

FACTS NEWS & VIEWS

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROPSICOFARMACOLOGIA



**XVIII CONGRESSO NAZIONALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEUROPSICOFARMACOLOGIA**

Personalizzazione dei trattamenti in
Neuropsicofarmacologia:

un ponte tra scienza di base, clinica, ambiente e terapie

Torino, 3-6 giugno 2014



ABSTRACT BOOK

RAZIONALE

La patologia mentale rappresenta da sempre non solo un problema medico ma anche un problema di grande rilevanza sociale.

La ricerca neurobiologica sperimentale e clinica degli anni duemila ha dato il via a una vera e propria rivoluzione nella comprensione dei meccanismi biologici che sono alla base delle funzioni cerebrali sia normali che patologiche.

Nell'ultimo decennio le più rilevanti scoperte delle neuroscienze hanno evidenziato, in modo inequivocabile, attraverso le tecnologie delle immagini (NMR e supermicroscopia), quanto il cervello sia un organo estremamente dinamico, capace di modificare non solo la sua funzione ma anche la sua struttura.

La tecnologia delle immagini morfologiche e funzionali del cervello ottenute con la risonanza magnetica e le immagini dei neuroni ottenute con i super microscopi (confocale, elettronico) così come i dati di genetica molecolare hanno permesso di capire le straordinarie proprietà dinamiche sia dei nostri neuroni che dei nostri geni.

Infatti, i neuroni in tempo reale possono aumentare o ridurre il loro trofismo e in particolare esprimere a livello dendritico delle estroflessioni della membrana (spine dendritiche), elementi cruciali per l'espletamento della funzione sinaptica. Queste proprietà dei neuroni, note come "plasticità" neuronale sono sensibili sia all'azione dei farmaci che agli input ambientali. Pertanto, i recenti studi di epigenetica e quelli delle immagini sono risultati straordinari per capire come la psicopatologia possa trovare le sue basi già nella vita intrauterina e nella vita neonatale.

Queste scoperte, insieme all'evidenza che la funzione dei circa 25.000 geni presenti nel nostro genoma può essere modificata in tempo reale dall'ambiente (cibo, farmaci, violenza, sostanze, ormoni, etc.) in modo differente su ogni individuo, hanno suggerito la possibilità di poter personalizzare le terapie. I gemelli monocoriali, pur essendo portatori degli stessi geni sviluppano un differente fenotipo e hanno un differente destino sul fronte della salute. Il modello straordinario dei gemelli monocoriali supporta la possibilità di poter modulare in modo sempre più selettivo la funzione dei nostri geni e quindi correggere eventuali alterazioni funzionali a livello di vari organi e sistemi incluso il cervello. I meccanismi epigenetici insieme alle tecnologie delle immagini rappresentano, nell'ambito delle neuroscienze, l'ultima frontiera per poter affrontare nel modo più selettivo ed efficace le future terapie nell'ambito psichiatrico.

Alla luce di quanto sopra sottolineato il XVIII Congresso della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia si propone di affrontare il problema della personalizzazione della terapia delle patologie mentali. I 38 simposi, le 3 tavole rotonde, le 3 letture plenarie e i 7 eventi sponsorizzati affronteranno i suddetti problemi alla luce delle più recenti scoperte delle neuroscienze di base e cliniche e della loro applicazione terapeutica.

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Lecture plenarie

The Future of Antidepressant Drug Discovery

Florian Holsboer

Max-Planck-Institute of Psychiatry

A series of clinical observations in the 1950ies has led to the discovery of antidepressants which stands for one of the most revolutionary changes in medicine. Since then, only incremental progress was made. Current antidepressants still work in too few people, have too many side effects and it takes too long until they work. Several reasons for that stagnation can be identified:

- The from bench-to-bed pretension has not delivered and preclinical research failed to be predictive
- Target engagement of new drug candidates has not been in the focus of basic science
- Transfer from animal models to humans had been much too slow

As a result 90% of candidates fail in drug development and pharma companies have left antidepressant research and development (R&D). Thanks to a greater public acceptance of mood disorders the market for antidepressants grows, while revenues decrease because of market saturation with generics.

The past experience with CRHR1-antagonists is exemplary for what went wrong and how current impediments can be overcome:

A drug that blocks specifically the receptor that conveys the CRH signal works only in patients where CRH overexpression is a major determinant of their pathogenesis. Therefore, a study where a CRHR1 antagonist is not superior to placebo is failed if it remains untested how many patients of the total study population diagnosed as major depression have increased central CRH. Using sleep-EEG in CRH overexpressing mice led us to hypothesize that patients with increased CRH do have REM-sleep disinhibition. In fact, those patients with increased REM-density responded favorably to CRH-antagonists. The sleep-EEG derived biomarker in combination with an appropriate gene test will allow to identify which patient will benefit from CRHR1 antagonists.

Other examples how signals from the clinic can fertilize basic research will show that transformation of R&D where academia, industry, and government join forces from the very beginning is the path to improved public mental health.

DSM-5, ICD-11 e RDoC: clinica e scienze di base nel futuro della diagnosi in psichiatria**M. Maj***Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN, Napoli*

La recente pubblicazione del DSM-5 è stata preceduta e seguita da un vivace dibattito, nel quale un argomento ricorrente è stato che il manuale, presentato come “la bibbia degli psichiatri”, contiene categorie diagnostiche che sono invalide, in quanto non basate su test biologici. In realtà, varie condizioni in medicina sono tuttora diagnosticate esclusivamente su base clinica. Inoltre, la maggior parte dei test di laboratorio in medicina sono marcatori probabilistici, non patognomonici di malattia: essi possono essere utili per riconsiderare le probabilità diagnostiche, ma non di per sé per finalizzare o escludere una diagnosi. Il giudizio clinico deve sempre essere usato nella loro interpretazione. Ancora, la disponibilità di test di laboratorio non ha impedito che alcune condizioni non psichiatriche le quali si trovano in un continuum con la normalità – come il diabete e l’ipertensione – diventassero oggetto di controversia per quanto riguarda la soglia appropriata per la diagnosi. Infatti, se un valore della pressione arteriosa o della glicemia sia normale o patologico dipende dagli esiti che esso predice, e l’evidenza scientifica relativa a questi esiti può essere in alcune circostanze (ad esempio, durante la gravidanza per la glicemia) non chiara o controversa. Come per l’ipertensione e per il diabete, il confine tra la maggior parte dei disturbi mentali e il *range* della normalità non ‘esiste in natura’, ma va fissato sulla base dell’utilità clinica. In questa luce va interpretato il possibile contributo del progetto del National Institute of Mental Health denominato Research Domain Criteria (RDoC). Questo progetto si propone di “generare un sistema diagnostico basato sulle neuroscienze e le scienze comportamentali piuttosto che sulla fenomenologia descrittiva”. E’ verosimile, però, che esso possa consentire di sviluppare misure neurobiologiche utili a *sottotipizzare* piuttosto che a *sostituire* le attuali categorie diagnostiche, al fine di migliorare la predizione degli esiti e della risposta al trattamento.

Antipsychotics in children and adolescents: primum non nocere**Celso Arango***Madrid, Spagna*

Background: Second-generation antipsychotics (SGAs) have been associated with increased risk of metabolic adverse events such as weight gain, insulin resistance, dyslipidemia and metabolic syndrome. Pediatric patients seem to be at higher risk of some of these adverse effects than adults, but empirical data on differential metabolic changes in antipsychotic-naïve youth and adults are still scarce.

Aims: To compare weight gain and metabolic changes between a sample of antipsychotic-naïve adult and pediatric patients and to explore the effect of age on these metabolic changes.

Methods: Naturalistic longitudinal study comparing anthropometric (weight, body mass index (BMI) Z-scores) and metabolic changes (fasting cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting glucose, insulin and Homeostasis Model of Insulin Resistance (HOMA-IR)) after 6 weeks, 3 and 6 months of treatment with SGAs in antipsychotic-naïve (exposure to SGAs \leq 10 days) pediatric and adult patients.

Results: 204 patients (60 adolescent patients, age: 15.7 ± 1.3 years, 68.3% male and 144 adult patients, age: 44.7 ± 18.1 years, 54.2% male) comprised the study sample. At baseline, adults presented with significantly higher fasting glucose ($p < 0.001$), HbA1c ($p = 0.008$), triglycerides ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.001$), LDL cholesterol

($p < 0.001$) and HOMA-IR ($p = 0.02$). After six months of treatment with SGAs, significant increases were found in weight and BMI Z-score both for adolescent ($p < 0.001$) and adult patients ($p < 0.001$). Adolescents experienced greater weight gain (7.3 vs. 3.5 kg; $t = -2.53$, $p = 0.02$) and greater increase in BMI Z-score (0.57 vs. 0.3, $t = -2.34$, $p = 0.02$). A significant age group-by-time interaction was found for changes in weight ($F = 7.13$, $p = 0.009$) and BMI Z-score ($F = 4.64$, $p = 0.03$). In adolescents, but not in adults, most weight gain occurred within the first three months of treatment, with no significant increases in weight or BMI Z-score between month 3 and 6. Age was negatively correlated with increase in BMI Z-score at month 6 ($r = -0.401$, $p < 0.001$). In the pediatric, but not in the adult group, a positive correlation was found between increase in BMI Z-score and increase HOMA-IR at month 6 (pediatric patients: $r = 0.661$, $p = 0.003$, adult patients: $r = 0.175$, $p = 0.194$). No significant age group-by-time interaction was found for changes in the lipid profile (triglycerides ($F = 0.002$, $p = 0.961$), total cholesterol ($F = 0.058$, $p = 0.811$), LDL cholesterol ($F = 0.294$, $p = 0.589$) or HDL cholesterol ($F = 2.11$, $p = 0.150$).

There were also no significant differences in the percentage of patients developing metabolic syndrome at month 3 (9.5% of adolescents vs. 11% of adults, $p = 0.789$) and 6 (7.7% of adolescents vs. 11.8% of adults, $p = 0.256$).

Conclusion: The effect of SGAs on weight and some metabolic changes appears to be age-dependent, with younger patients experiencing greater and more rapid increases in BMI Z-scores during the first six months of treatment and greater impact of weight gain on the development of insulin resistance.

Internet e nuove sostanze psicoattive: un'emergenza globale

Giovanni Serpelloni

Capo Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Razionale

Negli ultimi 10 anni, Internet ha assunto un ruolo sempre più centrale nella vita quotidiana di tutti, offrendo la possibilità di avere facilmente e rapidamente accesso ad un numero enorme di informazioni, di poter comunicare in tempo reale praticamente con tutto il mondo e di poter intraprendere anche relazioni di tipo commerciale per qualsiasi tipo di prodotto. Purtroppo, quest'ultimo aspetto ha coinvolto anche le sostanze stupefacenti che attualmente risultano disponibili via web attraverso diversi canali e soprattutto per i più giovani, che oggi detengono conoscenze informatiche ed elettroniche maggiori rispetto agli adulti. Attraverso lo studio di seguito riportato, ne sono stati identificati in particolare 3: i normali siti individuati dai tradizionali motori di ricerca (Google, Yahoo, ecc.); il deep web, non identificabile con metodi tradizionali ma solo attraverso speciali software, e gli eventi musicali illegali promozionati e organizzati via web.

Obiettivo

Lo studio si propone di individuare ed esplicitare una strategia di monitoraggio ed azione per acquisire maggiori informazioni relativamente al fenomeno della commercializzazione di sostanze illegali online e per arginare, anche attraverso azioni di contrasto realizzate in collaborazione con le Forze dell'Ordine, la vendita di tali sostanze, e impedire, quindi, che fruitori del web possano incorrere nella possibilità di acquistare e consumare sostanze dannose per la loro salute.

Metodo

Nell'ambito delle attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga, è stata istituita un'unità di monitoraggio web che ha il compito di monitorare i siti web che commercializzano sostanze stupefacenti e i siti attraverso i quali vengono promozionati ed organizzati rave party illegali. Il monitoraggio dei siti web che commercializzano sostanze stupefacenti avviene con la collaborazione della Direzione Centrale per i Servizi Antidroga del Ministero dell'Interno e il Comando Carabinieri per la Tutela della Salute (N.A.S.). Attraverso un'analisi periodica e sistematica della rete, ci si occupa di individuare potenziali fornitori che commercializzano liberamente sostanze stupefacenti illegali attraverso Internet. Il monitoraggio della rete viene effettuato prendendo come target di riferimento siti facilmente accessibili ad un qualsiasi utente interessato all'acquisto di sostanze illecite, in lingua italiana o il cui server è localizzato in Italia. Per quanto concerne, il monitoraggio del Deep web, l'unità di monitoraggio ha evidenziato le caratteristiche di questo nuovo canale web attraverso l'utilizzo di software specifici come Hide IP Speed o Free Hide Ip, rendendo anonimo e non rintracciabile il computer con cui accedervi. In relazione ai rave party illegali, infine, l'unità di monitoraggio web ha il compito di verificare e segnalare alle Forze dell'Ordine la presenza di eventuali rave party illegali sul territorio nazionale promozionati via Internet affinché l'evento possa essere impedito o gestito attraverso l'intervento delle Forze dell'Ordine al fine di evitare e contrastare episodi di traffico e spaccio di sostanze illegali e prevenire eventuali episodi di malessere e intossicazione legati alla loro assunzione.

Risultati

Nel periodo tra luglio 2011 e novembre 2013, complessivamente sono state segnalate 514 pagine web che presentano offerte commerciali di sostanze illecite. Le segnalazioni ai Carabinieri N.A.S. dei siti che vendono sostanze poste sotto controllo hanno avuto come esito nel 69,6% dei casi la rimozione dell'annuncio, nel 22,4% dei casi l'oscuramento della pagina web e nell'1,6% dei casi il sito risulta chiuso. Il 6,4% delle

segnalazioni non ha avuto riscontro e le offerte commerciali risultano ancora visibili online. In relazione al deep web, sono stati individuati 3 spazi attraverso cui vengono commercializzate sostanze illegali. Sono attualmente in corso di valutazione le modalità operative per segnalare tali siti alle Forze dell'Ordine. Infine, da ottobre 2010 a novembre 2013, il monitoraggio web ha portato all'individuazione di 135 eventi musicali illegali, di cui 132 segnalati alle Forze dell'Ordine e alle Amministrazioni locali. Di questi, 43 sono stati impediti (31,8%), cioè fermati prima che si svolgessero; 33 sono stati gestiti con l'intervento in loco delle Forze dell'Ordine (24,4%) e 39 sono avvenuti comunque, nonostante la segnalazione (28,9%). Ad oggi, 17 segnalazioni sono in attesa di riscontro da parte delle Forze dell'Ordine.

Discussione

Il monitoraggio web eseguito dea Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga ha evidenziato come l'acquisto online di sostanze illegali e l'organizzazione di eventi musicali illegali siano attuale e diffuso anche nel nostro Paese, ponendo una grossa sfida sia in termini di contrasto nella lotta alla droga, sia di carattere socio - sanitario. L'indagine ha permesso di individuare e oscurare un certo numero di siti e pagine online, e di raccogliere una serie di informazioni che possono essere utili per i professionisti che operano nell'ambito della salute pubblica, poiché descrivono trend di consumo, tendenze emergenti e diffusione di nuove droghe che richiedono attenzione al fine di definire meglio le strategie e le azioni che, a tutti i livelli, è necessario attuare per affrontare questo fenomeno. In maniera analoga, è stato possibile prevenire e controllare eventi musicali illegali durante i quali i giovani, soprattutto, sono più esposti al rischio di assumere sostanze compromettendo, anche fatalmente, la propria salute e quella degli altri.

TERAPIA DELLA MALATTIA D'ALZHEMER : PERCHE' PASSARE DALLA BETA AMILOIDE ALLA TAU ?**Ezio Giacobini***Dipartimento di Medicina Interna, Riabilitazione e Geriatria, Facolta' di Medicina, Universita' di Ginevra ,
Ginevra , Svizzera*

Le terapie che puntano a modificare la patogenesi della malattia d' Alzheimer ed a alterarne il decorso si sono finora orientate sulla riduzione della beta-amiloide differenziandosi in quattro alternative : blocco o riduzione della produzione, rimozione dell' amiloide formatasi mediante immunizzazione attiva o passiva, prevenzione dell'aggregazione, aumento della clearance . Come documentato da risultati di studi clinici di Fase III ottenuti sia sul paziente vivente mediante la PET (PIB-PET) che da materiale autoptico , si e' potuta dimostrare una parziale rimozione della amiloide in alcune parti del cervello senza pero' ottenere alcun risultato clinico. Piu' recentemente si sono sperimentati in fase III , degli anticorpi monoclonali che riconoscono sia la forma solubile (oligomeri) che quella aggregata (placche) dell 'amiloide beta (Bapineuzumab) oppure solo quella solubile (Solanezumab).Utilizzando entrambi i tipi di anticorpi, i risultati hanno dimostrato di aver effettivamente centrato sia la forma solubile nel caso del Solanezumab che le forme solubili ed aggregate nel caso del Bapineuzumab senza pero' ottenere alcun beneficio clinico. Tra i molti fattori metodologici posti in causa per giustificare l'insuccesso , troviamo la scarsa penetrazione cerebrale degli anticorpi, un dosaggio troppo basso , una diagnosi errata, gli stadi troppo avanzati della malattia.Tuttavia, la vera causa potrebbe essere il fatto che la cosiddetta cascata della amiloide (Hardy e Selkoe, 2002) non si integra facilmente con gran parte dei dati legati al sorgere ed alla evoluzione clinica della malattia. Tra questi il fatto che secondo analisi multivariate il progressivo depositarsi della amiloide non e' correlato alla graduale perdita cognitiva , contrariamente alla perdita delle sinapsi e dei neuroni , alla presenza della tau iperfosforilata (P-tau) e alla patologia tau, fattori tutti fortemente correlati alla perdita cognitiva. In conclusione e' plausibile ritenere che la tau possa rappresentare un bersaglio terapeutico migliore della beta amiloide. L'arsenale terapeutico anti-tau comprende potenzialmente gli inibitori della tau-kinasi, gli attivatori della fosfatasi, gli anti aggreganti della tau e gli stabilizzatori dei microtubuli.

Numerosi studi di immunizzazione con vaccini anti-tau compiuti su animali transgenici parzialmente riproducenti la patologia Alzheimer suggeriscono la possibilita' di ridurre i livelli intracellulari della tau e della P-tau con un conseguente effetto cognitivo positivo. Il potenziale rischio di tale immunizzazione non deve pero' essere sottovalutato. Diversi tipi di vaccini anti-tau sono attualmente in fase preclinica e tra questi due hanno gia' raggiunto la fase clinica . Il simultaneo sviluppo di marcatori della tau utilizzabili colla PET rendono ora possibile valutare direttamente la relazione tra riduzione della tau cerebrale e risultati clinici.

Referenza

E.Giacobini e G.Gold, Alzheimer disease therapy –moving from amyloid-beta to tau .

Nature Rev. Neurology (2013) vol 9. Pag. 677-686

SIMPOSI

Il trattamento della depressione oltre la remissione sintomatica

Depressione: è davvero un problema sociale?

M. Vaggi

Genova

Il Progetto Global Burden of Disease 2010 dell'Institute for Health Metrics and Evaluation, misura a livello mondiale il carico in termini di disabilità delle diverse malattie sulla popolazione mondiale. Per permettere confronti tra le diverse patologie tale progetto ha definito due specifici indicatori: il DALYs (una misura che combina gli anni di vita persi a causa di una morte prematura insieme con gli anni di vita vissuti in stato di disabilità) e il YLDs (anni vissuti con disabilità); Dall'analisi dei dati emersi in tale progetto è stato evidenziato che i disturbi depressivi rappresentano un importante problema di salute pubblica. La depressione rappresenta infatti la quarta causa principale di disabilità tra tutti i disturbi pari al 4% di tutti i DALYs e la prima di tutti i YLDs pari al 11% del totale. Facendo una proiezione sulla base di queste valutazioni è stato stimato dall'OMS che nel 2020 la depressione sarà la seconda malattia in termini di disabilità nella popolazione mondiale, dopo le patologie cardiovascolari, mentre nel 2030 si prevede possa salire al primo posto.; i dati del progetto Global Burden of Disease sono stati utilizzati per valutare la ricaduta della depressione anche sulla salute della popolazione italiana¹. I percorsi di cura dei disturbi depressivi e l'organizzazione dei servizi specialistici preposti ad affrontarli dovrebbero quindi tener conto di alcuni fattori epidemiologici specifici: a. La combinazione di alta prevalenza ed esordio tendenzialmente precoce fa sì che le sindromi depressive possano rappresentare nei prossimi anni la causa principale di disabilità nel campo della salute mentale; ciò è confermato su diversi campioni di popolazione nel mondo senza marcate differenze legate all'età o status socioeconomico dei pazienti, ma con una marcata differenziazione in termini di genere (maggior rischio di malattia nel sesso femminile in particolare nei paesi in via di sviluppo) (1); b. Nonostante gli sforzi fatti dalla WHO per rendere i trattamenti - soprattutto quelli farmacologici - accessibili, il "treatment gap" (differenza tra i pazienti trattati e quelli che necessiterebbero di un trattamento di dimostrata efficacia) rimane elevato (mediamente il 56% dei casi) (2); c. Negli ultimi decenni le sindromi depressive, a fronte di grandi aspettative legate ai progressi della ricerca nel campo delle neuroscienze e della disponibilità di nuovi farmaci antidepressivi, mostrano ancora tassi di remissione piuttosto contenuti o risposte parziali in un numero considerevole di casi sia in fase acuta, che nella fase di proseguimento per la prevenzione delle recidive. Ciò appare particolarmente evidente quando la terapia farmacologica è l'unico trattamento offerto e ancor di più quando si passa da dati raccolti in campioni di pazienti selezionati, come avviene comunemente negli RCT, a dati osservazionali di campioni non selezionati, più vicini quindi alla comune pratica clinica. d. L'alta prevalenza, l'elevato impatto sociale e la necessità di trattamenti sempre più personalizzati hanno favorito negli ultimi anni una crescente attenzione alla appropriatezza dei trattamenti e alla loro sostenibilità economica, sia per ciò che concerne i trattamenti

¹ *Institute for Health Metrics and Evaluation (2013) Global Burden of Disease 2010*

farmacologici, sia per ciò che riguarda le psicoterapie e gli interventi psicosociali in genere. La relazione presenterà i risultati di studi recenti che hanno valutato l'impatto epidemiologico e sociale dei disturbi depressivi, cercando di valutare quale dovrebbe essere la ricaduta di queste evidenze nei percorsi di cura dei pazienti e nell'organizzazione dei servizi specialistici.

Oltre la remissione sintomatica: i limiti delle attuali terapie**Guido Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

Nonostante la depressione sia fra le prime cause d'inabilità e di spesa pubblica, il suo trattamento è spesso assente o improprio e, quando sia trattata, ben poca attenzione è riservata al completo recupero funzionale. L'intervento si limita, nella maggior parte dei casi, alla riduzione della sintomatologia clinica della fase acuta. Questo approccio risulta evidente anche dai criteri sinora utilizzati negli studi clinici finalizzati alla valutazione a breve termine dell'efficacia di una terapia antidepressiva, nei quali la *risposta clinica* è definita operativamente come la riduzione del 50% del punteggio ottenuto alle scale di valutazione della sintomatologia affettiva (Hamilton Rating Scale for Depression HAM-D, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRS). La ricerca attuale sta invece individuando come "gold standard" la *remissione clinica*, riconoscendo quindi come primario obiettivo terapeutico la guarigione della sintomatologia affettiva ed il completo recupero funzionale. Tale cambiamento di prospettiva si traduce nei trial clinici nell'utilizzo di criteri di remissione, quali un punteggio finale ≤ 7 alla HAM-D a 17 item. La remissione clinica così definita sembra coincidere con il recupero del funzionamento sociolavorativo premorbo e con la riduzione del rischio di recidiva, ricorrenza e cronicizzazione, legata al persistere della sintomatologia residua. Più recentemente numerosi studi clinici, sia naturalistici che sperimentali, confermano che il disturbo depressivo maggiore è una condizione caratterizzata da un elevato rischio di ricorrenza degli episodi depressivi e di cronicizzazione del disagio. Numerosi studi clinici hanno investigato i fattori predittivi di un decorso associato ad elevato rischio di ricorrenze e cronicità. Molti studi clinici, condotti sia in acuto che nel lungo termine, concordano nell'indicare che molti pazienti, dopo un trattamento antidepressivo, manifestano il persistere di sintomi della sfera affettiva. Tale condizione non riguarda esclusivamente i casi di risposta parziale alla terapia, ma caratterizza anche pazienti che soddisfano i criteri di risposta o remissione ($\text{HAM-D} \leq 7$). La remissione incompleta sembra inoltre essere molto comune: più di $\frac{1}{4}$ dei soggetti con disturbi ricorrenti presenta degli stati residuali invalidanti interepisodici. Il pattern sintomatologico dei sintomi residui è caratterizzato da sintomi depressivi attenuati ma tipici: ne fanno parte sia sintomi cognitivi, come la ridotta capacità d'iniziativa, l'indecisione e la diminuita progettualità, sia sintomi affettivi quali l'ipoedonia, sia manifestazioni comportamentali come il ritiro sociale e lo scadimento della qualità delle relazioni, degli interessi e della soddisfazione lavorativa ed infine i disturbi del sonno. L'elevato livello di cronicità associato al disturbo depressivo maggiore risulta associato ad elevati costi sociali, sia in termini di utilizzo delle risorse sanitarie che di riduzione delle capacità lavorative, con un netto scadimento degli indici di qualità di vita.

S1 Abbattere muri costruire ponti tra neurologia e psichiatria nella pratica clinica ambiente ospedaliero (SINPF -SNO)

Anticonvulsivanti secondo l'utilizzo in psichiatria

Mauro Mauri, Claudio Cargioli, Laura Pensabene, Claudia Foghi

U.O. Psichiatria 2 Universitaria Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Tra gli stabilizzatori dell'umore 'classici', oltre ai sali di litio, vengono ormai ampiamente riconosciuti sia il valproato che la carbamazepina, che trovano impiego nella fase acuta del Disturbo Bipolare (in particolare negli stati misti) ma anche nella terapia di mantenimento. Durante il trattamento con questi farmaci, che spesso è a lungo termine, è raccomandabile un monitoraggio periodico degli esami ematochimici con particolare riguardo alla funzionalità epatica. Da alcuni anni, la lamotrigina ha trovato un'indicazione nel trattamento degli episodi depressivi ricorrenti associati al disturbo bipolare. I risultati degli studi clinici randomizzati sul trattamento dei disturbi dell'umore con anticonvulsivanti di più recente impiego in ambito psichiatrico, talora con modalità di prescrizione off label (oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin e topiramato), a fronte di una maggiore tollerabilità non si sono ad oggi rivelati conclusivi. È invece sempre più clinicamente evidente come l'utilizzo di alcuni di questi ultimi (in particolare pregabalin e gabapentin), trovi un utile impiego nella gestione della sintomatologia ansiosa. Sono pertanto necessarie ulteriori ricerche per meglio definire l'impiego degli anticonvulsivanti di più recente introduzione nel trattamento dei disturbi psichiatrici.

Bibliografia essenziale:

Ketter TA, Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders. American Psychiatric Publishing, Inc., 2010.

Prescribing Guidelines 10th Edition. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust, 2009.

Cassano G. B., Psicopatologia e clinica psichiatrica, Utet, Torino, 2011.

S2 Disturbi del comportamento e dell'umore nelle diverse età della donna

Le problematiche comportamentali legate alle fluttuazioni ormonali del ciclo mestruale

Anna Maria Paoletti

Professore ordinario di Ginecologia e Ostetricia, Università di Cagliari

Le strutture cerebrali sono fortemente condizionate dagli steroidi ovarici tanto che soprattutto nel corso della fase premenstruale, la modificazione funzionale di tali strutture può portare a modificazioni comportamentali e dell'umore che in donne predisposte per le loro caratteristiche neuronali possono sfociare in vere e proprie patologie dell'umore e del comportamento. La sindrome premenstruale caratterizza la comparsa ciclica di sintomi molto variabili, ma la definizione di sintomatologia disforica premenstruale è posta dal DSMV solo in presenza di sintomi elencati nella tabella successiva, presenza nel corso della fase luteale, presenza di almeno 1 sintomo dello stato dell'umore (dal num. 1 al num. 4 in tabella). I sintomi persistono sino ai primi giorni della mestruazione e non sono presenti nella settimana che la segue. Sono presenti nella maggior parte dei cicli di un anno (confermati nel diario giornaliero in almeno due cicli). La gravità dei sintomi interferisce con la vita sociale, lavorativa, scolastica, interpersonale. Non esiste esacerbazione di altre patologie in fase premenstruale.

Tabella sintomi

1.umore depresso o disforia 2. ansietà o tensione 3. labilità affettiva 4. irritabilità
5.diminuito interesse per le attività abituali 6. difficoltà a concentrarsi 7. marcata mancanza di energia 8.
marcato cambiamento nell'appetito, con iperfagia o voglia matta di cibo
9.ipersonnia o insonnia 10. sentirsi oppressa 11. altri sintomi fisici (tensione mammaria e/o addominale, cefalea, altro)

Tra i sistemi neuronali coinvolti nella eziopatogenesi dei disturbi comportamentali e dell'umore nel corso del ciclo mestruale, la maggiore attenzione è stata posta sul sistema GABAergico e quello serotoninergico. Alcuni studi documentano che nelle donne con tale disturbo rispetto ai controlli, sono più basse le concentrazioni di allopregnanolone e di progesterone dopo stimolo con GnRH. E' stato anche evidenziato che alte concentrazioni di steroidi neuroattivi (progesterone e allopregnanolone) possano esplicare un effetto paradossale, soprattutto quando attivanti recettori GABA-A siti nella zona cerebellare. Il trattamento dei sintomi disforici premenstruali si avvale di composti ormonali estroprogestinici (CO) che aboliscono le fluttuazioni ormonali. Tra tali composti la maggiore efficacia è stata dimostrata dal CO con drospirenone, progestinico con proprietà antiandrogeniche, antimineralecorticoidi e neuronali, che alle dosi giornaliere di 3 mg associate a basse dosi di etinilestradiolo (20 µg) e con uso di 24 piuttosto che di 21 giorni, tanto che tale formulazione CO è negli USA registrata proprio per il trattamento dei sintomi disforici premenstruali. Tra i farmaci antidepressivi i più efficaci sono gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI), soprattutto se assunti continuativamente. In forme non particolarmente severe, altri trattamenti possono essere rappresentati dall'uso del magnesio o di altri integratori (vitamine, minerali) capaci di agire con proprietà antidepressiva, mentre sono ancora in via sperimentale l'uso di composti ad azione anti-infiammatoria. Questi ultimi vengono studiati con il rationale di ridurre lo stato flogistico causato dalla caduta dei livelli di progesterone, la cui secrezione da parte del corpo luteo si riduce qualora non sia avvenuta la fecondazione dell'ovocita, sin da 7 giorni dall'ovulazione. E' ormai noto, infatti, che l'aumento delle citochine infiammatorie crea una complessa distorsione nel meccanismo di sintesi della serotonina a favore, invece, del Recettore del N-metil-D-aspartato (NMDA) che attiva il sistema glutamatergico.

Umore, comportamento e contraccezione ormonale**R. Nappi***Pavia*

Enormi progressi sono stati fatti negli ultimi anni in tema di contraccezione ormonale (CO) allo scopo di ottimizzare l'accettabilità e di minimizzare la discontinuazione. L'obiettivo principale nella pratica clinica è di proporre una CO "su misura" per il profilo biopsicologico della singola donna al fine di favorire i benefici "non contraccettivi", non soltanto sul controllo del ciclo mestruale, sul dolore pelvico e sulle problematiche cosmetiche (acne, seborrea, irsutismo, ecc), ma anche sulla qualità di vita connessa al benessere psicofisico premestruale. In questa ottica, le nuove formulazioni contraccettive si propongono di ridurre il più possibile gli effetti collaterali (nausea, tensione mammaria, ritenzione idrica, aumento di peso, cefalea, ecc) con un profilo rischio-beneficio positivo per lo stato di salute generale ed, in particolar modo, riproduttivo. Nelle formulazioni contraccettive per via orale la personalizzazione è correlata al dosaggio della componente estrogenica [etinil estradiolo (EE) nella maggior parte dei casi e, più recentemente, estradiolo valerato ed estradiolo], ma soprattutto, al tipo di progestinico. Focalizzando soltanto sui nuovi progestinici a disposizione in Italia in combinazione con l'EE, è importante sottolineare che sia il clormadinone acetato (CMA) che il drospirenone (DRSP) hanno un potenziale effetto benefico sul benessere psicosessuale, esercitando effetti diretti sui circuiti neuroendocrini ed indiretti, modulando l'estetica cutanea e altre dimensioni della femminilità. Inoltre, nuovi regimi (esteso, flessibile, con una pausa più breve), ma anche vie di somministrazione innovative (vaginale, transdermica, intrauterina, sottocutanea) hanno permesso ancor di più di adattare la scelta sulle esigenze della singola donna. Nonostante tutto ciò e il fatto che numerose casistiche suggeriscano un impatto benefico della CO su moltissimi sintomi correlabili alla ciclicità mestruale, ancora molte donne non sono soddisfatte della loro scelta contraccettiva ed oppongono resistenze, più o meno consapevoli, all'utilizzo di formulazioni ormonali. In particolare, nel corso degli anni, sono emerse associazioni negative tra l'uso della CO per via orale ed il benessere mentale e sessuale delle donne, con significativi risvolti sull'accettabilità a lungo termine. E' possibile, infatti, che alcune donne non sperimentino i benefici fisici, psicologici e relazionali della scelta contraccettiva ormonale in termini di immagine corporea, eroticità, intimità, pianificazione riproduttiva, qualità della vita ed energia psicofisica, e si sentano addirittura manipolate dall'uso degli ormoni, soprattutto sul versante del tono dell'umore e sul benessere sessuale.

