

Libro degli atti: "Pazienti migranti e servizi psichiatrici, questioni teoriche e progetti di intervento"  
27.05.2004 Bergamo

## **Il trattamento delle psicosi in psichiatria multiculturale**

Anna Placentino, Emanuela Papa, Laura Milini, Livia Ligorio, Jorge Perez  
UO di Psichiatria Biologica, IRCCS Centro San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli, Via Pilastroni 4,  
25125 Brescia, Italy

Le psicosi rappresentano da sempre un problema di grande rilevanza nell'ambito della salute mentale e in realtà rimane ancora molto da fare per approfondire gli aspetti diagnostici e le strategie terapeutiche. La situazione diventa ancor più complessa quando si tratta di valutare l'approccio diagnostico, prognostico e terapeutico integrato volto a definire l'intervento in pazienti appartenenti a differenti culture.

Molte evidenze suggeriscono l'importanza di valutare la psicosi da un punto di vista multifattoriale in cui, accanto alle possibili determinanti bio-genetiche, si consideri anche il ruolo dei fattori psico-sociali nell'eziopatogenesi, nel decorso e nell'esito della malattia.

Diverse ricerche hanno dimostrato una familiarità per la psicosi, ad esempio, gli studi epidemiologici condotti sui gemelli e sui figli adottivi; nonostante ciò, attualmente rimane ancora da dimostrare l'esistenza di specifici geni direttamente coinvolti nello sviluppo di questi disturbi. Alla luce di questi risultati, si potrebbe ipotizzare che alcuni soggetti siano più di altri esposti al rischio di malattia.

Diversi studi hanno evidenziato che alterazioni a carico del SNC potrebbero essere coinvolte nella fisiopatologia di questi disturbi; è emerso, infatti, che alcuni processi infettivi o traumatici in particolari periodi della gravidanza (ad es. complicazioni ostetriche) potrebbero modificare la maturazione del SNC, causando alterazioni neurofunzionali.

Numerosi ricercatori hanno indagato anche quei fattori psicologici ed ambientali che potrebbero influire sullo sviluppo e sul decorso delle psicosi e delle malattie mentali in genere, soprattutto in soggetti considerati maggiormente vulnerabili. Tra questi fattori di rischio ritroviamo tutti quegli eventi traumatici a forte valenza psicologica come ad esempio gli abusi e i maltrattamenti fisici e/o psicologici, particolari circostanze di vita negative come lutti e separazioni, alcuni stili d'attaccamento, relazioni e comunicazioni intrafamiliari disturbati.

Si è scoperto, inoltre, che altri fattori di natura socio ambientale aventi un ruolo fondamentale nello sviluppo e/o nel decorso di queste patologie sono, ad esempio, l'isolamento sociale e scolastico, un ambiente di crescita familiare e sociale inadeguato, bassi livelli socio-economici e lo status d'immigrato. Alcuni studi epidemiologici, ad esempio, riportano un'alta incidenza e

prevalenza di schizofrenici in alcuni gruppi etnici residenti lontano dalla nazione d'origine. Le ragioni di tale fenomeno sono ancora poco chiare; tuttavia è possibile ipotizzare che lo stress provocato dall'inserimento in un nuovo contesto socio-ambientale e dai problemi di adattamento possa influire negativamente su quei soggetti già "a rischio" per la psicopatologia.

La domanda quindi che ci si pone è la seguente: come possono essere utilizzati i risultati di tali ricerche bio-psico-sociali nella pratica clinica?

Ad oggi, l'unico elemento a disposizione è un'estesa ed accurata raccolta anamnestica che, però, presenta numerosi ostacoli spesso derivati dal fatto che molte delle informazioni necessarie sono riferite dai pazienti stessi, in modo confuso e impreciso. In questo contesto, il massiccio fenomeno dell'immigrazione non fa altro che aggravare una situazione già di per sé molto complessa.

Oltre ai problemi già citati, infatti, ci si trova inevitabilmente di fronte ad altri problemi pratici e teorici di notevole importanza quali, ad esempio:

- il problema della comunicazione che può influenzare l'intero intervento sul paziente;
- le differenze interculturali nell'attitudine al lavoro e nel funzionamento personale dell'individuo;
- scarse conoscenze di credenze etniche che potrebbero creare fraintendimenti durante l'iter diagnostico.
- elevati livelli di sospettosità riscontrati in gruppi etnici esposti a guerre e a persecuzioni politiche che possono complicare il processo diagnostico.

Negli ultimi anni la ricerca in psichiatria transculturale ha fatto notevoli progressi, ma ancora oggi persistono barriere fra la ricerca di base, la ricerca clinica e la quotidianità clinica.

Comunque, conoscere l'esistenza dei fattori di rischio bio-psico-sociali per lo sviluppo e il mantenimento delle psicosi e registrarne la presenza è particolarmente utile in quanto, sebbene da soli non siano patognomonici della psicopatologia, un'anamnesi positiva per ciascuno di essi aiuta ad orientare la valutazione e concorre all'inquadramento diagnostico e terapeutico.

