è quello di agire sui recettori metabotropici del glutammato, i quali possono agire modulando il glutammato a livello presinaptico, grazie all'azione dei recettori mGlu_{2/3} che ne limitano il rilascio, o modulando l'NMDAR a livello post-sinaptico, attraverso i recettori mGlu₅, i quali per fare ciò incrementano la

corrente mediata dall'NMDAR. Sempre a livello presinaptico, invece, il recettore agonista PAMs massimizzerebbe l'efficacia del trattamento e farebbe diminuire gli effetti collaterali e il rischio di tossicità. Negli ultimi anni la ricerca ha tentato di sintetizzare diversi composti costituiti da diversi agonisti mGlu 5 e PAMs, tali si sarebbero rivelati molto efficaci nel trattamento di alcuni modelli pre-clinici e prodromici della schizofrenia, anche se vi sono diverse questioni che necessitano di essere ulteriormente chiarificate. (Moghaddam & Javitt, 2012)

Si rendono necessari successivi studi che consentano di progredire nella sintetizzazione e sviluppo di sempre nuovi composti in grado di intervenire efficacemente nell'ambito della patologia schizofrenica alla luce delle evidenze raccolte fino a questo momento inerenti all'ipotesi glutammatergica. (Moghaddam & Javitt, 2012)

3.5 Ipotesi neuroevolutiva

L'ipotesi neuroevolutiva della schizofrenia afferma che l'etiopatogenesi della patologia stessa possa essere spiegata dall'interazione tra eventi genetici ed ambientali che accadono durante i periodi precoci critici di sviluppo neuronale, in particolar modo nel periodo prenatale, perinatale e adolescenziale, e che ciò conseguentemente possa influire sulla migrazione, differenziazione cellulare e sull'apoptosi, o morte cellulare programmata, delle stesse. (Ardizzone et al., 2008) (I. et al., 2008)

Nel corso del tempo, diversi studi e ricerche hanno prodotto risultati a sostegno di tale ipotesi etiopatogenetica come la rilevazione della presenza di anomalie cerebrali nei pazienti schizofrenici; anomalie comportamentali, neurologiche, motorie, cognitive e sociali presenti durante l'infanzia e che possono essere predittive di un futuro sviluppo della patologia; l'esistenza di correlazioni tra complicanze ostetriche e prenatali in

particolar modo se registrate nel secondo trimestre di gravidanza, periodo critico per lo sviluppo e la migrazione delle cellule neuronali, come un basso peso alla nascita, l'ipossia, infezioni virali e l'aumento del rischio d'insorgenza della schizofrenia; una percentuale elevata nei pazienti schizofrenici rispetto alla popolazione sana di presenza di anomalie fisiche come il palato ogivale e le dita palmate. (Ardizzone et al., 2008)

Diverse ricerche sostengono l'evidenza per la quale diversi geni e le loro anomalie siano coinvolti nello sviluppo e insorgenza della patologia schizofrenica, ma oggigiorno non si dispone di nozioni chiare riguardo i deficit di ogni singolo gene coinvolto nello sviluppo cerebrale e della schizofrenia. In tempi recenti, la maggioranza degli studi si sono occupati dell'analisi e osservazione in particolar modo delle proteine della via di Wnt. Diverse ricerche sostengono come i geni della famiglia Wnt svolgano una funzione regolatoria importante nelle modificazioni evolutive cerebrali; i geni della Wnt infatti codificano per diverse glicoproteine coinvolte nell'adesione cellulare e nel riarrangiamento sinaptico. Le proteine Wnt ricoprono inoltre importanti funzioni in merito alla proliferazione, differenziazione e sopravvivenza cellulare. Negli esseri umani i geni riconosciuti e mappati come appartenenti alla famiglia Wnt sono diciannove e le loro proteine, recettori e componenti aggiuntive sono espressi in diverse regioni del sistema nervoso. Diversi studi hanno dimostrato come l'inattivazione della via Wnt1 in animali da laboratorio e la conseguente mancanza di espressione di tale gene, comporti uno sviluppo anomalo del mesencefalo. Diversi topi in cui era stato indotto un deficit per il Wnt3 presentavano invece anomalie midollari e ippocampali. La via di Wnt sembra ricoprire un ruolo fondamentale nello sviluppo neuronale non solamente in periodi critici precoci, ma anche nel sistema nervoso degli individui adulti regola la sopravvivenza, la plasticità neurale, la differenziazione e il mantenimento e riarrangiamento delle sinapsi. I

recettori cellulari preposti a cogliere i segnali della via di Wnt sono i recettori Frizzled (Fzd) e LRP (LDL-receptor-related protein). In merito ai recettori Fzd e alla loro funzione, alcune ricerche hanno evidenziato come topi che presentano un deficit del Fzd 3 registrano perdita di alcuni tratti talamo-corticali e anomalie del corpo calloso; interessante come tali deficit siano stati ugualmente riscontrati nella patologia schizofrenica. (Ardizzone et al., 2008)

Ma come funziona la via di Wnt? Quali sono i meccanismi di base che la regolano? I segnali delle proteine Wnt sono trasmessi grazie all'azione di tre vie principali note come la via Wnt/ β -catenina, la via Wnt/Calcio e la via Wnt/polarità, le quali rispettivamente influenzano il destino cellulare in via di sviluppo e la regolazione dell'organizzazione del citoscheletro. La via Wnt/ β -catenina induce, inoltre, un incremento della concentrazione intracellulare di β -catenina, la quale altrimenti in assenza del legame tra Wnt e i recettori Fzd e LRP verrebbe fosforilata dalla GSK-3 β (glicogeno-sintasi-chinasi-3) e successivamente degradata ad opera della proteina Dishevelled (Dsh). Alcune delle conseguenze dell'attivazione della via Wnt/ β -catenina sono la cancerogenesi, ossia la trasformazione di cellule sane in cellule cancerogene, la specificazione dell'asse corporeo e la morfogenesi, cioè lo sviluppo della forma e della struttura di un organismo. La suddetta via di Wnt, grazie a diversi studi, è stata dimostrata come capace di influenzare notevolmente il modellamento intrauterino del tubo neurale e più in generale l'intero corso dello sviluppo cerebrale sia adattivo sia disadattivo, come nel caso dei disturbi mentali. Alla luce del fatto che la patologia schizofrenica sia caratterizzata dalla presenza di modificazioni nel corso dello sviluppo cerebrale, sia a livello neuronale sia a livello sinaptico, si è potuto ipotizzare come anomalie della via di Wnt ricoprano un ruolo causale nell'insorgenza della patologia. Di particolare rilievo è la proteina nota come

