

La comorbidità nella schizofrenia

Soltanto di recente si è capita l'importanza della presenza di altri disturbi in persone affette da schizofrenia; a lungo la diagnosi primaria ha oscurato ogni altra presentazione. Sino al DSM-III (APA, 1980) ha prevalso il criterio dell'esclusione, basato sull'assunto ereditato da Karl Jaspers, ovvero del principio gerarchico dei disturbi psichiatrici, secondo il quale i disturbi d'ansia, sintomi ossessivi o abuso di sostanze riscontrati in un paziente schizofrenico non potevano essere diagnosticati come disturbi in comorbidità, in quanto "better accounted" (meglio attribuibili) alla schizofrenia stessa, un disturbo considerato all'apice della piramide gerarchica. Questo criterio di esclusione ha ritardato e ostacolato la ricerca nel campo delle comorbidità nella schizofrenia fino al successivo DSM-IV (APA, 1994). Oggi sappiamo invece che la comorbidità nella schizofrenia è un evento estremamente frequente e che ha un notevole impatto sul decorso del paziente schizofrenico, rendendone quindi imprescindibile l'assessment e il trattamento. Infatti, nel recente DSM-5® un intero paragrafo nella sezione della schizofrenia è dedicato al problema della comorbidità.

La comorbidità più frequente è rappresentata dai disturbi da uso di sostanze, soprattutto l'uso di tabacco, che costituisce un disturbo per più della metà dei soggetti schizofrenici. Si riscontrano poi prevalenze di disturbo ossessivo-compulsivo e di disturbo di panico superiori che nella popolazione generale: la comorbidità con i disturbi d'ansia è infatti spesso riconosciuta nella schizofrenia. Inoltre, è stato evidenziato che la personalità schizotipica e quella paranoide talvolta precedono l'esordio della schizofrenia. Altri aspetti problematici riguardano la frequente associazione della schizofrenia con patologie mediche, che spesso conducono a una ridotta aspettativa di vita. Tra le più frequenti si riscontrano l'aumento di peso, la sindrome metabolica, le patologie cardio-

vascolari e quelle respiratorie, derivanti sia da una scarsa adesione a programmi di screening (Pap-test, screening precoce per l'individuazione del cancro ecc.), sia da fattori legati al disturbo, come i trattamenti farmacologici, la dieta, il fumo di sigaretta e lo stile di vita, che giocano un ruolo determinante. Infine, in alcuni casi le comorbidità mediche possono essere spiegate da una vulnerabilità condivisa per psicosi e specifici disturbi medici.

Tutto questo è particolarmente vero e importante qualora si considerino le forme prodromiche, attenuate o all'esordio. Così come in altri disturbi, la comorbidità non rappresenta un fenomeno statico nella schizofrenia, ma piuttosto un fenomeno dinamico che si modifica lungo il decorso del disturbo. La comorbidità è, infatti, "phase-specific" (fase specifica), ovvero i pattern di comorbidità variano nelle diverse fasi del disturbo.

Come mostrano molti studi negli ultimi anni, i pattern di comorbidità nella schizofrenia appaiono peculiari nella fase prodromica, all'esordio e in tutte le fasi acute, nella fase di stabilizzazione e nella fase post-trattamento, laddove la comorbidità può essere indotta o precipitata dal farmaco.

Qui di seguito due grafici che mostrano: (1) la prevalenza delle principali comorbidità nella schizofrenia (Fig. 4.1); (2) la prevalenza fase-specifica, ovvero la diversa prevalenza delle comorbidità nella fase prodromica del disturbo o nella fase di stabilizzazione (Rosen et al., 2006) (Fig. 4.2).

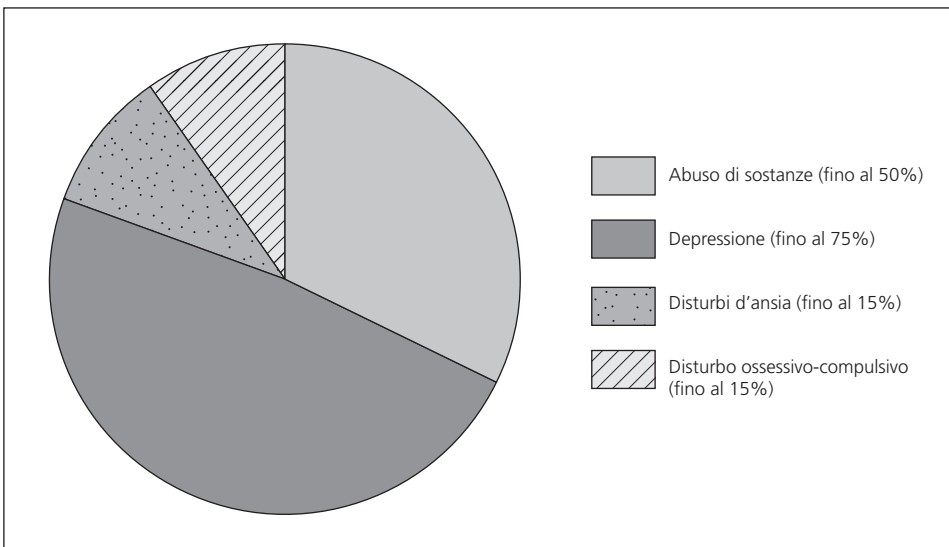


Figura 4.1. Prevalenza dei disturbi in comorbidità nella schizofrenia.

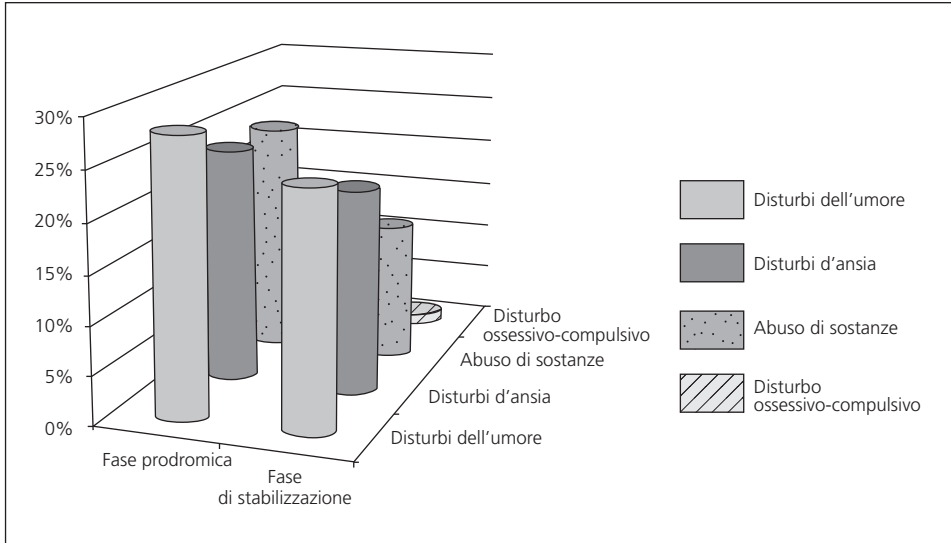


Figura 4.2. Prevalenza dei disturbi in comorbidità fase-specifica.

L'ansia come dimensione centrale nella schizofrenia

Fino ai primi anni Ottanta del Novecento si è assistito a una netta separazione tra la ricerca psichiatrica, che si incentrava sui disturbi psicotici, e la ricerca psicologica, che si incentrava sui disturbi d'ansia e le nevrosi. Sebbene la relazione tra i disturbi d'ansia e la schizofrenia sia nota da molto tempo, rimane ancora oggi un ambito molto discusso. Nonostante la presenza di sintomi di ansia nei disturbi psicotici sia stata associata a rischio suicidario, peggior funzionamento socio-lavorativo e aumentato rischio di ricadute, l'importanza clinica di questo problema è stata spesso sottostimata o persino ignorata. Questo apparente neglect è in larga parte attribuibile al principio gerarchico adottato fino al DSM-III. Con l'avvento del DMS-IV, lo scenario è profondamente cambiato e numerosi studi epidemiologici hanno mostrato come i disturbi d'ansia abbiano nella schizofrenia e nei disturbi psicotici una prevalenza notevolmente superiore a quella nella popolazione generale. Considerando il fatto che le evidenze dimostrano che la presenza di disturbi d'ansia può peggiorare il funzionamento del paziente schizofrenico e che l'uso di benzodiazepine, al contrario di quello di antidepressivi, è associato a un aumento della mortalità nel paziente schizofrenico, il riconoscimento e un trattamento specifico di tali disturbi rappresenta un potenziale beneficio per la cura del paziente con schizofrenia (Pallanti et al., 2013).

Qui di seguito, attraverso una serie di casi clinici, si analizzano le evidenze finora disponibili circa la prevalenza, l'impatto sulla prognosi e la cura delle principali comorbidità ansiose nella schizofrenia.