### **L'approccio Terapeutico**

In generale, nell'affrontare il tema della terapia si incontrano problemi quali la mancanza di un trattamento individualizzato, il tipo di terapia da proporre e l'eventuale farmaco da somministrare. In aggiunta entrano in gioco le aspettative del paziente nei confronti del trattamento, il coinvolgimento della famiglia, la diversa interpretazione degli effetti collaterali e la compliance (rispettare tempi e dosaggi, andare ai controlli periodici, mantenere un rapporto costante con lo specialista di riferimento, ecc.). Tutti questi elementi e il loro andamento determinano e influenzano l'efficacia dell'intervento.

Tale situazione diventa ancora più difficile nel caso di pazienti extracomunitari, in cui ai problemi già descritti se ne aggiungono altri; ad esempio, diverse abitudini alimentari possono influenzare la metabolizzazione dei farmaci; in aggiunta, diversi studi hanno riportato la presenza di trattamenti differenziati a seconda dell'etnia d'appartenenza dei pazienti.

Un aspetto rilevante nel trattamento dei disturbi mentali è costituito dalla psicofarmacologia. In realtà, l'approccio psicofarmacologico, presenta tutt'oggi ancora molti quesiti irrisolti e limiti che oscillano tra i versanti clinici, biologici e farmacologici. Molti pazienti sono resistenti alla terapia con psicofarmaci, mentre una discreta percentuale sviluppa effetti collaterali d'intensità variabile. Queste difficoltà spesso compromettono i programmi terapeutici diminuendo la compliance del paziente e aumentando la probabilità di cronicizzazione.

Attualmente, gli studi clinici controllati sono di fondamentale importanza per quanto riguarda la scelta di un antipsicotico. Queste ricerche hanno dimostrato che sia gli antipsicotici tipici che atipici hanno la stessa efficacia clinica, ma differiscono nel profilo degli effetti collaterali. Bisogna considerare inoltre che tali studi, condotti con popolazioni omogenee di pazienti e utilizzando criteri di inclusione e esclusione molto rigidi, rischiano di essere in contrasto con la realtà clinica quotidiana, dove frequentemente il medico affronta problematiche diverse da quelle presentate negli studi controllati.

Tenendo presente questi aspetti è lecito chiedersi se l'antipsicotico sarà ugualmente efficace e con effetti collaterali prevedibili anche in quei pazienti che non presentano i criteri di inclusione descritti negli studi clinici

Fino ad alcuni anni fa, l'efficacia clinica di uno psicofarmaco era messa in relazione quasi esclusivamente con la capacità delle molecole di interagire con strutture proteiche presenti nel SNC. Oggi, una visione più realistica e più complessa della psicofarmacologia ci avvicina al concetto per cui l'efficacia clinica di una determinata molecola dipende dall'impatto che essa ha sull'intero organismo.

Un gran numero di ricerche precliniche ha dimostrato, ad esempio, che gli antipsicotici tipici sono antagonisti del recettore D2, mentre gli antipsicotici atipici sono in grado di antagonizzare recettori per diversi neurotrasmettitori. Queste strutture recettoriali possono essere definite come bersagli primari per gli antipsicotici.

Da queste osservazioni nasce spontanea la domanda se i bersagli primari per gli antipsicotici siano esclusivamente presenti nel SNC o possano essere presenti anche in altri tessuti.

A questo proposito diversi studi hanno dimostrato che bersagli primari degli antipsicotici sono presenti anche in tessuti periferici. Nonostante ciò, ancora poco o nulla è noto sull'impatto che gli antipsicotici possono avere su tali strutture, aspetto che diventa ancor più rilevante se si pensa all'uso prolungato dei trattamenti con antipsicotici. Un'altra interessante caratteristica è determinata dal fatto che gli antipsicotici possano agire a livello centrale o periferico con bersagli non ancora identificati. In altre parole, sebbene sia stato largamente suggerito che l'attività antipsicotica dell'alooperidolo dipenda dal blocco del recettore D2, oggi è possibile ipotizzare che l'attività antipsicotica coinvolga altre modificazioni intracellulari e che il blocco del recettore D2 sia solo il primo passo nella spiegazione degli effetti collaterali di tali molecole.

Da un punto di vista esclusivamente farmacologico, bisogna tener conto che i metaboliti dei farmaci (metaboliti attivi) possono modulare le attività cellulari agendo attraverso bersagli primari o su strutture non ancora identificate. Questi ultimi potrebbero essere coinvolti sia nell'efficacia terapeutica che nello sviluppo di effetti collaterali, ad esempio il profilo collaterale dei farmaci

antipsicotici atipici (alterazioni metaboliche, diabete, processi immunoinfiammatori di diversi tessuti) non sembra essere mediato da meccanismi noti; per cui anche in questo ambito l'anamnesi clinica potrebbe giocare un ruolo cruciale nell'evitare l'insorgenza di effetti collaterali.