GSK-3, fondamentale nel corso dello sviluppo cerebrale e della quale, negli esseri umani, sono state rilevate due isoforme denominate GSK-3 α e GSK-3 β , mappate rispettivamente sui cromosomi 19 e 3. La proteina GSK-3 esercita una notevole influenza su diversi processi metabolici, evolutivi, di differenziazione e proliferazione neuronale. Tale centralità di ruolo della proteina GSK-3 è supportata da diverse evidenze, prima tra tutte i risultati evinti da uno studio condotto da Leroy e Brion, i quali hanno rilevato come la concentrazione di GSK-3 β in cervelli di topi esaminati dalla fase embrionale fino al raggiungimento dell'età adulta, sia distribuita in tutte le aree cerebrali ma con una tendenza a diminuire col progredire dell'età dell'animale. È inoltre stato osservato come l'azione della GSK-3 β sia di fondamentale importanza durante il periodo del neurosviluppo per un corretto svolgimento di esso; nel caso in cui, dunque, dovessero presentarsi anomalie a livello della proteina stessa durante questo periodo critico di sviluppo, i neuroni e le loro funzioni e posizioni subirebbero non indifferenti modificazioni. La GSK-3 è inoltre coinvolta nel processo di apoptosi, fondamentale per uno sviluppo cerebrale sano e il mantenimento altrettanto sano dei tessuti che lo compongono. Qualsiasi alterazione si verificasse nei meccanismi che regolano tale morte cellulare programmata, sia in positivo incrementandola sia in negativo inibendola, comporterebbe di conseguenza uno sviluppo cerebrale insano e lo sviluppo di condizioni patologiche. In particolare, la proteina GSK-3 β è associata al meccanismo dell'apoptosi, in quanto contribuisce alla diffusione dei segnali proapoptotici. (Ardizzone et al., 2008)

Esplicitate tutte queste evidenze, sorge spontaneamente domandarsi quale sia effettivamente la relazione che intercorre tra lo sviluppo cerebrale e la patologia schizofrenica. Dal momento che i geni della famiglia Wnt sono noti per ricoprire, come precedentemente affermato, importanti ruoli di influenza nei processi di migrazione e

differenziazione cellulare in sede di sviluppo neurale, si può dedurre che eventuali anomalie e mutamenti di questi geni possano provocare sviluppi cerebrali anomali e deficit caratteristici della schizofrenia. In diversi individui affetti da tale patologia si è potuto rilevare come sia la proteina GSK-3 α sia la GSK-3 β siano responsabili dello sviluppo anomalo del loro sistema nervoso. In particolare, in uno studio condotto da Miyaoka et al. si è osservato come vi sia un incremento di Wnt-1 all'interno dei neuroni dell'ippocampo dei pazienti schizofrenici; un altro ancora portato avanti da Beasley e i suoi collaboratori, ha invece consentito di rilevare un decremento di concentrazione della GSK-3 β nella corteccia frontale di questi. (Ardizzone et al., 2008)

Alcune evidenze interessanti giungono da diverse ricerche condotte post-mortem su diversi campioni di corteccia frontale e corteccia occipitale derivati da pazienti affetti da schizofrenia. Tali studi hanno rilevato una riduzione notevole della concentrazione di GSK-3 β rispetto alle misurazioni effettuate sul gruppo di controllo composto da campioni di individui sani nell'area corticale frontale e nessuna differenza di tali livelli in quella occipitale. Simili risultati si sono ottenuti tramite l'osservazione della concentrazione della sinaptofisina e della GAP-43, anche queste ultime risultavano in quantità minori nelle aree frontali e immutate in quelle occipitali. Venendo inoltre rilevata una diminuzione di concentrazione anche per quanto concerne la proteina GSK-3 α , è stato possibile dimostrare come gli individui schizofrenici possano presentare anomalie di entrambe le forme della GSK-3 e tali disfunzioni potrebbero in futuro essere interpretati come veri e propri marker per individuare precocemente un possibile rischio di insorgenza della schizofrenia. (Ardizzone et al., 2008)

In ultima istanza, è interessante analizzare quale sia l'implicazione dell'apoptosi nella patologia schizofrenica. È noto come un'anomalo meccanismo di morte cellulare

programmata sia spesso riscontrato in diversi disturbi psichiatrici e neuropsichiatrici, quali ad esempio l'autismo, la sindrome dell'X fragile, diverse malattie cromosomiche e la schizofrenia. Nella patologia schizofrenica, in particolare, sono stati osservati dei deficit neuronali a livello corticale, ippocampale e talamico. L'apoptosi consente il giusto svolgimento della migrazione e differenziazione cellulare e l'eliminazione naturale e programmata di tutti i neuroni e le sinapsi in eccesso durante il periodo prenatale, perinatale e in adolescenza. Questa garantisce il raggiungimento di un sano sviluppo e conseguentemente funzionamento cerebrale e una qualsiasi sua anomalia o mutazione è in grado di provocare la comparsa di differenti patologie a livello nervoso o che contemplino deficit cognitivi, come per l'appunto la schizofrenia. (Ardizzone et al., 2008)

3.6 Ipotesi di iperfocalizzazione

L'ipotesi di iperfocalizzazione si riferisce principalmente ai deficit cognitivi che subentrano in conseguenza della patologia schizofrenica; tale ipotesi cerca infatti di spiegare le anomalie rilevate nei processi cognitivi di base come l'attenzione e la memoria di lavoro, spesso deficitari negli individui schizofrenici. (Steven et al., 2019)