Problematiche comportamentali in menopausa**N.Biglia***Torino*

Il termine dell'attività riproduttiva della donna si associa ad un declino della produzione ovarica estrogenica (estradiolo ed estrone), progestinica e ad un concomitante aumento della concentrazione sierica dell'FSH. Questi cambiamenti si rendono maggiormente evidenti nei due anni che precedono e nei due anni che seguono l'ultima mestruazione. Alcuni Autori hanno suggerito che la carenza estrogenica che caratterizza questo periodo sia associata ad un declino delle funzioni cognitive, ad una maggior incidenza di demenza, ad un aumento del rischio di sintomi e disordini depressivi, ad un aumento dei disturbi del sonno e ad un peggioramento della funzione sessuale. A supporto di ciò vi sono evidenze del ruolo degli estrogeni a livello del SNC tra cui: promozione della crescita e della sopravvivenza neuronale, azione sul sistema colinergico, strettamente legato alle funzioni cognitive (in particolar modo alla memoria), modulazione del rilascio di neurotrasmettitori centrali. Che ruolo ha la terapia ormonale sostitutiva (HRT) alla luce di queste considerazioni? E qual è il timing ottimale per iniziarne la somministrazione? Disturbi cognitivi: nonostante non esistano evidenze scientifiche circa il ruolo della menopausa sulla memoria e su altre funzioni cognitive, molte donne sperimentano questi disturbi già a partire dalla perimenopausa. L'HRT iniziata nel periodo postmenopausale sembra non dare benefici su questi sintomi mentre eventuali benefici derivanti da una somministrazione nel periodo perimenopausale, devono essere supportati da maggiori evidenze scientifiche. Malattia di Alzheimer: la somministrazione di HRT sembrerebbe ridurre il rischio di Alzheimer se iniziata nel periodo perimenopausale mentre ne aumenterebbe l'incidenza se iniziata dopo i 65 anni. Depressione: nonostante la prevalenza dei sintomi depressivi sia sovrapponibile prima e dopo la menopausa, il maggior rischio di depressione si verifica nel periodo di transizione menopausale e nell'immediata postmenopausa più per la fluttuazione della concentrazione estrogenica che per la carenza. A supporto di ciò la sola supplementazione estrogenica durante la perimenopausa determina un significativo miglioramento della sintomatologia anche in associazione agli antidepressivi. Insonnia: i disturbi del sonno in menopausa sono maggiormente legati ai risvegli notturni dovuti alle alterazioni vasomotorie e dunque trovano beneficio dall'assunzione di HRT. In conclusione la supplementazione estrogenica e/o estroprogestinica sembra avere i massimi benefici sui disturbi comportamentali se iniziata nel periodo di transizione menopausale.

S3Invecchiamento e depressione: complessità patogenetiche e cliniche

Depressione: malattia sociale

E. Aguglia

Catania

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la depressione nell'anno 2000 ha rappresentato la quarta causa più comune di disabilità, creando un enorme peso per la società, ed è previsto che entro il 2020 divenga la seconda causa più comune di disabilità. Recenti indagini epidemiologiche condotte nella popolazione generale hanno trovato come la prevalenza lifetime della depressione vari intorno al 10%-15%. Circa il 50% al 60% dei casi non vengono rilevati, e anche i pazienti che ricevono una corretta diagnosi spesso non vengono trattati in maniera appropriata e specifica, quando viene effettuato un trattamento farmacologico adeguato, la prevenzione della morbida mortalità causata da depressione può arrivare fino al 70%. Anche quando la patologia è trattata con successo, e la remissione raggiunta, il disturbo depressivo continua a rappresentare un considerevole onere per il paziente. La remissione raramente è accompagnata dalla totale scomparsa di tutti i sintomi. I sintomi residui, specialmente il declino cognitivo o la disfunzione sociale, possono continuare a ridurre le performance e causare un considerevole distress. Le persone affette da depressione hanno una sostanziale alterazione delle loro capacità di interagire e di integrarsi con il mondo che le circonda, generando un vero problema sociale. L'entità delle limitazioni funzionali (fisiche, interpersonali, sociali e occupazionali) è spesso pari o addirittura superiore rispetto alle condizioni mediche generali croniche. La significativa compromissione che i pazienti depressi sviluppano coinvolge numerose aree del funzionamento sociale e interpersonale conduce ad elevati livelli di: **disoccupazione, disabilità, riduzione delle performance lavorative**. Tale compromissione si ripercuote non soltanto sul paziente, ma anche sulla famiglia e sulla comunità. Il carico della depressione è costituito da costi diretti per il trattamento della depressione, comprendente le cure primarie e secondarie, e i costi indiretti, cioè l'impossibilità dei soggetti a svolgere attività lavorative a causa della loro malattia. I costi indiretti includono sia le giornate lavorative perse (morbidity) che anni di vita persi dovuti a morte prematura (mortalità). Considerare il carico legato alla MDD come fattore di rischio per la salute globale ci consente una stima più accurata del rischio e sottolinea l'importanza di incrementare interventi efficaci per ridurre tale onere globale.

Depressione e malattia di Alzheimer: una relazione complessa**C. Vampini***Dipartimento di Salute Mentale e Università di Verona*

La depressione è uno dei disturbi neuropsichiatrici più comuni nella malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD). Secondo stime tratte da studi di popolazione, il 20% dei malati di AD presentano una condizione depressiva, mentre gli studi clinici indicano una prevalenza della depressione maggiore pari al 20-25%, con un ulteriore 20-30% dei pazienti che presenterebbe altri depressivi "minori" o subsindromici". La storia naturale della depressione in corso di AD (depression of Alzheimer's Disease, dAD) non è stata sinora oggetto di studi accurati. La depressione può essere il primo sintomo di AD e può risultare più comune nelle demenze lievi o moderate che nelle forme gravi e in fase avanzata, ma ciò potrebbe dipendere dall' inadeguatezza degli attuali sistemi nosografici a cogliere manifestazioni eterogenee e peculiari della depressione in corso di demenza. Anche sulla durata degli episodi non vi è convergenza in letteratura e, mentre viene descritta tradizionalmente una fluttuazione dei sintomi depressivi nel tempo, alcuni studi riportano che il 30-40% delle dAD persiste per almeno 6 mesi. La depressione viene riconosciuta come un'importante causa di disabilità nella AD ed è stata associata con una riduzione della qualità della vita e delle capacità prestazionali nelle attività quotidiane, un incremento di aggressività e di carico per i caregiver e un più precoce inserimento istituzionale. L'individuazione di una depressione in corso di AD è particolarmente difficile, sia per la condivisione di alcuni sintomi (cognitivi, psicomotori e vegetativi), sia per il polimorfismo delle manifestazioni depressive lungo il decorso della malattia, sia, infine, per la progressiva perdita da parte del paziente della capacità di riferire i suoi sintomi. L'opzione della terapia farmacologica nella depressione in corso di AD è stata oggetto di revisione alla luce dei dati di letteratura più recenti. Mentre sembra tuttora ragionevole e sostenibile la prescrizione di antidepressivi nei casi gravi di dAD, nei casi lievi o moderati il clinico dovrebbe rivedere i suoi schemi operativi e riconsiderare la prescrizione di antidepressivi come prima scelta terapeutica, privilegiando ad esempio interventi psicosociali con dimostrata efficacia sul tono dell'umore. Oltre a produrre dati su antidepressivi di diverse classi, è necessario che la ricerca dia delle risposte a domande-chiave di ordine fisiopatologico quali: la resistenza della dAD agli antidepressivi deriva dalla co-presenza di sofferenza vascolare sottocorticale così frequente nella AD dell'anziano, rendendola simile alla depressione vascolare? Oppure la dAD è neurobiologicamente diversa dalla depressione senza demenza? Nel frattempo, la terapia antidepressiva nella dAD richiede una particolare cautela, attenzione ed esperienza e richiede, per il singolo paziente, il monitoraggio di molteplici variabili farmacologiche, psicopatologiche, somatiche e ambientali.

Interazione farmacologiche nel paziente anziano depresso e politrattato: evidenze e limiti**G. Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

Nella comune pratica clinica è frequente, soprattutto nel caso di pazienti complessi in setting specialistici, il ricorso a politerapie farmacologiche; spesso tale condotta è motivata da risposte parziali, che richiedono strategie di augmentation, talvolta dalla presenza di comorbidità somatiche. I dati di efficacia dei diversi trattamenti sono invece solitamente ottenuti da campioni selezionati di pazienti, in assenza di comorbidità e secondo schemi di monoterapia. Appare evidente da queste brevi premesse la frequente difficoltà ad applicare i dati di letteratura nella comune pratica clinica e la necessità, da parte del clinico di assumere un atteggiamento critico e consapevole di questa problematicità. Obiettivo della presentazione è quindi duplice: da un lato fornire una panoramica sulle problematiche connesse alle politerapie, con particolare riferimento ai possibili rischi derivanti da interazioni farmacocinetiche; d'altro lato sviluppare un focus sui problemi correlati al trattamento di pazienti anziani affetti da patologia depressiva in comorbidità con alcune patologie somatiche, per fornire ai partecipanti dei razionali nella scelta dei trattamenti.

Aderenza agli interventi farmacologici e psicosociali

S. Varia

Dipartimento Salute Mentale Azienda Sanitaria Provinciale Palermo

Il progressivo invecchiamento della popolazione italiana richiede un adeguamento dell'offerta di Servizi Sanitari per questa fascia di soggetti. Secondo i dati della letteratura, i soggetti anziani presentano una significativa prevalenza di Disturbi d'Ansia e dell'Umore, con elevato rischio suicidario, a causa della fragilità caratteristica dell'età. Non meno preoccupanti sono i dati di prevalenza sulle Demenze che appaiono come una vera "Epidemia silente". Il Centro Diurno di Psicogeriatrica, destinato a pazienti ultrasessantacinquenni, affetti da patologia psichiatrica ha l'obiettivo di prendere in carico tali soggetti evitando l'allontanamento dal proprio ambiente di riferimento, offrendo assistenza e realizzando programmi di Riabilitazione cognitiva, socializzazione e ricreazione nelle ore del giorno, consentendo all'anziano il rientro al proprio domicilio alla sera. *Gli obiettivi del Centro di Psicogeriatrica sono:*

1. Favorire un approccio integrato al paziente psicogeriatrico.
2. Promuovere l'integrazione tra offerta sanitari e supporti sociali.
3. Attivare programmi di Riabilitazione cognitiva e motoria, al fine di potenziare le capacità residue e l'autonomia personale.
4. Fornire supporto psicologico, informazione e formazione alle famiglie con un anziano a carico, al fine di ridurre il carico emotivo ed assistenziale.

Le modalità operative del Centro di Psicogeriatrica sono:

1. La presa in carico del paziente è preceduta da una valutazione diagnostica che evidenzia bisogni e risorse.
2. Realizzazione di un Progetto Terapeutico- Riabilitativo individualizzato che preveda l'accesso alle attività adatte alle esigenze del paziente.
3. Utilizzazione di tecniche di stimolazione cognitiva (che preservano l'efficienza mnemonica e delle abilità sociali), di arte grafica e manipolativa, di musicoterapia, di animazione teatrale e di visite guidate.
4. Realizzazione di un sistema di rete che coinvolga Medici di Medicina Generale, Centri di Salute Mentale, Centri UVA ed UVG e Medici specialisti in Geriatria e Neurologia.

I risultati attesi sono:

1. Per il paziente favorire la conservazione degli aspetti attivi, rinforzando le proprie capacità di autogestione.
2. Per le famiglie ridurre il carico assistenziale e lo stress, attraverso una migliore conoscenza delle malattie e della capacità di sapere gestire le stesse.
3. Ridurre i tassi di accesso alle Residenze Sanitarie Assistite e nelle Case di Riposo per i pazienti che afferiscono al Centro di Psicogeriatrica.

S4 Disturbi dell'umore dello spettro bipolare: superamento delle difficoltà diagnostiche

L'approccio clinico al paziente con disturbi nello spettro bipolare dell'umore

G. Tavormina (Brescia)

Psychiatric Studies Centre" (Cen.Stu.Psi.) Piazza Portici, 11 - 25050 Provaglio d'Iseo (BS)

Abbiamo messo in evidenza in precedenti pubblicazioni come i disturbi dello spettro bipolare (incluse le forme sotto-soglia) siano molto diffusi, più di quanto comunemente si ritenga: patologie spesso peraltro anche sottovalutate, non diagnosticate o mal curate (Agius 2007; Tavormina 2007); il non fare adeguatamente la loro diagnosi (e conseguente loro trattamento) può portare a varie problematiche di salute pubblica, con conseguenze anche serie (abusi di sostanze, crisi lavorative, rischi suicidari, stupri, ecc.), (Akiskal-Rihmer 2009; Tavormina 2010). Nell'effettuare una corretta diagnosi di disturbo dell'umore dello Spettro Bipolare è essenziale valutare attentamente l'anamnesi psichiatrica sia prossima che remota del paziente, con una particolare attenzione ad eventuali quadri temperamentali sotto-soglia, oltre che un'attenta anamnesi psichiatrica familiare (Tavormina 2007). È essenziale all'inizio del colloquio clinico partire dalla valutazione della situazione clinica presente (la fase di acuzie ultima) che ha condotto il paziente dallo psichiatra, e valutare a seguire da quanto tempo viene presentato quel tipo di acuzie e ancor prima da quanto tempo ricorda l'inizio degli stessi sintomi pur se in modo attenuato. È fondamentale in seguito fare emergere la caratteristica temperamentale del paziente presente agli inizi della sua storia di patologia dell'umore, inquadrandola al periodo di quando egli presentava circa 20 anni di età. Con un paziente molto giovane, per contro, ciò dovrà essere fatto con estrema perizia clinica. La cronica presenza lungo vita degli stessi pazienti di alcune somatizzazioni (soprattutto: colite, gastrite e cefalea) dovrebbero catturare l'attenzione dei clinici (sia psichiatri che medici di base) come "sintomi-chiave" nell'effettuare una diagnosi precoce di disturbo dello spettro bipolare dell'umore (Tavormina, 2011). Conseguenze del mancato riconoscimento e trattamento di un disturbo dell'umore possono essere:

- più elevato rischio di suicidio;
- riduzione dell'aspettativa e/o della qualità della vita (personale, familiare e lavorativa);
- aumentata perdita di giornate lavorative;
- aumentato utilizzo di risorse sanitarie, anche per altre patologie concomitanti;
- cronicizzazione degli stessi sintomi dell'umore e aggravamento del quadro clinico.

La terapia farmacologica del disturbo dello spettro bipolare dell'umore consiste in una politerapia con insieme "regolatori dell'umore" e antidepressivi. Non si dovrebbero mai usare farmaci antidepressivi da soli e/o in combinazione con benzodiazepine (e inoltre mai usare benzodiazepine da sole per lungo tempo), ciò per evitare un incremento della stessa instabilità timica e l'evoluzione verso gli stati di disforia (Agius 2011; Tavormina 2010).

BIBLIOGRAFIA

1. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (suppl 1): 4-14.
2. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999; 22:517-534.
3. Agius M, Tavormina G, Murphy CL, Win A, Zaman R. Need to improve diagnosis and treatment for bipolar disorder. *Br J Psych* 2007; 190: 189-191;
4. Tavormina G, Agius M. The high prevalence of the bipolar spectrum in private practice. *J Bipolar Dis: Rev & Comm* 2007; 6; 3: 19);
5. Tavormina G, Agius M. A study of the incidence of bipolar spectrum disorders in a private psychiatric practice. *Psychiatria Danubina* 2007; 19: 4: 370-74;
6. Rihmer Z, Akiskal HS, et al. Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22:000-000.
7. Tavormina G. The bipolar spectrum diagnosis: the role of the temperaments. *Psychiatria Danubina* 2009; 21: 2: 160-161.
8. Tavormina G. The temperaments and their role in early diagnosis of bipolar spectrum disorders. *Psychiatria Danubina* 2010; 22, suppl 1: 15-17.
9. Tavormina G. The temperaments: its knowledge is a crucial way in early diagnosis of bipolar disorders. *European Psychiatry* 2011; 26: suppl 1: P01-199.
10. Agius M, Zaman R, et al. Mixed affective states: a study within a community mental health team with treatment recommendations. *European Psychiatry* 2011; 26: suppl 1: P01-145.
11. Tavormina G. Are somatisations symptoms important evidence for an early diagnosis of bipolar spectrum mood disorders? - *Psychiatria Danubina* 2011; 23: suppl 1: 13-14.
12. Tavormina G. An approach to the diagnosis and treatment of patients with bipolar spectrum mood disorders, identifying temperaments - *Psychiatria Danubina* 2012; 24: suppl 1: 25-27.
13. Tavormina G. An early diagnosis of bipolar spectrum disorders needs of valuing the somatisation symptoms of patients. *J Int Clin Psychopharmacol*, 2012; 28: e59-e60.

Il continuum fra disturbi dell'umore e disturbi di personalità**S. Elisei***Dip. di Clinica e Medicina Sperimentale – Univ. di Perugia*

Esiste un vivace dibattito internazionale riguardo la relazione esistente tra i disturbi dell'umore, in modo particolare per quanto riguarda il disturbo bipolare (BD) e il disturbo borderline di personalità (BPD) (Akiskal 1985, 2004, 2006; Bolton 1996; Benazzi 2000, 2008; MacKinnon 2006; Antoniadis 2012). Numerose evidenze cliniche rilevano che molte volte può essere difficile distinguere il BD dal BPD e che spesso ai pazienti con BPD viene erroneamente diagnosticato un disturbo bipolare (Zimmerman 2010). Sono passati più di venti anni da quando Akiskal per primo propose che il BPD potesse essere meglio compreso come un disturbo in Asse I, all'interno di uno spettro affettivo bipolare (Akiskal 1981, 1985).

Instabilità dell'umore nell'adolescente: difficoltà per la diagnosi**N. Zdanowicz**

*Medicine Faculty, Université Catholique de Louvain Psychopathology and Psychosomatic unit
Hospital University Center Mont-Godinne, 5530 Yvoir, Belgium*

Introduzione – Sin dalla pubblicazione del DSM III, the nosologia dei disturbi bipolari dei ragazzi e adolescenti ha avuto un'evoluzione molto rapida. Inizialmente, la suddetta patologia non fu evidenziata, per poi vedere emergere invece un nuovo specifico quadro nosografico. In questo studio ci si prefigge sia di incrementare la familiarità con i concetti nosografici dei disturbi dell'umore e disturbi bipolari negli adolescenti, che di evidenziarne le principali linee di trattamento.

Metodo – E' stata fatta una *review* di tutta la letteratura scientifica presente in PubMed, PsycINFO e PsycARTICLES, ma anche di altri testi (riviste o libri) non inclusi in quei *database*.

Risultati – Sebbene alcuni psichiatri che seguono gli adolescenti si basano ancora sul DSM II, in particolare in riferimento alla dimensione transitoria dei problemi durante l'adolescenza, il DSM III ha portato ad un inasprimento dei criteri per il disturbo bipolare. Questi disturbi sono diventati rari negli anni 2000. Oggi la evoluzione dei criteri attuali tende a gestire i criteri diagnostici in modo più ampio che per quelli per gli adulti.

Limitazioni e Conclusioni – Nonostante le differenze fra la nosologia degli adolescenti e quella degli adulti, c'è in comune il livello prognostico critico per il disturbo bipolare di tipo I soprattutto quando sono presenti tratti psicotici. In tali casi sarà un importante traguardo quello di effettuare diagnosi e trattamenti precoci, anche se in tal modo vi è un discreto rischio di over-diagnosticare i falsi positivi e di stigmatizzarli. Al contrario criteri diagnostici più ristretti possono portare ad un inizio di trattamento effettuato con ritardo e ad un incremento di falsi negativi non adeguatamente trattati.

Bibliografia:

1. Myslinski A. Zdanowicz N. TDAH et trouble bipolaire chez l'adolescent : la nosographie en question. *Louv Med* 2009 ; 128 : 135-140
2. Rozenzweig S., Zdanowicz N, Myslinski A., Reynaert Ch, Jacques D. ADHD and bipolar disorder among adolescents: Diagnostic traps for the unwary. In *Cutting Edge Psychiatry in Practice: The Management of Bipolar Spectrum Disorder*. Frank M.C. Besag Ed. SEPT, Luton 2013 ; 3 : 288-294
3. Zdanowicz N, Jacques D, Tordeurs D, Reynaert Ch. Bipolar Disorders in Adolescents. In *Cutting Edge Psychiatry in Practice: The Management of Bipolar Spectrum Disorder*. Frank M.C. Besag Ed. SEPT, Luton 2013 ; 3 : 326-331
4. Zdanowicz N., Jacques D., Janne P. Myslinski A., Messaid C., Tordeurs D., Reynaert C. Mood disorders in adolescents: concepts and interrogations among francophone psychiatrists. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 124-128

Nuove dipendenze negli adolescenti con disturbi dell'umore**M. Amorosi** In collaborazione con **Francesca Ruggieri- Psicologa***Pescara*

Da numerosi anni viene effettuato un monitoraggio della condizione depressiva negli adolescenti delle ultime classi delle scuole superiori di Pescara e provincia, attraverso una serie di colloqui e somministrazione di test di screening. I risultati hanno portato negli anni a verificare che esiste una stretta correlazione tra disturbi dell'umore e nuove dipendenze in questa fascia di età.

SSI trattamenti sostitutivi della dipendenza da oppiacei**Il farmaco come strumento nella comunicazione tra medico e paziente****E. Bignamini***Torino*

La formazione del medico avviene ancora sulla base di costrutti scientifici informati dalla visione della realtà come “meccanismo complicato” e da un approccio atomistico. La realtà può essere vista, più modernamente, come sistema complesso il cui equilibrio è dato essenzialmente dalle relazioni tra i suoi componenti, aperto e in scambio con l’ambiente. Questi diversi costrutti sono alla base delle differenze tra l’efficacia di un farmaco nei trial sperimentali, dove i confondenti vengono minimizzati, e nella pratica clinica che invece si nutre di confondenti. In questa cornice vengono discussi gli aspetti della relazione medico paziente visti come vettori che contribuiscono a determinare gli effetti della cura negoziata (attraverso lo scambio e il cambiamento dei referenti di significato) con il paziente.

L'integrazione tra farmaci sostitutivi e psicofarmaci

A.Ehrhardt

Olbia

Nell'ambito terapeutico l'integrazione tra approcci terapeutici diversi, aumenta l'efficacia del trattamento, p.e. integrare la farmacoterapia con la psicoterapia o con la terapia della famiglia. Nel caso specifico si farà cenno all'integrazione tra farmaci sostitutivi e psicofarmaci. Nell'esperienza del SerD di Olbia e Tempio, sono state usate come terapie sostitutive nelle dipendenze da eroina: Metadone cloridrato e Buprenorfina e nelle dipendenze da alcol principalmente sodio oxibato. Primo obiettivo della terapia era trattare l'astinenza cercando di stabilire una relazione terapeutica e di comprensione con l'utente. Questo determinava l'affidarsi del paziente agli operatori e dunque l'accettazione di somministrazioni quotidiane controllate del farmaco sostitutivo. Così l'utente si spostava dall'uso incontrollato delle sostanze o dell'alcol in strada ad un uso concordato all'interno del SerD. Mentre in una parte dei casi la terapia sostitutiva dava i risultati desiderati di stabilizzazione della dipendenza con un uso controllato della sostanza, in tanti casi questo non era sufficiente. Venivano quindi integrate le terapie sostitutive secondo la diagnosi rilevata, con terapie familiari, interventi psicosociali mirati e in particolare gli utenti dipendenti da alcol venivano inseriti nei club degli alcolisti in trattamento di Olbia e Tempio. Spesso anche questa integrazione con terapie psicosociali non era sufficiente per creare una stabilizzazione a lungo termine. Venivano osservati quadri clinici di dipendenze atipiche secondarie a disturbi psichiatrici rilevabili in comportamenti di dipendenza patologica ciclica con sintomatologia maniacale o depressiva. In diversi utenti l'uso delle sostanze avevano periodicamente un chiaro significato di autoaggressività e autodistruttività fino a tentativi di suicidio con la sostanza o fino a scompensi psicotici con deliri e allucinazioni. In altri persistevano sindromi ansiose e turbe del carattere. Queste situazioni di "anomalie" non si compensavano con i trattamenti sostitutivi, ma si evidenziavano in modo palese attraverso un costante monitoraggio grazie alle quotidiane somministrazioni. Questi quadri atipici avevano indotto il SerD a richiedere uno psichiatra all'interno dell'equipe che potesse giungere attraverso l'osservazione clinica ad una diagnosi psicopatologica e ad un trattamento integrato tra le terapie sostitutive e psicosociali del SerD e la psicofarmacoterapia. Nell'ambito delle dipendenze lo Psichiatra doveva fare un'accurata scelta delle terapie con prevalente ricorso a stabilizzatori dell'umore e neurolettici di 2' generazione per evitare l'aggiungersi di nuove dipendenze iatrogene.

I trattamenti sostitutivi e la possibile integrazione nel territorio**Estello Massimo Diana***Servizio per le Dipendenze – ASL Cagliari*

Nel 1990 la legge 309 ha disciplinato l'istituzione e l'attività dei Servizi per le Dipendenze, inizialmente denominati Ser.T, Servizi per le Tossicodipendenze. La legge rispondeva a delle grandi emergenze del momento, in particolare la massiccia diffusione di eroina con conseguente alto numero di tossicodipendenti da eroina e alto numero di tossicodipendenti portatori di infezione da HIV. Era minore l'attenzione dedicata all'abuso e alla dipendenza da altre sostanze quali alcool, nicotina, cocaina, cannabis e amfetamine. Col passare degli anni gli interventi degli Operatori dei Servizi si sono sempre più qualificati e si è raggiunta una grande professionalità in particolare rispetto alla capacità di presa in carico e di ritenzione in trattamento, alla conduzione di trattamenti farmaco-sostitutivi con metadone cloridrato sciroppo e con buprenorfina, alla formulazione di programmi terapeutico-riabilitativi di concerto con le comunità terapeutiche, ai programmi di reinserimento socio-lavorativo. Da questi percorsi terapeutico-riabilitativi sono, incomprensibilmente, rimasti esclusi i Medici di Medicina Generale, sia per un loro defilarsi dalla presa in carico di Utenti allora molto problematici, sia per la capacità dei Servizi di farsi carico dei tossicodipendenti sotto tutti i punti di vista. Oggi le condizioni sono mutate: l'esperienza del Ser.D di via Liguria di Cagliari è quella di un Servizio che nel corso degli anni, ha preso in carico e assistito migliaia di pazienti. Mediamente sono in carico annuale 800 – 1.000 pazienti la maggior parte dei quali affetti da "Dipendenza da Oppiacei" in trattamento sostitutivo con buprenorfina o metadone cloridrato sciroppo. Questo lavoro prende in esame i pazienti in trattamento sostitutivo seguiti nel 2013 e valuta l'andamento dei percorsi terapeutici in modo tale da individuare quelli che possiamo considerare come elementi che possono favorire il coinvolgimento nel trattamento anche del Medico di Medicina Generale o addirittura una "restituzione" quasi integrale dell'Utente al Medico di famiglia. Quasi integrale perché alcune funzioni dovranno essere mantenute dal Ser.D che rimarrà titolare del trattamento.

Simposio satellite**Il cervello che cambia. Genoma, plasticità neuronale e decorso clinico: il potenziale dei nuovi antipsicotici long-acting** *Con il contributo non condizionante di Janssen***Il trattamento a lungo termine dei disturbi dello spettro schizofrenico fra opportunità e necessità****Bernardo Carpiniello***Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare-Unità di Psichiatria Cagliari*

Nonostante il fatto che le evidenze derivanti dagli studi longitudinali a lungo termine abbiamo sconfessato la prognosi necessariamente infausta implicita nel concetto Kraepeliniano di *dementia praecox*, rimane il fatto che la schizofrenia è un disturbo nella gran parte dei casi recidivante (con o senza una piena remissione intercritica) o addirittura a decorso continuo. La documentazione dell'esistenza di una significativa relazione fra il ripetersi degli episodi la progressione del disturbo in senso peggiorativo è decisamente significativa: ad ogni episodio aumenta il rischio di recidiva, il recupero clinico diventa più lento ed incompleto, aumenta il rischio di comportamenti autolesivi, i livelli di disabilità, il rischio di ricovero e l'uso dei servizi sanitari e sociali con relativi costi, si riduce sempre di più la autostima dei pazienti, mentre aumentano il rischio di stigmatizzazione e autostigmatizzazione. Aumenta infine il carico familiare. Non esiste dubbio dunque sul fatto che qualunque piano di trattamento della schizofrenia non possa limitarsi al trattamento del singolo episodio, ma debba sin dagli esordi prevedere un progetto di trattamento a lungo termine, nel quale hanno un ruolo fondamentale l'integrazione dei trattamenti e l'effettiva continuità dei trattamenti, sia farmacologici che non farmacologici. Infatti il ruolo del trattamento farmacologico continuativo nella prevenzione delle ricadute è ampiamente documentato, sebbene la sola terapia farmacologica non garantisca da sola risultati ottimali, soprattutto laddove l'adesione del paziente alla cura sia erratica e discontinua. L'aderenza effettiva costituisce infatti uno dei principali problemi da gestire nei protocolli di trattamento a lungo termine della schizofrenia, giacché è ampiamente documentato come le persone affette da questo disturbo siano tra i pazienti in assoluto più problematici da questo punto di vista. Sebbene siano state sviluppate molteplici strategie per migliorare i tassi di aderenza ai trattamenti orali (di norma utilizzati) e dunque i risultati terapeutici, rimane ancora rilevante e talora insostituibile la strategia fondata sull'uso degli antipsicotici a formulazione depot, la cui utilità, peraltro, sembra trascendere la semplice garanzia di una maggiore costanza delle cure, per estendersi ad aspetti inerenti l'effectiveness e gli aspetti soggettivi dei trattamenti.

Ruolo dei nuovi antipsicotici long-acting nel trattamento farmacologico della schizofrenia: dalla farmacocinetica alla farmacodinamica**Filippo Caraci***Dipartimento di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Catania*

L'introduzione dei nuovi antipsicotici long-acting di seconda generazione nel trattamento della schizofrenia ha rappresentato un significativo avanzamento nel campo della psicofarmacologia. Gli antipsicotici long-acting (LAI) di prima generazione, pur determinando un minor numero di ricadute ed un minor numero di ospedalizzazioni rispetto ai pazienti trattati con antipsicotici orali di prima generazione, presentavano infatti una scarsa maneggevolezza in termini di effetti extrapiramidali acuti e cronici, una scarsa o nulla efficacia sui sintomi negativi con una possibile azione sedativa che incideva anche sulle performance cognitive. Gli antipsicotici long-acting di seconda generazione (risperidone, olanzapina, paliperidone, aripiprazolo) presentano viceversa un migliore profilo di efficacia clinica e di tollerabilità rispetto ai LAI di prima generazione. Tuttavia gli antipsicotici long-acting di seconda generazione differiscono tra di loro per il profilo farmacocinetico ed in particolare per le caratteristiche di veicolazione dei composti attivi, dell'emivita del farmaco, del tempo di raggiungimento del picco plasmatico dopo singola iniezione e del raggiungimento dello steady state. Questi parametri possono diventare determinanti come è stato recentemente dimostrato per il paliperidone palmitato che, a differenza degli altri LAI di seconda generazione, raggiunge concentrazioni plasmatiche clinicamente significative già in quarta giornata con un esordio dell'efficacia clinica dimostrato in 8° giornata ed un basso rischio di interazioni farmacologiche nel trattamento in cronico. I meccanismi farmacodinamici coinvolti nell'azione degli antipsicotici intramuscolo di nuova generazione a rilascio prolungato ricapitolano solo in parte quelli dei composti orali corrispondenti. Difatti le nuove formulazioni, peraltro determinate dalle caratteristiche chimiche del farmaco di partenza, influenzano la farmacocinetica e possono almeno in teoria condizionare le caratteristiche farmacodinamiche del composto attivo. La nuova farmacocinetica peculiare dei LAI di seconda generazione può infatti influenzare l'interazione del farmaco con i recettori target D2 e D3. È stato infatti recentemente dimostrato che, in pazienti schizofrenici al primo episodio psicotico, la formulazione long-acting di risperidone determina, rispetto alla formulazione orale dello stesso farmaco, una più costante e continua inibizione della GSK-3 β a valle del recettore D2 con una migliore prevenzione dei processi di demielinizzazione nella fase iniziale di malattia e il raggiungimento di aumentati tassi di remissione (Bartzokis et al. Schizophrenia Research, 2012). Studi recenti di molecular docking e la recente teoria della "selettività funzionale" applicata agli antipsicotici suggeriscono inoltre che le molecole fino ad ora classificate come antagonisti con simile profilo di affinità sui recettori D2 (ad esempio risperidone e paliperidone) presentano invece una differente capacità di attivare i diversi signaling intracellulari accoppiati al recettore D2. Il concetto di selettività funzionale e la metodologia legata a questo tipo di studi sarà utile nei prossimi anni per comprendere meglio il differente profilo farmacodinamico dei diversi LAI di seconda generazione e le possibili ricadute in termini di efficacia e tollerabilità nella pratica clinica.