Un altro capitolo emergente nella psicofarmacologia clinica riguarda le possibili interazioni farmacologiche, gli antipsicotici sono in grado, per esempio, di interagire con i citocromi (enzimi localizzati al livello del reticolo endoplasmico delle cellule epatiche) e, in questa maniera, modificare sia il metabolismo di farmaci somministrati sia di altre sostanze endogene o esogene. Sulla base di queste assunzioni, si potrebbe ipotizzare che anche i citocromi possano rappresentare dei bersagli primari per gli antipsicotici, la cui funzionalità, è stato dimostrato, può essere influenzata da alcuni composti presenti nella dieta (caffè) o altre sostanze esogene (tabacco).

La conoscenza di tutti questi aspetti dovrebbe allertare il medico sulle diverse possibilità di interazioni tra i farmaci e tra questi ed altre sostanze (endogene/esogene). Tali interazioni possono generare effetti benefici, perdita di efficacia di uno dei farmaci e talora anche effetti tossici.

Ancora oggi, nonostante notevoli sforzi nella ricerca, non esistono indicatori biologici che permettano una razionalizzazione della scelta del trattamento psicofarmacologico. Una possibilità in questa direzione potrebbe essere offerta dalla farmacogenetica (l'insieme di studi riguardanti le possibili variazioni genetiche capaci di influenzare l'attività di uno specifico psicofarmaco). Specifiche differenze di geni, come alcuni polimorfismi funzionali, sono in grado di modificare importanti proprietà biochimiche di proteine endogene che regolano il metabolismo (farmacocinetica) e il meccanismo d'azione (farmacodinamica) degli psicofarmaci.

In alcuni studi, sono state riscontrate differenze etniche di tipo genetico nel metabolismo e negli effetti collaterali degli psicofarmaci. Inoltre sono emerse variazioni rispetto al tipo di alimentazione, all'ambiente e/o all'utilizzo di altri farmaci.

La scelta degli antipsicotici, quindi, dovrebbe da una parte tenere conto delle caratteristiche del soggetto e della sua diagnosi e dall'altra basarsi su una conoscenza approfondita della molecola e dell'impatto che essa ha sui pazienti.

In conclusione, si ritiene che una lettura critica della psicofarmacologia non sminuisca l'efficacia degli antipsicotici, ma una sua approfondita conoscenza non può altro che aggiungere nuovi colori alla così complessa arte di curare.

## **Bibliografia**

- Carpenter W.T. *From clinical trial to prescription*. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59: 282-285.
- Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y., Chen Y.T. *A marker for Stevens-Johnson syndrome*. Nature, Apr 2004; 428: 486.
- Cohen C.I., Magai C., Yaffee R., Walcott-Brown L. *Racial differences in paranoid ideation and psychoses in an older urban population*. Am j Psychiatry 2004;161:864-871.
- Colombo G. *Manuale di psicopatologia generale*. CLEUP, 1999.
- Compton M. T. *Considering schizophrenia from a prevention perspective*. Am J Prev Med 2004; 26(2).
- Flaskerud J.H. *Ethnicity, culture, and neuropsychiatry*. Issues Ment Health Nurs. 2000, Jan-Feb; 21 (1): 5-29.
- Guarnaccia PJ, Rogler LH. *Research on culture-bound syndromes: new directions*. Am J Psychiatry. 1999 Sep; 156(9): 1322-7.
- Harrison G., Glazebrook C., Brewin J., Cantwell R., Dalkin T., Fox R., Jones P., Medley I. *Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom*. Psychological Medicine, 1997, 27, 799-806.
- Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. *Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors*. Int J Neuropsychopharmacol. 2004 Mar;7 Suppl 1:S7-S13
- Inglese S., Peccarisi C. *Psichiatria oltre frontiera*. Torino, UTET, 1997.
- Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, van Os J. *Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences*. Acta Psychiatr Scand. 2004 Jan;109(1):38-45.
- Leweke F.M., Gerth C.W., Koethe D., Klosterkötter J., Ruslanova I., Krivogorsky B., Torrey E.F., Yolken R.H. *Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2004) 254:4-8
- Lewis D.A., Lieberman J.A. *Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology*. Neuron, 2000, 28: 325-334.
- Meyer U.A. *Pharmacogenetics and adverse drug reactions*. Lancet, 2000: 356: 1667-1671.
- Perez J., Tardito T. *Implications of the cAMP signaling pathway in Psychiatric disorders: a systematic review of the evidence*. CNS Spectrums. 2001, 6:294-305.
- Pincus H. et al. *Psychiatric patients and treatments in 1997*. Arch Gen Psychiatry. 1999, 56: 441-449.

- Sernyak M.J. et al. *Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry. 2002, 159: 561-566.
- Sharpley M.S., Hutchinson G, Murray R.M., McKenzie K. *Understanding the excess of psychosis among the African—Caribbean population in England: Review of current hypotheses*. Br. J. Psychiatry, Apr 2001; 178: 60s - 68.
- Stip E. *Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute*. Eur Psychiatry. 2002, 17:115-119.