Questa ipotesi afferma che gli individui affetti da schizofrenia dispongano di una focalizzazione ridotta ma particolarmente intensa in risposta agli stimoli di elaborazione. Tale anomala focalizzazione, definita per l'appunto iperfocalizzazione, inficia la capacità di distribuire e mantenere l'attenzione su più stimoli, facendo diminuire la quantità di rappresentazioni che possono essere mantenute simultaneamente nella memoria di lavoro. Ciò comporta il fatto che l'attenzione dei pazienti schizofrenici venga catturata in maniera anomala da stimoli irrilevanti. (Steven et al., 2019)

Le evidenze a sostegno di tale ipotesi sono state ricavate tramite sperimentazioni in laboratorio e l'analisi di misure comportamentali ed elettrofisiologiche. In questi contesti, durante lo svolgimento di diversi compiti di manipolazione, gli individui schizofrenici hanno mostrato anomalie che non trovano spiegazioni nella presenza di generali deficit cognitivi o in una scarsa capacità di comprensione del compito da svolgere. Il grado di maggiore o minore iperfocalizzazione in suddetti compiti varia a seconda del grado di compromissione cognitiva presentato dal paziente in esame. (Steven et al., 2019)

Dunque, si potrebbe trarre la conclusione che i meccanismi alla base del fenomeno dell'iperfocalizzazione risulterebbero ottimi bersagli per nuovi trattamenti mirati a contrastare e far diminuire i deficit cognitivi tipici della patologia schizofrenica. (Steven et al., 2019)

Capitolo IV: Prospettive di trattamento

Oggetto di questo capitolo sono le prospettive di trattamento per la patologia schizofrenica, in particolare le terapie supplementari riguardanti l'esercizio fisico, la musicoterapia, i cannabinoidi e il trattamento farmacologico standard necessario per cercare di stabilizzare e ridurre, per quanto possibile, l'impatto della sintomatologia schizofrenica.

4.1 Esercizio fisico

L'attività fisica e l'esercizio aerobico si sono rivelati per i pazienti affetti da schizofrenia una fonte di beneficio sul fronte dei sintomi, della qualità di vita, delle abilità cognitive, del funzionamento globale dell'individuo e della sintomatologia depressiva. (Dauwan et al., 2016)

Grazie ai risultati e ai dati ottenuti da una meta-analisi di 29 studi con un totale di 1109 pazienti esaminati, si è potuti giungere alla constatazione che l'esercizio fisico aerobico permetta di migliorare le condizioni critiche riguardanti i diversi aspetti sopra citati in riferimento ai pazienti schizofrenici. Lo yoga, in particolare, sembrerebbe permettere un miglioramento notevole nella memoria di lavoro a lungo termine, nell'attenzione e nelle funzioni esecutive. Si è inoltre notato come l'attività fisica aerobica permetta di ridurre notevolmente i sintomi negativi della patologia schizofrenica e lievemente quelli positivi; mentre la pratica dello yoga ha permesso di ottenere risultati incoraggianti nella diminuzione di entrambe le tipologie di sintomi. L'esercizio fisico permette di ridurre gli stati di stress e ansia, mentre lo yoga nello specifico consente un'effettiva riduzione dei sintomi patologici sia positivi sia negativi. Per quanto concerne i programmi di yoga indagati, tutti gli studi che sono stati presi in considerazione hanno applicato la stessa tipologia consistente nella tecnica *asanas* (ad esempio posture o esercizi in piedi, torcendosi, saluto del sole, esercizi di equilibrio e rotazione articolari), *pranayama* (ad esempio esercizi di respirazione) ed infine esercizi di rilassamento. È interessante notare come nessuno studio abbia impiegato o fatto applicare tecniche di meditazione ai pazienti schizofrenici, in quanto è stato dimostrato come tali tecniche possano comportare un peggioramento della psicosi in pazienti affetti da tale patologia. (Dauwan et al., 2016)

Gli studiosi e i clinici tendono in ultima istanza ad affermare che i miglioramenti e i giovamenti dell'esercizio aerobico e dello yoga vengano raggiunti dai pazienti che partecipano a un gruppo di allenamento supervisionato da un esperto per una durata di trenta minuti al giorno, tre volte a settimana, per un minimo lasso di tempo di dodici settimane. Rimane implicito il fatto che maggiori siano la durata, l'intensità, la perseveranza e la costanza nella pratica degli esercizi e dello yoga, maggiori, sia

quantitativamente sia qualitativamente parlando, saranno i risultati ottenuti e gli obiettivi di miglioramento potenziali e raggiunti. (Dauwan et al., 2016)

4.2 Cannabinoidi

La relazione tra l'uso di Cannabis e il rischio di sviluppare psicosi è stata ampiamente studiata nel corso degli anni e innumerevoli studi si sono concentrati in particolar modo sulla relazione tra l'età media di inizio di uso di Cannabis e l'età di esordio delle psicosi stesse e la maggioranza di questi hanno concluso che l'uso di Cannabis precede sempre la comparsa dei sintomi psicotici e l'esposizione a tale stupefacente potrebbe essere uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di psicosi future. In diversi casi è stato però riscontrato che la Cannabis viene auto-somministrata a scopo terapeutico, nella maggior parte dei casi per alleviare i primi sintomi psicotici, come l'ansietà. (Manseau & Goff, 2015)

Il THC (Delta-9-tetraidrocannabinolo), uno dei più noti e maggiori dei principi attivi della Cannabis, è un agonista parziale del CB₁R (recettore cannabinoide). Il THC fa aumentare la concentrazione di dopamina e glutammato extracellulari e fa diminuire quella del GABA nella corteccia prefrontale; questi si lega saldamente al recettore cannabinoide e si separa più lentamente rispetto al ligando endogeno naturale. Gli effetti che il THC provoca sono molto chiari e noti e sono ad esempio la paranoia, la grandiosità, la disorganizzazione emotiva e percettiva. (Manseau & Goff, 2015)

