

Dove va la Psichiatria?

Ripensare le malattie mentali

Vale ancora il modello farmacologico?

- Oggi in campo psichiatrico emerge sempre più la problematica di impostare terapie farmacologiche basandosi su un sistema nosografico, come il DSM-5, poco valido per la non corrispondenza delle diagnosi con i farmaci ai quali viene attribuita efficacia nei diversi disturbi mentali .
- Sono, infatti, venute a cadere le teorie più semplicistiche, come quella dopaminergica della schizofrenia, basata sulle azioni anti-dopaminergiche della maggior parte dei farmaci antipsicotici utilizzati o la teoria serotoninergica del disturbo ossessivo-compulsivo.
- Nel DSM-5 vi è un'eccessiva attenzione all'**attendibilità** del procedimento diagnostico, a spese della **validità**, il che ha prodotto un sistema tassonomico altamente frammentato, con categorie distinte sul piano nosografico ma non su quello clinico.
- Sono ormai molto forti le evidenze della **continuità** esistente tra disturbi depressivi, bipolari, bipolari psicotici e schizofrenia o tra disturbi del neurosviluppo e la schizofrenia.
- In altre parole, nella pratica clinica, esiste una continuità e fluidità di forme, esito finale di numerose condizioni patologiche: quindi, il paziente va tipizzato e studiato in modo più approfondito, per avere informazioni che ci consentano di utilizzare al meglio gli strumenti terapeutici aspecifici disponibili, cercando di evitare il **danno iatrogeno**.
- Inoltre, oggi viene criticata **l'ipersemplificazione** dell'approccio farmacologico alle malattie mentali: l'ottenimento di una remissione sintomatica non è, infatti, sempre legato alla remissione funzionale. Questo modello ha contribuito anche a creare delle "false aspettative»

- Gli studi di **genetica** non sono stati in grado di rilevare se non geni aspecifici. Un approccio biomedico più "spinto" è sicuramente attraente, ma prematuro e rappresenta una base poco solida e incompleta per comprendere le malattie psichiatriche .
- Di fronte al progresso delle neuroscienze, del neuroimaging, della Neurogenetica, è importante ricordare che quasi tutte le patologie psichiatriche rimangono idiopatiche **e la maggior parte non ha un riscontro non solo eziologico, ma neppure fisiopatologico**, e in tal senso sono sempre stati limitati gli sforzi per sviluppare una psichiatria ad orientamento biomedico oltre l'utilizzo empirico dei farmaci; in tal modo è divenuta dominante in psichiatria la teoria biologica "farmacocentrica".
- Infine, ma non meno importante, va sottolineato che l'approccio seguito finora ha permesso di ottenere il controllo di queste patologie solo nell'acuto, come dimostra il successo parziale dei trattamenti a lungo termine, con **persistenza di cronicità e deterioramento** funzionale, o della prevenzione del **suicidio**.
- Siamo, quindi, di fronte ad un vero e proprio **"tramonto" del modello proposto del DSM**, che ha "creato" categorie diagnostiche alle quali attribuire un trattamento farmacologico ad hoc, in completa assenza di diagnosi valide e trattamenti specifici.
- La psicofarmacologia moderna ha certamente ottenuto benefici clinici che hanno modificato completamente la psichiatria, ma ha anche avuto un profondo impatto sulla nosografia, sull'educazione dei clinici e sull'assistenza nei servizi. In questo senso, oggi è presente una visione della psichiatria ridotta ad una **ricerca competitiva di terapie farmacologiche** apparentemente semplici ed efficaci, svalutando invece tutto ciò che è stato acquisito, tra cui il tentativo di sviluppare **una psicopatologia descrittiva e l'uso appropriato degli effetti biologici dei farmaci**.

Scomporre le psicosi maggiori

- Di fronte all'evidenza della scarsa validità delle categorie diagnostiche e **all'aspecificità dei biomarker/geni** proposti per un disturbo multideterminato come il BD, è importante operare una **"scomposizione" della storia e del quadro clinico del paziente**, identificando le informazioni più utili per guidare la stratificazione diagnostica e la cura.
- In questo senso, è importante sapere se il paziente ha avuto un disturbo del neurosviluppo, come l'autismo o l'ADHD, se soffre di malattie autoimmuni, o se usa alcune sostanze, e così via. In alcuni casi, infatti, **variabili esterne alla diagnosi sindromiche** possono assumere maggior importanza rispetto alla diagnosi stessa.
- Oltre alla diagnosi secondo i criteri nosografici attuali, è quindi fondamentale identificare la presenza di **altre variabili** cliniche e di decorso, in modo da personalizzare il più possibile la terapia.