Panico e schizofrenia: dalla comorbidità alla “panic-psychosis”

Caso clinico

F. è un paziente di 32 anni affetto da schizofrenia paranoide diagnosticata all'età di 17 anni. I primi sintomi psicotici compaiono mentre F. si trova in metropolitana. Improvvisamente, F. lamenta tachicardia, sudorazioni e tremori e ha subito l'impressione che le persone nel vagone lo stiano fissando e che vogliono fargli del male. Come reazione immediata, F. scende alla prima fermata e si reca rapidamente fuori dalla stazione della metropolitana. Da quel momento, F. comincia a sviluppare idee di riferimento e allucinazioni uditive che lo portano a un progressivo isolamento e, infine, a un ricovero presso un'unità psichiatrica dove gli viene diagnosticata schizofrenia paranoide ed è trattato con antipsicotici atipici. Negli anni F. mostra un progressivo peggioramento delle funzioni cognitive e un sempre più marcato ritiro sociale. I sintomi psicotici, dopo un iniziale miglioramento mostrano un andamento fluttuante e parossistico con ricattizzazioni spesso in posti aperti e affollati. Per tale motivo, F. mostra una sempre più marcata tendenza al ritiro sociale.

La prevalenza del disturbo di panico nella schizofrenia varia in maniera considerevole tra i diversi studi, almeno in parte per la differenza di strumenti utilizzati nell'assessment. Una recente metanalisi che ha analizzato i dati di prevalenza da 23 studi mostra che il panico nella schizofrenia ha una prevalenza del 9,8%, dato nettamente superiore a quello della popolazione generale che si ferma al 2-5%. Dalla letteratura più recente, emerge che i pazienti schizofrenici che hanno il panico in comorbidità sembrano avere un pattern distinto di sintomi clinici, comorbidità, performance neuropsicologica e risposta al trattamento, suggerendo la possibilità dell'esistenza di un sottotipo di schizofrenia definibile come “panic-psychosis” (Kahn, 2000; Rapp et al., 2012).

Se da un lato esistono alcuni report che mostrano l'insorgenza del panico a seguito dell'introduzione in terapia di antipsicotici tipici e atipici, dall'altro lato molti studi mostrano che il panico spesso insorge nella fase prodromica della schizofrenia. In questi studi, viene descritta una correlazione temporale tra comparsa di sintomi di panico parossistici ed esordio improvviso di allucinazioni o deliri, suggerendo pertanto che il panico possa rappresentare una causa patogenetica a sé stante per lo sviluppo di una vera e propria sindrome psicotica. Questa ipotesi è anche supportata da studi che mostrano una maggior presenza di sintomatologie positive in pazienti schizofrenici con sintomi dello spettro panicoso. Inoltre, altri due aspetti importanti a supporto dell'esistenza di una “panic-psychosis” sono rappresentati dal fatto che tale sottogruppo di schizofrenici presenta pattern di sintomi clinici e neuropsicologici del tutto peculiari e distinti da altri gruppi di pazienti schizofrenici che non mostrino sintomi di panico. Infatti, da un punto di vista clinico, gli schizofrenici con panico mostrano una maggior presenza di sintomi depressivi, ideazione suicidaria, uso di sostanze e ostilità, mentre da un punto di

vista neuropsicologico mostrano un più alto quoziente intellettivo, un miglior problem solving, “set shifting” (flessibilità cognitiva), fluenza verbale e attenzione. Infine, la maggior prevalenza del panico nella schizofrenia rispetto alla popolazione generale potrebbe derivare da una comune vulnerabilità genetica. Tale ipotesi è suffragata da studi che mostrano un rischio maggiore di sviluppare panico in parenti di primo grado o in gemelli monozigoti di pazienti schizofrenici.

La presenza di panico e di sintomi depressivi, che, come appena detto, sono più frequenti nello schizofrenico con panico, si associa a una ridotta qualità della vita rispetto al paziente schizofrenico senza panico in comorbidità (Ulas et al., 2010). Pertanto, il riconoscimento dei sintomi o del disturbo di panico nel paziente schizofrenico rappresenta un obiettivo importante nel management del paziente schizofrenico. Tuttavia, un approccio evidence-based nel riconoscimento e nel trattamento di tale condizione è oggi un difficile compito per il clinico, vista la scarsità di dati esistenti sull'argomento. La diagnosi di panico nel paziente schizofrenico è un'operazione resa complessa dal fatto che la presenza di sintomi psicotici e di disfunzioni neurocognitive spesso maschera la fenomenologia del panico; la presenza di allucinazioni uditive può infatti nascondere la presenza del panico e l'impairment cognitivo può rendere difficile l'intervista. Per tale motivo, il panico è spesso erroneamente diagnosticato come patologia fisica. Sebbene non esistano scale largamente validate per l'assessment del panico nella schizofrenia, recentemente è stata proposta un'intervista semi-strutturata che può risultare un valido aiuto per il clinico che sospetti una comorbidità panicoso (Savitz et al., 2011) (vedi Appendice in fondo al capitolo). Tuttavia, nella nostra esperienza clinica, alcuni dati clinici possono aiutare a orientarsi e identificare una sintomatologia panicoso. Un primo elemento importante è quello di porre attenzione allo stile di coping del paziente. Infatti, in un paziente che reagisce alla sintomatologia allucinatoria con una risposta simil-agorafobica, sia passiva (per esempio scappando da una certa situazione) sia attiva (per esempio diventando aggressivo e/o ostile), è plausibile sospettare che dietro la sintomatologia allucinatoria possa esservi un attacco di panico, che necessita perciò di uno specifico trattamento.

Purtroppo, anche i dati sul trattamento del panico nella schizofrenia sono estremamente limitati. Alcuni studi suggeriscono che farmaci benzodiazepinici, quali alprazolam e clonazepam, possano essere efficaci nel trattare la sintomatologia panicoso nel paziente psicotico. Tali farmaci appaiono particolarmente indicati se si pensa al fatto che diversi report mostrano come l'attacco di panico nel paziente psicotico possa avere una durata notevolmente superiore a quella canonica, arrivando a durare anche più di 3 ore complessive. L'importanza del trattamento non risiede esclusivamente nell'alleviare i sintomi di ansia del paziente, ma nel fatto che, come mostrato da alcuni lavori recenti, l'efficace trattamento dei sintomi di panico si associa a un miglioramento dei sintomi sia positivi sia negativi (Kahn, 2000; Savitz et al., 2011). Infine, alcuni case report documentano l'efficacia sui sintomi di panico del passaggio da aloperidolo a quetiapina o risperidone. È nostra opinione che in alcune situazioni cliniche possa esservi l'indicazione all'uso di farmaci serotoninergici in associazione, laddove il quadro clinico lo consenta con una psicoterapia cognitivo-comportamentale (Tab. 4.1).

Tabella 4.1 Panico e schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	9,8% vs 2-5% nella popolazione generale
Impatto sul disturbo	Ridotta qualità della vita, maggior presenza di sintomi depressivi, ideazione suicidaria, abuso di sostanze, ostilità
Strumenti di assessment	Valutare il coping nell'episodio allucinatorio (condotte simil- agorafobiche). Panic in Schizophrenia Interview (Savitz et al., 2011)
Terapia	Alprazolam, clonazepam, passaggio a quetiapina o risperidone

Ansia sociale e schizofrenia

Caso clinico

Luca è un paziente schizofrenico di 35 anni che ha avuto l'esordio dei primi sintomi psicotici all'età di 17 anni. Il quadro clinico è stabile da molti anni, i sintomi psicotici sono in remissione da molti anni e Luca presenta principalmente una dimensione negativa con marcato ritiro sociale. Intervistato dal suo psichiatra circa tali aspetti di ritiro, Luca riferisce di sentirsi a disagio quando si trova in mezzo a sconosciuti, perché pensa che gli altri si rendano conto della sua malattia e possano quindi pensare che lui "sia matto" e "pericoloso". In quelle situazioni si sente molto agitato, ansioso e sente di non avere pieno controllo sul suo modo di muoversi e comportarsi poiché assalito dall'ansia. Tuttavia Luca ha e ha mantenuto ottimi rapporti con la sua famiglia e i suoi fratelli con i quali trascorre almeno due giorni a settimana. Il fatto di non poter frequentare luoghi in cui sono presenti persone sconosciute ha negli anni fortemente compromesso l'autostima di Luca.