Disponendo in modo chiaro della capacità del principio attivo THC di indurre sindromi psicotiche tra cui la schizofrenia, negli ultimi anni le potenziali ed effettive proprietà antipsicotiche dei composti a base di cannabinoidi in grado di contrastare gli effetti del THC hanno suscitato grande interesse da parte dei ricercatori. Uno dei composti

maggiormente indagati è stato il Rimonabant, farmaco antiobesità anoressizzante, il cui effetto principale era quello della riduzione del senso di appetito, ormai ritirato dal mercato. Esso è un agonista inverso per il recettore CB₁ dei cannabinoidi. Il Rimonabant è stato impiegato in esperimenti animali in cui era stata indotta la schizofrenia per cercare di gestire e normalizzare i comportamenti pseudo-psicotici. Uno studio a questo proposito, è stato condotto per sedici settimane disponendo di un gruppo sperimentale, formato da 15 individui obesi affetti da schizofrenia, e di un gruppo di controllo. Tale esperimento dovette concludersi nel momento in cui il Rimonabant venne ritirato dal mercato europeo. Nonostante ciò, si ottennero alcuni risultati molto interessanti: la somministrazione di 20 mg di Rimonabant al giorno aveva permesso di ottenere una diminuzione dell'ansietà, depressione e ostilità nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, senza però portare un miglioramento per quanto riguarda i sintomi psicotici positivi e negativi. (Manseau & Goff, 2015)

Oltre al THC, un altro importante elemento costituente della Cannabis, è il cannabidiolo (CBD), il quale è un debole agonista parziale del recettore cannabinoide CB₁R. Il CBD ha effetti rilassanti, anticonvulsivanti, antidistonici, antiossidanti, antinfiammatori, fa diminuire l'ansia e il panico. Inoltre inibisce il recupero e il degrado dell'anandamide, facendo così accrescere la sua concentrazione nel SNC. Negli esperimenti animali con i topi da laboratorio il CBD inibisce il metabolismo del THC; quindi somministrando il CBD agli animali prima dell'assunzione di THC, esso può far aumentare la concentrazione di THC nel cervello e conseguentemente potenziarne gli effetti comportamentali. È stato osservato come in una serie di sperimentazioni tramite l'ausilio di fMRI in esperimenti in cui il CBD e il THC venivano somministrati a individui sani, questi due composti comportavano opposti pattern di attivazione della memoria, dei

processi emozionali, dell'inibizione della risposta nelle aree cerebrali specificatamente coinvolte nella schizofrenia, specificatamente nello striato, nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo. Nel 1995, Zuardi et. al pubblicarono uno studio in cui a un paziente farmaco-resistente affetto da schizofrenia veniva somministrato per via orale fino a 1500 mg di CBD per 26 giorni, registrando un miglioramento a livello sintomatologico e senza effetti collaterali. In uno studio di follow-up, lo stesso gruppo ha studiato gli effetti conseguenti alla somministrazione di un quantitativo di CBD fino a 1280 mg al giorno per 4 settimane su 3 pazienti psicotici farmaco-resistenti. Da questo studio, solamente 1 paziente sui 3 partecipanti complessivi migliorò, ma nessuno di questi ebbe effetti collaterali o negativi. Il CBD si è dimostrato in grado di attenuare diversi effetti del THC, inclusi psicosi e malfunzionamento e deficit cognitivi: potrebbe dunque rivelarsi un utile neuroprotettivo. (Manseau & Goff, 2015)

Inoltre, sono stati condotti diversi studi nel tentativo di verificare e valutare l'efficacia dell'impiego dell'olio di cannabidiolo (CBD) nel trattamento dei pazienti schizofrenici. Al fine di esaminare ciò sono stati condotti vari studi clinici randomizzati (RCT) nei quali veniva somministrato a gruppi di individui affetti da schizofrenia o olio di CBD come unica terapia farmacologica o in aggiunta a un primario percorso terapeutico, o qualsiasi altro antipsicotico. In un primo tempo, sono stati ottenuti risultati positivi e incoraggianti per quanto riguarda l'efficacia di tale trattamento a base di olio di CBD, in quanto si era riscontrato un miglioramento generale della sintomatologia schizofrenica e delle abilità cognitive degli individui affetti. Sebbene si siano ottenuti tali risultati positivi, non si sono però riscontrati miglioramenti così eclatanti per quanto concerne sia la sintomatologia schizofrenica generale sia la cognizione dei pazienti stessi. Infine, si potrebbe asserire che attualmente non si hanno a disposizione sufficienti prove e misurazioni a sostegno

dell'efficacia e della garanzia dei trattamenti con olio di CBD nella schizofrenia (Eleftheria et al., 2020)

Nonostante il CBD sembri prospettarsi come una possibile alternativa farmacologica o un ulteriore intervento terapeutico per i pazienti schizofrenici, si rendono necessari ulteriori ricerche e studi in aggiunta, al fine di progredire nella conoscenza di questi composti e in un loro più consapevole impiego terapeutico. (Manseau & Goff, 2015)

4.3 Farmacoterapia standard

Il trattamento farmacologico della schizofrenia è una grande e continua sfida, sia per i pazienti sia per i curanti. Questi, infatti, si confrontano con la necessità di integrare approcci di varia natura psicologici, ambientali e biologici, tenendo conto della genetica, anatomia, psicopatologia, neuroscienze e aspetti psicosociali. I curanti devono inoltre essere capaci di cogliere e individuare le variabilità individuali di ciascun paziente con cui si trovano a relazionarsi in particolare per quanto concerne le possibili variazioni individuali e la loro natura specifica, la sintomatologia e i fattori sociali e ambientali che possono influenzare la compliance e la risposta ai trattamenti. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

Il trattamento della patologia mentale viene distinto in tre fasi specifiche: la prima fase, definita fase acuta, la seconda, nota come fase continuativa e infine la terza, la cosiddetta fase di mantenimento. Quest'ultima è assai importante poiché si cerca di far raggiungere al paziente il miglior risultato possibile facendogli recuperare quante più abilità e capacità inficiate dalla schizofrenia, continuando con la somministrazione dei farmaci per il tempo necessario, in modo da evitare la comparsa di nuovi episodi come i precedenti che ne avevano comportato il ricovero e la presa in carico farmacologica. La fase acuta del

trattamento fa riferimento a quello stadio della patologia schizofrenica caratterizzato da gravi sintomi, disfunzioni nelle funzionalità cognitive, sociali e ambientali. Solitamente un'esacerbazione acuta del disturbo è caratterizzata dalla comparsa dei sintomi psicotici positivi, tra i quali deliri, allucinazioni, disorganizzazione del pensiero e agitazione e in alcuni casi anche ritiro. Ciascun esordio schizofrenico acuto è diverso dagli altri e a sé stante, può essere rapido e insidioso, la tipologia, la forma e i contenuti dei sintomi psicotici possono variare nel tempo e di persona in persona. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