Il ruolo della terapia long-acting nel trattamento della schizofrenia: focus su Paliperidone Palmitato**Pinna F, Carpiello B***Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare – Sezione di Psichiatria
Università degli Studi di Cagliari*

Il Paliperidone Palmitato (PP) è un antipsicotico atipico a rilascio prolungato indicato per la terapia di mantenimento della Schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pazienti schizofrenici adulti selezionati e precedentemente responsivi a paliperidone orale o risperidone, paliperidone palmitato può essere usato senza precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono di entità lieve-moderata ed è necessario un trattamento con un farmaco iniettabile a lunga durata. Lo Studio PALMFLeX è uno studio esplorativo, internazionale, in aperto, prospettico, multicentrico, della durata di 6 mesi, di switch a dosi flessibili di PP in pazienti affetti da schizofrenia precedentemente trattati senza successo con antipsicotici orali o iniettabili a rilascio prolungato. È stato condotto, tra novembre 2010 e novembre 2012, in 21 paesi dell'EMEA, tra cui l'Italia che ha visto coinvolti 20 centri. Sono stati complessivamente reclutati 1035 pazienti: 593 pazienti non acuti provenienti da antipsicotici orali, 230 pazienti non acuti provenienti da LAI, 212 pazienti acuti provenienti da antipsicotici orali. Scopo dello studio è stato quello di valutare tollerabilità, sicurezza e risposta al trattamento del passaggio a dosi flessibili di paliperidone palmitato, in soggetti con schizofrenia, acuti o non acuti e con caratteristiche vicine alla pratica clinica, che sono stati precedentemente trattati senza successo con terapia orale o con antipsicotici LAI. Sono state, inoltre, esplorate le caratteristiche di risposta all'interno di sottogruppi differenti di pazienti con schizofrenia. Le informazioni raccolte con questo studio si sono dimostrate utili per sviluppare raccomandazioni per l'uso di PP e per il passaggio a paliperidone palmitato da un precedente trattamento.

Disturbo bipolare, cosa c'è di nuovo? Con il contributo non condizionante di Lundbeck**Nuove frontiere nella neurobiologia del disturbo bipolare: traslazione per la clinica****Andrea de Bartolomeis (Napoli)***Laboratorio di Psichiatria Molecolare e Traslazionale e Unità di Farmacoresistenza in Psichiatria
Scuola di Medicina Università di Napoli Federico II*

La concettualizzazione del disturbo bipolare come patologia della plasticità sinaptica è stata a lungo sostenuta, tuttavia i tentativi d'identificare alterazioni plastiche del sistema nervoso centrale specifiche di questa patologia e distintive rispetto ad altri disturbi psichiatrici sono stati elusivi e i risultati frammentari. Più recentemente l'emergenza di nuove strategie dalla ricerca preclinica e clinica hanno aperto scenari insospettati allo studio della fisiopatologia del disturbo bipolare. Congiuntamente l'identificazione di target molecolari comuni di stabilizzanti dell'umore strutturalmente tra loro diversi, ha ulteriormente contribuito a rafforzare i risultati di quest'approccio metodologico. La più consistente alterazione sinaptica del disturbo sembrerebbe interessare la sinapsi glutammatergica e coinvolgere in maniera prevalente seppure non esclusiva la struttura e la funzione delle spine dendritiche mediata dai recettori AMPA del glutammato. A livello clinico un potenziale correlato neuroanatomofunzionale di tali alterazioni potrebbe essere rappresentato dalle modificazioni della sostanza bianca e dell'oligodendroglia identificate da studi di risonanza e di diffusione in pazienti bipolari. Meccanismi neurotrasmettitoriali dopamino mediati, attivazione di segnali trasduzionali dei sistemi Akt, GSK3beta, e coinvolgimento di fattori di trascrizione ERK, sono i principali candidati alla propagazione dell' "onda molecolare" responsabile di alterazioni plastiche della sinapsi glutammatergica. In particolare, il rinnovato interesse per la disregolazione dopaminergica nel disturbo bipolare e le alterazioni dell'interazione dopamino-glutammatergica aprono nuovi scenari per l'interpretazione del meccanismo di azione di antipsicotici e stabilizzatori nella terapia del disturbo. Meccanismi epigenetici di regolazione trascrizionale per molecole rilevanti nella plasticità sinaptica rappresentano un ulteriore livello di controllo della modulazione sinaptica nel disturbo bipolare e potrebbero essere rilevanti per l'azione di alcuni stabilizzanti come l'acido valproico. Sebbene rimanga elusiva la causa primaria delle modulazioni neurotrasmettitoriali, di trasduzione del segnale, e di regolazione della trascrizione, la scoperta in un numeroso campione di pazienti appartenenti a tre distinte coorti di un'associazione genica tra disturbo bipolare e anormale funzionamento di canali del calcio e di proteine adattatrici correlate (Ankyrin) apre nuovi e insospettati scenari nella patogenesi del disturbo bipolare inserendo potenzialmente questa malattia tra le canalopatie (channel pathologies).

La clinica del disturbo bipolare: dai nuovi modelli nosografici al trattamento**C. Vampini***Dipartimento di Salute Mentale e Università di Verona*

Benche' la mania e la depressione siano comunemente viste come polarità opposte, esse sono strettamente collegate tra loro e possono di frequente coesistere nelle manifestazioni psicopatologiche del Disturbo Bipolare (DB). Con il termine di stato misto bipolare si intende un'alterazione patologica del tono dell'umore nella quale sono presenti contemporaneamente sintomi maniacali e depressivi per periodi di tempo prolungati. La coesistenza di sintomi di opposta polarità si manifesta nel tono affettivo, negli aspetti formali e di contenuto del pensiero, nelle alterazioni della psicomotricità, dando luogo a quadri clinici eterogenei e mutevoli. Dopo le descrizioni originarie del IX secolo e un lungo periodo di relativo disinteresse, gli Stati Misti (SM) sono ridiventati nell'ultimo decennio oggetto di studio e di ricerca sia per quanto riguarda una opportuna ridefinizione nosografica e clinica, sia per l'individuazione di trattamenti farmacologici adeguati. La mancanza di criteri diagnostici validi e specifici per lo SM ha reso più difficile lo studio dei rapporti fra queste condizioni e le altre polarità degli episodi affettivi, soprattutto quando la mania si presenta con umore disforico o la depressione si caratterizza per l'agitazione psicomotoria. Poco chiara è pure la relazione con alcuni aspetti evolutivi dei disturbi dell'umore, quali la cronicità e la rapida ciclicità. Inoltre, la frequente contaminazione psicotica della condizione mista, già sottolineata dagli autori classici, pone problemi di diagnosi differenziale dalle manifestazioni psicotiche proprie di altri ambiti nosografici, come la schizofrenia ed i disturbi schizoaffettivi. La definizione del DSM-IV TR di "stato misto", inteso come la concomitanza di mania e depressione in senso categoriale, è stata rivista nel nuovo DSM-5, che presenta un concetto misto categoriale-dimensionale volto a superare i problemi derivanti dalla definizione eccessivamente ristretta del DSM-IV-TR. Il trattamento farmacologico degli SM rappresenta a tutt'oggi una sfida clinica per la scarsità di studi controllati che possano sostenere dei protocolli condivisi. I nuovi studi clinici dovranno valutare l'effetto dei trattamenti in pazienti reclutati per la presenza o assenza di "aspetti misti" secondo il DSM-5 e i composti che si sono dimostrati efficaci nel trattamento degli SM secondo il DSM-IV-TR dovranno dimostrare, in nuovi RCT, di esserlo anche rispetto alla nuova definizione.

S6 Disturbi bipolari: ritmi biologici e fasi della vita**Cronobiologia e disturbo bipolare****A. Colombo***Milano*

Il disturbo bipolare è definibile come la malattia dei ritmi in quanto caratterizzato da un'alterazione dei ritmi circadiani della secrezione ormonale, delle funzioni autonome e dei cicli del sonno¹. Numerosi studi dimostrano come l'alterazione del sonno, tipica dei periodi di malattia, non sia solo un sintomo ma svolga un importante ruolo nella fisiopatologia del disturbo². E' noto, del resto, come la stessa manipolazione del sonno presenti effetti terapeutici in pazienti affetti da depressione, come osservato già a partire dagli anni '60³. La deprivazione di sonno, caratterizzata da un periodo di veglia esteso per 36 ore seguito da una notte di recupero, presenta un'azione antidepressiva nei pazienti affetti da depressione bipolare agendo sui sistemi monoaminergici e sull'avanzamento di fase dei ritmi biologici⁴. L'azione antidepressiva è rapida, con ridotti rischi di switch in fase maniacale. Tale terapia risulta inoltre ben tollerata dai pazienti e non invasiva. Al fine di mantenere il vantaggio antidepressivo, riducendo l'alto tasso di ricaduta a seguito della notte di recupero, la terapia viene ripetuta per tre cicli, associata alla terapia della luce e al trattamento farmacologico stabilizzante con i Sali di litio. Si ottiene così una risposta antidepressiva stabile nel 60 % dei pazienti affetti da disturbo bipolare⁵. Recenti studi dimostrano l'efficacia antidepressiva sia in pazienti con storia di farmaco-resistenza sia in pazienti con ideazione suicidaria in corso di episodio depressivo, riducendo rapidamente la sintomatologia^{6,7}. La risposta al trattamento mediante deprivazione di sonno mostra incremento dell'attività metabolica nella corteccia cingolata anteriore e ventrale, riduzione della perfusione nel cingolo e nell'amigdala rispetto ai controlli e ai pazienti che non rispondono al trattamento⁸. Osservazioni naturalistiche, quali la ridotta durata dell'ospedalizzazione in pazienti affetti da disturbo bipolare in corso di episodio depressivo ricoverati in stanze esposte ad est rispetto a coloro ricoverati nelle stanze a ovest⁹, hanno posto l'attenzione sull'azione antidepressiva della luce già nota alla psichiatria classica. Le applicazioni terapeutiche della terapia della luce sono state confermate per il disturbo affettivo sia stagionale sia non stagionale, agendo come resincronizzatore dei ritmi circadiani e sulla regolazione dei livelli di melatonina¹⁰. Quando combinata con i trattamenti farmacologici la terapia della luce mostra un'efficacia antidepressiva rispetto al placebo pari ad una riduzione del 30% della sintomatologia depressiva¹¹. L'efficacia antidepressiva della terapia della luce è stata dimostrata anche in un campione di 27 donne in stato di gravidanza in corso di episodio depressivo, senza riportare effetti collaterali sia per la madre sia per il nascituro¹². Studi preliminari¹³, al contrario, mostrano come la restrizione della quantità di luce abbia proprietà antimaniacali. Negli ultimi anni i ricercatori si sono interrogati riguardo le possibili cause che determinano l'insorgenza delle malattie psichiatriche in pazienti di giovane età. Recenti studi condotti su giovani controlli sani dimostrano una stretta associazione tra l'uso di dispositivi elettronici quali pc e tablet che emettono spettri di luce capaci di produrre alterazioni del ritmo sonno-veglia causanti insonnia¹⁴. Tale alterazione del ritmo potrebbe avere un ruolo nel slatentizzare un disturbo dell'umore. E' ormai assodato che le terapie cronobiologiche sono un potente strumento clinico per il trattamento del disturbo bipolare nella pratica clinica di ogni giorno.

Bibliografia

1. Van Zursen D, Von Barthelmes H, Dirlich G. Circadian rhythms in endogenous depression. *Psychiat Res* 1985;16:51-63.
2. Gillin JC. Sleep studies in affective illness: diagnostic, therapeutic and pathophysiologic implication. *Psychiatr Ann* 1983; 13:367-384.
3. Schulte W. Zum Problem der provokation und kupierung von Melancholischen Phasen. *Schweizer Arch Neurol Neurochem Psychiatr* 1971;109:427-35.
4. Benedetti F., Barbini B., Colombo C. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Medicine Reviews* 2007;11:509-522.

5. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res.* 2000 Jul 24;95(1):43-53
6. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, Pontiggia A, Smeraldi E. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry.* 2005 Dec;66(12):1535-40
7. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2014 Feb;75(2):133-40
8. Benedetti F, Bernasconi A, Blasi V, Cadioli M, Colombo C, Falini A, et al. Neural and genetic correlates of antidepressant response to sleep deprivation: a functional magnetic resonance imaging study of moral valence decision in bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:179–87.
9. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2001 Feb;62(3):221-3
10. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr.* 2005;10:647-663
11. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jun;64(6):648-53.
12. Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz RD, Alder J, Bitzer J, Hösl I, Jazbec S, Benedetti F, Terman M, Wisner KL, Riecher-Rössler A A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry.* 2011 Jul;72(7):986-93.
13. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D, Bernasconi A, Cigala-Fulgosi M, Florita M, Smeraldi E. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2005 Feb;7(1):98-101.
14. Fossum IN, Nordnes LT, Storemark SS, Bjorvatn B, Pallesen S. The Association Between Use of Electronic Media in Bed Before Going to Sleep and Insomnia Symptoms, Daytime Sleepiness, Morningness, and Chronotype. *Behav Sleep Med.* 2013 Oct 24.

Gravidanza e disturbo bipolare**Giuseppe Maina*, Gianluca Rosso^****Direttore SCU Psichiatria - AOU S Luigi Gonzaga – Università degli Studi di Torino**^Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi di Torino*

Il disturbo bipolare colpisce più del 2% della popolazione. Il disturbo bipolare I ha prevalenza simile negli uomini e nelle donne, mentre il disturbo bipolare II è più frequente nelle donne. Molto spesso il disturbo bipolare si manifesta durante l'età fertile e sia la gravidanza che soprattutto il postpartum sono considerati periodi ad elevato rischio di ricorrenza. Infatti, le più recenti linee guida sull'argomento raccomandano da un lato uno *screening* per il disturbo bipolare nelle donne in stato di gravidanza, dall'altro la programmazione della gravidanza nelle pazienti affette da disturbo bipolare. Episodi di alterazione dell'umore nelle settimane successive al parto sono riportati in più del 50% delle pazienti con disturbo bipolare e, da uno studio retrospettivo condotto su un campione di donne italiane con disturbo bipolare e che non avevano assunto terapie con stabilizzatori dell'umore durante la gravidanza, è emerso che il tasso di ricorrenza nel postpartum è del 75%. Pertanto, in pazienti con disturbo bipolare gravide o che intendano pianificare una gravidanza, per una corretta gestione clinica, occorre considerare tre aspetti: l'interruzione della terapia di stabilizzazione dell'umore è ad alto rischio di recidiva sia durante la gravidanza che soprattutto nel postpartum; il trattamento psicofarmacologico durante la gravidanza e il postpartum riduce in modo significativo, ma non annulla, il rischio di recidiva; alcuni farmaci indicati nel trattamento del disturbo bipolare espongono ad un aumento del rischio di anomalie nello sviluppo fetale. Tali argomenti saranno approfonditi e verranno discusse le relative implicazioni cliniche e terapeutiche.

Diagnosi precoce e personalizzazione del trattamento**L. Bossini***Siena*

Numerose sono le evidenze scientifiche che sottolineano come la terapia del paziente bipolare debba comprendere diversi approcci: farmacologico, psicoterapico e di gestione degli stili di vita. È ormai ritenuto fondamentale poter personalizzare la terapia. Verranno illustrati i più recenti dati della ricerca sui diversi livelli di efficacia dei vari stabilizzanti nelle varie fasi del DB. È inoltre fondamentale anche una personalizzazione in termini di scelta della psicoterapia più adatta al singolo paziente e la possibilità di lavorare in équipe con internisti e nutrizionisti per ridurre al minimo le complicanze organiche del DB e delle terapie

Terapia fasica o terapia continuativa?**U. Albert***Torino*

Il trattamento del Disturbo Bipolare prevede l'impostazione di terapie farmacologiche per l'episodio acuto (ipomaniacale, maniacale o depressivo maggiore) e per la prevenzione delle ricorrenze. Mentre i dati di efficacia delle terapie degli episodi acuti sono numerosi, minori sono le evidenze derivanti da studi clinici randomizzati e controllati circa la prevenzione delle ricorrenze. Ne discende che le indicazioni delle linee guida internazionali sono diverse tra loro circa l'opportunità di impostare una terapia profilattica (o meglio su quando iniziare la terapia profilattica) e circa la durata di tale trattamento: alcune (per esempio quelle della APA) suggeriscono di impostare un trattamento dopo un solo episodio maniacale, mentre altre considerano il numero dei precedenti episodi, la familiarità per disturbo bipolare e la gravità dell'episodio, suggerendo una terapia di mantenimento per pazienti con più episodi, familiarità positiva e grave impairment durante l'episodio. Circa la durata, alcune suggeriscono due anni, altre non danno indicazioni precise, alcune infine indicano una terapia a vita. Queste discrepanze riflettono le difficoltà di effettuare studi in doppio cieco e verso placebo (o verso comparatore attivo) di lunga durata, e riflettono alcuni bias insiti negli studi attualmente disponibili; ad esempio, per la maggior parte dei farmaci studiati (per esempio per tutti gli antipsicotici atipici di cui è stata studiata l'azione di prevenzione delle ricorrenze) è stato impiegato un disegno con campioni "arricchiti" (*enrichment design*) e questo rende i risultati di tali studi applicabili solo a pazienti che abbiano risposto in acuto a quel farmaco o a quella combinazione di trattamenti. Altre evidenze di efficacia derivano dai cosiddetti "*mirror studies*", che dimostrano per alcuni stabilizzatori (ad esempio per il litio) una riduzione nel numero di episodi per unità di tempo tra il periodo *off* farmaco (per esempio *off* litio) ed il periodo *on* farmaco (*on* litio). Nonostante i limiti degli studi sopra menzionati, vi sono consistenti evidenze per alcuni farmaci della loro capacità di ridurre il numero e la gravità delle ricorrenze, evidenze che supportano l'opportunità di trattare a lungo termine se non a vita i pazienti con il disturbo bipolare. Tali dati devono essere bilanciati dalla considerazione delle eventuali controindicazioni e degli effetti collaterali anche a lungo termine indotti dai trattamenti disponibili: effetti endocrinologici (alterazioni tiroidee e paratiroidee) e renali per il litio, ad esempio, o alterazioni metaboliche per alcuni antipsicotici di seconda generazione. Tali considerazioni, a nostro giudizio, più che suggerire una terapia fasica del disturbo bipolare, implicano un'attenta selezione del migliore trattamento per il singolo paziente.

S7 Psicofarmaci in gravidanza e allattamento: istruzioni per l'uso**Psicofarmaci, psicosi e disturbo bipolare in gravidanza****Guido Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

La presenza di un quadro psicopatologico nella donna in gravidanza costituisce una delle più complesse situazioni cliniche a cui lo psichiatra è chiamato a rispondere. La gestione clinica è complessa in quanto comporta rischi sia per la gravida sia per il feto. Infatti se da un lato la presenza di un disturbo psichico non trattato determina conseguenze di ampia portata per entrambi, la gravidanza incide in modo significativo sui livelli plasmatici del farmaco e l'imaturità fisiologica del feto può esporre quest'ultimo a danni derivanti dai trattamenti farmacologici. I rischi includono teratogenicità, complicanze ostetriche, sindromi perinatali, e problemi comportamentali a lungo termine. La sfida per il clinico consiste nel trattare il disturbo psichico in modo efficace, riducendo al minimo l'esposizione del feto ai farmaci potenzialmente dannosi. Nonostante le prove, derivanti per lo più da *case report e case series*, che alcuni psicofarmaci possono essere sicuri durante la gravidanza, le conoscenze relative ai rischi di esposizione prenatale e perinatale ai farmaci è lungi dall'essere completa. La scarsità di robusti elementi di prova presenti in letteratura su cui basare i principi di assistenza psichiatrica rappresenta uno dei principali ostacoli alla realizzazione di adeguati protocolli di trattamento. Alla luce di tali considerazioni appare evidente come nel trattamento di un disturbo psichico in una donna in gravidanza vi debba essere una attenta valutazione preliminare della gravità del quadro psicopatologico oltre che un costante monitoraggio del trattamento finalizzato ad una analisi del rapporto rischi/benefici.

Patterns di utilizzazione degli psicofarmaci in gravidanza: focus sugli antidepressivi**G. Santone***Clinica Psichiatrica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche*

Sebbene nessun farmaco veda fra le sue indicazioni la terapia degli episodi depressivi in gravidanza, l'impatto di questa patologia, con una prevalenza valutabile in più del 10%, si associa ad un rilevante utilizzo proprio di antidepressivi (AD). I tassi di prescrizione di AD in gravidanza sono andati costantemente aumentando negli ultimi 10 anni, pur con differenze anche significative fra varie aree geografiche.

La capacità del medico (in particolare medico di medicina generale e ginecologo) di riconoscere la presenza di significativa sintomatologia depressiva incide sulla scelta delle strategie terapeutiche (incluso il ricorso a AD), e l'affinamento delle capacità diagnostiche passa attraverso adeguata formazione per la diagnosi differenziale fra modificazioni normalmente presenti in corso di gravidanza (insonnia, faticabilità, ecc.) e sintomi di abbassamento del tono dell'umore; il ricorso a strumenti standardizzati di valutazione può rivelarsi particolarmente utile. Si assiste fra l'altro ad un bias di pubblicazione, per cui risultati negativi relativamente al rischio teratogenico degli AD ricevono maggiori citazioni rispetto a studi che non evidenzino un incremento nel rischio. Si verifica quindi la tendenza a sospendere la terapia con AD nelle prime fasi della gravidanza, mentre in alcuni casi si verificherebbe lo switch fra AD; tali strategie terapeutiche appaiono non sempre dettate da valide considerazioni sulla efficacia e sulla sicurezza dei vari AD. Gli studi farmacoepidemiologici hanno permesso di individuare elementi predittivi il ricorso, così come il mantenimento o la sospensione, di terapia con AD in gravidanza, e tali elementi possono rivelarsi utili per predisporre interventi efficaci per popolazioni a rischio, anche tenendo conto del fatto che donne depresse in corso di gravidanza presentano un significativo rischio di non ricorrere in maniera adeguata ai servizi sanitari.

Bibliografia

Jimenez-Solem et al: Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. PLoS One 2013, 8(4), e63064.

Palmsten K, Hernandez-Diaz S: Can nonrandomized studies on the safety of antidepressants during pregnancy convincingly beat confounding, chance, and prior beliefs? Epidemiology 2012, 23(5), 686-688

Psicofarmaci e allattamento al seno: rischi/benefici**M. Balestrieri***Udine*

Numerosi sono i vantaggi che madre e neonato traggono dall'allattamento al seno, sia per le caratteristiche nutrizionali del latte materno, che da solo contiene tutti i nutrienti necessari allo sviluppo del bambino e garantisce un'adeguata protezione immunologica, sia per gli indubbi vantaggi che l'allattamento comporta alla madre in termini di rapida perdita di peso, riduzione del rischio di carcinoma mammario e ovarico, e di fratture da osteoporosi in menopausa; nondimeno, da un punto di vista psicologico, l'allattamento contribuisce significativamente all'instaurarsi di un'adeguata relazione d'attaccamento tra madre e figlio. Il ricorso ad un trattamento farmacologico nei casi di grave depressione post partum deve considerare il fatto che gli psicofarmaci sono potenzialmente escreti con il latte materno e possono quindi essere presenti nella circolazione plasmatica del lattante. Va quindi attuata un'attenta valutazione dei rischi legati all'esposizione ai vari composti, che si basi sulla quantità di farmaco escreta nel latte materno e su quella ingerita dal lattante. Questi elementi sono però difficili da stabilire, in quanto sono influenzati da diverse variabili (dose assorbita, volume di distribuzione materno, pH plasmatico e del latte), come pure dall'im maturità del sistema di metabolizzazione del neonato e l'aumentata permeabilità di organi e tessuti che comporta un rischio di accumulo del farmaco. I dati della letteratura riguardanti i rischi potenziali dell'allattamento al seno in corso di terapia con psicofarmaci sono ancora oggi relativamente carenti e frammentari, come pure rimane ampiamente inesplorata la questione delle possibili conseguenze a lungo termine sullo sviluppo psicomotorio e cognitivo dei lattanti esposti. Le indicazioni più affidabili a questo riguardo derivano da studi che valutano sia le concentrazioni di farmaco presenti nel latte materno e/o nel plasma del neonato, sia gli effetti indesiderati riportati nei lattanti esposti ai diversi composti.

S8 ADHD in età evolutiva: le nuove terapie farmacologiche

Il metilfenidato a rilascio prolungato

Sara Carucci

Centro Terapie Farmacologiche in Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza.

Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Dipartimento di Scienze Biomediche,

Università degli studi di Cagliari.

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) è una delle patologie più frequenti in età evolutiva, caratterizzato da una significativa compromissione globale, familiare e sociale. Gli interventi per l'ADHD includono trattamenti psicoeducativi, comportamentali, sociali e farmacologici e il Metilfenidato rappresenta il farmaco più utilizzato in Europa quale trattamento di prima scelta all'interno di programmi di trattamento multimodali nei bambini dai 6 anni di età. Numerosi studi controllati su bambini e adolescenti, hanno dimostrato che tale farmaco è generalmente sicuro e ben tollerato e determina in maniera rapida, consistente e duratura un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi dirompenti, con conseguente miglioramento dell'autostima del bambino e della qualità dei rapporti sociali. Negli Stati Uniti, in Europa e recentemente anche in Italia sono disponibili, oltre alla classica formulazione di Metilfenidato a rilascio immediato, preparazioni di Metilfenidato a rilascio prolungato che permettono un'unica somministrazione orale con una durata d'azione variabile, a seconda della preparazione, dalle 6 fino alle 12-14 ore. Studi clinici controllati hanno dimostrato che l'efficacia clinica delle diverse formulazioni a rilascio modificato è corrispondente a quella di due o tre somministrazioni giornaliere di Metilfenidato a rilascio immediato. Le diverse preparazioni (Ritalin LA, Equasym XL, Concerta XL, Medikinet Retard) contengono tutte un mix di metilfenidato a rilascio immediato e di metilfenidato a rilascio modificato e si differenziano tra di loro essenzialmente nella fisica del sistema di rilascio prolungato e nella proporzione di rilascio della parte immediata. Tali differenze permettono di modulare la farmacocinetica del farmaco, fornendo al clinico l'opportunità di selezionare la preparazione in base alle esigenze e alle preferenze del singolo paziente, consentendo una maggiore flessibilità e personalizzazione della terapia farmacologica. Tali modificazioni della farmacocinetica permettono inoltre di diminuire il numero di somministrazione giornaliere (la mono-somministrazione, in particolare negli adolescenti, riduce l'eventuale "stigma" scolastico) e di limitare l'effetto *rebound* dopo la somministrazione dell'ultima dose, favorendo una maggiore *compliance* al trattamento. Le specifiche formulazioni farmaceutiche rendono inoltre marcatamente difficoltosa la polverizzazione della sostanza, limitandone l'uso incongruo. Nel corso della presentazione verranno esposte le caratteristiche farmacocinetiche delle varie formulazioni disponibili in Europa e negli Stati Uniti e confrontate tra loro attraverso una serie di indici di efficacia quali *effect size* e *numbers needed to treat* ricavati principalmente da studi randomizzati, controllati in doppio cieco.

Guanfacina e atomoxetina: i farmaci noradrenergici**G. Masi***Pisa*

Farmaci in grado di potenziare la trasmissione noradrenergica sono efficaci nella terapia dell'ADHD, poiché il sistema noradrenergico modula la funzione di numerose aree cerebrali (corteccia prefrontale, parietale e del cingolo, ippocampo, talamo, caudato e putamen) coinvolte nei meccanismi di vigilanza, allerta ed attenzione. Tra i farmaci noradrenergici soltanto la atomoxetina ha attualmente l'indicazione in Italia per il trattamento dell'ADHD, sulla base di una serie di studi pediatrici controllati o in aperto. L'atomoxetina aumenta il *release* corticale sia di noradrenalina che di dopamina, e tale effetto è specifico per la corteccia prefrontale e assente in aree sottocorticali quale il nucleo accumbens. L'assenza di effetti sulla dopamina nel nucleo accumbens spiega l'assenza di fenomeni d'abuso. A differenza degli psicostimolanti, la cui efficacia è evidenziabile già dalla prima dose, sono necessarie 6-8 settimane perché si possano vedere gli effetti dell'atomoxetina. L'atomoxetina può rappresentare la prima scelta in caso di tic (che possono essere slatentizzati o aggravati dal metilfenidato), rischio di uso incongruo (la atomoxetina non ha alcun potenziale d'abuso), eventi avversi durante trattamento con stimolanti, o indisponibilità dei genitori all'uso di metilfenidato. I farmaci alfa-2 adrenergici in uso nella psichiatria infantile sono la clonidina (prevalentemente usato come anti-ipertensivo) e la guanfacina, quest'ultima non ancora in commercio in Italia, ma con indicazione per ADHD negli Stati Uniti. Una disfunzione degli adrenorecettori presinaptici alfa2 potrebbe avere un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ADHD e di altri disturbi caratterizzati da manifestazioni impulsive, attraverso un meccanismo di feedback negativo che limita il release di noradrenalina nello spazio sinaptico. Saranno discusse le evidenze attualmente disponibili sulla efficacia e tollerabilità della guanfacina nel trattamento dell'ADHD.

Come si organizza l'assistenza per bambini ed adolescenti con ADHD?**A.Gagliano***Messina*

Un piano di intervento per bambini e ragazzi con ADHD deve necessariamente essere individualizzato e prevedere terapie psicosociali ed eventualmente mediche. Ci sono diversi fattori che il clinico deve prendere in considerazione quando mette a punto il programma di intervento. Relativamente alla scelta del farmaco, ad esempio, dovrà tenere conto del livello di disfunzionalità del bambino/ragazzo, della sua età, degli eventuali disturbi associati, della risposta a precedenti interventi, di come si distribuiscono le attività del bambino/ragazzo durante la giornata e anche dell'atteggiamento culturale dei genitori rispetto ai farmaci. Una scelta accurata del farmaco insieme ad una informazione corretta e completa alla famiglia sugli obiettivi del trattamento e sui possibili effetti indesiderati, aumenta la compliance al trattamento farmacologico. Anche i trattamenti educativi vanno commisurati ai bisogni del bambino/ragazzo ed alle caratteristiche dell'ambiente familiare e sociale di appartenenza. Un training sulle abilità sociali, frequentemente carenti in questi bambini, è attualmente considerato utile a ridurre la disfunzionalità che i bambini e i ragazzi con ADHD presentano nei diversi contesti di vita. Un intervento integrato deve al tempo stesso tenere conto delle difficoltà che quasi tutti i ragazzini con ADHD incontrano nella gestione delle attività accademiche e dell'eventuale presenza di un Disturbo Specifico dell'Apprendimento associato, prevedendo tutele e supporti nelle attività scolastiche. In generale, è vantaggioso organizzare un sistema di monitoraggio continuo, prevedendo periodiche visite di follow-up, per valutare l'efficacia dei trattamenti ed eventualmente apportare le opportune modifiche al progetto di intervento. Utile a tal proposito è disporre di strumenti di rilevazione quantitativa dei sintomi e del livello di funzionamento del bambino/adolescente (scale e check list) che, insieme all'osservazione ed al colloquio, consentano di valutare l'efficacia dei trattamenti proposti.

S9 Il recettore GABA_B: un nuovo target per il trattamento farmacologico delle dipendenze**Il baclofen nel trattamento della dipendenza da morfina e amfetamina: studi preclinici nel ratto****M.Gaiardi***Bologna*

Lo studio della farmacodipendenza nell'animale da laboratorio utilizza l'intero armamentario tecnico che è stato sviluppato per indagare le proprietà rinforzanti, incentivanti e discriminative degli stimoli. La *drug discrimination*, in particolare, si è dimostrata un utile modello preclinico per valutare gli effetti soggettivi dei farmaci psicoattivi. Inoltre la "sensibilizzazione locomotoria" (il processo per cui gli effetti eccitomotori dei farmaci di abuso aumentano progressivamente e permanentemente in corso di somministrazione cronica) è stata validata come modello dei neuroadattamenti responsabili del *drug craving*. Esperimenti condotti utilizzando la *drug discrimination* hanno mostrato che il baclofen, un agonista GABA_B, quando co-somministrato in ratti allenati a discriminare amfetamina o morfina da soluzione fisiologica, riduce significativamente gli effetti soggettivi di entrambi i farmaci. Un analogo risultato si è ottenuto sospendendo le prove sperimentali per 10 giorni, durante i quali gli animali venivano trattati cronicamente con baclofen. Altri studi hanno poi evidenziato che (1) la co-somministrazione di baclofen riduce la acquisizione e la espressione della "sensibilizzazione locomotoria" indotta da un trattamento cronico con amfetamina o con morfina e (2) il trattamento cronico con baclofen riduce gli effetti eccitomotori di amfetamina e morfina in animali precedentemente sensibilizzati, ma non previene l'instaurarsi della "sensibilizzazione locomotoria" in animali *drug naive*. Complessivamente i dati suggeriscono che agonisti (o modulatori allosterici positivi) del recettore GABA_B possono avere un utile effetto *anti-addiction* nella dipendenza da amfetamina e da morfina.

**Identificazione e caratterizzazione di un nuovo modulatore allosterico positivo del recettore GABA_B:
effetto sul consumo di cibo nel ratto**

E. Perdonà

The Aptuit Center for Drug Discovery & Development, Verona

Studi preclinici hanno dimostrato l'effetto del baclofen, agonista del recettore GABAB, sul consumo di cibo. Tuttavia, l'utilizzo del baclofen in clinica è limitato a causa degli effetti sedativi e sull'attività locomotoria. Di conseguenza, l'identificazione di modulatori allosterici positivi del recettore GABAB può essere considerato un nuovo approccio terapeutico per ovviare a tali effetti collaterali. 2-{1-[2-(4-chlorophenyl)-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-2-piperidinyl}ethanol (CMPPE) rappresenta l'esempio di un nuovo modulatore allosterico positivo del recettore GABAB.

In vitro, è infatti in grado di potenziare il legame [³⁵S]GTPγS indotto dal GABA in membrane di cellule ricombinanti con una pEC₅₀ di 6.10±0.03 ed un effetto massimale di 165±4.7%. Allo stesso modo, in membrane di corteccia di ratto, CMPPE potenzia il legame [³⁵S]GTPγS indotto dal GABA con una pEC₅₀ di 5.59±0.26 ed un effetto massimale di 172±9.2%. Lo stesso effetto modulatorio positivo è stato osservato in neuroni ippocampali attraverso misure dell'attività di canali ionici.