Il disturbo d'ansia sociale è uno dei disturbi psichiatrici più frequenti nella popolazione generale ed è una causa di notevole disabilità funzionale. Inoltre, i soggetti affetti da ansia sociale sono più inclini a sviluppare dipendenza da sostanze e/o alcol, incrementando così la disabilità sociale e lavorativa (Pallanti et al., 2004). Nei pazienti schizofrenici, la presenza di questo pattern di condizioni cliniche può avere conseguenze ancora più devastanti, andando a peggiorare la già complessa prognosi del disturbo. L'ansia sociale nella schizofrenia è stata associata a un maggior rischio di suicidio, peggior qualità della vita, peggior funzionamento sociale e minore autostima. Tuttavia, rispetto ad altri disturbi, come il sopracitato disturbo di panico e il disturbo ossessivo-compulsivo, la comorbidità tra ansia sociale e schizofrenia non è mai stata largamente studiata. Il primo riconoscimento di un'alta prevalenza di ansia sociale nella schizofrenia risale al 1994, confermato poi da studi successivi e da una recente metanalisi che mostra una prevalenza nella schizofrenia tra il 4 e il 36%, ponendo tale disturbo tra le comorbidità più frequenti (Pallanti et al., 2004). Tuttavia, l'ansia sociale e la schizofrenia hanno alcune similarità nella presentazione del quadro sintomatologico che possono ampiamente confondere il clinico. Entrambe possono esitare in un ritiro sociale accompagnato dall'idea di essere mal giudicati dagli

altri, sebbene tale sintomo da un punto di vista fenomenologico derivi dal distacco nella schizofrenia e dalla sensibilità interpersonale nell'ansia sociale. Su questa linea, uno studio su pazienti schizofrenici ambulatoriali ha recentemente trovato una correlazione tra l'aumento dei sintomi negativi, il ridotto insight e le diminuite condotte di evitamento (Pallanti et al., 2013). Anche in questo caso, tutto ciò potrebbe essere interpretato come espressione del distacco secondario ai sintomi negativi della schizofrenia e potrebbe essere facilmente confuso con ansia sociale. Inoltre, sempre lo stesso studio, ha mostrato che i pazienti schizofrenici con ansia sociale hanno maggiori insight e numero di condotte di evitamento, avvalorando così l'ipotesi secondo la quale la consapevolezza della malattia aumenta i sintomi di ansia sociale. Come ipotizzabile a priori, i pazienti di questo studio hanno mostrato ridotti livelli di qualità della vita e bassi livelli di funzionamento sociale. Da un punto di vista clinico, è utile identificare alcune caratteristiche di questo sottogruppo di pazienti schizofrenici che possono aiutare nel riconoscimento della comorbidità da ansia sociale. Questo tipo di pazienti tende in primo luogo a essere affetto da altri disturbi d'ansia e, frequentemente, la presentazione clinica è complicata dall'uso di sostanze. Inoltre, e forse in maniera più specifica, si osservano uno scarso adattamento sociale e benessere soggettivo, insieme a un buon adattamento familiare, elemento che può quindi suggerire che il paziente si senta a disagio solo in circostanze non familiari che prevedano il contatto con sconosciuti.

L'assessment può essere condotto mediante l'utilizzo della Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). L'utilizzo di questa scala è stato validato anche nel sottogruppo di pazienti schizofrenici con comorbidità di ansia sociale. In uno studio pubblicato recentemente, alcuni autori hanno dimostrato che la bassa autostima, l'autostigmatizzazione e le esperienze di stigmatizzazione sono ampiamente correlati con l'ansia sociale. Su questa linea, uno studio di follow-up su pazienti schizofrenici de-istituzionalizzati da oltre 5 anni ha mostrato come la presenza di sintomi di ansia sociale fosse estremamente frequente e correlata non tanto alla presenza di sintomi psicotici o al funzionamento sociale, quanto alla percezione soggettiva della propria qualità della vita. Sia alla baseline sia al follow-up, i sintomi di ansia sociale si correlavano con la percezione soggettiva di qualità della vita, confermando la presenza di una relazione complessa tra queste due dimensioni.

Queste ultime evidenze vogliono sottolineare l'importanza di individuare i sintomi di ansia sociale al fine di poter approcciare la cura al paziente in maniera individualizzata e migliorarne la percezione di benessere e di qualità della vita.

Dal punto di vista del trattamento, non vi sono particolari dati ed evidenze solide. Rimane pertanto l'indicazione al trattamento dell'ansia sociale con approccio farmacologico e di terapia comportamentale. Un caso particolare è tuttavia quello dei pazienti in cui l'ansia sociale è indotta dalla terapia con clozapina. Infatti, probabilmente attraverso il suo effetto antiserotoninergico, la clozapina può indurre l'esacerbazione di uno spettro di disturbi d'ansia tra cui proprio l'ansia sociale. In questi pazienti, l'utilizzo della fluoxetina ha mostrato una buona efficacia terapeutica che può permettere il proseguimento del trattamento con clozapina laddove il quadro clinico lo richieda (Pallanti et al., 1999a e 1999b) (Tab. 4.2).

Tabella 4.2 Ansia sociale e schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	Fino a oltre il 30%
Impatto sul disturbo	Ridotta qualità della vita, peggior funzionamento sociale, ridotta autostima
Strumenti di assessment	Valutare il funzionamento sociale: buono quello familiare e scarso quello extrafamiliare. Liebowitz Social Phobia Scale
Terapia	SSRI, CBT

Lo spettro ossessivo-compulsivo nella schizofrenia

Caso clinico

Francesca è una ragazza di 35 anni affetta da schizofrenia dall'età di 17 anni. Il suo disturbo è caratterizzato dalla presenza di esperienze di influenzamento e allucinazioni uditive per le quali nel tempo ha avuto solo una parziale risposta alla terapia con farmaci antipsicotici. Da circa 2 anni è in trattamento con clozapina, con la quale ha avuto un netto miglioramento della sintomatologia psicotica e del funzionamento sociale. Un anno fa, a seguito di un lutto in famiglia, Francesca ha avuto una riesacerbazione della sintomatologia delirante e allucinatoria. Tale riesacerbazione è stata controllata fino a raggiungere un buon compenso incrementando il dosaggio di clozapina da 150 a 300 mg. Tuttavia, a seguito di tale incremento posologico, Francesca ha cominciato a controllare in maniera ripetitiva che il secchio della spazzatura fosse chiuso, perché "altrimenti ci possiamo ammalare tutti". Ha inoltre cominciato a lavarsi ripetutamente le mani dicendo di sentirsi sporca e di non poterne fare a meno. Tali comportamenti non si erano mai verificati nel corso del disturbo né mai vi erano stati prima dell'esordio psicotico.

Una vastissima area della letteratura psichiatrica ha mostrato negli anni come, nei pazienti schizofrenici, si trovi una prevalenza di disturbo ossessivo-compulsivo notevolmente più alta rispetto alla popolazione generale. Da uno studio all'altro, i dati di prevalenza mostrano un'ampissima variabilità, in larga parte dovuta all'inclusione di criteri disomogenei (presenza di sintomi ossessivi o diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo). Una recente ed esaustiva metanalisi, che ha raccolto i dati di 34 studi con più di 300 pazienti reclutati, ha mostrato una prevalenza di disturbo ossessivo-compulsivo nella schizofrenia del 12,1%, notevolmente superiore alla prevalenza del 2-3% riscontrabile nella popolazione generale (Achim et al., 2011). Una così alta prevalenza non trova a oggi una spiegazione univoca e sono state proposte molte ipotesi, tra cui quella dell'esistenza di un sottotipo distinto di schizofrenia da introdurre nei sistemi nosografici come disturbo schizo-ossessivo.

La presenza di sintomi ossessivi nel paziente schizofrenico ha un impatto negativo sulla prognosi. Vi sono infatti chiare evidenze che la presenza di disturbo ossessivo-compulsivo si correli con una maggior gravità dei sintomi positivi e negativi, peggior funzionamento sociale, peggior riabilitazione sociale e maggior compromissione delle funzioni motorie (Grassi et al., 2013).

Mentre fino ad alcuni decenni fa nessuno metteva in dubbio il concetto bleuleriano che vedeva sintomi ossessivi come prodromo schizofrenico, sappiamo oggi che i sintomi ossessivo-compulsivi possono avere svariate correlazioni temporali con la sintomatologia psicotica; possono infatti precedere, co-occorrere o emergere successivamente al quadro schizofrenico. Le evidenze presenti in letteratura sembrano convergere nel mostrare come, nella metà dei casi, i sintomi nei pazienti schizofrenici siano precedenti alla sindrome psicotica, concomitanti in un quarto dei casi e successivi allo sviluppo di schizofrenia nel restante quarto dei casi.

Uno dei maggiori problemi nell'identificazione di sintomi ossessivo-compulsivi nella schizofrenia risiede nel riuscire a distinguere le ossessioni dai deliri o dai disturbi formali del pensiero e le compulsioni dai manierismi e dalle stereotipie schizofreniche. Vi sono tuttavia diversi elementi clinici e fenomenologici che possono guidare il clinico nella diagnosi differenziale. In primo luogo, le ossessioni possono essere generalmente distinte dai deliri per il loro contenuto, che nei pazienti schizo-ossessivi è quello tipico dei pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (contaminazione, aggressività, simmetria ecc.). Un secondo aspetto è quello dell'insight. Studi su pazienti schizo-ossessivi mostrano due aspetti interessanti e utili: più del 75% dei pazienti ha un insight buono nei sintomi ossessivo-compulsivi; ciò è assolutamente indipendente dalla consapevolezza di malattia correlata alla schizofrenia. Un elemento che a volte viene erroneamente utilizzato per la diagnosi differenziale è quello della bizzarria dei contenuti; tuttavia, secondo numerosi studi, tale elemento non permette di distinguere e di predire la natura ossessiva o delirante di un pensiero. Le compulsioni possono invece essere distinte dai disturbi del movimento della schizofrenia per la loro tipica espressione fenomenica (controlli, lavaggi vs. stereotipie e manierismi), per il fine (ridurre l'ansia vs. nessun fine) e, ancora, per la dimensione dell'insight (presente vs. assente).