I farmaci antipsicotici (o neurolettici) sono considerati dalla maggioranza degli esperti la modalità di trattamento farmacologico più adeguato per intervenire nei casi di schizofrenia acuta o di esacerbazioni acute di questa. La loro efficacia è stata più volte dimostrata grazie a innumerevoli casi di studio e sperimentazioni e possono essere molto utili e in grado di fornire sollievo anche a pazienti non diagnosticati per patologia schizofrenica ma con diversi disturbi dell'umore, come pazienti con personalità schizotipica o borderline, disturbi paranoidei, disturbo schizofreniforme e schizoaffettivo. La variabilità individuale di risposta alla somministrazione dei farmaci antipsicotici può venire influenzata da innumerevoli fattori di varia natura, tra cui biologici (genetica, neurochimica, neuroanatomia), psicologici, psicosociali e ambientali. L'assunzione di determinati farmaci antipsicotici può causare in individui diversi effetti collaterali differenti, tra questi ricordiamo la distonia, il parkinsonismo, acatisia, discinesia e distonia tardive, i quali sono influenzati da alcuni fattori quali precedenti esposizioni a trattamenti, biodisponibilità, età, sesso, disfunzioni del SNC e fattori genetici. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

Nonostante le numerose sperimentazioni e studi condotti, non vi è alcuna evidenza sperimentale che permetta di definire in modo chiaro se effettivamente un farmaco antipsicotico specifico sia maggiormente efficace e permetta di ottenere migliori risultati rispetto agli altri nell'ambito della patologia schizofrenica o nei suoi diversi sottotipi. Sono stati condotti pochi studi per quanto riguarda il testare l'efficacia dei diversi antipsicotici, la maggioranza delle sperimentazioni sono costituiti da studi che comparano e mettono a confronto due farmaci somministradoli a due gruppi di individui. Gli antipsicotici differiscono tra loro per gli effetti che inducono dopo l'assunzione e questi elementi devono essere conosciuti e tenuti in considerazione da parte del curante nel momento in cui occorre prendere una decisione per quanto concerne il trattamento farmacologico da seguire con uno specifico paziente, andando a indagare le sue sensibilità e vulnerabilità rispetto ai diversi possibili effetti del farmaco. Un elemento molto utile che potrebbe aiutare, se non agevolare, il curante nella presa di decisione farmacologica per un paziente specifico, è il fatto di poter conoscere e indagare le passate risposte, effetti e reazioni di questi a un antipsicotico assunto in precedenza. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

Attualmente in ambito psico-farmacologico si ritiene che i farmaci sedativi, come la Clorpromazina (neurolettico impiegato nel trattamento della schizofrenia, nella fase maniacale del disturbo bipolare, nelle psicosi senili e nella psicosi tossiche), siano maggiormente indicati per pazienti molto eccitati o agitati; mentre i farmaci non-sedativi, come l'Aloperidolo (farmaco antidelirante e anti-allucinatorio per eccellenza) e la Trifluoperazina (impiegato sia nel trattamento della schizofrenia sia in alcuni casi di disturbi d'ansia generalizzati), siano maggiormente adeguati a pazienti ritirati o con gravi difficoltà psicomotorie. Nonostante ciò, tali considerazioni non trovano molto sostegno

empiricamente e innumerevoli studi suggeriscono come, in realtà, queste due tipologie di antipsicotici siano interscambiabili e adeguati con entrambi i pazienti. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

Focalizzando l'attenzione in particolar modo sui sintomi negativi tipici della schizofrenia, si può affermare come questi siano stati il principale oggetto di studi e ricerche negli ultimi anni. I sintomi negativi, associati a perdita di funzionamento e modifiche strutturali del SNC, sono considerati dai ricercatori e dagli studiosi come maggiormente complessi da manipolare e su cui intervenire, rispetto ai sintomi psicotici positivi. Gli antipsicotici considerati adeguati per intervenire in presenza dei sintomi negativi sono la Clozapina, ritenuta ideale anche nei casi di schizofrenia resistente al trattamento (TRS), e più in generale gli antipsicotici che agiscono come antagonisti della serotonina e della dopamina, e quei farmaci agonisti parziali della dopamina, come l'Aripipazolo. Alla luce delle evidenze a disposizione oggi non si è ancora in grado di constatare quali tra i diversi antipsicotici possa essere quello maggiormente efficace nel contrastare i sintomi psicotici negativi tipici della schizofrenia. (Remington et al., 2016)

Un'interessante applicazione farmacologica nell'ambito dei sintomi negativi legati alla schizofrenia è l'impiego degli antidepressivi. Sebbene non vi siano a disposizione sufficienti prove a sostegno dell'indubbia efficacia di tali farmaci nei confronti dei sintomi negativi, diverse meta-analisi hanno concluso che l'impiego di certi antidepressivi consentirebbe di trarre diversi benefici clinici. Tra questi antidepressivi si annoverano ad esempio il Bupropione, inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, il quale una volta somministrato però non ha sortito gli stessi effetti benefici degli altri psicofarmaci; la Reboxetina, inibitore della norepinefrina, il quale ha permesso di ottenere migliori risultati quando con esso veniva somministrato come

antipsicotico primario ai pazienti schizofrenici l'Aloperidolo, e la Mirtazapina, inibitore della serotonina e e della noradrenalina. (Remington et al., 2016)