In vivo, CMPPE (30-100 mg/kg) come pure GS39783 (100mg/kg), noto GABAB modulatore positivo, ha mostrato un effetto sul consumo di cibo in ratto diminuendone significativamente l'apporto senza alterarne l'attività locomotoria. Al contrario, baclofen (2.5 mg/kg) è in grado di indurre una diminuzione dell'uptake di cibo alterandone però l'attività locomotoria.

Tali risultati confermano il coinvolgimento del recettore GABAB nel consumo di cibo in ratto e nello stesso tempo incoraggiano l'utilizzo di modulatori allosterici positivi in clinica senza incorrere negli effetti collaterali tipici degli agonisti.

Effetti anti-alcol dei modulatori allosterici positivi del recettore GABA_B**Paola Maccioni, Gian Luigi Gessa e Giancarlo Colombo***Istituto CNR di Neuroscienze, Sede di Cagliari, SS 554, km. 4,500, 09042 Monserrato (CA)*

I modulatori allosterici positivi del recettore GABA_B (MAP GABA_B) costituiscono una nuova classe di farmaci coi quali è possibile modulare la neurotrasmissione GABA_Bergica. I MAP GABA_B sono privi di attività "agonista" intrinseca ma attivano la neurotrasmissione GABA_Bergica favorendo il legame tra il GABA endogeno ed il suo sito. Questo meccanismo d'azione "fisiologico" (ovvero il potenziamento della neurotrasmissione GABA_Bergica solo *dove* e *quando* il GABA endogeno è presente) determina un indice terapeutico maggiore rispetto agli agonisti del recettore GABA_B (quale, ad esempio, il baclofen): gli effetti avversi o "indesiderati" dei MAP GABA_B si manifestano infatti a dosi largamente superiori rispetto agli effetti farmacologici "desiderati". Tutti i MAP GABA_B studiati sino ad oggi (CGP7930, GS39783, BHF177, *rac*-BHFF, ADX71441 e COR659) possiedono un interessante profilo "anti-alcol". I dati sperimentali raccolti dimostrano infatti come la loro somministrazione acuta o ripetuta, a dosi chiaramente non sedative, abbia ridotto il consumo di alcol e l'auto-somministrazione operante in ratti e topi esposti a validate procedure sperimentali che riproducono alcuni aspetti dell'alcolismo umano quali, ad esempio, il consumo eccessivo di alcol, il *binge drinking* ed il *craving* per l'alcol. Il recente avvio delle sperimentazioni cliniche coi primi MAP GABA_B permetterà di valutare la trasferibilità alla clinica dei risultati preclinici sui loro effetti "anti-alcol".

Il baclofen nel trattamento della dipendenza da alcol

G. Addolorato

Unità Operativa di Alcolologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Specialistiche, Università Cattolica di Roma

Recenti studi, sia preclinici che clinici, hanno evidenziato l'utilità del baclofen, farmaco agonista dei recettori GABA_B, nel trattamento dell'alcoldipendenza. In particolare, il baclofen si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi della sindrome d'astinenza alcolica, con efficacia comparabile a quella del "gold-standard" diazepam. Inoltre, in associazione alla terapia di supporto psicologico, il baclofen si è dimostrato efficace rispetto al placebo nella prevenzione della ricaduta. Tale risultato appare essere correlato all'efficacia del farmaco nel ridurre il craving da alcol. Tale farmaco è risultato maneggevole e privo di significativi effetti collaterali. A tale proposito, un recente studio ha confermato l'efficacia e la maneggevolezza di tale farmaco anche in pazienti alcol dipendenti severi, affetti da cirrosi epatica. Per tale motivo il Baclofen è stato recentemente introdotto nelle linee guida dell'EASL (European Association for the Study of the Liver) come farmaco utilizzabile nei pazienti con epatopatia avanzata. Tuttavia uno studio effettuato in USA non ha evidenziato differenze significative fra baclofen e placebo nel ridurre il craving da alcol e nella prevenzione della ricaduta; è da sottolineare che nei pazienti arruolati in tale studio vi è stata una elevata risposta al placebo. Possibili differenze nella severità dei pazienti arruolati potrebbero spiegare i diversi risultati ottenuti in tali studi.

S10 L'approccio translazionale nella diagnosi e terapia dei disturbi psichiatrici maggiori: impatto attuale ed a breve termine nella pratica clinica**La genetica molecolare come strumento di miglioramento degli standard di cura della schizofrenia e dei disturbi dell'umore****M. Gennarelli**

Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Sezione di Biologia e Genetica, Università degli Studi di Brescia Laboratorio di Genetica, I.R.C.C.S. "San Giovanni di Dio" - Fatebenefratelli, Brescia

La schizofrenia e i disturbi dell'umore sono patologie psichiatriche complesse con eziologia multifattoriale che comprende fattori genetici, fattori ambientali e la loro interazione. Gli studi d'associazione su geni candidati, gli studi GWAS e genomici condotti finora hanno permesso l'identificazione di numerosi alleli di suscettibilità, ma che spiegano solo una piccola parte delle componenti genetiche di questi disturbi. Lo studio della variabilità genetica associata alla dissezione fenotipica attraverso lo studio degli endofenotipi compresa la risposta farmacologica rappresenta la strategia più promettente per l'identificazione di biomarker genetici utili nella pratica clinica. Studi recenti hanno dimostrato la validità di questo approccio attraverso l'identificazione di varianti geniche comuni e rare correlate a specifici quadri sintomatologici. In particolare variazioni geniche del sistema glutamatergico sono state associate agli endofenotipi cognitivi nella schizofrenia ed alla sintomatologia positiva nella risposta agli antipsicotici. In relazione alla depressione resistente è emerso il ruolo di alcune variazioni alleliche in geni del sistema neurotrofico.

Le tecniche di visualizzazione cerebrale come strumento di miglioramento degli standard di cura della schizofrenia e dei disturbi dell'umore

P. Brambilla

Udine

Le psicosi maggiori, come la schizofrenia, ed i disturbi dell'umore, come il disturbo bipolare e la depressione maggiore, sono malattie psichiatriche devastanti. Qui presenteremo studi di risonanza magnetica (RM) e PET che esplorano la neuroplasticità ed il metabolismo cerebrale in un dataset unico di pazienti con queste malattie. Inoltre, la classificazione delle psicosi studiate mediante tecniche di 'machine learning' sarà anche mostrata in questa popolazione sulla base dei dati di RM.

Modelli animali ed individualizzazione delle terapie: tra miraggio e realtà**A. Concas***Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari, Cagliari*

Lo sviluppo di modelli animali di disturbi psichiatrici complessi ed eterogenei, come la schizofrenia e i disturbi dell'umore, costituisce un importante strumento preclinico per ampliare la comprensione delle basi neurobiologiche dei diversi disturbi e per lo sviluppo di nuovi farmaci con una migliore efficacia terapeutica. I modelli animali, rispetto agli esseri umani, offrono la possibilità di analizzare in modo più invasivo modificazioni strutturali e molecolari che sottendono la causa della patologia nonché di sperimentare nuove strategie terapeutiche non possibili nei pazienti. Tuttavia, la possibilità di creare modelli animali che rappresentino interamente la patologia umana è piuttosto scarsa. Uno dei problemi più rilevanti, infatti, è come valutare alcuni dei sintomi principali di disturbi psichiatrici (pensieri ricorrenti di suicidio, allucinazioni, delusione, tristezza e senso di colpa, etc.) che sono esclusivamente umani, mentre la corrispondenza con altri correlati comportamentali (comportamento sociale alterato, motivazione, working memory, emozioni, funzioni esecutive) può essere solo approssimativa. Saranno illustrati i modelli animali di depressione e di schizofrenia più utilizzati nella ricerca preclinica e generati mediante manipolazione genetica, ambientale e farmacologica.

S11 Differenze cliniche nei sottotipi di disturbo bipolare: variabili socio-demografiche e aspetti clinici in grado di orientare la diagnosi e il trattamento

Patterns neurobiologici nella depressione unipolare e bipolare

A. de Bartolomeis

Unità di Psichiatria Molecolare e Traslazionale e Unità di Farmacoresistenza in Psichiatria.

Scuola di Medicina Università Federico II di Napoli

Nonostante le evidenze di differenziazione clinica delle forme unipolari e bipolari della depressione maggiore, la caratterizzazione neurobiologica delle stesse rimane per molti versi elusiva, riflettendo di fatto la difficoltà di una sintesi complessiva delle informazioni di tipo neuroanatomofunzionale neurochimico, e di *signaling* neurotrasmettitoriale. Tra i multipli meccanismi neurobiologici potenzialmente implicati nella neurobiologia delle due forme del disturbo depressivo, l'interazione dopamino-glutammatergica indica alcuni possibili aspetti differenziali potenzialmente rilevanti per la fisiopatologia e il trattamento. Il ruolo della disfunzione dopaminergica, a lungo ritenuto critico nelle psicosi e segnatamente nella schizofrenia, ha recentemente assunto nuovo significato nella fisiopatologia del disturbo bipolare in particolare per possibili implicazioni dei meccanismi di controllo presinaptico correlato al trasportatore di membrana della dopamina e varianti funzionali dello stesso. L'interazione dopamino-glutammatergica a multipli livelli, recettoriale, di proteine della densità postsinaptica e di modulazione trascrizionale rappresenta un altro potenziale livello di differenziazione tra forme diverse di disturbo depressivo. In particolare le proteine della densità postsinaptica con funzioni di *scaffolding* e di effettori (PSD -95, Homer1) hanno recentemente attratto interesse come target differenziale di trattamenti con antidepressivi e stabilizzatori dell'umore. Infine l'emergente ruolo dei mediatori dell'infiammazione, in particolare citochine e rispettivi recettori e il ruolo di tali mediatori nella modulazione di dopamina e glutammato, rappresenta un ulteriore livello di possibile differenziazione tra forme di disturbo depressivo e di rilevante modalità di controllo dell'interazione dopamino – glutammatergica nei disturbi dell'umore.

Prevalenza, genere e altre variabili socio-demografiche nei sottotipi del Disturbo Bipolare**Mauro Mauri, Claudio Cargioli, Laura Pensabene, Claudia Foghi***U.O. Psichiatria 2 Universitaria Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

Il Disturbo Bipolare (DB) è una patologia psichiatrica piuttosto frequente, la cui prognosi è spesso aggravata da alti tassi di comorbidità con altri disturbi psichiatrici, da abuso di alcool e/o droghe e da condotte suicidarie. Una storia familiare positiva per DB rappresenta uno dei principali fattori di rischio, aumentando fino a dieci volte la possibilità di avere un DB nei parenti di primo grado. Anche l'esser separati, divorziati o vedovi sono condizioni che comportano un maggior rischio, ma tale associazione non è ancora del tutto chiara. L'esordio del DB sembra avvenire più frequentemente nella prima età adulta e la prevalenza lifetime nella popolazione generale si aggira attorno al 4%. Il decorso è in genere cronico, presentando un andamento ciclico con progressiva riduzione dei periodi recupero sintomatologico. I principali quadri sono rappresentati dal Disturbo Bipolare tipo I, dal Disturbo Bipolare tipo II e dal Disturbo Ciclotimico. Rispetto al DB di tipo I e al Disturbo Ciclotimico, che sembrano avere un rapporto M/F di 1/1, il DB di tipo II è più frequente nelle donne secondo un rapporto M/F di 1/2. Le donne risultano anche a maggior rischio di sviluppare pattern a rapida ciclicità, stati misti ed episodi depressivi ed hanno una maggiore probabilità di sviluppare disturbi psichiatrici in comorbidità (es. disturbi della condotta alimentare, uso di alcool). In termini prognostici il DB associato a basso livello di istruzione, maggiore durata di malattia, maggiore gravità dei sintomi e rapida ciclicità è associato a una maggiore compromissione delle varie aree di funzionamento, con ripercussioni sulla qualità di vita globale.

Bibliografia essenziale:

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), American Psychiatric Association, 2013.

Cassano G. B., Psicopatologia e clinica psichiatrica, Utet, Torino, 2011.

Ketter TA, Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders. American Psychiatric Publishing, Inc., 2010.

Variabili cliniche di outcome nel disturbo bipolare di primo e secondo tipo**B. Dell'Osso***Milano*

Il disturbo bipolare di secondo tipo è stato ritenuto a lungo una forma meno severa di patologia rispetto al disturbo bipolare di primo tipo. Se, limitatamente agli episodi di tipo espansivo, tale assunto è indiscutibilmente vero – la mania rappresenta una condizione di malattia più severa rispetto alla ipomania – , non è possibile affermare lo stesso per ciò che attiene gli episodi di tipo depressivo. Diversi studi hanno, inoltre, evidenziato come muovendosi da una prospettiva di valutazione di tipo trasversale, relativa al singolo episodio, ad un approccio più longitudinale, il disturbo bipolare di secondo tipo non rappresenti affatto una forma più soft di patologia, in termini di numero di episodi lifetime, condotte suicidarie, presenza di rapida ciclicità, durata di malattia non trattata, etc. Nel corso del simposio, oltre ai principali dati di letteratura sull'argomento, verranno presentati i risultati di due recenti studi collaborativi svolti all'interno del dipartimento di salute mentale del Policlinico Universitario di Milano e all'interno della Bipolar Disorders Clinic della Stanford University americana.

S12 Approccio integrato alla transizione in menopausa**Gli universi semantici associati alla menopausa: un'analisi comparativa****Erminia Gadler***Milano*

La menopausa costituisce non una realtà naturale senza mediazioni, bensì un significante il cui campo semantico ha registrato importanti cambiamenti nel corso dell'ultimo secolo. Una ricerca condotta dal Centro Depressione Donna dell'A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano, di cui verranno illustrati i risultati, ha analizzato comparativamente i linguaggi medico, giornalistico e delle donne stesse sulla menopausa per evidenziarne attitudini e atteggiamenti. Con l'utilizzo di due software specifici (LIWC 2007 e Concordance) si sono osservate le componenti strutturali, cognitive ed emotive di circa 500 testi sulla menopausa pubblicati in Italia negli ultimi due anni (oltre 300 post di una community femminile online dedicata a salute e benessere; 150 articoli apparsi sui più diffusi quotidiani e periodici; infine i testi dei siti Internet istituzionali, gli opuscoli e gli articoli divulgativi di diciannove Centri o Ambulatori Ospedalieri italiani per la Menopausa). Il quadro teorico di riferimento utilizzato per la ricerca è duplice: la teoria di Rappresentazione Sociale di Moscovici (1961, 1992), che sottolinea come la realtà sociale sia la risultante di un processo dialogico di presa di posizione e negoziazione di significato tra soggetto, oggetto e l'altro; e la teorizzazione di James Pennebaker sulla scrittura come dimensione in grado di elicitare il mondo emotivo e cognitivo dell'individuo e di informarci (con indicatori oggettivi) sul suo stato di salute: scrittura e salute sono infatti in un rapporto di correlazione che può essere utilizzato a scopi diagnostici e prognostici (Pennebaker 1997, 2002, 2003). Dalla ricerca condotta emergono indicazioni sui fattori che influenzano l'incontro (personale o professionale) con l'evento menopausa e che possono aiutare il lavoro clinico e terapeutico, favorendo la riuscita positiva nonostante le difficoltà e la promozione della salute.

Bibliografia

- Greimas, A.J., Courtès, J. (1986), *Sémiotique. Dictionnaire raisonné de la théorie du langage II*, Hachette, Paris.
- Moscovici S., (1961), *La psychanalyse, son image et son public*, Paris: PUF.
- Moscovici S. (1992), *Le rappresentazioni sociali*, Liguori Editore
- Palmonari A., Emiliani F., (2009), *Paradigmi delle rappresentazioni sociali . Sviluppi e prospettive teoriche*, Il Mulino, Bologna.
- Pennebaker, J. W. (1997). Writing about emotional experiences as a therapeutic process. *Psychological Science*, 8, 162-166.
- Pennebaker, J. W. (2002). What our words can say about us: Towards a broader language psychology. *Psychological Science Agenda*, 15, 8-9.
- Pennebaker, J. W. (2003). The social, linguistic, and health consequences of emotional disclosure. In J. Suls and K.A. Wallston (Eds.), *Social psychological foundations of health and illness* (pp 288-313). Malden, MA: Blackwell Publishing.
- Pennebaker, J. W., Francis ME, Booth RJ. (2001). *Linguistic Inquiry and Word Count (LIWC): LIWC2001*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates.

Cambiamenti ormonali in menopausa e terapia**R. Nappi***Pavia*

La menopausa è una fase di cambiamento neuroendocrino che può comportare sintomi e/o patologie sulla base di una vulnerabilità individuale modulata da componenti bio-psico-relazionali, oltre che culturali. Con la menopausa, infatti, la produzione ovarica degli ormoni sessuali diminuisce considerevolmente, soprattutto in termini di estrogeni con insorgenza variabile di sintomatologia climaterica (vampate di calore, insonnia, alterazioni del tono dell'umore, scarsa concentrazione, disfunzioni sessuali, artralgie, ecc) e di conseguenze a lungo termine, soprattutto sul versante osseo, cardiovascolare e cerebrale. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) deve oggi essere riconsiderata alla luce degli studi osservazionali del passato, della re-analisi della casistica del WHI (il più ampio studio controllato verso placebo mai condotto) e di nuovi studi prospettici, e la prescrizione deve essere basata sulle linee guida delle principali società scientifiche del settore. E' sempre importante eseguire un accurato counselling sull'importanza dello stile di vita ed un'anamnesi completa al fine di personalizzare il dosaggio, la modalità di somministrazione e la durata della HRT che deve essere prescritta a donne sintomatiche, nel periodo della menopausa (in genere non oltre i 5 anni dalla data dell'ultima mestruazione) ed al dosaggio minimo efficace. Particolare attenzione meritano le donne in menopausa prematura (naturale, chirurgica e farmacologica). In particolare, donne con storia di depressione riproduttiva (premenstruale, postpartum) possono sviluppare una maggior vulnerabilità sul tono dell'umore ed essere candidate ad una HRT, in genere con estrogeni e progesterone naturale o con tibolone, per limitare l'intensità dei sintomi della serie ansiosa-depressiva, talora però comunque meritevoli di terapia psicofarmacologica.

Farmacoterapia in menopausa

Roberta Anniverno

Centro Psiche Donna P.O.M.Melloni, Az.Osp. Fatebenefratelli, Milano

Per la maggior parte delle donne la perimenopausa è un periodo di fisiologica transizione verso la menopausa conclamata e viene superata senza particolari difficoltà o sintomi disfunzionali. Tuttavia per alcune donne il passaggio verso la menopausa è un periodo di vulnerabilità biologica e di crisi psicologica che crea un fertile substrato per la latenziazione della depressione. Il riconoscimento di fattori di rischio caratteristici della depressione come un'anamnesi positiva per dist. psichiatriche e fattori di rischio specifici della perimenopausa (hot flashes, sudorazioni notturne, dist. sonno) che possono contribuire alla costruzione di un episodio depressivo in menopausa vanno indagati con attenzione considerando la difficoltà che può comparire nel discriminare tra sintomi depressivi e sintomi menopausali stante alcune aree sintomatologiche di sovrapposizione. Un *assessment* completo permette di raggiungere una corretta valutazione diagnostica ed il trattamento specifico ed appropriato per ogni singola paziente che attraversi questo specifico periodo di transizione verso la menopausa. Gli antidepressivi possono essere considerati una terapia di prima scelta nel trattamento della depressione moderata-grave durante la perimenopausa. Gli antidepressivi sono generalmente efficaci nelle donne in tutta la durata della vita e pochi studi valutano prospetticamente come lo status della menopausa influenzi l'efficacia della terapia antidepressiva. Tuttavia vi sono alcune prove della variabilità dell'efficacia di alcuni Ad (in particolare SSRI) quando usati per curare la depressione nel contesto di cambiamenti ormonali menopausali. Per determinare il trattamento ottimale in perimenopausa i clinici devono valutare il rischio di non trattare la depressione ed i benefici del trattamento. Non trattare la depressione durante la perimenopausa determina un'esacerbazione di disturbi cardiaci, diabete e osteoporosi. Inoltre studi randomizzati controllati hanno fornito prove a favore dell'efficacia di SSRI, SNRI, nella riduzione delle vampate di calore anche se l'effetto è inferiore rispetto a quello procurato dalla ERT.

BIBLIOGRAFIA

- Frey BN, Lord C, Soares CN Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause Int.* 2008 Sep;14(3): 123-8.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for newonset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385-390.
- Clayton A H, Ninan P. Depression or Menopause? Presentation and Management of Major Depressive Disorder in Perimenopausal and Postmenopausal Women Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(1)
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause.* 2009;16(4):728-734.

Psicoterapia in menopausa

C. Gadler

Milano

La letteratura psicoterapeutica dedicata alla menopausa è poco ampia, pur se si registra un notevole incremento di interesse nell'ultimo decennio. L'approccio cognitivo-comportamentale appare essere il fronte più fecondo, soprattutto negli ultimi anni, proponendosi come valido strumento per il contenimento e la riduzione a livello statisticamente significativo dei principali disturbi sofferti da molte donne in menopausa: da quelli vaso-motori (vampate e sudorazione notturna) all'insonnia, dal calo della libido alla deflessione del tono dell'umore. Minore numero di pubblicazioni da parte dell'orientamento psicoanalitico, che ha inizialmente focalizzato la sua attenzione soprattutto sulle reazioni depressive legate ai vissuti di perdita, coerentemente con l'impostazione freudiana che interpretava la menopausa come fase regressiva delle capacità integrative dell'io. Negli ultimi decenni sono emersi contributi, talora accompagnati dalla presentazione di casi clinici, e riflessioni sul normale momento di sviluppo rappresentato dalla menopausa, che richiede un lavoro di rielaborazione ed integrazione il cui esito dipende dalle risorse individuali della donna. Interessante anche il modello proposto dai teorici dei costrutti personali per facilitare la transizione climaterica, favorendo il processo di cambiamento creativo e aiutando a ridefinire i significati soggettivi dell'esperienza.

Bibliografia

- Ayers, B. et al. (2012) Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial' *Menopause: J of the North Am Menopause Soc*
- Bemesderfer S (1996). A revised psychoanalytic view of menopause. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 44(s).
- Foster, H. & Viney, L. L. (2006). Menopause: The start of change. In P. Caputi, H. Foster & L. L. Viney (Eds.), *Personal Construct Psychology: New Ideas* (pp. 229-239). England: John Wiley & Sons
- Green SM, Haber E, McCabe RE, Soares CN. (2013) Cognitive-behavioral group treatment for menopausal symptoms: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*.

S13 L'ADHD nell'adulto**L' ADHD nell'adulto aspetti diagnostici****Giancarlo Giupponi, Andreas Conca***Bolzano*

Il 4-12% dei bambini e adolescenti in Europa soffrirebbero di ADHD (sindrome di iperattività e deficit d'attenzione); il 50-70 % di questi ne risentirebbe almeno in modo parziale anche in età adulta. La diagnosi negli adulti viene spesso omessa per diversi motivi: per un problema culturale e per il fatto che la sindrome si trasforma, manifestando un alto tasso di comorbidità. Frequenti comorbidità sono infatti i disturbi affettivi, d'ansia, di dipendenza e i disturbi di personalità. Frequentemente la diagnosi viene posta tardivamente e solo nei casi resistenti alle terapie. Pure i centri ADHD ad alta competenza sono a rischio di trascurare la diagnosi; dimenticano infatti come spesso i bimbi affetti da adhd abbiano un genitore con sintomi simili. Una psicodiagnostica appropriata e approfondita in collaborazione tra psichiatri e psicologi per gli adulti sta alla base della terapia. La diagnostica e gli interventi si seguono il modello bio-psico-sociale.

Terapia dell' ADHD nell' adulto**A.Conca***Bolzano*

Piú dell' 80% dei bambini e adolescenti affetti da ADHD risentono dei sintomi in modo parziale anche da adulti. La diagnostica e gli interventi seguono il modello bio-psico-sociale. I percorsi informativi ed educativi, strutturati e pianificati secondo le caratteristiche dell'utenza (come per esempio la disorganizzazione, la dimenticanza, ecc...) creano la base di ogni intervento anche psicofarmacologico. La letteratura medica riporta evidenze scientifiche al massimo livello d'efficienza (A) negli adulti sia per il Metilfenidato, la Atomoxetina e il Bupropione. Dato che il disturbo dell'ADHD riflette una disregolazione dopaminergica ed in seguito noradrenergica antidepressivi come la Reboxetina, certi TCA come la Clomipramina o l' antidepressivo Aripiprazolo hanno dimostrato a livelli piú bassi di evidenza (C e D) una loro probabile efficacia. Pure a livello C si puó pensare di abbinare il Metilfenidato con la Atomoxetina o con il Bupropione. Per raggiungere la massima efficacia devono essere scelti i dosaggi appropriati delle varie molecole utilizzando il monitoraggio plasmatico. La durata della terapia farmacologica si orienta alla gravità e alla compromissione della vita quotidiana e puó essere prolungata oltre i 10 anni.

Rischio di suicidio nell' ADHD

M. Pompili

*Dipartimento Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso, Servizio per la Prevenzione del Suicidio,
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma*

Dati attendibili sulla prevalenza dell'ADHD in età adulta sono difficili da reperire, ma si pensa che persista in circa il 30% dei bambini e adolescenti che lo avevano presentato, con una prevalenza che oscilla intorno al 4%. Studi di follow-up indicano che il 30%-50% di bambini con ADHD continua ad avere sintomi del disturbo nelle età successive. I criteri diagnostici per l'ADHD nell'adulto, oltre a soddisfare i criteri del disturbo nell'infanzia, includono anche altre particolari caratteristiche, come l'iperattività motoria ed il deficit attentivo persistenti dalla fanciullezza, la labilità affettiva, l'incapacità a terminare compiti, il temperamento eccitabile ed esplosivo, così come l'impulsività e l'insofferenza allo stress, fino all'incapacità a mantenere relazioni nel tempo o nell'aver relazioni interpersonali scadenti. Possono essere presenti inoltre, scarsa tolleranza alla frustrazione, eccessi d'ira, prepotenza, incapacità a posporre la gratificazione, labilità d'umore, disforia e scarsa autostima, disturbi della memoria (come conseguenza della scarsa attenzione), scarsa abilità e ripetuti errori. A queste costellazioni sintomatologiche che di per se possono essere associate al rischio di suicidio, la letteratura sottolinea che l'ADHD risulta particolarmente foriero di rischio di suicidio quando è in comorbidità con altri disturbi psichiatrici. Alcuni studi riportano che rispetto alla presenza di una diagnosi esclusiva di ADHD, l'aver una o più patologie psichiatriche compresenti all'ADHD conferiva un rischio di suicidio dalle 4 alle 20 volte maggiore. Studi basati sulle autopsie psicologiche suggeriscono che tra i più importanti fattori predisponenti al suicidio tra gli adolescenti abbiamo la depressione, precedenti tentativi di suicidio, il comportamento antisociale, l'abuso e la dipendenza da sostanze ed alcuni tratti di personalità come l'impulsività o l'aggressività. Inoltre, la presenza di una comorbidità, soprattutto con i disturbi affettivi è associata ad una persistenza dei sintomi dell'ADHD nell'adolescenza. Molti studi hanno dimostrato che circa la metà (43%) dei bambini con ADHD presentavano sintomi persistenti in età adulta di iperattività, ed è proprio in questo gruppo è presente il maggior rischio di sviluppare concomitanti disturbi psichiatrici. È stato anche riportato come la combinazione tra disturbo della condotta, depressione ed alcool sia strettamente correlate al suicidio, soprattutto durante l'adolescenza. Anche l'abuso di sostanze è stato fortemente correlato al suicidio, essendo presente in circa l'11-35% dei casi. La relazione tra disturbo bipolare, ADHD e rischio di suicidio è oggetto di controversia nella letteratura scientifica recente, poiché alcuni tratti della sintomatologia dei due disturbi sembrano sovrapporsi e il rischio di suicidio non è ben collocabile. In ogni caso, si riconosce che l'impulsività rappresenti la componente dell'ADHD maggiormente responsabile del comportamento suicidario, sebbene anche l'iperattività sia stata proposta da altri autori. È stato ipotizzato che l'ADHD rappresenti un importante tratto biologico sottostante sia all'impulsività che all'aggressività riscontrati nei casi di suicidio. I risultati presentati da molti autori suggeriscono che l'aggressività potrebbe mediare la relazione tra l'impulsività e il comportamento suicidario. Nel corso di questa presentazione l'autore illustra i principali fattori coinvolti nel rischio di suicidio in pazienti adulti con diagnosi di ADHD e pone l'accento su alcune aree critiche della prevenzione del suicidio anche per futuri spunti di ricerca.

L' ADHD e i disturbi di personalità

A. Fossati

LUMSA, Roma e Ospedale San Raffaele, Milano

Contrariamente a quanto si riteneva precedentemente, è noto che il Disturbo da Deficit dell'Attenzione/Iperattività (ADHD) tende a persistere nell'età adulta in circa il 60% dei casi. Questa consapevolezza ha prodotto una serie di studi longitudinali, a partire dai lavori di Mannuzza e Klein. I dati degli studi longitudinali sui bambini con diagnosi di ADHD divenuti adulti e l'adozione della *developmental psychopathology* come cornice metodologica e concettuale, hanno identificato nell'ADHD non solo una condizione psicopatologica che tende a generare difficoltà anche nell'adulto, ma anche un fattore di rischio per disarmonie evolutive nello sviluppo personologico. Dati consistenti indicano un legame tra ADHD infantile e sviluppo di un Disturbo della Condotta in età adolescenziale e del Disturbo Antisociale di Personalità in età adulta in soggetti di sesso maschile. In linea coi dati degli studi retrospettivi, studi longitudinali su coorti di bambine con diagnosi di ADHD in età infantile divenute adulte stanno fornendo evidenze sul ruolo dell'ADHD come fattore evolutivo di rischio per lo sviluppo del Disturbo Borderline di Personalità in età adulta. Nella presente relazione, oltre alla disamina delle evidenze sui rapporti tra ADHD infantile e disarmonie nello sviluppo della personalità, verranno prese in esame le relazioni tra ADHD e tratti adattivi di personalità e le prospettive future degli studi di interazione tra ADHD e nicchie ambientali nel ciclo di vita.

S14 Nuove sostanze psicoattive e psicopatologia

Nuove sostanze d'abuso su internet: nuove sfide e soluzioni cliniche

P. Simonato

Hertfordshire, UK

-Background. Le NPS (Novel Psychoactive Substances) rappresentano una emergenza nel campo delle sostanze d'abuso, anche se non sono un fenomeno del tutto sconosciuto. Le NPS sono spesso proposte in modo subdolo come alternative legali alle comuni sostanze d'abuso in quanto "create" e distribuite proprio con l'intento di aggirare le legislazioni. Si tratta di composti chimicamente "analoghi" e/o "mimetici" che si articolano in una galassia di nuove sostanze, comprendenti nuove phenethylamine, triptamine, piperazine, catinoni e cannabis sintetica, derivati da piante, ma anche per esempio farmaci. *-Metodi.* Per esplorare la consapevolezza di questo fenomeno tra i professionisti della salute si è condotto un questionario tra gli operatori italiani (CSM, SerT); in aggiunta si è quindi valutato a livello europeo l'impatto di un progetto di prevenzione come il progetto ReDNet (The Recreational Drugs European Network), sviluppato dall'Università dell' Hertfordshire (UK). *Risultati.* L'emergenza delle NPS sembra essere poco familiare per i professionisti (26.7% dichiara di non sapere se i loro pazienti hanno mai fatto uso di questi composti), anche se al contempo non si tratta di un evento raro per la realtà Italiana, tanto che viene espressa preoccupazione per episodi di agitazione psicomotoria (75.7%), problemi di inquadramento clinico (75.6%), trattamento (74.5%). Gli intervistati richiedono informazioni aggiornate ed affidabili su questi composti, scegliendo per esempio progetti come il ReDNet per aggiornarsi, anche mediante servizi come lo SMAIL. *Conclusioni.* Per migliorare le conoscenze sulle NPS è necessario disporre di strumenti e risorse aggiornate, in particolare per orientarsi sui rischi medici e psichiatrici che l'uso di questi composti comporta.

Background. Le NPS (Novel Psychoactive Substances) rappresentano una emergenza nel campo delle sostanze d'abuso, anche se non sono un fenomeno del tutto sconosciuto. Le NPS sono spesso proposte in modo subdolo come alternative legali alle comuni sostanze d'abuso in quanto "create" e distribuite proprio con l'intento di aggirare le legislazioni. Si tratta di composti chimicamente "analoghi" e/o "mimetici" che si articolano in una galassia di nuove sostanze, comprendenti nuove phenethylamine, triptamine, piperazine, catinoni e cannabis sintetica, derivati da piante, ma anche per esempio farmaci. *-Metodi.* Per esplorare la consapevolezza di questo fenomeno tra i professionisti della salute si è condotto un questionario tra gli operatori italiani (CSM, SerT); in aggiunta si è quindi valutato a livello europeo l'impatto di un progetto di prevenzione come il progetto ReDNet (The Recreational Drugs European Network), sviluppato dall'Università dell' Hertfordshire (UK). *- Risultati.* L'emergenza delle NPS sembra essere poco familiare per i professionisti (26.7% dichiara di non sapere se i loro pazienti hanno mai fatto uso di questi composti), anche se al contempo non si tratta di un evento raro per la realtà Italiana, tanto che viene espressa preoccupazione per episodi di agitazione psicomotoria (75.7%), problemi di inquadramento clinico (75.6%), trattamento (74.5%). Gli intervistati richiedono informazioni aggiornate ed affidabili su questi composti, scegliendo per esempio progetti come il ReDNet per aggiornarsi, anche mediante servizi come lo SMAIL. *- Conclusioni.* Per migliorare le conoscenze sulle NPS è necessario disporre di strumenti e risorse aggiornate, in particolare per orientarsi sui rischi medici e psichiatrici che l'uso di questi composti comporta.