Per la valutazione dei sintomi ossessivo-compulsivi nel paziente schizofrenico, uno strumento validato anche nella sottopopolazione di schizo-ossessivi è la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; questa scala permette di valutare le diverse dimensioni ossessive presenti e la gravità complessiva dei sintomi ossessivi.

Un dato da tenere in considerazione nella valutazione di un paziente schizofrenico con sintomi ossessivo-compulsivi è che spesso tali pazienti presentano anche disturbi dello spettro ossessivo. Da un nostro recente studio emerge, per esempio, che pazienti con sintomi ossessivi mostrano un'elevata prevalenza di sintomi ipocondriaci e la presenza di tali sintomi si correla con un peggior funzionamento del paziente (Grassi et al., 2013). Inoltre, altri studi su pazienti schizo-ossessivi hanno mostrato una più alta prevalenza rispetto alla popolazione generale di disturbo da dismorfismo corporeo e, anche in quest'ultimo caso, la presenza di tali sintomi sembra avere un impatto negativo sulla prognosi. È dunque fondamentale non limitare la valutazione alla sola presenza di sintomi ossessivi, ma allargare l'indagine a tutto lo spettro ossessivo al fine di poter poi programmare un approccio terapeutico mirato e individualizzato.

Come accennato a inizio capitolo e come bene rappresentato dal caso clinico, almeno una parte consistente della comorbidità tra schizofrenia e disturbo è dovuta al trat-

tamento con antipsicotici atipici. Infatti, la prevalenza di sintomi ossessivi durante l'esordio psicotico è considerevolmente inferiore a quella riscontrabile nelle altre fasi del disturbo, suggerendo quindi che una parte significativa di pazienti schizofrenici possa sviluppare sintomi ossessivo-compulsivi durante o come conseguenza del trattamento con farmaci antipsicotici (Grassi et al., 2013). Sin dall'introduzione sul mercato degli antipsicotici atipici, sia case report sia studi clinici hanno descritto l'esordio *de novo* di sintomi ossessivo-compulsivi concomitanti al trattamento con tali farmaci. Solo alcuni case report hanno mostrato una più alta prevalenza di sintomi ossessivi in pazienti trattati con antipsicotici tipici e studi recenti che hanno effettuato una comparazione diretta tra antipsicotici tipici e atipici hanno dimostrato che i pazienti trattati con antipsicotici atipici hanno una maggior prevalenza di sintomi ossessivi rispetto ai pazienti trattati con quelli tipici. Questa differenza è probabilmente imputabile all'effetto antiserotoninergico degli atipici. Tra gli atipici, la clozapina sembra essere quella associata alla maggior prevalenza di sintomi ossessivi e di diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo. Per questa evidenza, vi sono due spiegazioni farmacodinamiche possibili. La prima ipotesi è basata sul fatto che la clozapina ha un potere di bloccaggio sui recettori D2 minore e bloccaggio dei 5HT_{2C} maggiore rispetto agli altri atipici. Dati che mostrano come farmaci con potente blocco dei D2, come aloperidolo, aripiprazolo e amisulpiride, si associno a minor prevalenza di sintomi ossessivi, avvalorano questa ipotesi. La seconda ipotesi è basata sull'effetto pro-glutammatergico della clozapina. Infatti, la clozapina sembra avere un maggior effetto rispetto agli altri tipi nell'aumentare la trasmissione glutammatergica. Come supportato da dati recenti, il glutammato sembra avere un ruolo rilevante nella fisiopatologia del disturbo ossessivo-compulsivo e vi sono evidenze che esista in tale disturbo uno stato di eccessiva trasmissione glutammatergica. Vi sono inoltre studi genetici che mostrano come l'insorgenza di sintomi dello spettro ossessivo in pazienti schizofrenici sia legato a polimorfismi di geni coinvolti nella trasmissione glutammatergica (gene *SCLA1A* e gene *GRIN2B*, entrambi implicati nella sintesi recettoriale glutammatergica). Quindi, l'ipotesi è che la clozapina induca sintomi ossessivi per l'associazione tra il suo effetto proglutammatergico e antiserotoninergico. In un nostro recente studio in cui abbiamo confrontato pazienti schizofrenici in trattamento con clozapina con pazienti schizofrenici in trattamento con altri antipsicotici atipici, abbiamo trovato una più alta prevalenza di disturbo ossessivo-compulsivo e di ipocondria nei pazienti trattati con clozapina (Grassi et al., 2013). Questo dato non solo va a confermare i dati di letteratura sulla maggiore incidenza di sintomi ossessivi in schizofrenici trattati con clozapina, ma apre all'ipotesi che gli atipici siano in grado di indurre non solo sintomi puramente ossessivi, ma anche disturbi dello spettro ossessivo, come appunto l'ipocondria. Sebbene ci sia un consenso generale sul fatto che il sottogruppo degli schizo-ossessivi sia una popolazione difficile da trattare e che necessiti di un approccio terapeutico specifico, la ricerca sul trattamento di questa popolazione è ancora allo stadio iniziale e non esistono oggi studi controllati con numerosità adeguate a poter costruire delle linee guida evidence-based. Dalla casistica presente in letteratura emerge tuttavia una serie di raccomandazioni. In prima linea è suggeribile utilizzare una monoterapia con un antipsico-

tico atipico che abbia alta affinità per i D2; vi sono infatti dati positivi in pazienti schizo-ossessivi sull'uso di aripiprazolo, amisulpiride e olanzapina. È da notare tuttavia che esiste una notevole variabilità della risposta agli atipici in questa sottopopolazione di pazienti che spesso è imprevedibile e con probabili cause genetiche oggi sconosciute. È il caso, per esempio, di un recente trial sull'effetto anti-ossessivo dello ziprasidone su pazienti schizo-ossessivi in cui alcuni pazienti hanno visto un miglioramento dei sintomi ossessivi, altri nessun effetto significativo e altri ancora un significativo peggioramento (Juven-Wetzler et al., ENP in press). In caso di non risposta alla monoterapia e davanti a una sintomatologia ossessiva che supera la soglia per la diagnosi di disturbo ossessivo, è consigliabile aggiungere alla terapia un serotoninergico (esistono trial che mostrano l'efficacia di fluvoxamina, escitalopram e clomipramina). Solitamente possono risultare efficaci dosi più basse di quelle utilizzate nel disturbo ossessivo-compulsivo e la titolazione va effettuata con cautela; vi sono infatti diversi report che mostrano come la terapia serotoninergica in pazienti con storia di impulsività e aggressività possa riesacerbare la sintomatologia psicotica e dati che mostrano come pazienti schizo-ossessivi tendano ad aver maggiori effetti collaterali extrapiramidali con i farmaci serotoninergici (probabilmente per l'indiretta riduzione della trasmissione dopaminergica indotta dagli SRI). Come linea successiva di intervento vi è quella di aggiungere farmaci con effetto antiglutammatergico. In quest'ambito è stato condotto uno studio in aperto in pazienti schizo-ossessivi utilizzando la lamotrigina (che ha un effetto di inibizione sui recettori metabotropi del glutammato) fino a 200 mg, che ha mostrato una buona efficacia nel ridurre i sintomi ossessivo-compulsivi. L'utilizzo della psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) è da limitarsi a pazienti con sintomatologia psicotica stabilizzata e con una sintomatologia ossessiva che raggiunge la soglia per la diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo.

Infine, è importante valutare la presenza di sintomi ossessivi indotti dalla terapia antipsicotica (per esempio clozapina). In tali circostanze è necessario valutare la possibilità di ridurre la posologia o di valutare eventuali terapie di associazione con aripiprazolo o amisulpiride o terapie di combinazione con inibitori della ricaptazione della serotonina (Tab. 4.3).