Un'ulteriore alternativa in ambito farmacologico per il trattamento dei sintomi negativi della schizofrenia, risultano essere gli stimolanti del SNC. Tali composti inizialmente erano considerati inadeguati poiché in grado di causare un peggioramento della sintomatologia dei pazienti. In tempi più recenti, invece, è stato dimostrato il fatto che se tali psiostimolanti vengono somministrati in concomitanza con degli antipsicotici, non vi è alcun effetto collaterale, al contrario, si riscontrano benefici clinici. Oggigiorno i farmaci stimolanti del SNC maggiormente studiati e impiegati sono il Modafinil, l'Armodafinil e Lalisdexamfetamina, un pro-farmaco di anfetamina. (Remington et al., 2016)

Infine, diverse tecniche di stimolazione cerebrale sono state studiate e valutate come possibili ausili al trattamento dei sintomi negativi della patologia schizofrenica. Tra queste principalmente la Stimolazione di Corrente Transdiretta (tDCS), la Terapia Electroconvulsivante (ECT), la Stimolazione ripetuta del Nervo Vago (rVNS) e la Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS). Per tutte queste differenti tecniche di stimolazione cerebrale sono stata riportate un ridotto numero di prove a sostegno del loro effetto positivo sui sintomi negativi schizofrenici, si rendono infatti necessarie ulteriori sperimentazioni per comprendere in modo preciso la loro reale efficacia d'intervento in questo preciso contesto. (Remington et al., 2016)

Dunque, per quanto concerne le possibili prospettive future di trattamento farmacologico della schizofrenia, occorre che la ricerca proceda contemporaneamente su due fronti specifici: lo sviluppo di nuovi, migliori e maggiormente efficaci trattamenti e la ricerca

di nuove strategie e approcci per massimizzare i risultati ottenuti dalle terapie farmacologiche attualmente disponibili e applicabili. (McGrath & Brett Emmerson, 1999)

In conclusione, un aspetto interessante da affrontare è certamente il fenomeno della resistenza al trattamento farmacologico (TRS), sviluppato da circa il 30% dei pazienti schizofrenici, in quanto nonostante la disponibilità di diversi farmaci antipsicotici spesso non si riesce a prescrivere un adeguato ciclo di trattamento. Diversi studi di neuroimaging hanno dimostrato come attivazione e connettività cerebrali alterate possano condurre allo sviluppo della resistenza al trattamento. In particolar modo, alterazioni dell'attivazione e della connettività nelle aree fronto-temporali, cortico-striatali, sono state associate al fenomeno TRS. (Molent et al., 2019)

L'unico trattamento rivelatosi utile nel caso di pazienti schizofrenici farmaco-resistenti è la Clozapina, antipsicotico atipico già precedentemente citato. È interessante come alcuni studiosi abbiano proposto il fatto che i diversi gradi di risposta al trattamento farmacologico potrebbero riflettere diversi sottotipi della patologia schizofrenica stessa. Sarebbe auspicabile per un futuro essere in grado di stabilire tali sottocategorie patologiche già a partire dall'esordio della malattia, in modo da essere in grado di intervenire fin da subito con il trattamento farmacologico più adeguato per far sì di rendere sempre minore il rischio di sviluppare una resistenza farmacologica. Diversi studi hanno rilevato il fatto che pazienti farmaco-resistenti posseggano anomalie del sistema glutammatergico e nessuna a livello dopaminergico e diminuzioni volumetriche della materie grigia cerebrale, rispetto ai pazienti schizofrenici che rispondono correttamente al trattamento farmacologico. (Gillespie et al., 2017)

Si rendono necessari ulteriori studi per poter comprendere e individuare in modo sempre più sicuro i biomarcatori in grado di predire una risposta più o meno positiva al trattamento e una conseguente resistenza farmacologica; ciò consentirebbe di intervenire precocemente e in modo più preciso in ogni caso clinico specifico, facilitandone così la compliance al trattamento. (Molent et al., 2019)

4.4 Musicoterapia

Negli ultimi anni hanno destato molto interesse interventi psicosociali attuabili con pazienti schizofrenici in aggiunta ai trattamenti farmacologici standard, al fine di ottenere maggiori miglioramenti e progressi delle funzioni cognitive e sociali intaccate dalla patologia. (Kwon et al., 2013)

La musicoterapia è uno dei possibili interventi psicosociali che possono essere applicati nel processo terapeutico che permette di controllare e tenere sotto controllo i sintomi psicotici schizofrenici, la regressione psicotica, le interazioni sociali e le funzioni neurofisiologiche. La musicoterapia si è inoltre rivelata molto utile poiché consente di interagire direttamente con il sistema nervoso, il sistema endocrino, il sistema cardiovascolare, consentendo una stabilizzazione sia mentale sia fisica dei pazienti schizofrenici, migliorando la qualità e la gestione delle emozioni, delle funzioni cognitive e del comportamento. È noto come l'ascolto di musica stimoli la corteccia cerebrale e il sistema limbico attraverso il talamo e l'ipotalamo e la musicoterapia in particolare, è in grado di ridurre notevolmente i sintomi e le emozioni negativi e i pattern tipici disfunzionali di comportamento dei pazienti affetti da disturbi mentali. (Kwon et al., 2013)

Nello specifico caso della patologia schizofrenica sono stati condotti diversi studi e sperimentazioni impiegano la musicoterapia con pazienti. In particolare Kwon et al. hanno condotto uno studio molto interessante ricorrendo al supporto e all'impiego di gruppi di musicoterapia che combinassero sia musicoterapia di natura passiva (come ascoltare musica) e di natura attiva (ad esempio suonare strumenti musicali), con la finalità di verificare gli effetti e i possibili benefici di tale approccio sulle onde cerebrali, le funzioni cognitive e il comportamento di pazienti schizofrenici cronici e stabilire se la musicoterapia possa essere impiegata come una tecnica terapeutica complementare a quella standard farmacologica sia in situazioni cliniche individuali sia in contesti allargati di comunità. I partecipanti a tale studio erano pazienti schizofrenici con età superiore ai vent'anni, capaci di comprendere le finalità dell'esperimento e in grado di fornire un consenso firmato agli sperimentatori, affetti da una tipologia schizofrenica priva di sintomi psicotici acuti e in grado di comunicare verbalmente, di sentire e non affetti da demenza o privi di qualsiasi forma di danno cerebrale che potesse influire e modificare i risultati finali dello studio. (Kwon et al., 2013)