Effetti delle nuove sostanze d'abuso su preesistenti condizioni psicopatologiche**G. Bersani***Dipartimento di Scienze e biotecnologie medico-chirurgiche - Università Sapienza di Roma*

Una osservazione clinica molto comune nella pratica clinica in psichiatria è rappresentata da pazienti con diagnosi di disturbo psichiatrico che assumono sostanze psicoattive e che non ricadono nelle categorie diagnostiche del DSM IV di "Disturbi Indotti da Sostanze d'Abuso", o specificamente in situazioni di "doppia diagnosi". Essi sono cioè pazienti affetti primariamente da disturbo psichiatrico che successivamente all'esordio di questo diventano assuntori sporadici od abituali di sostanze. E' di grande rilevanza clinica lo studio dei potenziali effetti di tali assunzioni sui quadri psicopatologici e sul decorso naturalistico dei disturbi mentali primari, come anche delle interazioni con i trattamenti farmacologici di questi. Si tratta naturalmente di un panorama assolutamente eterogeneo, sia in rapporto alla grandissima varietà della clinica e dei substrati neurobiologici dei diversi disturbi mentali, sia della corrispondente grandissima varietà di sostanze psicoattive disponibili, per molte delle quali non sono neppure note struttura chimica e caratteristiche del meccanismo di azione. Poiché molte delle *Novel Psychoactive Substances* (NPS) sembrano esplicare il loro effetto mediante azione sul sistema dopaminergico, questo può essere considerato un fattore di rilievo rispetto all'esacerbazione di quadri psicotici acuti, ma gli effetti clinici possono essere anche ritardati nel tempo e quadri sindromici di tipo negativo / cognitivo possono insorgere come effetto tardivo di assunzioni croniche. Effetti negativi di natura cognitiva possono anche essere mediati dall'interazione con diversi tipi di recettori per il glutammato, mentre alterazioni dello stato di coscienza e fenomenologia clinica di tipo dispercettivo possono essere considerati in più diretta correlazione con interazioni con il sistema serotoninergico. Tuttavia i meccanismi di azione che sono comunemente attribuiti alle sostanze psicoattive conosciute non possono essere sempre utilizzati in modo soddisfacente e la crescente ed incontrollata diffusione delle NPS rappresenta una situazione clinica nuova e complessa, che si trova davanti a modificazioni anche sostanziali di quadro clinico e decorso dei disturbi mentali.

Nuovi allucinogeni ed episodi psicotici**G. Martinotti***Chieti*

Nel corso degli ultimi anni, il potenziale bacino di utenti delle nuove sostanze psicoattive si è notevolmente ampliato, in particolar modo grazie alla diffusione di chat, forum e siti web nei quali è possibile scambiare informazioni ed acquistare una vasta gamma di droghe, spesso pubblicizzate come “legal highs”, in quanto non ancora identificate e rese oggetto di divieto. Secondo studi epidemiologici europei, sembra però che solo una parte minoritaria della popolazione giovanile abbia sperimentato queste nuove molecole, frequentemente non ottenendole online ma da amici o in occasione di feste e rave party. Poco chiara è anche la diffusione nei soggetti affetti da disordini psicopatologici. Determinante è la valutazione dei possibili effetti indotti, specifici per ognuna delle classi farmacologiche implicate. E’ così possibile identificare una fenomenologia tipica per le psicosi indotte da MDMA/Ecstasy simili e da ketamino simili, come per altre tipologie come i cannabinoidi sintetici, anche detti spice drugs.

Abuso ricreativo od autoterapeutico di farmaci legali**Giuseppe Valeriani, Francesco Saverio Bersani***Roma*

L'uso improprio ed abuso di farmaci psicotropi non rappresenta un'assoluta novità nel campo della pratica psichiatrica. La letteratura scientifica internazionale così come la pratica clinica hanno ampiamente evidenziato i potenziali d'abuso di psicofarmaci come barbiturici, benzodiazepine e anticolinergici. Tuttavia, negli ultimi anni, parallelamente all'emergenza di nuove sostanze psicoattive (NPS) sono stati descritti emergenti trend d'abuso, nuove molecole psicotrope usate impropriamente e cambiamenti dello stereotipo del soggetto tossicomane. Esempi più critici della continua evoluzione di questo scenario sono l'abuso di "cognitive enhancers" quali Piracetam, Adderall, Adrafinil e Modafinil, e di anticonvulsivanti quali Gabapentin e soprattutto Pregabalin. Infine viene riportato sempre più frequentemente l'abuso di farmaci ritenuti scarsamente appetibili quali gli antipsicotici. Tra questi si segnala l'olanzapina, particolarmente comune tra gli abusatori di NPS, certi di poter gestire gli effetti indesiderati delle esperienze psichedeliche attraverso dosaggi di questo antipsicotico fino a 50 mg/die. La diversione (vendita, scambio, prestito etc.) di prescrizioni mediche, e soprattutto l'emergere di farmacie online, siti che vendono senza richiesta di ricette mediche un numero virtualmente illimitato di farmaci con garanzie di privacy per gli acquirenti, rendono questo quadro sempre più fuori controllo. Ulteriori ricerche, studi clinici ed il monitoraggio costante del Web risultano necessari per fronteggiare tali criticità.

S15 La sperimentazione clinica dei farmaci per il SNC(SINPF-SSFA)**Il dilemma dell'uso del placebo****L.M.Fuccella***Università di Milano Bicocca - Società di Scienze Farmacologi che Applicare Milano*

Numerosi fattori aspecifici, indipendenti dall'attività farmacologia, entrano nella risposta ad un trattamento. Questo fenomeno è conosciuto con il termine di "effetto placebo". Si stima che la percentuale di *placebo reactors*, cioè di coloro che rispondono al placebo, sia del 35%, un valore che corrisponderebbe anche alla quota di risposta terapeutica attribuibile al placebo. Entità e durata dell'effetto placebo possono variare marcatamente in rapporto al tipo di patologia ed alla intensità dei sintomi presenti. Dal punto di vista metodologico, non vi è dubbio che l'uso del placebo consenta la corretta valutazione del reale effetto del farmaco, tuttavia numerosi motivi vengono portati da chi è contrario al suo uso: inefficacia, esistenza di migliori terapie, rischio per i pazienti, il placebo rappresenta un deliberato inganno, ecc. Esistono strumenti che potrebbero evitare o comunque ridurre l'uso del placebo? Non vi è dubbio che la disponibilità di grandi banche dati sulle sperimentazioni cliniche e la conduzione di appropriate metanalisi possono fornire elementi di sicurezza sulla reale efficacia di uno standard preso come confronto nella sperimentazione di un nuovo farmaco, escludendo, in caso di uguaglianza di effetti, che il risultato possa essere interpretato come dovuto ad uguale inefficacia dei due trattamenti. Sotto il profilo etico dell'uso di un trattamento inattivo in un paziente, va ricordata la posizione della World Medical Association (WMA) espressa nella Dichiarazione di Helsinki che rappresenta l'odierno codice etico del medico, con particolare riferimento a quando questi si trovi ad essere contemporaneamente curante e sperimentatore. Nella revisione di Edinburgo dell'ottobre 2000, per la prima volta venne affrontato il tema del placebo e si affermò che il suo impiego era accettabile qualora non esistessero una terapia o un metodo profilattico o diagnostico di provata efficacia. Questo approccio venne vivacemente contestato dagli Stati Uniti dove tuttora si ritiene che i primi studi con un nuovo farmaco debbano sempre essere condotti in confronto al placebo. Si giunse alla minaccia di preparare una propria Dichiarazione in concorrenza con quella di Helsinki. Venne preparata una *Note of Clarification*, poi incorporata nelle revisioni di Tokyo (2004) e Seoul (2008) che è stata praticamente incorporata nella versione di Fortaleza (Ottobre 2013) la quale ammette l'uso del placebo nel caso ciò sia ritenuto necessario per stabilire l'efficacia o la sicurezza di un determinato trattamento e purché ciò non comporti rischi di danno importante o irreversibile per il paziente. Sarà quindi compito precipuo del Comitato Etico stabilire se in un protocollo di studio ad esso sottoposto e nel quale si prevede l'impiego del placebo queste condizioni siano rispettate.

I bisogni non risolti in psicofarmacologia**D. Aguglia***Catania*

Nonostante l'iniziale ottimismo relativo all'introduzione dei moderni approcci psicofarmacologici, diverse evidenze mostrano risultati ancora poco soddisfacenti nel trattamento delle principali patologie psichiatriche, sia a breve che a lungo termine. Gli interventi di salute mentale dovrebbero poter dimostrare l'effetto sul funzionamento globale del paziente così come sui suoi bisogni, in particolare su quelli considerati *'non risolti'*, secondo il giudizio del clinico e la percezione del paziente. Un primo limite da sottolineare riguarda la disparità tra le classi diagnostiche che abbisognano di trattamenti psicofarmacologici e la disponibilità di questi ultimi, fatto questo che spiegherebbe il largo e spregiudicato uso off-label nella pratica clinica. L'intervento psicofarmacoterapeutico si basa principalmente sull'utilizzo di *antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici, stabilizzanti dell'umore e farmaci per il declino cognitivo*, dei quali è possibile evidenziare diversi punti di criticità nel trattamento dei disturbi psicopatologici, relativi ai parametri di efficacia, sicurezza e tollerabilità.

Ricerca clinica nelle neuroscienze: sfide e nuove frontiere**N.Porrello***Roche Milano*

Molte patologie del SNC, estremamente rilevanti per importanza epidemiologica ed impatto socio-assistenziale, sono caratterizzate da unmet needs, da cui l'esigenza di investire nello sviluppo di più efficaci opzioni terapeutiche. Conseguentemente ai progressi della ricerca, che nell'ultimo decennio ha consentito una più profonda comprensione dei meccanismi biologici alla base delle differenti patologie, lo sviluppo di nuovi farmaci si è focalizzato sia su specifici meccanismi d'azione che sulla ricerca di approcci terapeutici personalizzati, volti ad ottimizzare il profilo efficacia/sicurezza e a rendere sostenibili i costi. La ricerca clinica nelle neuroscienze, storicamente caratterizzata da un elevato numero di studi inconclusivi o negativi, è tuttora considerata un'area ad alto rischio di fallimento ed elevata complessità. Fra le sfide: la metodologia; la possibilità di traslare misure quantitative più o meno oggettive (es. specifici agenti, biomarcatori, dati di imaging, scale, questionari) in variazioni clinicamente significative; l'arruolamento, rivolto a categorie di pazienti particolarmente sensibili; la fase di malattia più opportuna per avviare la terapia al fine di massimizzarne i benefici mantenendone la sostenibilità; la compliance al trattamento. Di interesse anche la recente introduzione di disegni adattativi, che concilino rigore scientifico e flessibilità.

S16 Il trattamento con antipsicotici atipici: opportunità e criticità nel real world**Problematiche metaboliche connesse all'utilizzo di antipsicotici tipici ed atipici****Mauro Mauri, Claudio Cargioli, Mario Miniati***U.O. Psichiatria 2 Universitaria Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

La diagnosi precoce e il rapido inizio della terapia antipsicotica sono fondamentali per un corretto trattamento del paziente con disturbi dello spettro bipolare o psicotico, poiché riducono la severità e il numero degli episodi di malattia apportando un complessivo miglioramento alla qualità di vita. La scelta dell'antipsicotico dipende dalla presentazione clinica, dalle precedenti risposte, dalla rapidità di azione e dalla sensibilità individuale agli effetti collaterali (in particolare ai sintomi extrapiramidali), importanti nel determinare l'aderenza al trattamento. Laddove possibile, gli antipsicotici utilizzati con successo nella fase acuta dovrebbero essere continuati nella fase di mantenimento. Le limitazioni all'impiego degli antipsicotici di prima generazione sono rappresentate dalla mancata o ridotta risposta in circa la metà dei pazienti, dall'elevata incidenza di effetti indesiderati, dalla ridotta compliance e dalla refrattarietà-peggioramento dei sintomi negativi e cognitivi. Le attuali linee-guida raccomandano l'uso degli antipsicotici atipici per l'efficacia sia sulla sintomatologia positiva che sulla componente negativa e per il ridotto rischio di effetti extrapiramidali. Tuttavia, gli antipsicotici atipici sembrano gravati da un importante rischio di incremento ponderale, che si traduce in un'alterazione del profilo glicemico e lipidico e in ultima analisi in un accresciuto rischio di sviluppare una sindrome metabolica, con le sue negative conseguenze in termini prognostici.

Bibliografia essenziale:

Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Sep; 42(3): 545-63.

Newcomer JW et al, Metabolic Risk During Antipsychotic Treatment. *Clinical Therapeutics* 2004; vol. 26 (12): 1936-1946.

McDonagh MS et al, Drug Class Review Atypical Antipsychotic Drugs. Drug Effectiveness Review Project, Final Update 3 Report July 2010. Oregon Health & Science University.

Problematiche cardiologiche ed endocrinologiche connesse all'utilizzo di antipsicotici tipici ed atipici.**G. Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

Gli antipsicotici, sia tipici che atipici, sono una classe di farmaci efficaci per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare. Tuttavia, accanto alla provata efficacia terapeutica, presentano, come tutti farmaci, la possibilità di indurre effetti collaterali avversi, anche importanti, tra cui effetti extrapiramidali, alterazioni del ritmo cardiaco, alterazioni endocrine come iperprolattinemia, aumento ponderale, disregolazione della glicemia ed iperlipemia fino alla possibile comparsa di sindrome metabolica. Queste patologie, oltre a indurre nei pazienti in trattamento con antipsicotici ulteriori rischi per la loro salute, riducono la compliance terapeutica esponendoli a ricadute e possibili riospedalizzazioni e concorrono, conseguentemente, ad accrescere lo stigma.

Problematiche cognitive connesse all'utilizzo di antipsicotici tipici ed atipici.**G. Cerveri***Dipartimento di Neuroscienze AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano*

C'è un crescente consenso rispetto all'importanza dei deficit cognitivi nelle definizioni dei maggiori sistemi diagnostici. Uno degli argomenti di supporto a tale inclusione è che tale valutazione possa creare un "point of rarity" tra Schizofrenia e Disturbo Bipolare. Nella presentazione si cercherà di definire le caratteristiche cognitive di un campione di soggetti in trattamento ambulatoriale presso un servizio di salute mentale dell'area urbana di Milano. Vengono riportati i dati di uno studio in cui sono stati reclutati pazienti con schizofrenia (54%) e Disturbo Bipolare (46%). Tali soggetti sono stati valutati con scale psicopatologiche (BPRS, CGI) di funzionamento (QoL-Index e VGF). La valutazione cognitive è stata condotta tramite la somministrazione della scala MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). In modo consistente con altre ricerche i soggetti con schizofrenia presentavano un'età media inferiore, una maggiore gravità sintomatologica, un peggior funzionamento globale. I due gruppi invece non differivano significativamente per quanto riguarda il funzionamento cognitive. In conclusione si è osservato che la valutazione cognitive risulta molto utile per meglio definire il funzionamento di soggetti con gravi disturbi psichici. Tale valutazione fornisce utili indicazioni anche per gravi patologie affettive. L'effetto degli antipsicotici tipici ed atipici risulta di rilevante importanza per meglio definire i deficit cognitive osservati in entrambi i gruppi.

S17 Anedonia: correlati neurobiologici e implicazioni per il trattamento**Basi neurobiologiche dell'anedonia****A. de Bartolomeis**

*Unità di Psichiatria Molecolare e Traslazionale e Unità di Farmacoresistenza in Psichiatria. Scuola di
Medicina Università Federico II di Napoli*

I meccanismi neurobiologici dell'anedonia sono stati esplorati nell'ultimo decennio con approcci multipli, preclinici e clinici, quest'ultimi grazie a tecnologie di elevata risoluzione in vivo nell'uomo, con imaging e stimolazione regionale specifica. Inizialmente concettualizzata come dopaminocentrica la neurobiologia dell'anedonia ha riconosciuto negli ultimi anni una profonda revisione alla luce di nuove evidenze di coinvolgimento di multipli sistemi di neurotrasmissione e di *signaling*, tra cui l'interazione dopamina-glutammato e dopamina-glutammato-serotonina. In particolare il ruolo di alcune subunità del recettore NMDA in modelli animali di *social anhedonia*, la scoperta recente della regolazione di comportamenti di *reward* dopamino-mediati e glutammato-dipendenti, il release di glutammato in regioni corticali e subcorticali da parte di neuroni non considerati primariamente glutamatergici (neuroni del raphe dorsale e neuroni dell'area ventrotegmentale), il coinvolgimento di proteine di scaffolding e di effettori della densità postsinaptica glutamatergica (come Homer) modulati a loro volta da dopamina in meccanismi di regolazione del reward sottolineano la rilevanza dell'interazione triplice dopamina-glutammato-serotonina nella neurobiologia dell'anedonia e suggeriscono nuove possibilità di modulazione della stessa.

Il trattamento della dimensione anedonica nella depressione**M. di Giannantonio***Chieti*

L'anedonia è una condizione in cui la capacità di sperimentare piacere è totalmente o parzialmente persa. Benché l'anedonia sia un dei sintomi nucleari per diagnosticare un episodio depressivo maggiore e l'anedonia svolga un ruolo importante nelle teorie psicopatologiche della patologia depressiva, essa è stata oggetto di pochi studi nella ricerca clinica. Ciò accade nonostante i sistemi neuronali e neurotrasmettitoriali coinvolti nella gratificazione siano ben conosciuti. È degno di nota inoltre il fatto che il sintomo "anedonia" è riscontrabile in svariati disturbi psichiatrici sia come elemento di stato che come tratto di personalità. Al momento non vi sono specifici approcci farmacologici per il trattamento dell'anedonia e questo costituisce una grave carenza dell'attuale armamentario psicofarmacologico. Ciononostante vi sono risultati incoraggianti da parte di alcune nuove molecole ad azione antidepressiva.

Anedonia e disturbo bipolare: aspetti di farmacoterapia**M. Di Nicola***Istituto di Psichiatria e Psicologia Clinica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

L'anedonia è un sintomo caratteristico del Disturbo Depressivo Maggiore e, in misura minore, della depressione bipolare; dati recenti stimano che circa il 37% dei soggetti con depressione manifestino tratti anedonici clinicamente significativi. L'anedonia è un sintomo tendenzialmente resistente al trattamento farmacologico e correla in genere con un peggior outcome clinico. Nonostante molti lavori abbiano confermato la rilevanza dell'anedonia nel Disturbo Depressivo Maggiore, pochi studi hanno invece esplorato la relazione tra anedonia e Disturbo Bipolare. Differenti regioni cerebrali, circuiti neurali e sistemi neurotrasmettitoriali sono stati implicati nell'espressione psicopatologica dell'anedonia. Una disfunzione del circuito della gratificazione dopaminergico mesolimbico e mesocorticale è stata individuata come il principale correlato neurobiologico dell'anedonia. L'eccessiva ricerca del piacere e la ridotta capacità edonica, osservate rispettivamente durante gli episodi maniacali e depressivi del Disturbo Bipolare, sottolineano i cambiamenti nei meccanismi neurobiologici alla base del piacere, della gratificazione e degli aspetti motivazionali. Secondo alcuni modelli teorici, una significativa down-regulation della trasmissione dopaminergica segue la condizione iper-dopaminergica che si riscontra nella mania, giustificando la comparsa di sintomi anedonici nelle fasi depressive e perfino in eutimia. Ciò ha implicazioni significative per il trattamento farmacologico del Disturbo Bipolare, soprattutto in termini di prevenzione delle recidive.

S18 La scientificità della terapia elettroconvulsivante (TEC)**Biomarcatori della terapia elettroconvulsivante****A. Minelli**

Dipartimento di medicina molecolare e traslazionale – Università degli Studi di Brescia

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è un grave disturbo mentale ed è tra le più frequenti cause di invalidità in molti paesi sviluppati colpendo ogni anno circa il 5% della popolazione adulta. Ad oggi, il trattamento del DDM mostra una grande differenza interindividuale nella risposta clinica: dai dati di letteratura emerge che solo circa un terzo dei pazienti sperimenta una piena remissione dopo il primo trattamento e circa il 15% dei pazienti con DDM sono classificati come resistenti al trattamento, si parla quindi di depressione resistente al trattamento (TRD). La terapia elettroconvulsivante (TEC) è tra i trattamenti non farmacologici più longevi e rilevanti per la cura dei pazienti TRD. La TEC fu sviluppata ed introdotta negli anni '30 dai neurologi italiani Ugo Cerletti e Lucio Bini. La TEC è tuttora applicata in casi di depressione grave refrattaria agli antidepressivi. Si rivela particolarmente utile in pazienti con pericolose tendenze al suicidio, nel qual caso la TEC può rappresentare l'intervento che salva la vita. Se viene applicato correttamente, la TEC presenta, infatti, meno rischi ed effetti collaterali di un trattamento farmacologico massiccio. Anche se la letteratura dimostra una grande efficacia con una percentuale di successi terapeutici in termini di remissione di circa il 70-75%, il problema della TEC risulta essere quello relativo alla prevenzione delle ricadute, alla riduzione degli effetti collaterali, all'ottimizzazione della terapia stessa. Di conseguenza, l'identificazione di marcatori biologici misurabili in vivo, con metodi non invasivi, potrebbe essere di grande valore per la diagnosi differenziale e per l'ottimizzazione della TEC. In particolare, maggiore rilevanza può venire dall'identificazione di biomarcatori predittivi, che sono le misure di pretrattamento utilizzati per identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di una specifica terapia. Nonostante la lunga storia della TEC, il suo ampio utilizzo nel mondo, e la sua alta percentuale di remissione, ad oggi l'identificazione di biomarcatori ad essi associata sono ancora pochi. Alcuni dati significativi e consistenti riguardano il BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), il VEGF (Vascular endothelial growth factor), la proteina S100. Pochissimi sono i dati genetici identificati associati alla sua efficacia. Integrare dati clinici e biomarcatori predittivi di risposta alla TEC rappresenterebbe un passo importante per l'ottimizzazione e personalizzazione della terapia con conseguente diminuzione della sofferenza del paziente e dei relativi familiari e degli enormi costi sociali che la TRD rappresenta.

EEG come indicatore dell'efficacia della TEC**M. Bortolomasi***Casa di Cura Villa Santa Chiara Verona*

La terapia elettroconvulsiva (TEC) è stata utilizzata come trattamento per i disturbi mentali dal 1930. Nonostante le numerose perplessità che tale tecnica suscita, la TEC rimane una delle terapie ottimali per i pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD) o intolleranza ai farmaci antidepressivi, e/o quando è necessaria una risposta rapida e definitiva (ad esempio, a causa di psicosi o di un rischio suicidiario). Diverse meta-analisi mostrano che la TEC è più efficace rispetto ad una stimolazione placebo ed è anche più efficace dei farmaci antidepressivi. Tuttavia, una percentuale di pazienti non risponde adeguatamente alla TEC (circa 25-30%) e anche in pazienti responders alla TEC, vi è un elevato rischio di recidiva entro un anno, rendendo necessario una continuazione del trattamento. Di conseguenza, l'ottimizzazione ed il miglioramento della TEC devono essere incrementate. Un aspetto sottovalutato per il miglioramento e l'ottimizzazione di somministrazione della TEC, influenzandone la risposta, è la qualità della convulsione. In letteratura sono disponibili pochi dati riguardo a questo. Proprio a tale scopo abbiamo valutato diversi parametri della convulsione di 18 pazienti che sono stati sottoposti alla TEC. Due medici in cieco hanno dato un punteggio a diversi parametri, ossia EMG, lunghezza della convulsione, indice di soppressione post-ictale, sincronizzazione degli emisferi, tachicardia. I medici non avevano alcuna informazione clinica e socio-demografica dei pazienti. I risultati preliminari hanno mostrato un miglioramento significativo nella percentuale di remissione a lungo termine in pazienti che aveva ricevuto una TEC con una buona qualità delle convulsioni.

La specificità della TEC nel disturbo bipolare**P. Medda***Pisa*

Goodwin and Jamison hanno definito come stabilizzatore dell'umore "ideale" il composto efficace sia nel trattamento in acuto della mania e della depressione, sia nella prevenzione delle ricadute maniacali e depressive. La Terapia Elettro-convulsivante (TEC) è stata scoperta 75 anni fa a Roma, quando per la prima volta Cerletti e Bini hanno utilizzato la corrente elettrica per indurre una crisi epilettica in un paziente affetto da uno Stato Misto con sintomi psicotici. Da allora la TEC è stata ampiamente utilizzata per il trattamento dei disturbi dell'umore e si è dimostrata efficace nelle diverse fasi del disturbo bipolare: depressive, maniacali e miste. Per queste caratteristiche terapeutiche uniche e in accordo con la definizione di Goodwin e Jamison, la TEC può essere considerata il primo trattamento ad azione stabilizzante dell'umore, dieci anni prima della scoperta dei sali di litio. I suoi effetti stabilizzanti dell'umore sono superiori rispetto ad altre terapie farmacologiche impiegate nel disturbo bipolare: è stato infatti osservato che gli antidepressivi utilizzati nel trattamento delle fasi depressive possono indurre viraggi maniacali o ipomanicali e induzione di un decorso cicli rapidi mentre i trattamenti efficaci nelle fasi maniacali possono favorire o precipitare l'insorgenza di un episodio depressivo. Alla luce dei dati della letteratura, saranno discussi i potenziali effetti stabilizzanti dell'umore della TEC e la sua efficacia per il trattamento in acuto e per la prevenzione delle ricorrenze nel Disturbo Bipolare.

TEC e psicoterapia: antagonismo e sinergismo**A. Conca***Bolzano*

La terapia elettroconvulsivante (TEC) e la psicoterapia (PT) sono due interventi, che possono essere associati. La PT è utile nell'approccio terapeutico prima, durante ma anche dopo la TEC. Un modo per comprendere le sinergie è l'ottica neurobiologica. La TEC negli utenti depressi ad esempio induce in maniera consistente la neuroplasticità e attiva circuiti cerebrali ben circoscritti superando la disconnessione dell'amigdala, migliorando le capacità neurocognitive e la diversificazione emozionale. Durante una PT invece si rafforza la capacità inibitoria nell'area prefrontale e si attenua l'iperattività dell'amigdala. Questi meccanismi di azione sulla sinaptogenesi ed arborizzazione sono responsabili della risposta e ne spiegano (sia nella TEC che nella PT assieme al loro impatto su circuiti frontostriatali) il meccanismo neurobiologico della terapia. Questa risposta indica una sinergia complementare e additiva delle due tecniche terapeutiche e permette degli algoritmi di indicazioni seguendo tipologia del disturbo, severità e acuzie. Certamente devono essere prese anche in considerazione gli effetti collaterali della TEC specialmente per la area mnestica e quelli della PT nel creare dipendenza relazionale e proiettare un atteggiamento passivo aggressivo nell'accettare una terapia elettroconvulsivante.

S19 Gli incerti confini tra i disturbi dell'umore e di condotta in età evolutiva: decorso e interventi terapeutici**I disturbi dell'umore in età evolutiva alla luce del DSM5****E. Masi***Pisa*

Scopo di questa presentazione è di offrire una descrizione delle più recenti modifiche introdotte dal DSM 5 nell'ambito dei disturbi dell'umore del bambino e dell'adolescente. Dopo una revisione delle manifestazioni depressive, sarà data una descrizione più dettagliata dello sviluppo del concetto di disturbo bipolare, ed in particolare della (ipo)mania prepuberale, caratterizzata da frequente comorbidità ADHD, decorso cronico, umore irritabile, associazione con disturbi dirompenti del comportamento (disturbo oppositivo-provocatorio, disturbo della condotta), notevole compromissione funzionale, e maggiore resistenza ai trattamenti. Lo sviluppo di tale ricerca, attraverso la definizione del cosiddetto Severe Mood Dysregulation, ha condotto alla introduzione nel DSM 5 di una nuova categoria diagnostica, quella del cosiddetto Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD), attualmente inserito nell'ambito dei disturbi depressivi sulla base di possibili modalità evolutive. Tale quadro è caratterizzato da un umore persistentemente negativo (irritabilità, rabbia, e/o tristezza), associato a gravi esplosioni comportamentali in risposta a normali condizioni di stress (> 3/settimana), della durata di almeno 12 mesi, in assenza di intervalli liberi > 3 mesi, in bambini di età cronologica di almeno 6 anni, ma con esordio prima di 10 anni. Tali soggetti non devono aver presentato nell'anno precedente episodi di umore elevato e 3 sintomi del criterio diagnostico per mania. Saranno discusse alcune criticità nosografiche, cliniche e terapeutiche di questa ancora discussa entità clinica.

La continuità psicopatologica dall'adolescenza all'età adulta**E. Aguglia***Catania*

Numerosi studi sono stati effettuati sui possibili meccanismi coinvolti nella continuità-discontinuità psicopatologica tra adolescenza ed età adulta, Gli esempi tipici sono rappresentati dalla schizofrenia, i disturbi del neuro sviluppo, i disturbi dell'umore, il comportamento antisociale e l'abuso di sostanze. La evoluzione di tali disturbi quando essi insorgano in età infantile dipende da numerosi fattori, genetici, ambientali, dagli stili di coping e dalla elaborazione cognitiva delle esperienze. Un tipico esempio di continuità tra infanzia adolescenza ed età adulta è quello del disturbo bipolare, circa il 60% dei soggetti affetti riferisce l'esordio dei sintomi in età adolescenziale, ma la diagnosi è estremamente complessa in questa età della vita, anche per la sovrapposizione sintomatologica con patologie quali l'ADHD. E, all'inverso, sebbene numerose evidenze provino come l'ADHD possa persistere anche in età adulta, tale diagnosi appare complessa e frequentemente confuse con quella di un Disturbo Bipolare, con numerose implicazioni di tipo terapeutico. Altro esempio di stretta continuità è quella dei Disturbi del Neurosviluppo quali i Disturbi dello Spettro Autistico, che non solo hanno una persistenza per tutto l'arco della vita del soggetto, ma sono gravati da alta comorbidità in età adulta con altre patologie psichiatriche difficili da diagnosticare per la peculiarità fenomenologica, o spesso considerate isolatamente quando non adeguatamente incastonate all'interno di un complesso mosaico neuro evolutivo. La prospettiva della continuità apre a numerose possibilità di prevenzione, essendo la salute mentale fortemente determinata nei primi anni di vita, ed anche per i soggetti che arrivino ad una diagnosi psichiatrica in età adulta la valutazione attenta del neuro sviluppo, della presenza di fattori di rischio, di forme iniziali o sottosoglia nelle prime età della vita, consente un inquadramento più preciso e una maggiore incisività terapeutica.

I disturbi di condotta: ruolo dei tratti “calloso-anemozionali”**A.R. Milone***Pisa*

Nel DSM-5 è stata inserita, nella descrizione del Disturbo della Condotta (DC), uno specifier per la diagnosi che identifica un specifico quadro clinico caratterizzato dalla presenza dei tratti Callous-Unemotional (CU). I minori con DC e tratti CU presentano caratteristiche cliniche particolarmente gravi, fattori di rischio genetici e specifici aspetti neurocognitivi che li distinguono dai minori con DC che non presentano tratti CU (Frick e Moffitt, 2010). In particolare la presenza dei tratti CU comporta condotte aggressive più gravi di tipo proattivo/predatorio che presuppongono uno specifico piano di azione teso ad ottenere vantaggi personali o motivato da una volontà vendicativa o di sopraffazione dell'altro, importanti deficit in ambito affettivo, scarsa capacità di provare sentimenti di colpa nei confronti di proprie azioni aggressive o antisociali, competenze deficitarie nell'area della sintonizzazione affettiva e dell'empatia e un codice emotivo molto povero. Nei soggetti con DC e tratti CU è presente uno specifico profilo neurocognitivo in cui si evidenzia un deficit delle capacità di processazione emozionale relativa agli stimoli a valenza negativa con particolari difficoltà nel riconoscimento negli altri di espressioni di paura, tristezza e stress a cui questi soggetti non rispondono con un'adeguata sintonizzazione comportamentale e/o affettiva. (Blair, 2006). Inoltre i soggetti con tratti CU elevati presentano una ridotta risposta a stili educativi in cui sia previsto l'uso sia della punizione che della ricompensa accanto ad una sovrastima delle conseguenze positive che conseguono alla messa in atto di condotte aggressive, ancor più se agite nei confronti dei pari (Pardini e Lochman, 2007). La presenza di tratti CU elevati è spesso accompagnata da altri tratti temperamentali quali novelty seeking e sensation seeking, da una sottostima dei rischi personali, anche nei confronti della propria integrità fisica, che possono derivare dal coinvolgimento in esperienze nuove e ad alta risonanza emotiva, mentre si rileva una correlazione negativa tra tratti CU elevati e presenza di ansia o nevrosi. (Lynam, 2005; Pardini, 2007). Il complesso degli aspetti neurocognitivi e affettivi descritti, che contraddistinguono i soggetti con elevati tratti CU rende ragione delle importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche che la rilevazione di tale specifier in soggetti con DC può comportare.

S20 L'intervento psicofarmacologico nel paziente oncologico: peculiarità, limiti, potenzialità**La psicofarmacologia in psico-oncologia****L. Grassi***Clinica Psichiatrica, dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico èsecoalistiche, Università di Ferrara*

Background: Almeno il 25-30% dei pazienti con cancro e una percentuale anche superiore in fase avanzata di malattia presentano disturbi che soddisfano i criteri per una diagnosi psichiatrica (DSM5, ICD-10), tra cui disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi da stress e stress-correlati, disturbi del sonno, disturbi cognitivi, tra cui delirium. **Metodi.** È stata effettuata una ricerca sui principali database (MEDLINE, EMBASE, PsycLit, PsycInfo, Cochrane Library) esaminando in maniera critica le più significative reviews sull'impiego di psicofarmaci (antipsicotici, antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, ansiolitici) che negli ultimi 40 anni hanno rappresentato in ambito oncologico uno degli strumenti, all'interno dei programmi di intervento integrato psiconcologico, per la gestione dei disturbi psichici nelle persone affette da cancro.