La definizione dei disturbi psicotici

- Nel DSM-5 le caratteristiche chiave del disturbo psicotico sono i deliri, le allucinazioni, il pensiero disorganizzato, mentre **sintomi di accompagnamento** sono considerati la catatonia, il comportamento disorganizzato, i sintomi negativi, i sintomi dell'umore e i deficit neurocognitivi.
- Tutti questi sono sintomi aspecifici, che possono essere presenti in modo trasversale nella mania psicotica, nelle psicosi acute ed in quelle croniche degenerative. Da sottolineare che **l'inserimento della catatonia nei disturbi psicotici, vicino alla schizofrenia, crea confusione** in quanto per i non esperti implica che per questa sindrome sia adatta la terapia con antipsicotici, che invece ne aggravano il decorso e gli esiti.

Medicina di precisione e spettro Bipolare

- Oggi è nota la **sovrapposizione** tra le diverse categorie di psicosi secondo il DSM 5 (schizofreniche, schizoaffettive, bipolari) sia in termini di sintomi, che di funzionamento psicosociale e di storia familiare, così come la sovrapposizione di determinanti genetiche nelle diverse psicosi.
- L'ampio studio condotto dal Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) su 933 soggetti con schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o BD I, con l'inclusione di 1.055 parenti di primo grado e 459 soggetti sani, ha confermato **la scarsa evidenza di raggruppamenti fenotipici distinti intorno alle diagnosi fenomeniche tradizionali.**
- Lo studio mostra infatti la sovrapposizione tra le tre categorie di psicosi schizofreniche, schizoaffettive e bipolari, per quanto riguarda sintomi, funzionamento psicosociale e storia familiare, oltre che la sovrapposizione dei determinanti genetici nelle varie psicosi.

- L'identificazione corretta degli stati misti ha implicazioni importanti per la pratica clinica. Il DSM-IV definisce genericamente lo stato misto (SM) come un disturbo dell'umore caratterizzato dalla presenza contemporanea della piena sindrome depressiva e maniacale. **Più spesso, tuttavia, gli SM non consistono nella presenza di manifestazioni depressive in corso di mania o, viceversa, di sintomi maniacali in corso di depressione, ma si possono presentare con sintomi psicotici, catatonia a decorso periodico, in alcuni casi prevalgono manifestazioni ansiose** piuttosto che depressive, mentre in altri quadri possono prevalere sintomi confusionali o comportamenti di tipo borderline
- Da un recente studio condotto per definire le dimensioni psicopatologiche dello stato misto in 202 pazienti con BD tipo I, selezionati tra la casistica di pazienti trattati con ECT presso l'Università di Pisa, lo stato misto sembra rappresentare **qualcosa di più della semplice sovrapposizione di sintomi affettivi di polarità opposte**. In questi pazienti emergono ansia, perplessità, esperienze psicotiche, disturbi motori e comportamenti disorganizzati sottesi da instabilità protratta e da uno stato di eccitamento estremamente sgradevole che influenza umore e risonanza emotiva. Inoltre, la maggior parte di questi pazienti non poteva essere definita né preminentemente maniacale né depressiva

"Ripensare" le malattie mentali

- E' in atto, quindi, un "ripensamento" della malattia mentale, applicabile alla schizofrenia in primis ma anche alle altre patologie psichiatriche, dalla depressione al BD.
- La schizofrenia, per esempio, andrebbe intesa come un disturbo del neurosviluppo, in cui la psicosi rappresenta uno stadio tardivo e potenzialmente prevenibile; questo concetto potrebbe offrire nuove opzioni di prevenzione e cura nei prossimi decenni.
- Ciò che chiamiamo disturbo bipolare o sindrome maniaco-depressiva sarebbe un insieme di sindromi eterogenee che si manifestano con momenti di eccitazione e depressione; questa interpretazione potrebbe spiegare l'eterogeneità della risposta ai trattamenti e degli esiti a lungo termine.