Le onde cerebrali vennero registrate e monitorate tramite un EEG i cui elettrodi erano disposti in diversi punti strategici della corteccia cerebrale del paziente, nelle aree prefrontale, frontale, temporale e parietale. Tra tutte le tipologie di onde cerebrali note (α , β , γ , δ , θ), tale studio ha indagato esclusivamente le onde α e le onde β in quanto in grado di fornire precise indicazioni e informazioni in merito all'attivazione e al rilassamento cerebrali. Le onde cerebrali sono state misurate tramite EEG per una durata di sei minuti totali, in modo da ottenere una misurazione stabile. (Kwon et al., 2013)

Le funzioni cognitive vennero indagate facendo ricorso all'impiego del Mini Esame dello Stato della Mente (MMSE), un questionario ideato da Folstein e McHugh nel 1975,

impiegato spesse volte in ambito clinico per misurare e valutare le funzioni cognitive di un individuo. Tale questionario consiste in 19 domande con un totale di 30 punti e tali questioni riguardano innumerevoli subcategorie legate a diverse funzionalità cognitive che devono essere indagate, tra cui l'orientamento, memorizzazione di informazioni e richiamo alla memoria di queste, attenzione, calcolo, linguaggio e capacità di giudizio. Punteggi elevati nell'MMSE sono associati a un funzionamento cognitivo maggiormente intatto e funzionale. (Kwon et al., 2013)

Il comportamento, infine, venne misurato con l'ausilio della Scala NOSIE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation), avviluppata da Honigfeld, Hillis e Klett nel 1966, allo scopo di valutare e indagare i sintomi comportamentali positivi e negativi dei pazienti ricoverati nelle unità psichiatriche. Tale scala si compone di 30 item ciascuno basato su una Scala Likert a 5 punti. Le aree indagate in particolar modo riguardano le competenze e gli interessi sociali, l'igiene personale, l'irritabilità, psicosi manifeste e depressione psicotica. Punteggi elevati nella NOSIE correlano con comportamenti maggiormente positivi. Lo studio fu condotto tramite due gruppi di musicoterapia a cui i pazienti schizofrenici parteciparono 2 volte a settimana per un totale di 7 settimane, con sedute da 50 minuti l'una. I gruppi furono condotti da equipe di esperti musicoterapisti e ricercatori e sia a ciascun gruppo di controllo sia a ciascun gruppo sperimentale vennero fornite le cure di base che di norma sono fornite dalle strutture e somministrati gli antipsicotici standard. oltre allo studio principale, vennero condotte misurazioni pre- e post-test a entrambi i gruppi contemporaneamente. I due gruppi di musicoterapia applicarono tecniche e metodologie differenti rifacendosi principalmente al canto, all'ascolto di musica e allo suonare strumenti musicali, selezionando ciascun elemento in base alle preferenze dei partecipanti e in aggiunta attività pratiche e interattive di vario

genere. Ogni sessione stabilita si componeva di 10 minuti iniziali di warm-up in cui si intonavano melodie cantando i nomi dei vari membri del gruppo e si svolgeva un'attività pratica. In un secondo momento i pazienti venivano introdotti all'attività principale della durata di 30 minuti che consisteva nell'ascoltare canzoni e suonare strumenti musicali per stimolare le funzionalità cognitive, incentivare il rilassamento fisio-psicologico e la concentrazione. In ultima istanza, il gruppo giungeva al termine tramite un'attività conclusiva della durata di 10 minuti in cui i partecipanti concludevano l'attività principale ed era concesso loro uno spazio di confronto, comunicazione ed espressione. (Kwon et al., 2013)

Concluso lo studio, raccolti e analizzati tutti i dati, gli studiosi hanno evidenziato come la potenza delle onde cerebrali α prefrontali, frontali, temporali e parietali fosse di molto superiore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo una volta concluso il gruppo di musicoterapia; per quanto riguarda invece le onde cerebrali β non sono state registrate differenze di potenza tra i due gruppi in questione. Per quanto concerne i punteggi totali dell'MMSE, anche in questo caso essi risultarono maggiori nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, con particolare significatività delle subcategorie dell'attenzione, del calcolo, del linguaggio e della costruzione. In ultima istanza, per quanto riguarda gli effetti della musicoterapia sul comportamento dei pazienti, i punteggi totali della scala NOSIE ottenuti dal gruppo sperimentale erano significativamente superiori rispetto a quelli del gruppo di controllo, registrando un miglioramento notevole, dopo 13 sessioni di terapia, nell'ambito dei comportamenti positivi, quali lo sviluppo di competenze e interessi sociali e nell'igiene personale e una diminuzione di comportamenti negativi quali l'irritabilità, le psicosi manifeste e la depressione psicotica. (Kwon et al., 2013)

In conclusione, si può affermare come la partecipazione alle attività dei gruppi di musicoterapia comporti un aumento della potenza delle onde cerebrali α , portando beneficio ai pazienti grazie alle diverse attività inerenti alla musicalità proposte e al sollievo e rilassamento mentale e fisico raggiunti. I gruppi di musicoterapia possono dunque venire considerati come degli effettivi interventi e metodologie utili a migliorare e allenare la memoria, l'attenzione, il rilassamento emotivo, la capacità di espressione delle proprie emozioni e innumerevoli altre abilità cognitive compromesse nella patologia schizofrenica. Suddetto studio appena illustrato è stato condotto su pazienti affetti da schizofrenia borderline, per tale aspetto risulta complesso generalizzare i risultati ottenuti a individui con differenti forme e gravità della medesima patologia. Si rendono dunque necessari ulteriori studi e approfondimenti per valutare l'efficienza e l'utilità della musicoterapia con soggetti schizofrenici, in particolar modo delle analisi degli effetti a lungo termine dell'efficacia dei trattamenti gruppali musicoterapici tramite studi di follow-up di 6 mesi, 1 e 2 anni. (Kwon et al., 2013)