Tabella 4.3 Lo spettro ossessivo-compulsivo nella schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	12,1% rispetto al 2-3% della popolazione generale
Impatto sul disturbo	Peggior prognosi a lungo termine. Maggior presenza di sintomi positivi e negativi, peggior funzionamento sociale e maggior compromissione motoria
Strumenti di assessment	Valutare presenza di ossessioni e compulsioni con tematiche tipiche (rupofobiche, dubbio, controllo ecc.) e buon insight. Valutare preoccupazioni ipocondriache e la presenza di sintomi da dismorfismo corporeo. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
Terapia	Rivalutare la terapia con antipsicotici atipici (se sintomi indotti da clozapina o altri atipici valutare riduzione dosaggio). Prediligere monoterapia con aripiprazolo o amisulpiride. Se necessario, aggiungere SSRI o lamotrigina. Se possibile, CBT

Le dipendenze e il loro impatto nel paziente schizofrenico

Il capitolo delle sostanze nella schizofrenia è un capitolo cruciale per due aspetti: (1) l'uso di sostanze è tra le comorbidità più frequenti; (2) sostanze largamente diffuse come la marijuana e le amfetamine possono esacerbare le sindromi psicotiche. La comorbidità con uso di sostanze, alcol e cannabinoidi in particolare è un evento estremamente comune nella schizofrenia e tocca circa il 50% di questa popolazione (Mesholam-Gately et al., 2014; Mergolese et al., 2006). Questa comorbidità rappresenta una difficile sfida per il trattamento ed è associata a una scarsa risposta e a una scarsa compliance al trattamento. Da un punto di vista clinico, l'uso di sostanze negli schizofrenici si associa inoltre a maggior gravità e presenza di sintomi positivi, aumentato delle ricadute, numero di ospedalizzazioni, maggior presenza e gravità di sintomi depressivi, violenza e suicidi e, complessivamente, a un maggior costo della presa in carico sanitaria (Mesholam et al., 2014). Data l'alta prevalenza di comorbidità e l'impatto negativo sull'outcome, diventa un obiettivo fondamentale del trattamento riuscire a ridurre l'abuso di sostanze in questa popolazione di pazienti. Diversi autori hanno proposto un modello neurobiologico per spiegare questo alto tasso di comorbidità basato sull'idea di una "reward deficiency syndrome" (sindrome da deficit di gratificazione-piacere). Essenzialmente il modello prevede che: (1) soggetti con schizofrenia abbiano una disfunzione nei circuiti mesolimbici dopaminergici che sottendono alla funzione di gratificazione (reward); (2) questa disfunzione, consistente in uno scarso funzionamento di questo circuito e quindi in una ridotta capacità edonica, sottenda all'uso di sostanze in questa popolazione; (3) l'uso di sostanze quali alcol e cannabinoidi in soggetti con schizofrenia sia in grado di dare un transitorio miglioramento del funzionamento di questi circuiti della reward. Secondo questa prospettiva, sostanze come l'alcol, attraverso il loro effetto sui circuiti della reward, sarebbero in grado di far transitoriamente esperire sensazioni di gratificazione dall'ambiente circostante e piacere ai soggetti schizofrenici, permettendo loro quel tipo di reward che normalmente esperiscono soggetti non affetti da psicosi. Questa concettualizzazione risulta di grande importanza se la si prende in considerazione nel contesto dell'uso di farmaci antipsicotici, che hanno tutti in comune un certo effetto antagonista dopaminergico che si esplica anche sui circuiti della reward e che, quindi, può avere un impatto ancora più negativo sullo stato anedonico del paziente schizofrenico. A questo proposito, infatti, diversi studi hanno mostrato come la clozapina, grazie probabilmente al suo debole effetto anti-recettori dopaminergici D2 e al suo profilo recettoriale serotonergico, rispetto sia agli antipsicotici tipici sia a quelli atipici, possa essere efficace nel limitare l'abuso di sostanze nei pazienti schizofrenici. Un recente studio apparso su *Schizophrenia Research* ha confrontato l'abuso di sostanze e il funzionamento dei sistemi di gratificazione in due gruppi di pazienti schizofrenici, uno in trattamento con clozapina e l'altro in trattamento con alogiperidolo, antipsicotico di prima generazione con un potente profilo antidopaminergico (Mesholam-Gately et al., 2014). I risultati dello studio hanno

Tabella 4.4 Sostanze e schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	Circa il 50% per alcol e cannabinoidi
Impatto sul disturbo	Peggior risposta al trattamento e scarsa compliance, maggiori gravità e presenza di sintomi positivi, aumento delle ricadute, numero di ospedalizzazioni; maggiori presenza e gravità di sintomi depressivi, violenza e suicidi; complessivamente, maggior costo della presa in carico sanitaria
Modelli teorici	“Reward deficiency syndrome” (sindrome da deficit di gratificazione-piacere). Sostanze come l'alcol, attraverso il loro effetto sui circuiti della reward, sarebbero in grado di far transitoriamente esperire sensazioni di gratificazione dall'ambiente circostante e piacere ai soggetti schizofrenici, permettendogli quel tipo di reward che normalmente esperiscono soggetti non affetti da psicosi
Terapia	Nella scelta dell'intervento farmacologico, valutare la terapia con farmaci ad attività antidopaminergica e l'eventuale impiego di clozapina in casi in cui l'abuso di sostanze complichino notevolmente il quadro clinico e la prognosi

mostrato che i pazienti in terapia con clozapina sembrano avere una maggiore integrità dei circuiti della reward e, di conseguenza, un ridotto uso di sostanze.

È dunque importante considerare l'uso di sostanze nel paziente schizofrenico, non solo per valutarne l'ovvio impatto sulle condizioni mediche generali, ma anche per avere una stima indiretta delle capacità edoniche del soggetto e poter quindi impostare un trattamento personalizzato che possa impattare sulla prognosi di questa sottopopolazione di pazienti. Nella scelta dell'intervento farmacologico, è dunque importante valutare la terapia con farmaci con attività antidopaminergica e l'eventuale impiego di clozapina in casi in cui l'abuso di sostanze complichino notevolmente il quadro clinico e la prognosi (Tab. 4.4).

Depressione e schizofrenia

Le prevalenze misurate di depressione nella schizofrenia hanno un ampio ventaglio di variabilità largamente dovuto a problematiche metodologiche (campioni selezionati, definizioni utilizzate, follow-up). Tuttavia, la maggior parte dei grandi studi epidemiologici mostra chiaramente come la depressione sia estremamente frequente nei pazienti schizofrenici, arrivando a prevalenze lifetime fino al 75% (Siris, 2000). La presenza di depressione si associa inoltre a un peggiore outcome, maggior prevalenza di ricadute e ospedalizzazioni e, ovviamente, a maggiori atti suicidari. Purtroppo, un primo problema di management è quello del riconoscimento della sintomatologia depressiva all'interno del quadro schizofrenico. Infatti, molti aspetti si pongono immediatamente in diagnosi differenziale. Quelli più rilevanti da tenere in considerazione sono i sintomi negativi, le condizioni medico-organiche, la disforia indotta da neurolettici (soprattutto quelli con alto blocco dopaminergico), acinesia e/o acatisia indotta da antipsicotici, la depres-

sione post-psicotica e i disturbi schizo-affettivi. Per quanto riguarda l'assessment, nonostante le importanti limitazioni concernenti il loro uso nella popolazione schizofrenica con sintomi depressivi, gli strumenti diagnostici maggiormente usati sono l'Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D) e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Per superare le difficoltà riguardanti la correlazione con i sintomi negativi, è stata sviluppata la Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) specificatamente per valutare i sintomi depressivi nella schizofrenia.

Il management e il trattamento della depressione richiedono un'attenta disamina della diagnostica differenziale. In primo luogo, è quindi essenziale escludere la presenza di condizioni mediche o gli effetti avversi della terapia neurolettica. In quest'ultimo caso, la riduzione della posologia o lo switch a un farmaco atipico rappresentano i primi presidi. Nel momento in cui sia necessario un intervento mirato e specifico, la letteratura rimane oggi elusiva e l'indicazione maggiormente supportata è quella relativa all'utilizzo di un farmaco serotoninergico come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina. Il trattamento dell'episodio depressivo rimane in ultima analisi fondamentale, poiché rappresenta un chiaro fattore di rischio per un futuro tentativo suicidario. Recenti meta-analisi riportano che il rischio di suicidio nella schizofrenia è 13 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e il rischio suicidario nell'arco di vita è stimato intorno al 4,9%. Approssimativamente la metà dei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo tenta il suicidio e il 4% muore (il rischio di mortalità è più alto negli uomini che nelle donne, ma non così marcato come nella popolazione generale). Il comportamento suicidario delle donne con schizofrenia è stato descritto come stereotipicamente simile a quello degli uomini: esse agiscono impulsivamente e aggressivamente e scelgono mezzi

Tabella 4.5 Depressione e schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	Fino al 75% lifetime
Impatto sul disturbo	Peggior outcome, maggior prevalenza di ricadute e ospedalizzazioni e, ovviamente, maggiori atti suicidari
Diagnosi differenziale	Diagnosi differenziale con i sintomi negativi, le condizioni medico-organiche, la disforia indotta da neurolettici (soprattutto quelli con alto blocco dopaminergico), acinesia e/o acatisia indotta da antipsicotici, la depressione post-psicotica e i disturbi schizo-affettivi
Assessment	Gli strumenti diagnostici maggiormente usati sono l'Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D) e la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Per superare le difficoltà riguardanti la correlazione con i sintomi negativi, è stata sviluppata la Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) specificatamente per valutare i sintomi depressivi nella schizofrenia
Terapia	Trattamento mirato dell'episodio depressivo mediante l'utilizzo di un farmaco serotoninergico come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina

letali per togliersi la vita. Una metanalisi riporta che il rischio di suicidio nella schizofrenia è associato a precedente malattia depressiva, mancanza di speranza, storia di tentati suicidi e bassa compliance farmacologica. Si osserva anche un'associazione con l'essere stati sposati o conviventi e con la durata totale di eventuale ospedalizzazione.