- E' forte l'attenzione alla comorbidità in psichiatria, in particolare nei pazienti con BD, che riportano alti tassi di comorbidità e mortalità per **malattie metaboliche e cardiovascolari** rispetto alla popolazione generale.
- In uno studio condotto su 347 pazienti con disturbi bipolari, è stato evidenziato un rischio aggiuntivo pari a 1.5 di sviluppare una malattia metabolica, pari a 1.7 per una malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, pari a 10 per sviluppare una malattia autoimmune.
- Nel caso delle patologie metaboliche o cardiovascolari, si può ipotizzare un'influenza indiretta dell'esposizione cronica ai **farmaci**, e della progressione del BD stesso, mentre le variabili correlate alla presenza di comorbidità autoimmune sono il **Sesso femminile, l'instabilità emotiva e i sintomi psicotici**
- **Le infezioni potrebbero indurre lo sviluppo di autoanticorpi** in grado di danneggiare l'encefalo. Queste ipotesi aprono la strada a nuove interessanti prospettive terapeutiche, basate sull'approfondimento della natura sistemica dei disturbi dell'umore.
- Le **psicosi** risulterebbero **associate a marcatori genetici del sistema immunitario**, ad una condizione di forte autoimmunità e ad altri disturbi immunologici; questa associazione potrebbe essere **legata a fattori genetici comuni o a componenti eziologiche comuni, come le infezioni, in grado di indurre lo sviluppo di patologie autoimmuni e autoanticorpi a livello del SNC**.

Il modello di psicosi immuno-mediata

- Sono stati proposti, quindi, alcuni modelli per spiegare l'immunoattivazione presente nelle psicosi: **il primo (vulnerabilità genetica)**, prevede un primo insulto (**first hit**), es. **una infezione in utero durante il neurosviluppo**, che induce una attivazione infiammatoria della microglia, e cambiamenti dell'asse ipofisi ipotalamo generanti anomalie del cervello.
- Il secondo insulto (**second hit**) avviene successivamente ed è **di tipo ambientale (microbi, stress) o anche intrinseco** (per esempio, il periodo postpartum), e comporta una ulteriore attivazione della microglia e anomalie dei circuiti neurali con successivo sviluppo di psicosi.
- Il **secondo** modello (infezioni) prevede, invece, il coinvolgimento di agenti patogeni diretti o indiretti che mediano effetti neurotossici (HIV, toxoplasma, etc).
- Il **terzo modello** (autoimmunità) si sviluppa tramite anticorpi come nelle **vasculiti del lupus o nelle encefaliti limbiche**.
- Questi ultimi due modelli sono correlati tra loro, tanto che storicamente l'ipotesi immune della schizofrenia si basava sull'osservazione di una maggior prevalenza di fenomeni psicotici in individui affetti da patologie infettive. I dati ottenuti nelle psicosi affettive e non affettive mostrano che, se esistono biomarcatori di questa alterazione immune, essi sono rappresentati da **aumento dei pattern di attivazione infiammatoria** a livello macrofagico /monocitario (monocitosi, espressione di geni infiammatori, aumentato rapporto recettori β/α per i glucocorticoidi ed alti livelli di citochine proinfiammatorie), etc.

Double hit nelle psicosi

- La teoria del "doppio colpo" nella patogenesi delle psicosi propone che la malattia possa essere dovuta ad **un'esposizione precoce ad un qualsiasi fattore che produca una vulnerabilità immunitaria latente**, e quando questa vulnerabilità si manifesta, gli individui diventano più suscettibili alle infezioni e alle disfunzioni immunitarie che contribuiscono alla schizofrenia.
- E' stato dimostrato che **l'infezione durante la gravidanza** e l'esposizione ai **cannabinoidi** durante l'adolescenza potrebbero fungere da fattori creanti una vulnerabilità immunitaria.
- Inoltre, studi di **neuroimaging** hanno evidenziato nel periodo del neurosviluppo nei soggetti affetti la presenza di lesioni come **perdita di materia grigia, asimmetrie cerebrali e collegamenti neuronali aberranti soprattutto nelle regioni prefrontali**.
- Questo **neurosviluppo anomalo** interagisce con altri fattori causali associati a psicosi (uso di sostanze, stress, disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi- surrene), con fenomeni neurodegenerativi a livello delle regioni temporale e prefrontale

Autoanticorpi e psicosi

- Una conferma di queste ipotesi è oggi rappresentata dagli autoanticorpi **contro i recettori del glutammato** (NMDA, AMPA, canali dei recettori del calcio, etc), che spiegano la presenza, ad esempio, in molti pazienti con leucoencefaliti limbiche, di convulsioni e sintomi psicotici.
- L'encefalite autoimmune è una vera e propria malattia, che si presenta con sensibilizzazione immunitaria, presenza di anticorpi antirecettori NMDA e **sintomi tipici** di mania, schizofrenia e disturbo schizoaffettivo.
- In un centinaio di casi di pazienti con encefalite e anticorpi NR1-NR2 (eterodimeri del recettore NMDA), che presentavano nel 77% sintomi psichiatrici, emergono come **sintomi prodromici** cefalea, febbre, infezioni virali non specifiche.
- Tutti i pazienti presentavano **variazioni bizzarre di personalità e problemi mnemonici, pensieri paranoici ed allucinazioni.**