Risultati: Viene indicato come l'avanzamento della ricerca abbia determinato un marcato cambiamento nella conoscenza e nell'impiego di psicofarmaci in oncologia tra il periodo 1980-1990 e 1990-2010, incluso l'impiego di diverse molecole nel trattamento di sintomi correlati al cancro, quali dolore, hot-flashes, prurito, nausea vomito e fatigue. **Conclusioni.** La conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica delle molecole, il loro uso clinico, gli effetti collaterali e la loro efficacia rappresentano elementi essenziali per l'integrazione della psicofarmacoterapia in oncologia secondo il modello di *psicofarmacologia clinica applicata*, nell'ottica di interventi multidimensionali finalizzati al trattamento dei disturbi psichici e al miglioramento della qualità di vita delle persone affette da cancro

Bibliografia

Grassi L., Riba M. (Eds): Psychopharmacology in oncology and palliative care. Springer, New York 2014

L'azione degli antidepressivi fra cancro ed umore: aspetti farmacologici**Nicoletta Brunello***Dipartimento Scienze della Vita Università di Modena e Reggio Emilia*

E' ormai noto che fattori ambientali, emotivi e psicosociali influenzano fortemente il benessere fisico e la suscettibilità dell'organismo a contrarre malattie, e che la vulnerabilità a tali fattori costituisce un elemento critico per la sopravvivenza. Negli ultimi decenni è stata ampiamente indagata la correlazione esistente tra disturbi emotivi e psicologici, e l'insorgenza di patologie infettive e neoplastiche nell'uomo. In particolare è emerso che la depressione rappresenta una delle condizioni psicologiche che, compromettendo i meccanismi generali di difesa dell'organismo, possono aumentare la suscettibilità nei confronti di malattie opportunistiche come il cancro. Esiste, in letteratura, una grossa mole di lavori che dimostra come la depressione possa influenzare le funzioni immunitarie. Lo sviluppo tumorale dipende da una complessa serie di fattori che includono sia la natura del danno cancerogeno che in maniera più importante lo stato dell'organismo. Infatti mentre la suscettibilità allo sviluppo di una malattia e la sua severità sono esacerbate dallo stress, la sua rimozione o la riduzione delle sue conseguenze fisiologiche (per esempio con farmaci antidepressivi) rallentano o annullano lo sviluppo della malattia. Disfunzioni immunologiche e ormonali sono state proposte come il meccanismo più probabile che collega stress psicologici a varie manifestazioni patologiche e in modo particolare ai tumori. Un'efficace terapia farmacologica antidepressiva è particolarmente importante per i malati di cancro per i quali la qualità della vita è spesso già compromessa dalle conseguenze debilitanti di chirurgia, radioterapia, chemioterapia. Gli antidepressivi costituiscono una classe di farmaci psicotropi, chimicamente disomogenea, spesso impiegata nella terapia di supporto per i malati di cancro. In questa categoria di pazienti, gli antidepressivi hanno due indicazioni principali: il trattamento dell'umore depresso, uno dei sintomi psicologici più comunemente associati a malattie neoplastiche, e il trattamento della sintomatologia dolorosa. Tuttavia nonostante vengano ampiamente prescritti, l'interazione di questa classe farmacologica con la genesi e lo sviluppo dei tumori non è ancora ben documentata. L'esame della possibile relazione tra antidepressivi e processi neoplastici nei roditori, ha fornito risultati contrastanti. Alcuni studi suggeriscono che antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina) e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (fluoxetina) sarebbero in grado di promuovere lo sviluppo dei tumori. Accanto a queste dimostrazioni sperimentali riguardo la proprietà degli antidepressivi di promuovere i processi neoplastici, studi *in vivo* e *in vitro* hanno suggerito che gli stessi farmaci possono inibire lo sviluppo dei tumori, in una gamma di concentrazioni paragonabile alla concentrazione efficace delle mostarde azotate. Tale azione citostatica fa pensare che gli antidepressivi non solo non stimolerebbero la carcinogenesi, ma addirittura potrebbero ritardarla o inibirla.

Interazioni fra psicofarmaci e terapie oncologiche

E. Spina

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Pazienti affetti da neoplasie presentano frequentemente disturbi psichici, in particolare di tipo depressivo, per cui è possibile l'utilizzazione contemporanea di psicofarmaci ed antineoplastici. Tali combinazioni possono, almeno teoricamente, dare luogo ad interazioni farmacologiche clinicamente significative. Di particolare interesse tra le interazioni di tipo farmacocinetico sono quelle che coinvolgono gli isoenzimi del citocromo P450. Alcuni nuovi antidepressivi sono infatti potenti inibitori di alcuni enzimi ossidativi implicati nella biotrasformazione dei farmaci antineoplastici. In particolare la paroxetina e la fluoxetina sono potenti inibitori del CYP2D6, la duloxetina ed il bupropione sono moderati inibitori del CYP2D6, mentre la fluvoxamina inibisce il CYP1A2, il CYP2C19 ed, in misura minore, il CYP3A4. La somministrazione di questi antidepressivi con antineoplastici metabolizzati dagli stessi enzimi può rallentarne l'eliminazione con potenziali conseguenze cliniche. A questo proposito, il CYP2D6 svolge un ruolo importante nel metabolismo del tamoxifene, mentre il CYP3A4 è coinvolto nella biotrasformazione di paclitaxel, vincristina, vinblastina, tamoxifene e nell'attivazione metabolica di ciclofosfamide ed ifosfamide. La somministrazione di inibitori del CYP2D6, come paroxetina e fluoxetina, può ridurre l'efficacia clinica del tamoxifene, un farmaco utilizzato nel trattamento e nella prevenzione del carcinoma mammario, determinando una ridotta formazione del suo principale metabolita attivo endoxifene. Studi epidemiologici hanno documentato un aumentato rischio di recidive e di mortalità in donne con carcinoma mammario trattate con paroxetina. Alcuni fitoterapici utilizzati nel trattamento delle depressioni di grado lieve, come l'iperico, possono invece indurre l'attività di diversi isoenzimi accelerando l'eliminazione di alcuni antineoplastici, fra cui imatinib ed irinotecano, riducendone l'efficacia. La conoscenza degli enzimi implicati nel metabolismo degli antineoplastici può pertanto aiutare il clinico ad evitare associazioni farmacologiche potenzialmente dannose.

Meet the expert con il contributo non condizionante di Valeas

Insonnia: neurobiologia e terapia

Luigi Ferini-Strambi

Dipartimento Neuroscienze Cliniche, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Il trattamento dell'insonnia non può prescindere da due considerazioni fondamentali: a) l'insonnia può essere espressione di condizioni patologiche molto diverse; b) la sua gravità deve essere valutata non solo in base al grado di compromissione del sonno notturno, ma anche in rapporto alle sue conseguenze sulla veglia (sonnolenza, ridotte performance psicomotorie). Soprattutto l'identificazione delle cause dell'insonnia e, quando possibile, la loro eliminazione rappresentano il punto di partenza per ogni altro possibile intervento. Basti pensare all'insonnia secondaria alla sindrome delle gambe senza riposo, ove è necessaria una terapia non classicamente ipnotica (1). Occorre inoltre ricordare una serie di principi da seguire nel trattamento farmacologico dell'insonnia: tra i più importanti, prescrivere la dose minima efficace e possibilmente somministrare il farmaco in modo intermittente. Dopo l'introduzione negli anni novanta di zopiclone e zolpidem, non sempre privi di effetti collaterali (2), si è osservato un lungo periodo di stagnazione per quanto riguarda nuovi possibili trattamenti farmacologici dell'insonnia. I composti antagonisti dei recettori dell'orexina potrebbero rappresentare una nuova opzione (3), ma sono sicuramente necessari studi a lungo termine con valutazione oggettiva del profilo ipnico.

Bibliografia

- 1) Ferini-Strambi L, Marelli S. Pharmacotherapy of restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 (in press)
- 2) Paulke A, Wunder C, Toennes SW. Sleep self-intoxication and sleep driving as rare zolpidem-induced complex behaviour. *Int J Legal Med.* 2014 (in press)
- 3) Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(5):461-71

Simposio satellite con il contributo non condizionante di Otsuka

Terapia della psicosi: dal profilo farmacologico alla pratica clinica

Aggiornamenti in tema di outcome a lungo termine nella schizofrenia

M. Vaggi

Genova

Negli ultimi decenni i progressi della ricerca nel campo della farmacologia sperimentale hanno permesso al clinico di poter utilizzare nella propria pratica una ampia gamma di molecole antipsicotiche; malgrado i dati della ricerca confermino una efficacy tra le diverse molecole sostanzialmente sovrapponibile, la comune pratica clinica suggerisce una grande variabilità nella risposta ai diversi trattamenti in parte legate alle loro marcate differenze di profilo farmacodinamico e farmacocinetico, in parte a caratteristiche proprie del paziente e del quadro psicopatologico presentato. Accanto al miglioramento di specifiche dimensioni psicopatologiche, il trattamento farmacologico della schizofrenia dovrebbe avere l'obiettivo, sicuramente più ambizioso, di collaborare al miglioramento del funzionamento personale e sociale del paziente, all'interno di piani di trattamento integrati. In questa ottica il particolare profilo di efficacia e tollerabilità dell'aripripazolo lo rendono una risorsa terapeutica preziosa nel trattamento in acuto e a lungo termine delle psicosi. Obiettivo della relazione è passare in rassegna le più recenti evidenze legate all'utilizzo clinico di aripripazolo, attraverso la discussione di situazioni cliniche paradigmatiche, con particolare riferimento ai criteri di scelta e alla gestione delle fasi di switch da altri trattamenti

A ciascuno il suo: similarità e differenze degli antipsicotici : implicazioni traslazionali**A. de Bartolomeis**

Unità di Psichiatria Molecolare e Traslazionale e Unità di Farmacoresistenza in Psichiatria. Scuola di Medicina Università Federico II di Napoli

Quantunque consolidata nella terminologia clinica, la categorizzazione degli antipsicotici in prima e seconda generazione o tipici ed atipici rispettivamente, riflette solo in parte la specificità di questi composti. Infatti ciascun antipsicotico presenta una sua caratterizzazione di profilo recettoriale peculiare da cui consegue: 1) la distinzione canonica basata sulla propensione di induzione degli EPS non è sempre e solo appannaggio degli antipsicotici tipici essendo il blocco recettoriale D2R dose dipendente, 2) la qualificazione di atipico non soddisfa criteri univoci. Infatti le tre ipotesi principali su meccanismo d'azione (5HT2a/D2R ratio, pleiomorfismo recettoriale e elevato rapporto koff/kon) non sono applicabili tout court a tutti gli atipici. L'introduzione, inoltre, di strategie basate sull'agonismo parziale deve necessariamente far rivedere il concetto di *blocco* recettoriale e sostituirlo con quello di *occupazione* recettoriale. Profilo recettoriale diversi, meccanismi di trasduzione del segnale multipli e in alcuni casi divergenti (ad esempio induzione di geni precoci e tardivi come Arc, Homer e Delta Fos), azione differenziale su meccanismi intracellulari di trascrizione (ad es. ERK), relative attivazione preferenziale di aree cerebrali (temporale vs striatale) sono solo alcuni elementi utili alla caratterizzazione di ciascun antipsicotico - La recente osservazione di un accumulo intravescicolare presinaptico di questi farmaci e della modulazione di proteine della densità postsinaptica aggiunge un altro livello di complessità suggerendo una revisione del meccanismo d'azione degli stessi oltre quello canonico di blocco/occupazione dei recettori postsinaptici..

Simposio satellite con il contributo non condizionante di Lundbeck Italia

Nuove opzioni terapeutiche nel trattamento del disturbo da uso di alcol: dalla ricerca alla pratica clinica

Nalmefene: una nuova opportunità nel trattamento del disturbo da uso di alcol

F. Addolorato

Unità Operativa di Alcolologia, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Specialistiche, Università Cattolica di Roma

Nalmefene, un modulatore del sistema degli oppioidi, è stato recentemente approvato nel nostro Paese per la riduzione del consumo di alcol in adulti alcolodipendenti con consumo ad alto rischio (>60 g/die uomini, >40 g/die donne), con una posologia secondo necessità. L'efficacia e la tollerabilità di nalmefene è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio cieco: ESENSE 1 e ESENSE 2 della durata di 6 mesi, SENSE di 1 anno. I pazienti hanno ricevuto, in associazione al farmaco, un supporto psicosociale (BRENDA). Nella popolazione valutata negli studi ESENSE 1 e 2, il nalmefene si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel ridurre il numero di Heavy Drinking Days e il consumo totale di alcol al mese 6. Nalmefene ha anche migliorato significativamente rispetto a placebo lo stato clinico globale e i parametri epatici (GGT e ALT). Lo studio SENSE ha dato risultati simili a quelli di ESENSE 1 e 2. Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vertigini, insonnia e cefalea; la maggioranza di queste reazioni è stata lieve o moderata, associata all'inizio del trattamento e di breve durata. In conclusione, il nalmefene è efficace nella riduzione dell'intake alcolico in pazienti alcolodipendenti e può indicare un nuovo paradigma di trattamento che si basa sulla riduzione del consumo di alcol come step intermedio verso l'astensione.

La riduzione del consumo nella pratica clinica:**Disturbo da uso di alcol e depressione****A. Ballerini***Firenze*

I Disturbi da utilizzo di alcol (abuso e dipendenza) presentano un'elevata prevalenza nei pazienti affetti da Disturbi d'Ansia e dell'Umore e rappresentano importanti predittori di cattiva prognosi. Alcuni recenti studi di tipo longitudinale, inoltre, mostrano che la dipendenza da alcol, soprattutto se severa, è un fattore di rischio per un decorso poco favorevole di un Disturbo Depressivo. Al stesso tempo, numerosi dati emergono in letteratura a supporto del fatto che la presenza di un Disturbo dell' Umore o di un Disturbo d'Ansia permettono di predire in maniera significativa l'esordio di una dipendenza da alcol. Tali evidenze sottolineano l'importanza di mettere in atto delle strategie di prevenzione della dipendenza per i pazienti con disturbi depressivi e d'ansia che afferiscono ai servizi psichiatrici. In questa presentazione prenderemo in rassegna i dati presenti in letteratura riguardo alla comorbilità tra disturbi ansioso\depressivi e la dipendenza da alcol ed illustrare un progetto di trattamento combinato fra psichiatria e tossicologia teso alla valutazione clinica alla individuazione dei tipi di craving al trattamento specifico ed all'approccio terapeutico alla depressione.

Bibliografia

1. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders
2. Lynn Boschloo, Nicole Vogelzangs, Wim van den Brink, Johannes H. Smit, Dick J. Veltman, Aartjan T. F. Beekman and Brenda W. J. H. Penninx
3. *BJP* 2012, 200:476-484
4. REWARD CRAVING AND WITHDRAWAL RELIEF CRAVING: ASSESSMENT OF DIFFERENT MOTIVATIONAL PATHWAYS TO ALCOHOL INTAKE
5. ANDREAS HEINZ, SABINE LÖBER, ALEXANDER GEORGI, JANA WRASE, DERIK HERMANN, EIBE-R. REY, STEFAN WELLEK and KARI MANN
6. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 38, No. 1, pp. 35–39, 2003

S21 La stabilizzazione e la destabilizzazione nel trattamento a lungo termine del disturbo bipolare

Gli antidepressivi destabilizzano il disturbo bipolare?

C. Vampini

Dipartimento di Salute Mentale e Università di Verona

Recenti dati epidemiologici hanno documentato che, all'interno del Disturbo Bipolare (DB), la depressione rappresenta la quota di patologia più cospicua per quanto riguarda la morbilità, la mortalità ed il grado di disfunzione psicosociale. A fronte di ciò, il riconoscimento della fase depressiva del DB e la diagnosi differenziale con le forme depressive unipolari appaiono problematici per tutta una serie di variabili cliniche, tra cui fondamentale risulta una sottodiagnosi di aspetti ipomaniacali "soft". I trattamenti farmacologici impiegati nella depressione bipolare comprendono gli antidepressivi (AD), il litio, gli anticonvulsivanti ed alcuni antipsicotici di seconda generazione. A causa della scarsità di dati di letteratura, non vi è a tutt'oggi accordo sull'impiego corretto degli AD nella depressione bipolare, tanto nel trattamento degli episodi acuti, quanto nella prevenzione delle ricadute. Singoli pazienti possono trarre beneficio dal trattamento con AD, ma non sono noti fattori predittivi di risposta. Nei trattamenti a breve termine di pazienti bipolari, tutti gli AD possono indurre un viraggio di fase; SSRI e bupropione sarebbero caratterizzati da un tasso di *switching* ridotto rispetto a triciclici e SNRI. Frequenza e gravità dei viraggi di fase appaiono più elevate nel DB tipo I che nel DB tipo II. Quindi, nel DB tipo I e in tutti i casi in cui, per storia e/o quadro clinico, vi sia un elevato rischio di *switching*, gli AD dovrebbero essere prescritti solo in associazione con uno stabilizzatore dell'umore. Condizioni cliniche quali gli stati misti, sia maniacali che depressivi e la rapida ciclicità, richiederebbero il non utilizzo o la sospensione degli AD. Sul medio-lungo termine, i trattamenti con AD possono peggiorare il decorso della malattia maniaco-depressiva, inducendo un'accelerazione dei cicli e/o la comparsa di stati misti cronici, specie in presenza di sintomi maniacali alla valutazione basale. Questo effetto destabilizzante degli antidepressivi, solo parzialmente prevenuto dalla co-terapia con stabilizzatori dell'umore, sarebbe confermato con tutti i tipi di AD e costituirebbe, insieme all'efficacia terapeutica globalmente inferiore rispetto alla depressione unipolare, il motivo per un impiego cauto e conservativo degli antidepressivi nel trattamento della fase depressiva del disturbo bipolare.

Il ruolo controverso degli antipsicotici nel trattamento a lungo termine del disturbo bipolare**Guido Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

Il disturbo bipolare non è solo un singolo disturbo, ma una categoria di disturbi dell'umore permanentemente caratterizzata dalla presenza di uno o più episodi maniacali ricorrenti, ipomaniacali e depressivi. Gli individui che manifestano episodi maniacali comunemente, nel corso della loro vita, possono presentare sintomi o veri e propri episodi depressivi, o episodi misti in cui aspetti maniacali e depressivi sono presenti contemporaneamente. Anche se questi episodi sono di solito separati da periodi di umore normale, in alcuni pazienti la depressione e la mania possono alternarsi rapidamente. Le stime di prevalenza per qualsiasi fase del disturbo bipolare riportano una percentuale che varia da 0,5% al 5%. Tuttavia, la cautela deve essere utilizzata quando si confrontano studi in cui i metodi di valutazione diagnostica ed i criteri impiegati per formulare diagnosi variano da studio a studio. Nonostante i progressi in ambito psicofarmacologico uno dei dati più preoccupanti è che oltre il 90% dei pazienti affetti da disturbo bipolare presenta numerose recidive durante la vita e spesso entro 2 anni dall'episodio iniziale, con conseguenze devastanti in termini di funzionamento sociale, qualità della vita e aumento significativo dei ricoveri. Il dato appare ancor più allarmante se si tiene conto che la maggior parte dei trial controllati randomizzati indaga l'efficacia di un determinato trattamento in popolazioni di pazienti che si trovano in una specifica fase del disturbo e valutano il rischio di recidiva in pazienti che hanno presentato un buon recupero da un episodio di alterazione dell'umore. Al contrario la realtà clinica rileva come un elevato numero di pazienti non presenta un pieno recupero durante il trattamento e come tali soggetti vadano più facilmente incontro a recidive spesso di tipo "contropolare" che possono essere più o meno associate ai trattamenti farmacologici. Tale problematica, descritta inizialmente solo per gli antidepressivi, in merito alla loro capacità di indurre switch verso episodi maniacali o misti, oggi viene sempre più rilevata anche in corso di trattamento con antipsicotici, dato il loro largo impiego nel trattamento del disturbo bipolare, che sembrerebbero determinare in pazienti con episodi maniacali o misti anche in fase acuta il passaggio verso forme depressive spesso con elementi confusivi che complicano il quadro sia in termini prognostici che gestionali. In relazione agli antipsicotici di seconda generazione, le recenti linee di ricerca tendono a evidenziare come le stesse molecole possano presentare attività recettoriali differenti a seconda della dose impiegata. Queste evidenze potrebbero aiutare il clinico nella scelta del farmaco e della dose più adeguata al fine di determinare non solo un miglioramento del quadro psicopatologico ma anche un più rapido recupero del funzionamento.

S22 Lo stato dell'arte nel trattamento farmacologico della dipendenza alcolica**Alcolismo in gravidanza: risultati di una ricerca nella popolazione sarda****Dott.ssa Graziella Boi*, Prof. Gian Benedetto Melis**Prof.ssa Anna Maria Paoletti** Prof. Giovanni****Biggio*****

*Direttore del Centro per il Trattamento dei Disturbi psichiatrici Alcool-correlati. Gruppo operativo per le Dipendenze da Alcol, Tabacco, Gioco d'azzardo – DSM -ASL Cagliari.

** Clinica Ostetrica Ginecologica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Sezione Materno-Infantile, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Dipartimento Assistenziale Integrato (DAI) Materno Infantile di Cagliari, Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) di Cagliari, Cagliari, Italy

*** Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari

La prima descrizione di sindrome fetto-alcolica (Fetal Alcohol Syndrome, FAS) è stata data da Jones & Smith con la descrizione di un gruppo di bambini nati da madri alcoliste. Le caratteristiche di tali bambini erano: ritardo di accrescimento, caratteristiche fenotipiche del viso e coinvolgimento del sistema nervoso centrale (1). Oggigiorno, dopo 40 anni di studi, è noto che l'esposizione prenatale all'alcool è causa di deficit psico-cognitivi-fisici a cui si associano un insieme di disordini comportamentali, emozionali e sociali. La FAS è una forma prevenibile di disabilità psico-fisica. Attualmente, i disordini associati alla esposizione all'alcool in corso di gravidanza sono definiti con la terminologia inglese "Fetal Alcohol Spectrum Disorders" (FASD) (2). In questi disordini sono comprese diverse condizioni: effetti dell'alcool sul feto (fetal alcohol effects, FAE), parziali effetti dell'alcool sul feto (partial FAS, PFAS), difetti alla nascita correlati alla esposizione all'alcool (alcohol related birth defects, ARBD) e i disordini dello sviluppo neurologico correlati alla esposizione all'alcool (alcohol related neurodevelopmental disorder, ARND). Tutti questi termini si riferiscono a situazioni in cui i pazienti non hanno tutti i sintomi della FAS. L'incidenza di FAS in Canada è stata calcolata nel 2003 pari a 0.5-3 su 1000 nati. L'incidenza stimata di FASD è stata 10 per 1000 nati (3). L'alcool è conosciuto quale agente teratogeno, capace di indurre uno spettro di alterazioni nello sviluppo fetale in tutti i trimestri di gravidanza. L'alcool e i suoi metaboliti interferiscono sulla sintesi del DNA, sulla divisione cellulare, sulla migrazione cellulare e sullo sviluppo fetale. L'esposizione all'alcool nel corso del primo trimestre di gravidanza interferisce sullo sviluppo cranio-facciale. La caratteristica facies del bambino affetto da sindrome fetto-alcolica è riportata da diversi autori. Di seguito quella tratta dalla review di Clarke e Gibbard del 2003 (3) (figura 1). Le alterazioni nella struttura del cervello sono le più comuni in relazione ai difetti di sviluppo delle diverse aree cerebrali quali quelle rappresentate nella successiva figura (figura 2). La figura 2 mostra i danni cerebrali della esposizione prenatale all'alcool. La fotografia, come riferiscono Clarke e Gibbard nella loro review (3) era stata largamente usata nella campagna pubblica anti-FAS e paragona il cervello di un bambino morto alla nascita per la presenza di gravi lesioni da FAS con quello di un normale bambino sano. Entrambe le figure 1 e 2 sono l'esempio estremo del danno da FAS, ma i danni intermedi da FAS non sono assolutamente trascurabili per la salute del nascituro. Il range completo delle alterazioni strutturali e funzionali correlate alla nascita al consumo di alcool (alcohol related birth defects, ARBD) in base a quanto riportato da Alberta Clinical Practice Guidelines, Preface, 1999 (4); Alberta Clinical Practice Guidelines, Diagnosis, 1999 (5); Stratton et al, 1996 (6) e suddivisi in base agli organi affetti sono i seguenti: *Cardiaci*: difetti settali atriali o ventricolari, grossi vasi sanguigni aberranti, tetralogia di Fallot. *Scheletrici*: unghie ipoplasiche, accorciamento del quinto dito, sinostosi radioulnnare, contratture articolari, camptodattilia, clinodattilia, petto scavato e carinato, syndrome di Klippel-Feil, emivertebre, scoliosi. *Renali*: Aplasia, displasia, ipoplasia dei reni, malformazioni renali, ureteri doppi, idronefrosi. *Oculari*: Strabismo, problemi di rifrazione per la presenza di piccoli globi oculari, anomalie vascolari retiniche. *Uditive*: riduzione della conduzione uditiva, perdita della funzione uditiva neurosensoriale. *Altre*: virtualmente qualsiasi

malformazione è stata descritta in alcuni pazienti come correlate al consumo di alcool. La specifica eziologia della maggior parte di tali malformazioni correlate all'alcol rimane sconosciuta. 2. Alterazioni nello sviluppo del cervello correlate all'alcool

Presenza di A o B

A. Evidenza di alterazioni del sistema nervoso centrale in almeno uno dei seguenti distretti:

- diminuito volume craniale alla nascita
- anomalie strutturali del cervello (microcefalia, ipoplasia cerebellare)
- gravi danni neurologici o segni leggeri (correlati all'età di sviluppo), quali alterata capacità nei movimenti motori fini, riduzione della capacità neurosensoriale uditiva, scarsa andatura, scarsa coordinazione oculare

B. Evidenza di un complesso pattern comportamentale o alterazioni cognitive che sono inconsistenti con il livello di sviluppo e non possono essere spiegate dall'ambiente familiare, quali difficoltà nell'apprendimento, deficit della performance scolastica, scarso controllo, problemi nella percezione sociale, deficit nella recettività ed espressione del linguaggio, scarsa capacità di astrazione e meta cognitiva, deficit nella risoluzione di problemi matematici, problemi di attenzione e/o di memoria e/o di giudizio.

L'esposizione all'alcool nel secondo trimestre di gravidanza espone ad aumento di aborto spontaneo, mentre la esposizione nel corso del terzo trimestre si ripercuote sulle dimensioni fetali (peso e lunghezza). In qualsiasi epoca gestazionale, l'esposizione all'alcool interferisce sullo sviluppo cerebrale. Le alterazioni strutturali del cervello correlate all'alcool possono manifestarsi come alterazioni strutturali quali microcefalia, agenesia del corpo calloso, o ipoplasia cerebellare oppure deficit funzionali che interferiscono sul comportamento e sul processo cognitivo (3).

Quantità di alcool correlata alla FAS

Quale è il limite di bevande alcoliche permesse nel corso della gravidanza? I medici vengono spesso interrogati su questo quesito, ma la risposta non è nota perché non è conosciuta la soglia al di sotto della quale l'alcool è innocuo nel corso della gravidanza. Ciò che è assolutamente conosciuto è che il rischio di FASD aumenta drammaticamente quando si raggiunge il limite dei frequenti "drinking," 6 o più bicchieri alcolici per occasione. Le più avanzate ricerche neurobiologiche hanno di recente dimostrato che anche moderate quantità di alcol assunte in gravidanza possono determinare alterazioni funzionali nello sviluppo cerebrale del feto. A tale riguardo c'è da tenere in grande considerazione che moderate quantità di etanolo sono in grado di modificare, attraverso meccanismi epigenetici, la funzione di specifici geni correlati all'espressione di molecole capaci di controllare le funzioni cerebrali superiori. Un effetto epigenetico che perdura nel tempo e che è difficile da antagonizzare. Pertanto, anche un quantitativo di bicchieri alcolici inferiore, per esempio da 1 a 3 per occasione, può indurre danni cognitivi e dell'apprendimento nel bambino (7,8). Il bere eccessivo e incontrollato (binge drinking) in corso di gravidanza, anche se occasionale, può causare danni in relazione ai picchi di concentrazioni alcoliche ed è esso stesso un modo di bere associato ad aumentato rischio di FASD. Un recente studio pubblicato su BMJ da Sayal et al (9) ha valutato l'interferenza della scarsa assunzione di alcool in gravidanza (non più di un bicchiere di alcool in una settimana) sullo sviluppo mentale e cognitivo, rappresentato dall'andamento scolastico di bambini studiati sino a 11 anni di età. Tale quantità di alcool non incide sullo sviluppo mentale e cognitivo. Tuttavia, gli stessi autori concludono che verosimilmente non è una buona politica pubblicizzare sulla popolazione generale della innocuità di uno scarso apporto di alcool sulla salute fetale. Ciò anche in considerazione che il metabolismo dell'alcool è diverso in relazione alle caratteristiche genetico-metaboliche di ogni individuo, della contemporanea assunzione di cibo e/o di altre sostanze o abitudini (per esempio il fumo) che potrebbero essere ulteriori fattori di rischio per la salute fetale. Pertanto, l'obiettivo della Sanità Pubblica è quello di diffondere alla popolazione le gravi conseguenze sulla salute neonatale del consumo di alcool in gravidanza, individuare il consumo medio di alcool nel corso della gravidanza, individuare le fasce di popolazione più a rischio e diffondere le conoscenze sulla esigenza che il consumo di alcool sia abolito in corso di gravidanza.

Epidemiologia del consumo di alcool in gravidanza

In Canada la prevalenza del consumo di alcool in corso di gravidanza è aumentato da 12.4 a 16.3% in pochi anni, dal 1991 al 1995. In Italia, la conoscenza delle problematiche connesse al consumo di alcool in gravidanza è ancora scarsa. Uno studio pilota condotto nella Regione Lazio, volto ad individuare la prevalenza della FAS e, più globalmente, di FASD in 15 comuni del Lazio nell'area provinciale di Roma, è stato effettuato negli anni scolastici 2003-2004 e 2004-2005 ed è stato svolto in collaborazione tra ricercatori americani e italiani dell'Università La Sapienza di Roma. Sono stati contattati 1086 alunni delle classi di prima elementare delle scuole presenti nel territorio. I risultati sono allarmanti, con 3,7 per mille nati vivi per FAS e un aumento delle percentuali di FASD sino a 20,3 per mille (10). Le indagini sul consumo di alcool nella nostra popolazione Italiana sono riportati nel Rapporto su raccolta e analisi centralizzata dei flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso

di alcool sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcool e Salute (Anno 2009) (11). Il rapporto è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcool) dell'Osservatorio Nazionale Alcool del CNESPS in collaborazione con: – WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related Health Problems – Società Italiana di Alcolologia (SIA) – Centro Alcolologico Regionale della Toscana, Regione Toscana – Associazione Italiana dei Club degli Alcolisti in Trattamento (AICAT) – Eurocare Italia. I dati complessivi dello studio evidenziano un aumento del consumo di alcolici, soprattutto tra i giovani e tra le donne. Nel rapporto viene riportato testualmente “Tra i giovani che consumano oltre sei bicchieri di bevande alcoliche nel week-end è rilevante un trend emblematico di una generazione drammaticamente intrisa di una cultura dannosa e rischiosa dell'uso dell'alcol come sostanza di “sballo”, di disinibizione chimica, di tolleranza dello stress derivante dalla prolungata permanenza in luoghi di aggregazione e ricreazionali caratterizzati dalla presenza di numerosi fattori predisponenti all'abuso (stimoli sonori e luminosi esasperati, uso quasi normalizzato di sostanze illegali, orari usuranti le capacità di vigilanza, razionalità, controllo) che vede al primo posto i giovanissimi al di sotto dei 18 anni in cui quasi 1 ragazzo su due e 1 ragazza su 5 beve fino ad ubriacarsi, seguiti dai 19-24enni (18,8% dei maschi e 9,4% delle femmine) e dai giovani di età superiore ai 25 anni (7,5% dei maschi e 5,5% delle femmine)”. Tali dati sono molto preoccupanti non solo in relazione al danno che l'alcool induce sia sulla salute dell'individuo che sullo stato di ebbrezza che riduce la vigilanza e quindi, il rischio di incidenti che ledono la vita e/o la vitalità propria e degli altri, ma anche in funzione alla riduzione dello stato di vigilanza sull'uso della contraccezione e sull'aumentato rischio di gravidanza indesiderata e, purtroppo, gravata dal rischio delle conseguenze alcoliche sulla salute fetale. Scopo dello studio Identificare in Sardegna il consumo di alcool nella popolazione femminile, che comprenda donne in gravidanza e in puerperio, indicando la quantità di alcol assunto nell'arco della settimana, l'eventuale uso eccessivo non controllato di alcool e le condizioni correlate all'uso dell'alcool, quali: stato psicologico e psicopatologico, età del soggetto, condizione familiare, professionale, razziale, condizioni psicologiche, patologiche, altre. Identificare la reale conoscenza della fetopatia alcolica, con domande specifiche sull'argomento che verranno poste prima e dopo l'informazione delle conseguenze che l'esposizione all'alcol nel corso di tutti i trimestri di gravidanza può porre sulla salute fetale. Ciò verrà effettuato con un questionario al quale i soggetti intervistati risponderanno in anonimato dopo essere stati istruiti dello scopo della ricerca e che abbiano dato il loro consenso alla compilazione del questionario. Successivamente, dopo la compilazione basale del questionario, verranno date informazioni dettagliate sulle ripercussioni negative dell'uso di alcool sulla salute fetale. Il questionario relativo alle nozioni in merito alla fetopatia alcolica saranno quindi ripresentate allo scopo di identificare quanto l'informazione interferisca sulla dissuasione dall'uso dell'alcool in gravidanza, tanto che l'ultima domanda del questionario sarà posta sul comportamento che il soggetto di sesso maschile o femminile assumerebbe in condizioni di gravidanza di una congiunta o dello stesso soggetto intervistato. Risultati attesi Migliorare la conoscenza nella popolazione maschile e femminile dei danni derivanti dal consumo di alcool in gravidanza e favorire la riduzione del consumo di alcol nella popolazione generale maschile e femminile, con particolare riferimento alla popolazione femminile in corso di gravidanza. Per rendere più incisivi i risultati attesi, il progetto si chiuderà con l'organizzazione di un convegno: “ Giornata regionale sugli effetti dell'alcol in gravidanza”, aperto alla popolazione.