Il management del rischio suicidario nel paziente schizofrenico deve essere la combinazione di un adeguato intervento farmacologico (per un'ampia trattazione dell'effetto anti-suicidario della clozapina si rimanda al Capitolo 7) e ambientale (Tab. 4.5).

ADHD e schizofrenia

Caso clinico

Francesco è un ragazzo di 35 anni affetto da schizofrenia dall'età di 15 anni. Nell'infanzia è descritto dalla maestra come un bambino con numerosi problemi scolastici, perennemente disattento, agitato e impulsivo nelle risposte. Anche i genitori lo raffigurano come un bambino estremamente vivace, iperattivo e facilmente distraibile. Riportano anche storia di dislessia e disgrafia. A 15 anni, avviene l'esordio psicotico, in seguito a un uso ripetuto di amfetamine e presenza di una notevole sintomatologia positiva trattata nel corso degli anni con antipsicotici tipici e atipici. Nonostante il discreto controllo nel tempo della sintomatologia psicotica, Francesco continua ad avere una grossa compromissione del funzionamento globale a causa di marcate e continue agitazione e irrequietezza. Al centro diurno, che frequenta con scarsa costanza, riesce difficilmente a seguire le attività programmate, spesso diventa aggressivo con gli operatori e irrequieto. Fuma oltre 40 sigarette al giorno sin dall'adolescenza. Al colloquio interrompe spesso lo psichiatra, si alza, esce dall'ambulatorio e rientra. Quando gli si parla direttamente, per riuscire a stare attento schiocca le dita davanti agli occhi ritmicamente per richiamare la propria attenzione.

Le caratteristiche e l'entità dei deficit cognitivi nella schizofrenia saranno trattate in maniera più approfondita nel Capitolo 10: in questa sede ci soffermeremo sui disturbi che riguardano il dominio attentivo. Questi ultimi sono ben noti fin dai primi filoni di ricerca sulla schizofrenia: già Kraepelin (1971) evidenziava anomalie nei processi attentivi, che distingueva in disturbi dell'attenzione attiva (*aufmerksamkeit*) e passiva (*auffassung*) (Green et al., 2014). Nel primo caso, i pazienti perdevano sia l'inclinazione sia la capacità di mantenere la focalizzazione dell'attenzione per un periodo prolungato; nel secondo, invece, si riscontrava un'irresistibile attrazione verso stimoli esterni casuali. In termini attuali, potremmo parlare di vigilanza attentiva (attiva) e distraibilità (passiva).

Se, da un lato, la presenza di un disturbo dell'attenzione rappresenta il core sintomatologico e neurobiologico del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), dall'altro una compromissione dell'abilità attentiva è riportata fin dalle prime descrizioni della schizofrenia fatte da Kraepelin (1919) e da Bleuler (1911), nei termini

di una difficoltà di regolazione dell'attenzione (Bleuler 1911). Una storia di sintomi disattentivi è comune in individui che sviluppano una schizofrenia, mentre l'ADHD è diagnosticato in un'elevata proporzione di bambini a rischio genetico per la schizofrenia (Keshavan et al., 2005). Uno studio longitudinale prospettico ha mostrato che più del 50% degli adulti con schizofrenia soddisfa nella prima adolescenza i criteri per un altro disturbo psichiatrico e l'ADHD è – tra questi – uno dei più frequenti (Kim-Cohen, 2003). Tuttavia, oggi sono estremamente limitati gli studi sistematici che abbiano valutato la presenza di ADHD nel paziente schizofrenico. Tale assenza è largamente imputabile al fatto che la dimensione di impairment cognitivo del paziente schizofrenico, che comprende domini dell'attenzione (sustained attention, working memory ecc.), presenta un pattern di sovrapposizione con la sintomatologia dell'ADHD che rende molto complessa la valutazione di tali aspetti. Non siamo ancora in grado di discernere quale grado di sovrapposizione esista tra la dimensione cognitiva disfunzionale dei due disturbi e, pertanto, molte domande rimangono ancora aperte. Il deficit attentivo dell'ADHD e della schizofrenia sottende allo stesso circuito neurobiologico? Sono sovrapponibili su un piano neuropsicologico? La presenza di tale dimensione cognitiva influenza lo sviluppo della schizofrenia?

Dalla nostra esperienza clinica emerge che almeno una sottopopolazione di pazienti schizofrenici presenta una serie di sintomi cognitivi e comportamentali in età precoce e prima dell'esordio psicotico che può trovare riscontro in una diagnosi di ADHD e che, dopo l'esordio del quadro psicotico conclamato, risultano difficili da individuare anche se spesso sono ancora presenti. Tale dimensione non solo è presente nelle fasi prodromiche della malattia, ma può anche essere rilevata – allo stesso grado o in forma attenuata – nei parenti non affetti di primo grado (Agnew-Blais e Seidman, 2012).

Se da un lato alcuni autori ipotizzano che la presenza di sintomi di ADHD nelle psicosi non costituisca una vera comorbidità ma un segno di maggior compromissione cognitiva (Karatekin et al., 2010), dall'altro alcuni autori ipotizzano che pazienti psicotici con sintomi di ADHD costituiscano un sottogruppo distinto e più compromesso all'interno delle psicosi (Elman et al., 1998). A suffragio di tali ipotesi due studi recenti hanno fornito alcune evidenze di un' almeno parziale base genetica condivisa tra i due disturbi (Larsson et al., 2013; Hamshere et al., 2013), trovando una probabilità raddoppiata nei familiari di persone con diagnosi di ADHD di sviluppare la schizofrenia o un disturbo bipolare (Larsson et al., 2013). Altri aspetti di sovrapposizione tra i due disturbi provengono dagli studi neurofisiologici e di neuroimaging. Recenti studi neurofisiologici (Biederman et al., 2006; Dalsgaard et al., 2014) evidenziano aspetti di sovrapposizione (“overlap”) a livello di follow-up: i soggetti con ADHD tendono a diventare schizofrenici più facilmente rispetto a soggetti senza ADHD. Altri contributi evidenziano anche che il disturbo dell'attenzione nell'ADHD è diverso da quello nella schizofrenia, come evidenziabile attraverso lo studio dei potenziali evocati (P50) (Olincy et al., 2000; Groom et al., 2008). Studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno evidenziato alterazioni nell'eccitabilità della corteccia motoria sia nei soggetti con schizofrenia sia in quelli con ADHD, in particolare una ridotta inibizione corticale in entrambi i disturbi

(Wobrock et al., 2008; Richter et al., 2007; Hasan et al., 2013). Inoltre, in entrambi i disturbi sono state descritte anche alterazioni nell'integrità della sostanza bianca (White Matter, WM), che probabilmente riflettono l'anomala connettività neurale che li caratterizza. Mentre però nella schizofrenia sono state rilevate zone di bassa anisotropia frazionale (FA) – l'indice di integrità della materia bianca – nei peduncoli cerebrali bilaterali, nel corpo calloso anteriore e in quello posteriore, nella corona radiata anteriore destra e nel fascicolo longitudinale superiore destro, nell'ADHD si è riscontrata solo un'elevata FA nelle regioni frontali inferiore sinistra e superiore destra. Tuttavia, entrambi i gruppi clinici mostravano una ridotta FA nel fornice posteriore sinistro rispetto ai controlli (Davenport et al., 2010).

Il problema della comorbidità tra ADHD e schizofrenia pone quindi in primo piano una problematica di ordine diagnostico e, di conseguenza, un problema non indifferente di ordine terapeutico. Come e quando è opportuno trattare un paziente schizofrenico con ADHD? Infatti, se da un lato il trattamento di prima linea dell'ADHD è basato sull'utilizzo di farmaci stimolanti il sistema dopaminergico (amfetamine e metilfenidato), dall'altro è ben noto come queste sostanze possano indurre sintomi psicotici in soggetti predisposti. Pertanto, il processo decisionale davanti a un paziente con questo pattern di comorbidità deve tener conto di diversi aspetti e, in particolare, del grado di compromissione cognitiva e del suo impatto sul funzionamento del paziente e della stabilizzazione dei sintomi psicotici. Uno studio di piccole dimensioni pubblicato alcuni anni fa, che riportava alcuni casi di bambini e adolescenti schizofrenici con ADHD in comorbidità, mostrava come il trattamento di questi pazienti con farmaci stimolanti, una volta stabilizzata la sintomatologia psicotica, risultasse efficace nel ridurre i sintomi da disattenzione e iperattività e, conseguentemente, migliorasse anche il funzionamento globale del soggetto (Tossel et al., 2004). Un'altra possibile opzione è quella rappresentata dall'utilizzo di farmaci a prevalente azione noradrenergica, come l'atomoxetina, il cui utilizzo e la cui sicurezza cominciano a essere riportati da alcuni studi in pazienti schizofrenici (Ball et al., 2011; Kelly et al., 2009).