Bibliografia

- Ardizzone, I., Nardecchia, F., & Carratelli, T. I. (2008). L'ipotesi neuroevolutiva della schizofrenia : il ruolo della via di Wnt. 2008, 374–386
- Dauwan, M., Begemann, M. J. H., Heringa, S. M., & Sommer, I. E. (2016). Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 588–599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- Egerton, A., Modinos, G., Ferrera, D., & McGuire, P. (2017). Neuroimaging studies of

- GABA in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 7(6), e1147-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.124>
- Eleftheria, K., Myrto, S., Antonios, S., Antonis, G., Georgios, P., & Michail, C. (2020). The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 291.
- G. Camardese, G. Pizi, M. Marino, E. Bartoccioni, R.L. Grillo, B. Mattioli, B. Leone, L. De Risio, L. Pucci, P. Bria, L. J. (2011). Journal of psychopathology. In *Giornale Italiano di Psicopatologia* (Vol. 17, Issue 4, pp. 396-403.).
<http://www.jpsychopathol.it/issues/2011/vol17-4/06camardese-abstract-en.htm>
- Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A., & Maccabe, J. H. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*, 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>
- Giraldo-Chica, M., & Woodward D., N. (2017). Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 180(Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia), 58–63.
- Holder, S., & Wayhs, A. (2014). Schizophrenia - Read LB. *Am Fam Physician*, 90(11).
www.aafp.org/afp
- Horn, J. D. V. A. N., & Mcmanus, I. C. (1992). *Ventricular Enlargement in Schizophrenia of Studies of the Ventricle : Brain*. 1992.
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological*

Psychiatry, 81(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>

I., A., F., N., & I., C. T. (2008). *L'ipotesi neuroevolutiva della schizofrenia : il ruolo della via di Wnt*. 2008, 374–386.

Karl-Anton, D.-P., & David, L. A. (2017). Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 180, 28–35.

Kwon, M., Gang, M., & Oh, K. (2013). Effect of the group music therapy on brain wave, behavior, and cognitive function among patients with chronic schizophrenia. *Asian Nursing Research*, 7(4), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2013.09.005>

Laplante, L., & Everett, J. (1992). L'hypofrontalité et la schizophrénie: changement de perspective. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 17(5), 199–205.

Manseau, M. W., & Goff, D. C. (2015). Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics*, 12(4), 816–824.
<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0382-6>

McGrath, J., & Brett Emmerson, W. (1999). Treatment of schizophrenia. *British Medical Journal*, 319(7216), 1045–1048. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5549.429-a>

Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4–15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>

Molent, C., Olivo, D., Wolf, R. C., Balestrieri, M., & Sambataro, F. (2019). Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104, 178–190.

Olgiati, P., Lorenzi, C., Marino, E., Pirovano, A., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2008).

- Schizofrenia: Genetica, prevenzione e riabilitazione. *Italian Journal of Psychopathology*, 14(2), 108–133.
- Os, J. van, Kenis, G., & Rutten, B. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203–212.
- Pasternak, O., Kubicki, M., & Shenton, M. E. (2016). In vivo Imaging of Neuroinflammation in Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 173((3)), 200–212.
- Pearlson, G. D., & Marsh, L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biological Psychiatry*, 46(5), 627–649.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00071-2)
- Plitman, E., Iwata, Y., Caravaggio, F., Nakajima, S., Chung, J. K., Gerretsen, P., Kim, J., Takeuchi, H., Chakravarty, M. M., Remington, G., & Graff-Guerrero, A. (2017). Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(4), 764–777.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw221>
- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J., & Hahn, M. (2016). Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 3(2), 133–150. <https://doi.org/10.1007/s40501-016-0075-8>
- Schultz, S. H., North, S. W., & Shields, C. G. (2007). Schizophrenia: A review. *American Family Physician*, 75(12), 1821–1829.
- Steven, L. J., Britta, H., Carly, L. J., & James, G. M. (2019). The Hyperfocusing Hypothesis: A New Account of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia.

Schizophrenia Bulletin, 45(5), 991–1000.

Trépanier, M. O., Hopperton, K. E., Mizrahi, R., Mechawar, N., & Bazinet, R. P.

(2016). Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: A systematic review. *Molecular Psychiatry*, 21(8), 1009–1026.

<https://doi.org/10.1038/mp.2016.90>

Wheeler, A. L., & Voineskos, A. N. (2014). A review of structural neuroimaging in schizophrenia: From connectivity to connectomics. *Frontiers in Human*

Neuroscience, 8(AUG), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00653>

Williamson, P. (1987). Hypofrontality in schizophrenia: A review of the evidence.

Canadian Journal of Psychiatry, 32(5), 399–404.

<https://doi.org/10.1177/070674378703200516>

Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8).

<https://doi.org/10.3390/ijms18081689>

Sitografia

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.it%2Fslide%2F559208%2F&psig=AOvVaw2r1aqlgVYbfXp7pNR7wueo&ust=1597488935698000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLjxvvpbEmusCFQAAAAAdAAAAABAX>

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unikore.it%2Fphocadownload%2Fuserupload%2Fpaola.guariglia-unikore.it%2F7_PsicoBiologia.pdf&psig=AOvVaw3r5YH4WKv5CKcVa5FV9dLF&us

t=1597490477474000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMjO5PbJmus
CFQAAAAAdAAAAABAE

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unikore.it%2Fphocado
wnload%2Fuserupload%2Fpaola.guariglia-
unikore.it%2F7_PsicoBiologia.pdf&psig=AOvVaw12JI0s54eCzkg5SshG3F3v&ust=15
97491414480000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLjwurTNmusCF
QAAAAAdAAAAABAc

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.eurekalert.org%2Fmult
imedia%2Fpub%2F236200.php&psig=AOvVaw2Ocl2XRdfxAaqWZkE9HqPo&ust=15
97492927356000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPCxh4XTmusCF
QAAAAAdAAAAABAD

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmens-sana.biz%2Fdisturbi-
psicotici%2F2527%2Fstati-infiammatori-del-cervello-sono-legati-al-rischio-di-
schizofrenia%2F&psig=AOvVaw1i0gLFAJfwJZf1agDza4M1&ust=159749328339500
0&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIDAv67UmusCFQAAAAAdAA
AAABAD