Bibliografia

1. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;2:999-1001.
2. Streissguth A.P. and O'Malley K. Neuropsychiatric Implications and Long-term Consequences of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, vol 5, No3 (July), 2000:177-90.
3. Clarke ME, Gibbard WB. Overview of Fetal Alcohol Spectrum Disorders for Mental Health Professionals. *The Canadian Child and Adolescent Psychiatry Review*. 2003;3:57-63.

4. Alberta Clinical Practice Guidelines. Guidelines for the Diagnosis of Fetal Alcohol Syndrome (FAS) Alberta Partnership on Fetal Alcohol Syndrome. Alberta Medical Association, The Alberta Clinical Practice Guidelines Program, June 1999.
5. Alberta Clinical Practice Guidelines. Recommendations on Prevention of Fetal Alcohol Syndrome (FAS) Alberta Partnership on Fetal Alcohol Syndrome. Alberta Medical Association, The Alberta Clinical Practice Guidelines Program, June 1999.
6. Stratton K, Howe C, and Battaglia F. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention and treatment. Washington. National Academy Press, 1996.
7. May P. A multiple-level, comprehensive approach to the prevention of fetal alcohol syndrome (FAS) and other alcohol related birth defects (ARBD). The International Journal of Addictions. 1995; 30: 1549-1602.
8. Olson HC, Feldman JJ, Steissguth AP, Sampson PD. Clinical neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:1998-2012.
9. Sayal K, Draper ES, Fraser R, Barrow M, Smith GD, Ron Gray R. Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. Arch Dis Child 2013;98:107-111.
10. Fiorentino D, Coriale G, Spagnolo PA, Prastaro A, Attilia ML, Mancinelli R, Ceccanti M. Fetal alcohol syndrome disorders: experience on the field. The Lazio study preliminary report. Ann Ist Super Sanità 2006;42:53-57.
11. Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, Farchi G, Gandin C per il Gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol) dell'Osservatorio Nazionale Alcol CNESPS e del Centro OMS per la promozione della salute e la ricerca sull'alcol e le problematiche alcol correlate. Rapporto su raccolta e analisi centralizzata dei flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso di alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Monitoraggio epidemiologico dell'impatto dell'uso e abuso di alcol in Italia. Report 2009.

La prevenzione della ricaduta: trattamento integrato con acamprosato e supporto psicoeducazionale**Augusto Consoli, Paola Damiano, Ilaria Lotti***Dipartimento di Patologia delle Dipendenze C. Olievenstein, ASL TO2 Torino*

Nonostante l'alcolismo sia una condizione frequente in Italia (stimata interessare almeno 500.000 persone), solo una piccola porzione di individui e di famiglie con problemi alcol-correlati (alcolismo e/o patologie organiche) viene trattata. (1). Numerosi studi clinici controllati hanno dimostrato, come confermato anche da studi metanalitici, che l'Acamprosato è un farmaco in grado di ridurre significativamente l'appetito patologico verso l'alcol ("craving"). Negli studi effettuati emerge in particolare una notevole maneggevolezza del farmaco, che non presenta controindicazioni né effetti collaterali di rilievo. Differenti condizioni genetiche, sociali, familiari, culturali, inclusi i diversi modelli del bere, condizionano peculiari manifestazioni dei problemi alcol-correlati in diversi paesi. Gli unici due studi italiani sul farmaco disponibili risalgono a molti anni or sono (3,4). Scopo dello studio presente studio è stato pertanto quello di riunire diverse realtà di trattamento degli alcolisti in tre regioni del Nord Italia (Piemonte, Lombardia, Liguria) e valutare se la disponibilità del nuovo farmaco aggiunga benefici e nuove opportunità di trattamento rispetto alle terapie precedentemente disponibili. I centri di trattamento degli alcolisti (sia territoriali sia ospedalieri), situati nel Nord Italia, che hanno partecipato allo studio sono stati 14. La presente presentazione farà però esclusivamente riferimento ai dati relativi al servizio alcologico del Dipartimento di Patologia delle dipendenze C. Olievenstein dell'Asl TO2. I criteri di inclusione nello studio sono stati: diagnosi di alcolismo; presa in carico da parte del servizio o del centro partecipante allo studio; difficoltà a raggiungere o mantenere la sobrietà dall'alcol o frequenti ricadute nell'uso di alcol o dimissione da un trattamento riabilitativo alcologico residenziale. Sono stati considerati criteri di esclusione: diagnosi di patologia psichiatrica; partecipazione discontinua al trattamento in atto; età inferiore ai 18 anni; tossicodipendenza attiva da sostanze illegali; insufficienza renale con creatininemia superiore ai 3 mg%. Lo studio è stato suddiviso in una prima fase di tre mesi ed in un follow-up successivo. Nella prima fase si è attuato una terapia di tre mesi. L'uso dell'Acamprosato si è sommato al trattamento in corso attuato senza modifiche. Colloqui individuali, trattamento familiare, terapia farmacologica, partecipazioni a gruppi quali Club di Alcolisti in Trattamento od Alcolisti Anonimi, terapie in Day Hospital sono proseguite come già impostato. La dose prescritta dell'Acamprosato è stata, nei soggetti di peso corporeo uguale o superiore a 60 Kg, 2 compresse da 333 mg 3 volte al giorno; nei soggetti di peso inferiore ai 60 Kg, 2 + 1 + 1 compresse al giorno. La seconda fase ha riguardato un follow-up successivo ai tre mesi iniziali di terapia di durata massima di 12 mesi. Non si sono rilevate differenze statisticamente significative a riguardo dell'esito del trattamento (drop-out, persistenza con ricadute, persistenza con sobrietà) al variare del genere, dell'età, dello stato civile e dello stato sociale. Nel nostro studio sono stati arruolati alcolisti con profili di elevata gravità sul piano della dipendenza alcolica, includendo persone all'inizio del trattamento che non hanno risposto alla terapia consueta del centro; persone che nonostante un prolungato periodo di trattamento non riuscivano a superare l'astinenza fisica da alcol e/o presentavano frequenti ricadute nell'uso di alcol; persone uscite da un trattamento riabilitativo intensivo alcologico di tipo residenziale. Il 55% dei soggetti trattati con Acamprosato ha mantenuto la sobrietà da alcol nei tre mesi di trattamento, con regolare frequenza ai controlli mensili. Ciò ha costituito un notevole risultato tenendo conto del precedente periodo di trattamento. Anche nei soggetti con risultato parziale ciò ha consentito di proseguire i restanti trattamenti (colloqui individuali e familiari, frequenza a gruppi, psicoterapia) con la possibilità di risultati a più lungo termine. La frequenza al trattamento è comunque considerata, sulla base della letteratura internazionale, un risultato positivo indipendentemente dal raggiungimento degli altri obiettivi del trattamento.

GHB e controllo farmacologico del craving nel trattamento integrato dell'alcoldipendenza**R. Cicalò***Nuoro*

Diversi studi documentano che il GHB appare efficace nel controllo dei sintomi astinenziali nei soggetti alcoldipendenti. L'esperienza clinica quotidiana ci indirizza sempre più verso l'individuazione di percorsi terapeutici adeguati alle problematiche peculiari di ogni singolo soggetto con trattamenti ed interventi personalizzati. Tale tipologia di intervento richiede una condizione di integrazione tra le prestazioni farmacologiche e le aree psico-sociali. Se da un lato, dunque, il trattamento farmacologico con GHB determina una riduzione del craving attenuando il discontrollo impulsivo e quindi migliorando i contenuti interni e relazionali del paziente, dall'altro il contestuale supporto psicosociale aumenta la compliance alla terapia farmacologica poiché consente di sostenere l'alcoldipendente anche con il coinvolgimento del suo nucleo familiare. L'approccio integrato infatti ci porta a guardare al problema "alcolismo" come un fenomeno familiare.

Nuove strategie farmacologiche nella riduzione del danno: il nalmefene**R.L. Picci***Università degli Studi di Torino, Regione Piemonte Gruppo Tecnico Alcol, Commissione Salute*

La terapia farmacologica dell'alcoldipendenza comprende molteplici presidi, ognuno dei quali, tuttavia, può evidenziare particolari problematiche, quando non venga realizzato un approfondito assessment del paziente e definito un progetto terapeutico individualizzato. Dalla drastica affermazione degli Alcolisti Anonimi che la "salvezza" è raggiungibile soltanto attraverso l'astensione totale e perenne dalle bevande alcoliche, molti ricercatori hanno indagato sulla reale portata terapeutica dell'astinenza, sul rapporto di questa con l'equilibrio psicologico del soggetto e sul fatto che debba considerarsi l'unico obiettivo terapeutico efficace (si consideri che oltre 2/3 dei pazienti in trattamento orientati all'astensione ricadono nei primi 12 mesi). Nell'ottica della riduzione del danno, oggi comincia ad affermarsi l'idea che, almeno in alcune tipologie di bevitori, anche la sensibile diminuzione del consumo di alcol possa rappresentare una strategia di trattamento realistica ed accettabile, anche come risultato intermedio nel percorso verso l'astensione. Nalmefene è il primo farmaco autorizzato per la riduzione del consumo di alcol in soggetti adulti che presentano livelli di consumo ad elevato rischio (> 60g/die per gli uomini, > 40g/die per le donne). Esso agisce sul sistema degli oppioidi (è un ligando selettivo per i recettori degli oppioidi, senza affinità significativa per altri tipi di recettori) con un distinto profilo recettoriale μ , δ e κ (antagonista dei recettori μ e δ e agonista parziale di quelli κ). I recettori degli oppioidi svolgono un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento dell'abuso alcolico protratto nel tempo, in virtù del loro coinvolgimento negli effetti di rinforzo dell'alcol: il farmaco, intervenendo sia sul *reward deficit* (correlato con l'attenuazione del segnale μ) sia sugli stati affettivi negativi (correlati con l'aumento del segnale κ), riduce gli effetti di rinforzo dovuti all'abuso cronico di alcol, favorendo la diminuzione del bere. L'indicazione al trattamento farmacologico con il nalmefene non può naturalmente prescindere da un supporto psicosociale continuativo, mirato all'aderenza al trattamento ed alla riduzione del consumo di alcol. D'altra parte è ormai ampiamente consolidata in letteratura la maggiore efficacia dei trattamenti combinati farmacologici-psicoterapeutici, sia sul piano prettamente clinico-sintomatologico sia soprattutto sul funzionamento sociale.

S23 Nuovi modelli sperimentali per lo screening di farmaci innovativi in patologie psichiatriche

Profilo neuroendocrino in un modello animale di stress psicosociale

L. Trabace

Foggia

La schizofrenia è una patologia complessa e invalidante che colpisce l'1% della popolazione mondiale. Comprende un vasto gruppo eterogeneo di disordini psichiatrici caratterizzato da un ampio spettro di alterazioni emotive e cognitive, che vanno dalla perdita del tono emotivo ed affettivo ai disturbi della percezione, della forma e del contenuto del pensiero, alla disorganizzazione del comportamento. Tale patologia induce il deterioramento nell'attività lavorativa, scolastica, familiare e l'incapacità da parte del malato di prendersi cura di sé, di svolgere una vita indipendente e di condurre una buona vita di relazione. La sua eziologia è eterogenea e multifattoriale, con componenti genetiche e ambientali la cui patogenesi è tuttora sconosciuta. Negli ultimi anni sono state suggerite diverse ipotesi, per lo più neurotrasmettitoriali, per spiegare le disfunzioni molecolari che sottendono la patologia schizofrenica. Tra queste, particolare rilievo hanno assunto l'ipotesi dopaminergica, serotoninergica e glutammatergica. È stata postulata anche l'ipotesi di un'alterazione del neurosviluppo di alcuni circuiti cerebrali che suggerisce che il processo patogenetico (genetico o ambientale) preceda l'inizio formale della patologia e avvenga durante la gestazione oppure durante i primi giorni di vita post-natale. Numerosi studi presenti in letteratura supportano l'ipotesi che anomalie nello sviluppo neuronale, causate da componenti genetiche e dalla loro interazione con fattori ambientali, risultino in un'aumentata predisposizione alla schizofrenia (Ashe et al. 2001; Raedler et al. 1998; Thome et al. 1998). Appare, quindi, ormai chiaro che aberranti processi durante il neurosviluppo possono predisporre l'individuo alla schizofrenia una volta raggiunta l'età adulta. Inoltre, è noto che lo stress svolge un ruolo cruciale nello sviluppo di malattie psichiatriche, come le psicosi. In particolare, lo stress psicosociale determina alterazioni del funzionamento fisiologico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA). L'asse HPA rappresenta il principale sistema di regolazione neuroendocrina della risposta allo stress e alcune alterazioni, soprattutto in relazione agli ormoni rilasciati durante eventi stressogeni, sono state osservate sia in pazienti psicotici che in modelli animali di psicosi. A tale riguardo, il modello animale (murino) di isolamento sociale è un modello di stress psicosociale cronico utile per studiare alterazioni a lungo termine e sintomi che rassomigliano a quelli tipici dei pazienti schizofrenici. Inoltre, recenti evidenze hanno dimostrato che l'ossidasi NADPH dipendente (NOX), in particolare l'isoforma 2 (NOX2), un'importante fonte di stress ossidativo nel sistema nervoso centrale, sembrerebbe responsabile di alterazioni nella neurotrasmissione e nel comportamento indotti dall'isolamento sociale. Nel presente studio, sono state indagate le alterazioni neuroendocrine in un modello di "isolamento sociale" post-svezzamento nel ratto. Attraverso tale modello è possibile analizzare le conseguenze a lungo termine dello stress sullo sviluppo cerebrale e sulle risposte comportamentali nel ratto adulto. I risultati ottenuti nel presente studio indicano che, dopo 4 settimane, l'isolamento sociale induce un aumento significativo dei livelli di *corticotropin-releasing factor* (CRF) ipotalamico e *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) plasmatico. Inoltre, una patologica attivazione della risposta allo stress nei roditori è associata ad un comportamento esplorativo alterato nel test del *novel object recognition*. Pertanto, a conferma dei dati neuroendocrini, mentre gli animali controllo sono in grado di riconoscere l'oggetto nuovo rispetto al familiare, l'attività esplorativa negli animali isolati è risultata compromessa già dopo 4 settimane di isolamento sociale, e ulteriormente peggiorata dopo 7 settimane. Inoltre, tali alterazioni sono risultate associate ad un precoce aumento dello stress ossidativo nell'ipotalamo. Infatti, già dopo 2 settimane di isolamento sociale, i livelli ipotalamici di 8-OHdG e nitrotirosina, due biomarkers di stress ossidativo, sono risultati aumentati rispetto ai controlli, mentre a livello surrenalico tale aumento è stato evidente solo dopo 7 settimane. I livelli di mRNA per NOX2 seguono lo stesso andamento loco-temporale. Il trattamento di tre settimane con apocinina (5 mg/kg/die), un potente inibitore delle NOX, ha prevenuto le alterazioni neuroendocrine e comportamentali indotte da 7 settimane di isolamento sociale.

Allo stesso modo la mutazione spontanea che induce perdita dell'attività di ncf1, un polimorfismo naturale che è noto indurre minore produzione di specie reattive dell'ossigeno nel ratto attraverso l'attività di NOX2, previene le alterazioni neuroendocrine indotte da 7 settimane di isolamento sociale nel ratto Wistar e nei congeneri senza mutazione. In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono che lo stress psicosociale comporta un precoce aumento dei livelli di derivati dello stress ossidativo legati all'attività di NOX2 nell'ipotalamo, determinando alterazioni nel funzionamento dell'asse HPA e alterazioni del comportamento riconducibili ad una sintomatologia psychotic-like nell'uomo. Pertanto, trattamenti farmacologici che abbiano come bersaglio NOX2 potrebbero essere di fondamentale importanza per il trattamento delle psicosi indotte da stress psicosociale.

Modelli animali di disfunzione sociale durante lo sviluppo**Viviana Trezza¹, Vincenzo Cuomo²**¹*Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Viale Marconi 446, 00146 Roma*²*Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer, Università di Roma Sapienza, P.le A. Moro 5, 00185 Roma*

I Disturbi dello Spettro Autistico (DSA), un insieme relativamente eterogeneo di disturbi dell'età evolutiva (Autismo, Sindrome di Asperger e Disturbi Pervasivi dello Sviluppo Non Altrimenti specificati), sono caratterizzati da marcate alterazioni delle funzioni sociali fin dalla primissima infanzia, e sembrerebbero causati dall'interazione tra una predisposizione genetica e fattori ambientali. Questa doppia natura spiegherebbe la vasta eterogeneità dei DSA, che secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V) sono caratterizzati da peculiari alterazioni in due ambiti: 1. deficit persistente nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale; 2. comportamenti stereotipati e ripetitivi. Oltre a questi sintomi principali, possono essere presenti disabilità supplementari, quali ritardo mentale, epilessia, sindrome dell'X fragile, sclerosi tuberosa, ansia e depressione. Poichè i DSA sono principalmente definiti mediante l'identificazione di deficit comportamentali nell'interazione sociale, nella comunicazione verbale e non verbale e per la presenza di attività e interessi ripetitivi e stereotipati, nei modelli sperimentali di tali patologie lo studio del fenotipo comportamentale è di fondamentale importanza. I modelli sperimentali ad oggi più utilizzati sono stati realizzati nei roditori da laboratorio, per diversi motivi. Innanzi tutto, il ratto e il topo da laboratorio presentano somiglianze con l'uomo nell'anatomia delle strutture cerebrali, nella biochimica e nei parametri elettrofisiologici a livello del sistema nervoso centrale, consentendo quindi la valutazione di questi modelli sperimentali in un'ottica traslazionale. Inoltre, il ratto e il topo sono specie ad elevata socialità, in cui le attività comportamentali di tipo sociale sono piuttosto costanti ed etologicamente quantificabili: investigazione sociale di un conspecifico non familiare, presenza di nidi comuni, tendenza a rimanere raggruppati, cure parentali, comportamenti aggressivi verso intrusi, comportamento di gioco, sequenze comportamentali nell'approccio sessuale. Nel corso di questa presentazione, verranno illustrati i modelli animali più utilizzati per elucidare i substrati neurobiologici di patologie psichiatriche tipiche dell'età evolutiva e caratterizzate da marcate alterazioni della sfera sociale, e l'utilità di tali modelli sperimentali al fine di individuare possibili target farmacologici per i DSA.

**Esposizione ai cannabinoidi in adolescenza come modello per lo studio di disordini simil-depressivi-simil-
psicotici in età adulta****T. Rubino***Insubria*

La Cannabis sativa continua ad essere la droga più popolare tra i giovani ed ogni anno si assiste ad una diminuzione dell'età del primo utilizzo. La maggior parte dei consumatori non riporta reazioni avverse, ma una minoranza va incontro allo sviluppo di disturbi psichiatrici in età adulta. Infatti, un numero sempre maggiore di studi epidemiologici suggerisce che l'abuso di cannabis in adolescenza può aumentare il rischio di sviluppare anomalie cognitive, psicosi e depressione. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che l'abuso di cannabis può anche accompagnarsi ad un esito prognostico peggiore. Per studiare queste possibili associazioni, abbiamo allestito modelli animali di esposizione alla Cannabis in adolescenza ed abbiamo caratterizzato sia da un punto di vista comportamentale che biochimico il quadro che si sviluppa in età adulta. La presenza di alterazioni in specifici markers cerebrali ci ha permesso di mettere a punto trattamenti volti alla loro selettiva modulazione, nel tentativo di recuperare il quadro di alterazioni comportamentali.

Il disturbo post traumatico da stress (PTSD): da nuovi modelli sperimentali alla ricerca clinica**P. Campolongo***Roma*

Nonostante il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) sia stato considerato per molti anni erroneamente un disturbo d'ansia oggi si ritiene che la sua eziologia sia per molti versi riconducibile ad alterazioni dei processi cognitivi ed emozionali sottesi all'elaborazione del trauma. Le consistenti e durevoli alterazioni causate dal trauma in questi domini, genera nei pazienti che ne sono affetti, un disagio considerevole che si manifesta in difficoltà clinicamente rilevanti quali ad esempio problematiche nelle interazioni sociali e/o nelle capacità lavorative. Nella quinta edizione del "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi mentali" (DSM-5), pubblicato recentemente, il PTSD è stato inserito nella nuova categoria dei "Disturbi correlati a traumi e stress". Sebbene non esista un modello animale di PTSD che sia in grado di cogliere esaustivamente tutti i molteplici aspetti della patologia umana, negli anni passati ne sono stati proposti e validati diversi, sulla base della loro capacità di riprodurre alcuni aspetti del disturbo. Recentemente, nel nostro laboratorio, abbiamo sviluppato un modello di PTSD nel ratto in grado di riprodurre almeno in parte, alcuni dei sintomi emozionali e cognitivi della patologia, in accordo con i criteri diagnostici aggiornati del DSM-5. A tale scopo, ratti maschi adulti sono stati esposti a un pezzetto di collare indossato da un gatto o ad una serie di brevi scosse, e tali fonti di stress sono state accompagnate da uno dei fattori di rischio per il PTSD ovvero l'isolamento sociale. I ratti sono stati successivamente riesposti al contesto associato al trauma a diversi intervalli temporali per testare la ritenzione della traccia mnestica dell'esperienza stressante. Inoltre, i ratti sono anche stati testati nei test dell'*elevated plus maze* (validato modello per lo studio dell'ansia nel roditore) e del *social interaction* al fine di misurarne i comportamenti ansiosi e sociali. I risultati hanno mostrato come l'esposizione all'odore di gatto sia stato in grado di indurre soltanto una risposta acuta di paura nei ratti che ha prodotto una traccia mnestica non duratura. Diversamente, l'esposizione a scosse multiple ha prodotto nei ratti una traccia di memoria evidente a tutti gli intervalli testati di 1, 7, 14, 21 e 56 giorni dal trauma. I ratti esposti alle scosse hanno inoltre mostrato un profilo comportamentale ansioso nel *social interaction* e una ridotta attività locomotoria nell'*elevated plus maze* rispetto ai controlli non esposti. Tali sintomi emozionali, differentemente da quelli cognitivi, non sono stati osservati nei ratti stabulati in gruppo evidenziando un chiaro effetto di buffering sociale nello sviluppo della patologia. Questi risultati dimostrano la validità del nostro modello nel riprodurre contemporaneamente nello stesso animale sia le disfunzioni cognitive che quelle emozionali del disturbo. Disporre di migliori modelli animali di PTSD è di grande importanza in quanto essi possono costituire un ottimo strumento per la ricerca farmacologica orientata alla scoperta di nuovi ed efficaci trattamenti per la cura del disturbo.

S24 I disturbi d'ansia: dai modelli animali al trattamento clinico**Modelli di disturbi d'ansia: un approccio etologico****P. Palanza***Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma, 43100 Parma (Italy).*

Nel libro "L'espressione delle emozioni nell'uomo e negli animali" (1872), Charles Darwin ha posto le basi per considerare i moduli difensivi del comportamento degli animali come i precursori evolutivi delle reazioni umane d'ansia e di paura. Le reazioni indicative di paura negli animali possono essere considerate analoghe ai comportamenti connessi all'ansia nell'uomo, così da fornire validità di forma (face validity) al modello animale. D'altra parte, la validità di costrutto (construct validity) richiede che le risposte umane e animali siano omologhe (condividano i medesimi substrati), cosicché la risposta in questione abbia rilevanza clinica per i disturbi che si vogliono studiare. Per comprendere le omologie e le analogie tra animali e esseri umani, utilizzando appropriati modelli sperimentali, è necessario considerare il contesto socio-ecologico e il significato adattativo/funzionale del comportamento. Illustro qui tre esempi dell'importanza dell'approccio etologico nello sviluppo dei modelli sperimentali di disturbi ansiosi. 1) E' importante considerare la biologia della specie animale studiata e il suo comportamento e organizzazione sociale: ad esempio, il potenziale stress associato a una condizione sperimentale, così come le risposte comportamentali e fisiologiche indicative di ansia, dipende dalla specie, dal sesso, dall'età, dalle esperienze precedenti, dall'ambiente sociale, etc. Abbiamo dimostrato che le diverse procedure di allevamento, fornendo diversi contesti sociali, sono in grado di influenzare le risposte indicative di ansia in modo differente in topi maschi e femmine, insieme allo stato sociale, nei maschi, o allo stato riproduttivo, nelle femmine. 2) Comuni manipolazioni sperimentali, come il cross fostering, la separazione materna o la formazione di gruppi sociali a diverse età, hanno effetti a lungo termine sulle risposte emozionali, in particolare per quanto riguarda i topi maschi. 3) Diverse linee e ceppi di topi dimostrano differenze nel comportamento aggressivo ed ansioso e nelle risposte agli stimoli sociali e non sociali. Le manipolazioni genetiche, come l'inattivazione o l'inserzione di un gene, possono indurre diversi fenotipi in relazione al sesso e/o all'ambiente precoce di sviluppo. Abbiamo recentemente dimostrato che l'inattivazione condizionale del recettore Y1 del neuropeptide Y aumenta i livelli di ansia in risposta ad un ambiente sconosciuto, ma che questo effetto dipende dal tipo di cura materna ricevuta durante la prima settimana di vita ed è influenzato dal sesso.

I topi $Npy1^{Y5R/-}$: un possibile modello di disturbo ossessivo compulsivo?**Carola Eva***Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Un deficit della capacità di adattare il proprio comportamento in risposta a cambiamenti ambientali (flessibilità cognitiva) è presente in numerosi disturbi psichiatrici, fra i quali il disturbo ossessivo compulsivo e coinvolge connessioni tra corteccia prefrontale, striato e regioni limbiche. Le reti perineuronali (PNN) sono una forma specializzata di matrice extracellulare, acquisita durante lo sviluppo, che inibisce la plasticità neuronale e media la stabilità strutturale, avvolgendo contatti sinaptici fondamentali per l'apprendimento. L'indebolimento della rigidità strutturale delle PNN promuove la plasticità neuronale e la flessibilità cognitiva, accelerando in modo specifico i cambiamenti di strategia richiesti per riapprendere comportamenti acquisiti. Abbiamo sviluppato un modello di topi ($Npy1rY5R/-$) con la delezione condizionale nelle regioni limbiche del recettore Y1R per il Neuropeptide Y, neuropeptide ansiolitico altamente espresso nel SNC. I Topi $Npy1rY5R/-$ mostrano, rispetto ai topi controllo, un fenotipo ansioso e una ridotta capacità di riapprendere comportamenti acquisiti in un test di apprendimento spaziale, che è associata ad un aumento dello spessore delle PNN intorno alle cellule GABAergiche della regione CA1 dell'ippocampo. I topi $Npy1rY5R/-$ sono un interessante modello per lo studio del ruolo delle PNN nella flessibilità cognitiva aprendo nuove prospettive per lo sviluppo di modulatori della neuroplasticità con potenziali terapeutici.

Vulnerabilità cognitiva nel disturbo ossessivo-compulsivo**U. Albert***Torino*

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è un disturbo importante per prevalenza nella popolazione generale (2% circa), che nel DSM-5 ha ricevuto dignità nosografica autonoma in quanto per caratteristiche psicopatologiche e per fattori di rischio, decorso longitudinale e risposta ai trattamenti si differenzia da altri disturbi d'ansia. Esiste un'ampia letteratura che dimostra la vulnerabilità genetica a sviluppare il DOC, anche se la trasmissione del rischio è poligenica e non sono ancora ben chiariti i geni responsabili dell'aumento del rischio. Si stima che i familiari di primo grado di pazienti con DOC hanno un rischio relativo di ammalare di DOC 4-5 volte superiore. Esistono altrettanto forti evidenze di un coinvolgimento di circuiti neuronali specifici alla base della sintomatologia ossessivo-compulsiva; nello specifico sarebbero coinvolte la corteccia orbito-frontale, le strutture dei gangli della base, e il talamo. Meno studiati sono i fattori di vulnerabilità cognitiva, che consisterebbero in modalità disfunzionali di pensiero presenti nei pazienti con DOC, spesso antecedenti lo sviluppo dei sintomi ossessivo-compulsivi, presenti, sia pure in minor grado, nei familiari di primo grado dei pazienti con DOC. Questi fattori di vulnerabilità cognitiva consistono in costrutti denominati: Responsabilità esagerata e Sovrastima del pericolo, Importanza e controllo dei pensieri, Intolleranza dell'incertezza e Perfezionismo. Questi costrutti cognitivi/fattori di vulnerabilità potrebbero costituire endofenotipi intermedi ed essere quindi in rapporto più diretto (rispetto ai sintomi) con le alterazioni biologiche riscontrate con tecniche di neuroimmagine. Negli ultimi anni le ricerche sui fattori cognitivi (come quelle citate precedentemente – ma non solo) hanno permesso di formulare ipotesi ulteriori di studio nel tentativo di identificare la relazione tra le alterazioni dei circuiti cerebrali e le manifestazioni sintomatologiche.

Trattamento farmacologico del disturbo ossessivo-compulsivo**Giuseppe Maina*, Sylvia Rigardetto^****Direttore SCU Psichiatria - AOU S Luigi Gonzaga – Università degli Studi di Torino**^Dipartimento di Neuroscienze - Università degli studi di Torino*

Il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) è un disturbo frequente, colpisce il 2-3% della popolazione, e solo parzialmente responsivo ai trattamenti. La terapia farmacologica del DOC si avvale in prima battuta dell'utilizzo degli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina (SRIs), con tuttavia tassi di risposta che non superano il 50%, significativamente inferiori rispetto a quelli riportati nella depressione. Come è noto inoltre non tutti gli antidepressivi ad azione prevalentemente serotoninergica sono efficaci nel trattamento dei sintomi ossessivo-compulsivi. Infine l'azione antiossessiva richiede dosaggi più elevati rispetto a quelli utilizzati nella depressione, nonché tempi di risposta maggiori e si caratterizza per una modalità di riduzione dell'intensità sintomatologica specifica. Tali differenze hanno indotto a ipotizzare un differente meccanismo di azione sottostante la risposta antiossessiva ai farmaci serotoninergici che è di fondamentale importanza tenere in considerazione nella valutazione dell'approccio terapeutico. Un ulteriore aspetto di criticità nel trattamento farmacologico del DOC è legato al trattamento dei pazienti resistenti, per i quali vengono utilizzate strategie di sostituzione con molecole ad azione serotoninergica o a doppia-azione oppure di potenziamento con antipsicotici. Infine sono attualmente oggetto di discussione in letteratura gli aspetti legati alle complicanze depressive ed alla comorbidità nel DOC, con particolare menzione al Disturbo Bipolare, rispetto alle quali verranno discusse le complessità terapeutiche.

S25 Dalle evidenze sperimentali alle innovazioni terapeutiche : significato e ruolo dei fattori neurotrofici nel trattamento delle depressioni**Variazioni del BDNF sierico in pazienti depressi trattati con agomelatina****G. Martinotti***Chieti*

Lo studio dei fattori neurotrofici, nello specifico il Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), rappresenta un nuovo campo di interesse per la psichiatria, sia nel campo degli studi di base che nell'ambito clinico. Diversi studi hanno dimostrato livelli ridotti di BDNF sierico nella schizofrenia, nei disturbi da uso di sostanze e nei disturbi dell'umore. Nei disturbi depressivi è stato dimostrato un aumento della concentrazione di BDNF indotto dal trattamento farmacologico. Nella relazione saranno presentati e discussi i dati riguardanti un aumento significativo dei livelli di BDNF sierico indotti da agomelatina, un farmaco antidepressivo con esercita la sua azione agonista sui recettori della melatonina (MT1-MT2) e antagonista sul recettore 5HT-2C.

S26 Indicazioni cliniche dell'effetto neuroprotettivo e di sostegno cognitivo del litio**Target molecolari dei sali di litio: pathway coinvolte nella neuro protezione****Maria Del Zompo, Claudia Pisanu***Cagliari*

Numerose evidenze suggeriscono che l'effetto terapeutico del litio, farmaco di prima scelta nel trattamento acuto e di mantenimento del disturbo bipolare, sia in parte mediato da un'azione neurotrofica e neuroprotettiva. Il trattamento cronico con sali di litio altera l'espressione di geni che svolgono un ruolo pro e antiapoptico tramite regolazione della permeabilità mitocondriale e attivazione delle caspasi. L'effetto neuroprotettivo del litio potrebbe essere in parte mediato dall'inibizione dell'enzima glycogen synthase kinase-3b (GSK 3B), che riveste un ruolo chiave nella pathway della risposta neuronale a insulti neurotossici. Il litio è inoltre in grado di modulare l'espressione genica e il rilascio di fattori neurotrofici come il brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Il ruolo dei fattori di crescita nel meccanismo d'azione del litio è suggerito anche da un recente studio di microarray condotto dal nostro gruppo su un campione di pazienti bipolari reclutati presso la Lithium Clinic dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari e caratterizzati per la risposta al litio. I risultati suggeriscono che i pazienti che rispondono al litio presentino una over espressione del gene insulin-like growth factor 1 (IGF1), che codifica per un fattore trofico implicato nella sopravvivenza e nella differenziazione delle cellule neuronali. In conclusione, il litio sembra influenzare numerose pathway implicate nella neuroprotezione e questo effetto potrebbe rivestire un ruolo importante nel meccanismo d'azione del farmaco.