Tabella 4.6 ADHD nella schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	Sintomi di ADHD presenti nel 50% dei pazienti e diagnosi prima dello sviluppo della schizofrenia molto frequente
Impatto sul disturbo	La gravità della dimensione cognitiva si correla con un peggior funzionamento globale
Strumenti di assessment	Valutazioni per l'ADHD (ASRS e DIVA 2.0, valutazioni di funzioni attentive e working memory)
Terapia	Considerare l'uso di metilfenidato e amfetamine in pazienti stabilizzati. Considerare l'uso di atomoxetina. Tra gli antipsicotici, prediligere farmaci con azione di agonisti parziali dopaminergici (aripirazolo)

Disturbo dello spettro dell'autismo e schizofrenia

Caso clinico

Giacomo è un ragazzo di 23 anni. Lo zio materno è affetto da ritardo mentale ed epilessia e la nonna materna era alcolista. Durante il parto è stato necessario l'uso del forcipe, ma il bambino ha poi avuto un normale sviluppo motorio. Sin dall'età prescolare mostra deficit di comunicazione sociale con i coetanei, pur mantenendo un normale livello di comunicazione con gli adulti. A scuola si dimostra isolato e presenta alcuni comportamenti ripetitivi, quali toccare ripetutamente il naso e le labbra. In alcune occasioni, diventa vittima di piccoli episodi di bullismo. Sin dall'infanzia è appassionato di calcio e segue tutte le partite in televisione imparando a memoria tutte le formazioni di serie A e B. Il rendimento scolastico è modesto e mostra difficoltà soprattutto in matematica. Al liceo sviluppa sintomi psicotici con allucinazioni uditive e viene ricoverato presso un reparto di psichiatria. La valutazione del quoziente intellettivo mostra un punteggio di 75 (89 per la parte verbale e 66 per la parte non verbale). La risonanza magnetica non mostra alterazioni degne di nota.

Molti soggetti con ASD presentano sintomi psichiatrici che non sono parte dei criteri per la diagnosi specifica e circa il 70% ha anche un altro disturbo mentale, mentre nel 40% anche più di due (DSM-5®, "Molti soggetti con ASD presentano sintomi psichiatrici che esulano dai criteri diagnostici specifici: si stima che il 70% abbia anche un altro disturbo mentale e il 40% addirittura più di due"). La compresenza di schizofrenia in pazienti con sindrome di Asperger pone numerosi problemi diagnostici. I maggiori problemi diagnostici subentrano nel momento in cui il quadro schizofrenico si instaura in un'età precoce del soggetto. In tal caso, infatti, secondo il DSM-5® la diagnosi di schizofrenia con esordio nell'infanzia rappresenta un criterio di esclusione per la sindrome di Asperger. Tuttavia, sebbene da un punto di vista fenomenologico la dimensione autistica rappresenti un elemento rilevante in molte sindromi schizofreniche, dall'altro i due disturbi presentano aspetti clinici ben distinti che acquistano una loro rilevanza al momento delle fasi di decision making del progetto terapeutico riabilitativo. Un recente studio che analizzava una serie di pazienti con sindrome di Asperger e schizofrenia ha mostrato come aspetti peculiari di questa sindrome siano ben riconoscibili e distinguibili nei pazienti con schizofrenia, anche laddove l'esordio del quadro psicotico sia stato precoce nell'infanzia-adolescenza. Gli elementi cardine per effettuare una corretta diagnosi differenziale e per identificare la presenza di una sindrome artistica di Asperger sono svariati. In primis, la sindrome di Asperger è estremamente più frequente negli uomini, mentre la schizofrenia lo è solo marginalmente. Inoltre, tipicamente vi è una discrepanza tra quoziente intellettivo verbale e di performance che è assolutamente infrequente nei pazienti schizofrenici. Anche sul piano motorio, il paziente con Asperger presenta un deficit di coordinazione

Tabella 4.7 ASD e schizofrenia: punti chiave

Prevalenza	Il 70% dei soggetti con ASD ha anche un altro disturbo psichiatrico; il 40% anche due
Diagnosi differenziale	La sindrome di Asperger è estremamente più frequente negli uomini mentre la schizofrenia lo è solo marginalmente, inoltre vi è una discrepanza tra quoziente intellettivo verbale e di performance che è assolutamente infrequente nei pazienti schizofrenici. Sul piano motorio il paziente con Asperger presenta un deficit di coordinazione che spesso esula dai sintomi motori tipici della schizofrenia. Altri aspetti come la ristrettezza degli interessi, la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi e il deficit di social communication sono spesso presenti in entrambi i disturbi e difficilmente permettono di riconoscere l'una o l'altra condizione quando queste appaiono concomitanti
Terapia	Non vi sono particolari indicazioni presenti in letteratura, ma una buona parte dei case report esistenti tende a indicare l'utilizzo di risperidone in questi pazienti come prima scelta all'interno degli antipsicotici atipici

che spesso esula dai sintomi motori tipici della schizofrenia. Altri aspetti come la ristrettezza degli interessi, la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi e il deficit di social communication sono spesso presenti in entrambi i disturbi e difficilmente permettono di riconoscere l'una o l'altra condizione quando queste appaiono concomitanti. Effettuare una diagnosi di sindrome di Asperger in un paziente schizofrenico mantiene una rilevanza clinica che impatta soprattutto sul piano del progetto riabilitativo ed è importante per la consapevolezza dell'entourage familiare. Da un punto di vista farmacologico, non vi sono particolari indicazioni presenti in letteratura, ma una buona parte dei case report esistenti tende a indicare, in questi pazienti, l'utilizzo di risperidone come prima scelta all'interno degli antipsicotici atipici.

La presenza di aspetti o dimensioni autistiche in soggetti con schizofrenia, che fa parte della definizione "storica" della psicosi, oggi è considerata parte del modello neuroscientifico; rimane ancora da capire come possa svilupparsi in età generalmente diverse da quelle infantili. Le implicazioni, oltre che concettuali, sono pratiche, perché in presenza di tali manifestazioni si potranno tentare approcci specifici per la Theory of Mind (vedi Capitolo 8), anziché generici interventi sociali, mentre alcuni studi, che attendono però conferme, suggeriscono la possibile utilità dell'ossitocina.

In definitiva, potremmo dire che un aspetto emergente, ancora da chiarire, riguarda la complessa relazione tra la schizofrenia, l'ADHD e il disturbo dello spettro dell'autismo; l'overlap clinico e le crescenti dimostrazioni di aspetti fisiopatologici comuni pongono la questione delle differenti età di insorgenza: necessariamente precoci per le forme infantili di ADHD e ASD, ma più tardive per le dimensioni cliniche della schizofrenia; ciò impli-

cherà però l'individuazione di nuovi target molecolari per il trattamento. Al momento, quindi, considerati gli strumenti terapeutici disponibili, può essere fruttuoso considerare la comorbidità clinica come elemento di rilievo nell'orientamento terapeutico, come nell'esempio del trattamento con ziprasidone riportato di recente dal gruppo israeliano di Zohar, dove si osserva che soltanto i soggetti con sintomatologia schizo-ossessiva mostrano una dissociazione nella risposta, con risposte o positive o negative, a differenza di quanto succede nei soggetti schizofrenici senza sintomi ossessivi, dove la risposta è o assente o in genere moderatamente positiva. È presumibile che si potranno trovare trattamenti più specifici ma già oggi sono disponibili, per queste condizioni, ovvero il quadro schizo-ossessivo, schizo-affettivo, schizo-panicoso e schizo-ansia sociale.

In sintesi

- ✓ La comorbidità nella schizofrenia è la regola e non l'eccezione.
- ✓ Dipendenza da sostanze, depressione e disturbi d'ansia sono i disturbi più frequenti.
- ✓ I pattern di comorbidità variano nelle diverse fasi del disturbo (sono, cioè, "phase-specific"). Alcuni disturbi, quindi, si presentano prevalentemente nella fase prodromica, altri nell'esordio acuto, altri ancora nella fase post-critica, altri correlati o collaterali ai trattamenti. Questo implica una costante rivalutazione per una ridefinizione della terapia.
- ✓ È importante fare uno screening dei pazienti con schizofrenia anche per l'ADHD, soprattutto se presente una storia di disturbi specifici dell'apprendimento. Questo va considerato in una prospettiva fase-specifica e, quindi, comunque al di fuori della fasi di acuzie sintomatologiche.
- ✓ Riguardo al trattamento, qualche indicazione positiva viene dal trattamento con atomoxetina, mentre per gli altri stimolanti mancano ancora studi anche se comunque l'impiego di stimolanti con pazienti che poi svilupperanno schizofrenia non sembra avere un impatto negativo sull'evoluzione del disturbo (Ball et al., 2011; Kelly et al., 2009).