Verso una psichiatria personalizzata

- Ai fini della personalizzazione terapeutica, oggi la rilevanza e l'importanza della diagnosi sindromica rimane, ma questa va assolutamente supportata dalla **tipizzazione di sottopopolazioni**. Ai fini della stratificazione esistono strumenti, per ora soltanto clinici, per l'individuazione dei fattori di rischio, come il sesso, oppure di patologie ad esordio precoce, come ADHD, autismo, Tourette, a forte impatto sulla storia successiva del paziente.
- La **stadiazione** è centrale, con ricadute importanti nella pratica clinica: diverso è l'intervento nelle **prime fasi di malattia, oppure nelle fasi più avanzate**, in presenza di deficit cognitivo funzionale.
- In futuro sarà importante l'applicazione delle nuove tecnologie: esistono già alcuni esempi in questo campo, come applicazioni sviluppate per il monitoraggio del ritmo sonno-veglia e dei movimenti notturni, e più di recente basate sulla valutazione dell'andamento di diversi parametri, funzionali e non, per rilevare precocemente il viraggio maniacale o l'ipomania nei pazienti bipolari.



Bipolar Disorders Towards Precision Medicine Approach

*con il contributo incondizionato di **SANOFI***

a cura di : Andrea de Bartolomeis, * Pietro De Rossi, ** Giulio Perugi *** , Claudio Vampini

Università Federico II, Napoli , **Università La Sapienza, Roma, ***Università degli Studi, Pisa , * Dipartimento per la Salute Mentale e Università di Verona

Medicina di Precisione e Spettro Bipolare *

* Supplemento n. 1 alla rivista CLINICAL PRACTICE n. 2 - dicembre 2016 - anno XIII
Bimestrale di attualità in Medicina
© 2017 Effetti Srl - via Gallarate 106 - 20151 Milano

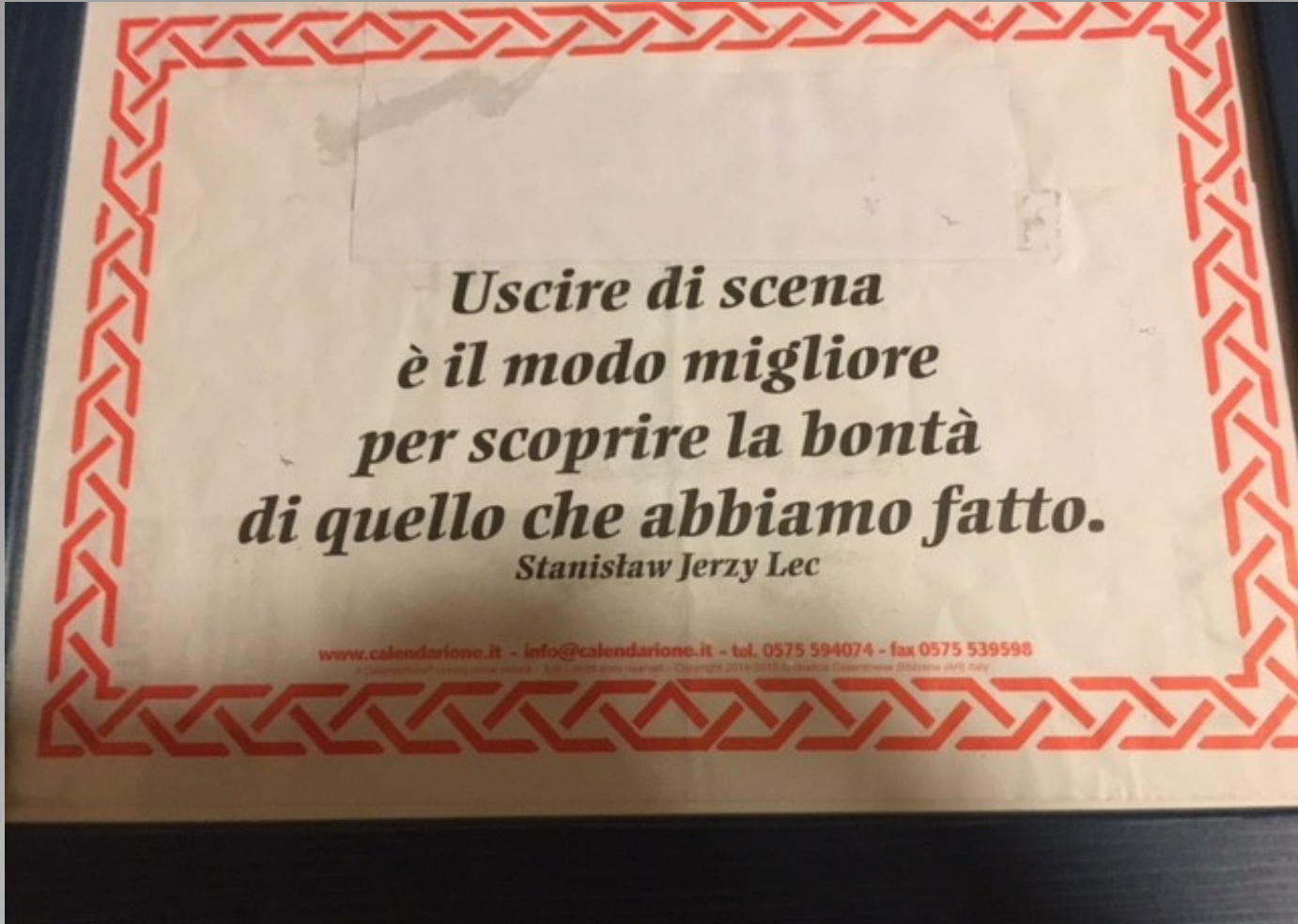
E, se non bastasse:

Scoperto come un'infezione materna provoca deficit neuronale nel nascituro: Maternal immune activation delays excitatory-to-inhibitory gaba switch in the offspring.

Corradini I; Focchi E; Rasile M; Morini R; Desiato G; Tomasoni R; Lizier M; Ghirardini E; Fesce R; Morone D; Barajon I; Antonucci F; Pozzi D; Matteoli M. 2017 Nov 14, *Biological Psychiatry*

- L'Istituto di neuroscienze del Consiglio nazionale delle ricerche (In-Cnr) e l'ospedale Humanitas di Milano gettano nuova luce su alcuni meccanismi molecolari responsabili di difetti dello sviluppo del cervello del nascituro, in conseguenza di un'attivazione del sistema immunitario materno.
- Il lavoro è stato pubblicato su *Biological Psychiatry*. "È nota ormai da tempo l'associazione tra le infezioni materne durante la gravidanza e difetti del neurosviluppo del nascituro, ma i meccanismi molecolari che sono alla base di questo processo non sono ancora chiari. Nel nostro studio effettuato su modelli murini, utilizzando un agente (PolyI:C) che mima un'infezione virale, **abbiamo dimostrato che una singola attivazione del sistema immunitario materno, nelle prime fasi della gravidanza, rende la prole più suscettibile all'insorgenza di crisi epilettiche**", spiega Michela Matteoli, direttore del In-Cnr e Responsabile del Neuro Center di Humanitas.
- "La novità principale del lavoro consiste nella dimostrazione che tale effetto è mediato da uno sbilanciamento dell'espressione di due proteine, **Nkcc1 e Kcc2**". **Uno squilibrio nell'espressione** di queste proteine impedisce al neurotrasmettitore 'Gaba' di acquisire la sua fisiologica azione inibitoria. L'eccessiva eccitazione neuronale, causata dalla mancanza del freno inibitorio del 'Gaba', **genera anomalie nel sistema nervoso, così come avviene nell'epilessia e in altre malattie del neurosviluppo**.
- **"Il nostro lavoro dimostra che uno squilibrio dell'espressione delle due proteine può essere provocato dallo aumento di citochine infiammatorie che avviene nel cervello fetale in seguito all'infezione materna"**, aggiunge **Davide Pozzi, ricercatore di Humanitas University e coautore dello studio**. Una possibile terapia è stata sperimentata all'interno dello studio.
- "Il pre-trattamento della madre con magnesio solfato, che blocca l'aumento delle citochine infiammatorie nel cervello fetale in seguito all'attivazione del sistema immunitario materno, previene gli effetti deleteri dell'infezione. I dati sono molto incoraggianti, anche se studi su donne in gravidanza sono necessari per confermare in maniera inequivocabile l'utilità di questa terapia", conclude il direttore dell'In-Cnr.

E, allora?



***Uscire di scena
è il modo migliore
per scoprire la bontà
di quello che abbiamo fatto.
Stanisław Jerzy Lec***

www.calendarione.it - info@calendarione.it - tel. 0575 594074 - fax 0575 539598

Il Calendarione® riproduzione vietata - Tutti i diritti sono riservati - Copyright 2014/2015 La Bottega Casertina Editrice s.p.a. Italy