Bibliografia

- Achim AM, Maziade M, Raymond E et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37:811-821.
- Agnew-Blais J, Seidman LJ. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. *Cogn Neuropsychiatry* 2013;18(1-2):44-82.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd. Edition. Washington: American Psychiatric Association; 1980.

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- Ball MP, Warren KR, Feldman S et al. Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011;5:17-25.
- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36(2):167-179.
- Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke;1911. Ed. ita. a cura di Vennemann J, Schiacchitano A. *Dementia praecox o il gruppo delle schizofrenie*. Roma; La Nuova Italia Scientifica; 1985.
- Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M et al. Association between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in childhood and schizophrenia later in adulthood. *Eur Psychiatry* 2014;29:259-263.
- Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;181(3):193-198.
- Elman I, Sigler M, Kronenberg J et al. Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Isr J Psychiatry relat Sci* 1998;35(4):280-286.
- Grassi G, Poli L, Cantisani A et al. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2013;1:1-7.
- Groom MJ, Bates AT, Jackson GM et al. Event-related potentials in adolescents with schizophrenia and their siblings: a comparison with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(8):784-792.
- Hamshere ML, Stergiakouli E, Langley K et al. Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2013;203(2):107-111.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T. Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. *Curr Med Chem* 2013;20(3):405-413.
- Juven-Wetzler A, Fostick L, Cwikel-Hamzany S et al. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(9):1454-1462.
- Kahn JP, Meyers JR. Treatment of comorbid panic disorder and schizophrenia: evidence for a panic psychosis. *Psychiatr Ann* 2000;30:29-33.
- Karatekin C, Bingham C, White T. Oculomotor and pupillometric indices of pro-and antisaccade performance in youth-onset psychosis and attention deficit/hyperactivity disorder. *Schizophrenia bulletin* 2010;36(6):1167-1186.
- Kelly DL, Buchanan RW, Boggs DL et al. A randomized double-blind trial of atomoxetine for cognitive impairments in 32 people with schizophrenia. *J clin Psychiatry* 2009;70(4):518-525.
- Keshavan MS, Diwadkar V, Rosenberg DR. Developmental biomarkers in schizophrenia and other psychiatric disorders: common origins, different trajectories? *Epidemiologia e psichiatria sociale* 2005;14(4):188-193.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709-717.
- Larsson H, Rydén E, Boman M et al. Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203(2):103-106.
- Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res* 2006;83(1):65-75.
- Mesholam-Gately RI, Gibson LE, Seidman LJ, Green AI. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder: Reward, olfaction and clozapine. *Schizophr Res* 2014;155(1-3):45-51.

- Olinicy A, Ross RG, Harris JG et al. The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47(11): 969-977.
- Pallanti S, Cantisani A, Grassi G. Anxiety as a core aspect of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(5):354.
- Pallanti S, Quercioli L, Hollander E. Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):53-58.
- Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999a;86(3):239-249.
- Pallanti S, Quercioli L, Rossi A, Pazzagli A. The emergence of social phobia during clozapine treatment and its response to fluoxetine augmentation. *J Clin Psychiatry* 1999b;60(12):819-823.
- Rapp EK, White-Ajmani ML, Antonius D et al. Schizophrenia comorbid with panic disorder: evidence for distinct cognitive profiles. *Psychiatry Res* 2012;197(3):206-211.
- Richter MM, Ehlis AC, Jacob CP, Fallgatter AJ. Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett* 2007;419:137-141.
- Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT et al. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Research* 2006;85:124-131.
- Savitz AJ, Kahn TA, McGovern KE, Kahn JP. Carbon dioxide induction of panic anxiety in schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatr Res* 2011;189:38-42.
- Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J of Psychiatry* 2000;157:1379-1389.
- Tossell JW, Greenstein DK, Davidson AL et al. Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD: an open-label case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(3):448-454.
- Ulas H, Polat S, Akdele BB et al. Impact of panic attacks on quality of life among patients with schizophrenia. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2010;34:1300-1305.
- Wobrock T, Schneider M, Kadovic D et al. Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105:252-261.

APPENDICE

Intervista per il panico nella schizofrenia

Parliamo per un minuto delle sue voci.

Sente le voci in qualsiasi situazione o ci sono dei momenti particolari in cui le sente?

Ci sono svariate ragioni per cui le voci cominciano a parlare quando lo fanno. Ma quando cominciano a parlare, avviene in maniera improvvisa o cominciano a parlare molto piano, diventando piano piano più forti?

Se invece le voci sono sempre presenti ci sono dei momenti in cui diventano più forti, più insistenti?

Parliamo un attimo dei momenti in cui le voci diventano improvvisamente più forti o insistenti, anche se conosce il motivo per cui iniziano a parlare.

Adesso le farò alcune domande su alcuni sintomi che potrebbe avere in quei momenti in cui le voci diventano improvvisamente più forti. Se non ha mai avuto nessuno di questi sintomi in quei momenti per il momento non importa.

Per ogni sintomo di cui le chiedo, mi dica se quel sintomo si presenta nello stesso momento delle voci o se in passato solitamente si verificava nello stesso momento in cui arrivavano le voci.

Quindi, per ogni sintomo, basta che lei risponda "sì", "no" oppure "non più".

1. Ansia, paura o panico improvvisi? Ira o collera improvvisa? Pianto improvviso?
2. Improvvisa sensazione di battito cardiaco accelerato? Batticuore?
3. Dolore al petto improvviso? Senso di oppressione al petto?
4. Sudorazione improvvisa?
5. Tremore improvviso?
6. Sensazione improvvisa di essere senza fiato o di far fatica a respirare?
7. Improvviso groppo in gola?
8. Nausea improvvisa?
9. Improvvisa sensazione di vertigine?
10. Improvvisa sensazione di distacco, quasi come si sentisse in una campana di vetro?
11. Improvvisa paura di perdere il controllo o di impazzire?

12. Paura improvvisa di morire? Paura di avere un attacco di cuore?
13. Improvviso intorpidimento, specialmente al viso o alle mani?
14. Improvvisa vampata di caldo o di freddo?
15. Improvviso prurito ai denti?
16. Improvvisa paura che le persone vogliano farle del male?
17. Voci improvvisate?

A che età ha cominciato a sentire le voci per la prima volta?

Quando è stata l'ultima volta che ha sentito le voci?

Prima che lei sentissi le voci per la prima volta ha mai avuto sintomi improvvisi come quelli di cui abbiamo parlato?

Le facevano sentire come si sente ora quando sente le voci, solo che non erano voci?

Tornando a quel periodo, quanto ansioso o impaurito si sentiva? Di più/lo stesso/meno di come si sente con le voci adesso?

A quale età sono cominciati gli episodi di ansia improvvisa o panico?

Adesso le chiederò di alcuni sintomi che potrebbe avere avuto quando aveva quegli episodi di ansia improvvisa prima che lei sentisse le voci.

1. Ansia, paura o panico improvvisi? Ira o collera improvvisa? Pianto improvviso?
2. Improvviso sensazione di battito cardiaco accelerato? Batticuore?

3. Dolore al petto improvviso? Senso di oppressione al petto?
4. Sudorazione improvvisa?
5. Tremore improvviso?
6. Sensazione improvvisa di essere senza fiato o di far fatica a respirare?
7. Improvviso groppo in gola?
8. Nausea improvvisa?
9. Improvvisa sensazione di vertigine?
10. Improvvisa sensazione di distacco, quasi come si sentisse in una campana di vetro?
11. Improvvisa paura di perdere il controllo o di impazzire?
12. Paura improvvisa di morire? Paura di avere un attacco di cuore?
13. Improvviso intorpidimento, specialmente al viso o alle mani?
14. Improvvisa vampata di caldo o di freddo?
15. Improvviso prurito ai denti?
16. Improvvisa paura che le persone vogliano farle del male?
17. Voci improvvisate?

Quando è stata l'ultima volta che ha avuto un episodio di ansia improvvisa senza avere le voci?

Le medicine sono mai riuscite a interrompere completamente le voci? Almeno in parte?

Se sì, gli altri sintomi di cui abbiamo parlato hanno smesso di presentarsi?

A quale età ha visto per la prima volta uno psichiatra?

A quale età è stato ricoverato per la prima volta per un problema psichico?

Le è mai capitato di avere paura di andare in macchina/autobus/aereo/metropolitana/ascensore/tunnel/spazi stretti ecc.? (Se sì e nessuna storia di panico, rivalutare storia di sintomi panicosi in situazioni fobiche.)

In qualcuna di queste situazioni è mai successo che si presentassero le voci? E di avere improvvisamente paura delle altre persone?

Qualcuno dei suoi parenti soffre di disturbi d'ansia, fobie, voci o paure improvvise delle persone?

Modificata da Savitz et al., 2011