Effetti neurotrofici e neuroprotettivi del litio: nuove prospettive terapeutiche per nuovi meccanismi di azione**Angela Iannitelli***Dipartimento di Scienze Umane, Università degli Studi dell'Aquila*

Nonostante lo sviluppo, negli ultimi anni, di nuovi farmaci con funzione di stabilizzatori dell'umore, il litio si conferma come il "golden standard" di questa classe farmacologica, con i tassi più alti al mondo di utilizzo e di efficacia per la terapia del Disturbo Bipolare (BD). I suoi meccanismi d'azione, a lungo rimasti poco conosciuti, sono oggi più chiari e le sue azioni di natura neuroprotettiva e neurotrofica sono state dimostrate in modelli animali e nella clinica e hanno reso questo farmaco una sonda per comprendere meglio i meccanismi patogenetici dei BD. Le azioni del litio si estrinsecano a livello cellulare e molecolare su numerose funzioni: a) sul calcio intracellulare; b) sul metabolismo energetico (attraverso un controllo sui mitocondri e sul reticolo endoplasmatico); c) sulla morte/atrofia di fenotipi cellulari attraverso una azione neurotrofica e neuroprotettiva su cellule neuronali e gliali (mediata dalle neurotrofine, in particolare BDNF e NGF). La funzione plastica e neurotrofica del litio si esprimerebbe inoltre nelle aree cerebrali criticamente coinvolte nella regolazione del "mood". La scoperta di queste nuove funzioni neurotrofiche non solo fanno del litio un farmaco utilizzabile nella prevenzione, nella terapia e nel ripristino dei deficit molecolari e cellulari presenti nel BD, ma anche un modello utilizzabile per comprendere più a fondo i meccanismi di plasticità cerebrale.

Medicina traslazionale dell'utilizzo combinato di stabilizzatori dell'umore e antipsicotici: rilevanza per il disturbo bipolare

A. de Bartolomeis e C. Tomasetti

Unità di Psichiatria Molecolare e Traslazionale e Unità di Farmacoresistenza in Psichiatria.

Scuola di Medicina Università Federico II di Napoli

Nonostante sia una strategia comunemente utilizzata nella pratica clinica dei disturbi dell'umore e in alcuni casi di psicosi o depressione resistente ai trattamenti farmacologici, la somministrazione concomitante o in add-on di antipsicotici e stabilizzatori dell'umore è sorprendentemente poco esplorata a livello preclinico, lasciando aperte numerose questioni. Esiste un comune substrato molecolare dell'azione di queste classi di farmaci? La co-somministrazione di stabilizzatori e antipsicotici può indurre modificazioni differenziali rispetto alla somministrazione di ciascun composto separatamente? Evidenze sperimentali dimostrano che multipli target molecolari sono condivisi da antipsicotici e stabilizzatori in somministrazione cronica: in particolare GS3KB, ERK e BDNF tra i geni costitutivi rappresentano riconosciuto target delle due classi di composti, Homer e Arc tra i geni inducibili. Lito e antipsicotici inoltre riconoscono comuni elementi bersaglio come indicato dall'analisi del fosfoproteoma. L'espressione di geni della densità postsinaptica, al crocevia dell'interazione dopamino-glutammatergica, è modulata in maniera significativamente differente dalla co-somministrazione di antipsicotici (ad esempio quetiapina) e stabilizzatori (valproato) rispetto alla somministrazione di antipsicotico o stabilizzatore da soli. Queste ed altre evidenze suggeriscono l'esistenza di comuni bersagli molecolari di antipsicotici e stabilizzatori, dimostrano la specificità dell'effetto di combinazione dei trattamenti rispetto alla monosomministrazione, e indicano potenziali nuovi target e strategie per la farmacoterapia dei disturbi dell'umore e delle psicosi.

Effetto a lungo termine del litio sul profilo cognitivo di pazienti bipolari**Giuseppe Bersani, Adele Quartini***Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche - Università Sapienza di Roma*

Introduzione. Il litio è un catione monovalente utilizzato da oltre 50 anni nella cura e nella prevenzione del Disturbo Bipolare (DB). Recenti evidenze neuroanatomiche e neurochimiche sembrerebbero indicarne importanti proprietà neuroprotettive e neurotrofiche, in particolare a livello dell'ippocampo. Se e come tali proprietà possano ulteriormente tradursi in un effetto positivo sulle funzioni neurocognitive rimane a tutt'oggi oggetto di discussione. *Metodo.* In questo studio sono stati arruolati 45 soggetti di età ≤ 60 anni: 30 pazienti (pz) con DB di tipo I in fase eutimica e 15 soggetti sani di controllo (ctrl). Nel gruppo dei pz con DB sono stati inclusi: 15 pz in terapia di mantenimento con litio (da almeno 1 anno) e 15 pz in terapia con altri stabilizzatori dell'umore e che non avevano mai assunto litio. La valutazione delle funzioni neurocognitive è stata effettuata tramite la *Cambridge Neuropsychological Automated Battery* (CANTAB). Le funzioni cognitive indagate sono state le seguenti: memoria [Paired Associates Learning (PAL) e Delayed Matching to Sample (DMtS)], funzioni esecutive [Spatial Span (SSP), Spatial Working Memory (SWM) e Stocking of Cambridge (SOC)], capacità attentive [Rapid Visual Information Processing (RVIP) e Intra/Extradimensional set shift (IED)], *decision making* [Information Sampling Task (IST)] e capacità di controllo inibitorio [Stop Signal Task (SST)]. *Risultati.* Indipendentemente dalla terapia, i pz con DB hanno mostrato deficit significativi nei test per la valutazione delle funzioni esecutive (SSP e SWM). Al test PAL, per la valutazione della memoria episodica, solo il gruppo dei pz non in terapia con litio ha mostrato una *performance* ridotta. Nessun deficit è stato invece evidenziato nei test per la valutazione delle capacità attentive, del *decision making* e della capacità di controllo inibitorio. *Conclusioni.* Il test PAL, un test altamente sensibile ($\sim 100\%$) e specifico ($\sim 92\%$) nel differenziare pz con malattia di Alzheimer in fase iniziale da soggetti sani di controllo, rappresenta ad oggi uno dei test più utilizzati nella valutazione dell'integrità della formazione ippocampale. La ridotta *performance* al test PAL da parte dei pz con DB, ma solo di quelli non in terapia con litio, sembrerebbe dunque indicare un potenziale effetto protettivo di tale farmaco sulle funzioni neurocognitive, in particolare su quelle mediate dall'ippocampo.

S27 Farmaci per il dolore cronico e depressione: nuovi paradigmi nel viaggio dalla ricerca alla clinica e viceversa

Differenze di sesso negli effetti del trattamento cronico con antidepressivi nel test della formalina nel topo

S. Chiechio

Dipartimento di Scienze Farmaco, Università degli Studi di Catania

I farmaci antidepressivi (AD) sono comunemente utilizzati in diverse forme di dolore cronico. Tra questi, gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) risultano più efficaci nella gestione del dolore cronico, al contrario l'effetto analgesico ottenuto con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) è meno consistente. Tra gli effetti di un trattamento cronico con farmaci antidepressivi è stato riportato un aumento dell'espressione di BDNF (brain-derived neurotrophic factor) nell'ippocampo suggerendo l'ipotesi che questa neurotrofica possa partecipare all'effetto terapeutico di tali farmaci nel migliorare la sintomatologia della depressione. Tuttavia il BDNF è anche considerato un modulatore centrale nello sviluppo della sensibilizzazione al dolore sia a livello spinale che sovraspinale e non è ancora chiaro se un trattamento cronico con farmaci antidepressivi modifichi l'espressione del BDNF in regioni coinvolte nella trasmissione del dolore. Inoltre, alcuni studi indicano una differenza nell'effetto del BDNF in meccanismi coinvolti nella depressione e nella modulazione del dolore in ratti maschi e femmine, suggerendo che le funzioni del BDNF possano essere genere-specifiche. Verranno presentati studi sull'effetto di un trattamento a lungo termine con diverse classi di farmaci antidepressivi sul dolore indotto dalla somministrazione intraplantare di formalina in topi maschi e femmine correlando l'analisi comportamentale con l'espressione di BDNF nel midollo spinale.

Differenze sessuali nello sviluppo del dolore neuropatico in un modello animale: il contributo delle cellule gliali

F. Pavone

Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia del CNR, Roma

L'importanza delle differenze di genere nell'insorgenza e nel trattamento del dolore neuropatico è stata per molto tempo sottovalutata sebbene studi epidemiologici abbiano riportato come le donne siano affette da stati dolorosi più persistenti, abbiano una diversa suscettibilità agli stimoli nocicettivi e facciano un maggiore uso di farmaci analgesici rispetto agli uomini. Dati sperimentali confermano differenze legate al sesso nella risposta iperalgesica e allodinica indotta dal dolore neuropatico. Abbiamo studiato le differenze sessuali nella risposta a stimoli nocicettivi in topi maschi e femmine nel modello di dolore neuropatico della legatura del nervo sciatico. Differenze nello sviluppo del dolore neuropatico e dell'attivazione gliale ad esso associata, come pure nel recupero funzionale, sono state osservate sia nella risposta comportamentale che nell'espressione di markers neuronali e gliali, a livello periferico e centrale. I topi maschi hanno un completo e più precoce recupero funzionale rispetto alle femmine, che recuperano solo parzialmente. Nei topi maschi sembra esserci inoltre una accelerazione nella capacità rigenerativa del nervo e, a livello centrale, una migliore modulazione dell'attivazione delle cellule gliali. Lo studio, evidenziando importanti differenze di genere nella risposta ad una lesione, può rappresentare un contributo significativo sia per la comprensione dei meccanismi alla base del dolore cronico che per importanti sviluppi terapeutici.

Farmaci analgesici e antidepressivi: effetti sulla neurogenesi adulta**Mariagrazia Grilli***Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara.*

Numerose evidenze sperimentali hanno recentemente contribuito a dimostrare che nuovi neuroni possono essere generati, in età adulta, nel cervello dei mammiferi, incluso l'uomo. In particolare, la neurogenesi adulta a livello ippocampale è attualmente considerata una forma peculiare di neuroplasticità coinvolta nei processi di apprendimento e memoria, nella regolazione del tono dell'umore e nella capacità di rispondere allo stress. La neurogenesi ippocampale è oggetto di studi anche per le evidenze di una sua deregolazione in numerose malattie neuropsichiatriche, inclusa la depressione maggiore. Di grande interesse è inoltre la recente dimostrazione di riduzione del volume ippocampale nei pazienti affetti da dolore cronico di tipo neuropatico. E' possibile che tali alterazioni ippocampali siano indice di ridotta neuroplasticità (inclusa ridotta neurogenesi), ed è dunque di grande interesse in futuro investigare se esse possano contribuire almeno in parte ai disturbi emotivi, inclusi quelli depressivi, che sono frequentemente presenti in pazienti che soffrono di dolore cronico. A tale riguardo verranno presentati e discussi recenti dati sperimentali sulle inaspettate potenzialità di modulazione della neurogenesi ippocampale da parte di farmaci analgesici ed in particolare alcuni farmaci attivi sul dolore cronico neuropatico.

S28 Sostanze d'abuso e psicopatologia (SINPF – SIP- SITOX - SIF)**Nuove droghe e neurotossicità****C. Locatelli**

Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCCS Fondazione Maugeri,

Le nuove droghe (cannabinoidi e catinoni sintetici, ketamine, GHB e analoghi, fenetilamine, ecc.), definite Nuove Sostanze Psicoattive (NPS), sono più di 300 molecole identificate ad oggi in Italia e in Europa. Prevalentemente eccitanti e allucinogene, vengono spesso assunte in miscele che comprendono anche alcol e "vecchie" sostanze d'abuso (eroina, cocaina, ecstasy e cannabis).

La gestione del paziente intossicato con effetti neurotossici da NPS presenta, sia in fase pre-ospedaliera che in quella ospedaliera, alcuni aspetti critici quali (a) le priorità gestionali nelle prime fasi, (b) la diagnosi tossicologica specifica (clinica e analitica), (c) la scelta del monitoraggio più indicato (clinico e/o strumentale), (d) il tipo di ricovero in urgenza (osservazione breve, medicina d'urgenza, SPDC, altri reparti), e infine (e) i criteri per la dimissione o per il ricovero presso reparti a minore intensità di cura.

La diagnosi è spesso complessa. I pazienti che accedono al sistema dell'urgenza per intossicazione acuta da assunzione di nuove sostanze non hanno in genere una storia di abuso alle spalle, e dal punto di vista clinico-tossicologico possono essere inquadrati in due principali tipologie, ognuna caratterizzata da vari livelli di gravità: pazienti con prevalente neurodepressione (es. rallentamento psico-motorio, coma) e pazienti con prevalente neuroeccitazione (agitazione, delirio, allucinazioni, ecc.). L'inquadramento di queste intossicazioni richiede alcune valutazioni specifiche, che comprendono:

- conoscenza delle nuove sostanze eccitanti/allucinogene circolanti in quel momento nel mercato dell'abuso (grande variabilità nell'arco di 1-2 mesi!)
- consapevolezza dell'attuale insufficiente caratterizzazione degli effetti tossici acuti e post-acuti o cronici (es. tipologia, gravità, durata) per la maggior parte delle nuove sostanze d'abuso
- attenzione particolare ai possibili effetti tossici delle sostanze d'abuso (e dei frequenti "mix") sui vari sistemi e apparati: la presenza di effetti tossici comportamentali non deve portare a sottovalutare la presenza o il rischio di effetti tossici su altri organi e apparati
- elevata frequenza di co-assunzione di sostanze d'abuso e di alcol (il che facilita diagnosi incomplete ed errate)
- possibile somministrazione di sostanze incapacitanti per scopi illeciti (es. violenza sessuale)
- scarsa consapevolezza da parte del consumatore di ciò che assume
- possibilità di anamnesi incompleta o volutamente scorretta.

Nel modello organizzativo del sistema d'urgenza italiano, la gestione delle intossicazioni acute da sostanze d'abuso richiede l'intervento di competenze diverse, in relazione alle specifiche attività e funzioni:

- la presa in carico ospedaliera del paziente e i primi trattamenti competono al medico dell'urgenza (e/o, in alcuni casi, all'intensivista, oppure al tossicologo clinico laddove esistono degenze specifiche)
- è opportuna/necessaria in tutti i casi la consulenza dello specialista tossicologico del Centro Antiveneni (Accordo Stato-Regioni 28.02.2008)
- la diagnostica analitica in urgenza, oggi scarsamente disponibile, dovrebbe essere implementata per assicurare determinazioni rapide e in linea con le attuali esigenze (il Centro Antiveneni può fornire supporto)
- i pazienti che, oltre ad alterazioni comportamentali, mostrano o possono sviluppare tossicità a carico di organi e sistemi (es. effetti cardiotossici) sono intossicati acuti a rischio di complicanze e necessitano di osservazione in reparti medici o intensivistici ove sia possibile un attento monitoraggio strumentale e clinico

- la competenza psichiatrica è essenziale e di grande utilità sia per la diagnosi differenziale fra alterazioni di natura organica e quelle derivanti dall'assunzione di farmaci e sostanze d'abuso, sia per la scelta dei trattamenti più indicati
- la gestione in reparto psichiatrico dovrebbe essere limitata ai pazienti per i quali si escludono rischi conseguenti all'assunzione di sostanze con effetti poco noti o con comparsa ritardata, e una volta escluse o superate le necessità di trattamento e di monitoraggio di tipo internistico-intensivistico. È importante sottolineare che la dimissione o il trasferimento in reparto psichiatrico troppo precoci e in assenza di accertamenti sufficienti e adeguati (ad es. sulla base solo di una determinazione su urine negativa per le sostanze d'abuso più comuni in presenza di anamnesi di assunzione di "nuove" sostanze) espone al rischio del mancato riconoscimento di patologie potenzialmente gravi ed evolutive. Anche in questi casi la consulenza del tossicologo può avere un ruolo importante.

Per meglio conoscere e valutare il problema delle NSP, migliorare la diagnosi, identificare le nuove sindromi e le necessità analitiche nel setting dell'urgenza e, più in generale per fronteggiare questa nuova emergenza tossicologica e sociale, in Italia sono state adottate misure urgenti e speciali, coordinate dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Si tratta del Sistema Nazionale di Allerta Precoce (www.allertadroga.it), un network di servizi d'urgenza del SSN, laboratori, centri antiveleni e altre risorse che operano in modo rapido per coordinare le attività necessarie, le informazioni, le allerte e varie altre funzioni utili a fronteggiare questa problematica. Attraverso tale rete vengono rese disponibili *expertises* tossicologiche e capacità analitico-tossicologiche assolutamente eccezionali per il sistema dell'urgenza, che sono finalizzate alla precoce identificazione e conferma delle intossicazioni da NSP. In tale ambito lo specialista tossicologo del Centro Antiveleni riveste un ruolo centrale per la diagnosi e l'impostazione di trattamenti specifici, per la scelta della collocazione più appropriata del paziente in fase acuta (es. farmaci indicati e controindicati), per la valutazione delle necessità analitiche in urgenza, per la scelta della collocazione più appropriata del paziente in fase acuta, nonché quale riferimento specialistico per la fase post-acuta non psichiatrica.

Ringraziamenti: studio effettuato grazie al supporto del National Early Warning System, Dipartimento Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri, anni 2011-2013.

Le droghe tra dipendenza e comorbidità

E. Aguglia

Catania

I disturbi da uso di sostanze vanno inquadrati all'interno della loro naturale cornice psicopatologica necessitando di opportune competenze neuropsicofarmacologiche nel trattamento delle stesse. A lungo marginalizzate dalla stessa classe medica, tardiva nel prendere piena consapevolezza del substrato primariamente biologico e non soltanto psicosociale del comportamento d'abuso di sostanze, le tossicodipendenze hanno conosciuto, nei decenni passati, un approccio gestionale fondato su un modello curativo di tipo prevalentemente psico-educazionale, assolutamente insufficiente e riduzionistico nel momento in cui si frappone ad una visione della dipendenza da sostanze quale quella che è: una "malattia mentale" a carattere cronico recidivante, descrivibile in termini neuro fisiopatologici e gestibile attraverso gli strumenti offerta dalle discipline mediche. Nonostante il consumatore di sostanze psicotrope, in relazione alle potenziali complicanze mediche legate all'assunzione protratta delle stesse, entri in contatto con diversi specialisti (infettivologo, epatologo, neurologo), il nucleo della malattia tossicomane ricade nell'ambito proprio della scienza psichiatrica per una duplicità di motivi: la natura psicopatologica di tratti caratterizzanti la tossicodipendenza quali l'automatismo comportamentale e il craving da un lato, e l'elevata comorbidità psichiatrica, la cosiddetta doppia diagnosi. Definita come "la coesistenza nel medesimo individuo di un disturbo da uso di sostanze e di un altro disturbo mentale", la doppia diagnosi costituisce un terreno impervio, "clinica di una terra incognita", in cui dipendenza da sostanze e altre entità psicopatologiche convergono con effetti di sommazione o amplificazione reciproca, in un rapporto dalle correlazioni di significato variabili e ancora non del tutto dispiegate (epifenomeno, complicanza, autoterapia). L'elevata probabilità d'incontro di un paziente affetto da patologia psichiatrica e portatore di un disturbo da uso di sostanze, conferma, pertanto, alla luce delle infinite relazioni intercorrenti sul piano eziopatogenetico, clinico e terapeutico tra le entità nosografiche in oggetto, la necessità di un approccio integrato che coinvolga il medico psichiatra, dotato di una solida base clinica e neuro psicofarmacologica, il coordinatore ed "armonizzatore" dei diversi interventi e strumenti compresi nella presa in carico del paziente tossicodipendente.

S29 Glia: dal ruolo di semplice collante a quello di protagonista nella patogenesi dei disordini neuropsichiatrici...e la rivoluzione continua

Nuove funzioni per la mielina: da isolante nella trasmissione nervosa ad attore emergente nei processi cognitivi e nelle malattie neuropsichiatriche

Maria Pia Abbraccio

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9,
20133 Milano*

Oltre al noto ruolo nella mielinizzazione, sia gli oligodendrociti maturi che i loro precursori (le cellule NG2) svolgono funzioni neuro-protettive e sostengono la riparazione da danni acuti (ictus e trauma spinale) e cronici, quali quelli presenti nella sclerosi multipla. Mentre una parte della glia NG2 genera oligodendrociti mielinizzanti, una parte non si differenzia mai, ma partecipa alla formazione di sinapsi con i neuroni. Inoltre, a sottolinearne la plasticità e multi-potenza, alcuni autori rivendicano anche la capacità delle cellule NG2 di generare nuovi neuroni, soprattutto dopo danno. Più di recente, è stato sottolineato il legame fra alterazioni della NG2-glia e della mielina e malattie neuropsichiatriche quali schizofrenia, autismo, depressione bipolare, disordini ossessivi-compulsivi e cognitivi. Circa un terzo dei geni disregolati in queste malattie codificano per fattori di crescita, recettori o fattori trascrizionali coinvolti nel differenziamento delle cellule NG2, o per proteine della mielina. Alterazioni mieliniche sono state confermate sia nei modelli animali che nei pazienti mediante tecniche di imaging non invasivo. Quindi, l'identificazione di nuovi bersagli, quali il recettore purinergico GPR17, per la modulazione farmacologica delle cellule NG2 (Fumagalli et al., J Biol Chem 286:10593-604, 2011) può aprire la strada a nuove terapie non soltanto per malattie neurologiche ma anche per disturbi neuropsichiatrici caratterizzati da disfunzioni mieliniche.

Neuroglia: central element of brain homeostasis and fulcrum of neuropsychiatric diseases**Alexei Verkhratsky***The University of Manchester, Michael Smith Building, Oxford Rd., M13 9PT, UK*

The common and prevailing point of view considers neurones as main substrates of pathological progression of neurological diseases. Today, however, we know that integration and information processing in the brain occurs through close interactions of two cellular circuits represented by neuronal networks embedded into internally connected astroglial syncytium. Our understanding of glial function changed dramatically over last two decades. This change concerns the whole concept of how the brain is organized, and how the development, life and death of neural circuits are controlled. There is compelling evidence demonstrating that these are the astrocytes that are creating the compartmentalisation in the CNS, and these are the astrocytes that are able to integrate neurones, synapses, and brain capillaries into individual and relatively independent units. Astroglial syncytium allows intercellular communication route, which permits translocation of ions, metabolic factors and second messengers. The resulting potential for parallel processing and integration is significant and might easily be larger, but also fuzzier, than the binary coded electrical communication within the neuronal networks. The neuronal-glia circuitry endowed with distinct signalling cascades, form a "diffuse nervous net" suggested by Golgi, where millions of synapses belonging to very different neurones are integrated first into neuronal-glia-vascular units and then into more complex structures connected through glial syncytium. These many levels of integration, both morphological and functional, presented by neuronal-glia circuitry ensure the spatial and temporal multiplication of brain cognitive power. Neuroglial cells are intimately involved in all forms of neurological diseases and this are neuroglia, which, to a very large extent, determine the progression and outcome of neuropathological process. Astrocytes are specifically involved in various neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and various forms of dementia. Recent evidence suggest that early stages of neurodegenerative processes are associated with atrophy of astroglia, which causes disruptions in synaptic connectivity, disbalance in neurotransmitter homeostasis and neuronal death through increased excitotoxicity. At the later stages astrocytes became activated and contribute to neuro-inflammatory component of neurodegeneration.

La glia: co-protagonista nella patogenesi e potenziale target nel trattamento dei disturbi neuropsichiatrici**L. Steardo***Roma*

Un numero crescente e sempre più convincente di evidenze suggerisce la presenza di alterazioni strutturali e funzionali nel cervello di soggetti affetti da malattie neuro-psichiatriche. Numerosi studi hanno, per esempio, dimostrato significative alterazioni del flusso ematico cerebrale, del metabolismo e del volume delle strutture nelle aree limbiche quali l'ippocampo, la corteccia del cingolo anteriore, la corteccia temporale, la corteccia pre-frontale (PFC) e l'amigdala. Altre ricerche hanno invece identificato specifiche anomalie cito-architettoniche, quali alterazioni nel numero e nella densità delle cellule gliali in tali aree, indicandone un ruolo critico nella patobiologia dei processi neuropsichiatrici.

In che termini alterazioni gliali possono considerarsi rilevanti nella patogenesi dei disturbi neuropsichiatrici? In altre parole, ci sono elementi sufficienti per considerarle *primus movens*, o debbono piuttosto considerarsi secondarie ad altre lesioni primarie esistenti nei disturbi dell'affettività e nelle psicosi, alla cui progressione esse possono contribuire? Per quanto al momento la questione rimanga, per certi aspetti, controversa, tuttavia alla luce delle evidenze emergenti per quanto attiene al coinvolgimento delle alterazioni gliali nell'autismo, nel disturbo ossessivo-compulsivo, nei disordini dell'affettività e nelle psicosi è probabile che le alterazioni gliali contribuiscano in maniera preminente alla comparsa e alla progressione di tali processi. Difatti le cellule gliali sono importanti nella maturazione del sistema nervoso centrale, nei processi di sinaptogenesi e di *pruning* oltre che nella plasticità neuronale e nei fenomeni di mielinizzazione. Inoltre, per quanto attiene agli astrociti vi è da aggiungere che essi partecipano alla regolazione dell'omeostasi, del metabolismo energetico, alla gliotrasmissione, alla *clearance* degli aminoacidi eccitatori, alla produzione di neurotrofine, di mediatori dell'infiammazione e alla neurogenesi nel cervello adulto. Pertanto alla luce di questi elementi è possibile ritenere che disfunzioni (astro)gliali partecipino in maniera rilevante alla patogenesi delle più importanti patologie neuropsichiatriche. Questo assunto è fortemente corroborato dalle risultanze di molti studi sperimentali preclinici e clinici che dimostrano come parte degli effetti terapeutici di antidepressivi, antipsicotici e stabilizzanti dell'umore siano mediati da meccanismi molecolari operanti in cellule non neuronali. Tali evidenze spingono la ricerca nel campo neurofarmacologico a rendere disponibili nuovi composti in grado di (ri)modulare selettivamente l'attività di cellule gliali o di loro specifiche sottopopolazioni. Difatti strategie di intervento orientate al trattamento delle disfunzioni gliali potranno rappresentare innovative e promettenti terapie per importanti patologie neuro-psichiatriche, sia qualora tali alterazioni fossero da ritenersi primitive sia secondarie, nel qual caso alterate funzioni neuronali potrebbero essere ripristinate dalla riduzione delle concomitanti disfunzioni gliali.

Riconsiderare la glia per un nuovo promettente approccio alla comprensione delle malattie neuropsichiatriche**P. Monteleone***Sezione di Neuroscienze, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno, Salerno.*

Per molti anni si è ritenuto che la neuroglia, nelle sue diverse componenti astroglia, oligodendrogli e microglia, svolgesse un mero ruolo di sostegno e di difesa immunitaria nei confronti dei neuroni e intervenisse nel processo di trasmissione del potenziale d'azione. Negli ultimi 40 anni è diventato sempre più chiaro che la neuroglia ha un ruolo attivo nei processi di neurosviluppo, neurodegenerazione e trasmissione sinaptica. Pertanto, alterazioni a carico degli astrociti, degli oligodendrociti e delle cellule microgliali possono essere coinvolte nei meccanismi patogenetici di malattie neurologiche e psichiatriche. Tra queste ultime, la schizofrenia, la depressione, il disturbo bipolare, il disturbo ossessivo-compulsivo e il disturbo post-traumatico da stress sono stati ritrovati associati ad alterazioni a carico della mielina cerebrale, espressioni sia di disfunzioni a carico dei vari neurocircuiti sia di fenomeni di iperattivazione immunitaria. Le evidenze che documentano queste possibili disfunzioni neurogliali provengono da studi di espressione genica, di neuroimaging e di analisi istologiche post-mortem. Al momento, tuttavia, i dati a sostegno del coinvolgimento neurogliale in dette patologie psichiatriche si basano pressochè esclusivamente su analisi di correlazione, che lasciano aperto il quesito circa la natura primaria o secondaria di dette alterazioni. In ogni caso, la comprensione di queste possibili disfunzioni neurogliali ha aperto una nuova strada sia per la comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci psicotropi sia per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici e nuove strategie per la prevenzione dei principali disturbi mentali.

S30 Il DOC: dimensione transnosografica e terapia**Le ruminazioni ossessive: una dimensione transnosografica e terapia****L. Dell'Osso***Pisa*

Il pensiero ripetitivo negativo è un processo trans-diagnostico, caratteristico del profilo cognitivo di diverse entità nosologiche, tra cui il disturbo bipolare, il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), la fobia sociale (SA), il disturbo d'ansia generalizzata (GAD), il disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Il pensiero ripetitivo è una modalità di gestione dello stress (coping), che risulta maladattativa quando assume le caratteristiche della ruminazione, cioè una modalità di pensiero persistente, ripetitiva, passiva, caratterizzata dal "continuo rivolgere la propria attenzione ai propri sintomi, alle loro cause, ai loro significati e alle loro conseguenze" (Nolen-Hoeksema, 1991). La ruminazione è stata studiata ampiamente nei disturbi dell'umore, dove è risultata correlare con l'insorgenza, la durata, la gravità e il tasso di ricorrenza degli episodi depressivi. Tuttavia tale modalità di pensiero non è specifica dello stato clinico, risultando piuttosto associata a tratti personologici riferibili allo spettro ossessivo-compulsivo. Infatti sul piano cognitivo, le ruminazioni e i pensieri intrusivi dell'OCD condividono la persistenza o ricorrenza frequente, il contenuto emotivo negativo, l'incoercibilità, e differiscono solo perché i primi sono esperiti come egosintonici. D'altro canto, sul piano comportamentale, il soggetto conferisce alle ruminazioni, similmente ai rituali compulsivi dell'OCD, la finalità di ridurre/neutralizzare emozioni negative. Il riconoscimento della ruminazione quale processo trans-diagnostico potrebbe rappresentare un'utile guida nella scelta di interventi terapeutici personalizzati.

Terapia integrata

U. Albert

Torino

I trattamenti psicologici sono le forme d'intervento non farmacologico più frequentemente associati alla farmacoterapia con la finalità di implementarne l'efficacia, consolidare l'adesione alla stessa, migliorare il funzionamento sociale e la qualità della vita del paziente ed infine prevenire o ritardare le riesacerbazioni e le ricadute. Secondo le linee guida Italiane ed internazionali attualmente disponibili in letteratura sul trattamento del Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC), due sono gli approcci considerati di prima scelta per la terapia di questo disturbo: il trattamento farmacologico con inibitori del reuptake della serotonina (IRS)(clomipramina e tutti gli SSRI) e la TCC nella forma della esposizione e prevenzione della risposta (EPR) eventualmente associata ad una ristrutturazione cognitiva. Per quanto concerne l'efficacia relativa di questi due tipi di approccio un'ampia meta-analisi condotta nel 1998 sul trattamento farmacologico e cognitivo-comportamentale del DOC ha concluso che il trattamento cognitivo-comportamentale con la tecnica di esposizione e prevenzione della risposta è più efficace rispetto alla terapia farmacologica con IRS; tuttavia, escludendo i risultati degli studi non controllati i due trattamenti risultavano parimenti efficaci. I criteri che dovrebbero guidare la scelta del trattamento iniziale secondo le Expert Consensus Guidelines Americane, sono la gravità del disturbo e l'età del soggetto affetto da DOC: nel caso di un adulto affetto da DOC grave/medio-grave il clinico dovrebbe preferire un trattamento psicofarmacologico cui eventualmente associare un trattamento cognitivo-comportamentale ove possibile. L'associazione ab inizio dei due approcci (psicofarmacologico e cognitivo-comportamentale) non è consigliata come pratica routinaria. Le Linee Guida consigliano di iniziare con la TCC nel caso di pazienti con sintomatologia ossessivo-compulsiva non grave, senza sintomi depressivi o ansiosi importanti (caratteristiche che interferirebbero con la capacità del paziente di mettere in atto le tecniche comportamentali specifiche). Un trattamento iniziale con SSRI andrebbe riservato a pazienti non in grado di collaborare attivamente alla TCC o che abbiano precedentemente risposto a SSRI. Un trattamento con SSRI, almeno all'inizio, o un trattamento combinato ab inizio vanno riservati a pazienti con DOC grave, per ridurre, con l'ausilio dei farmaci, la sintomatologia ad un livello di gravità tale da permettere al paziente di beneficiare delle tecniche comportamentali e cognitive. Un trattamento combinato andrebbe riservato anche ai pazienti che necessitano di farmaci ma che preferiscono interrompere tale trattamento prima possibile (in questo caso la TCC ridurrebbe i tassi di ricadute alla sospensione dei farmaci). E'opportuno, inoltre, citare a tal proposito le tecniche di intervento psicoeducazionali rivolte sia ai pazienti stessi che ai loro familiari, con l'obiettivo di ridurre il coinvolgimento di questi ultimi nei sintomi O/C. Gli interventi psicoeducazionali utilizzano tecniche proprie della TCC (informative e prescrittive) finalizzate a fornire ai familiari dei pazienti strategie di comportamento adeguate (che non costituiscano rinforzo al disturbo) rispetto ai sintomi dei loro congiunti malati.

S31 La malattia di Alzheimer: una diagnosi precoce per un trattamento precoce**La clinica delle fasi precoci della demenza****A. Bianchetti***Brescia*

La demenza rappresenta una delle sfide più significative alla scienza, alla medicina, all'organizzazione dei servizi con rilevanti risvolti di tipo etico, legale ed economico. In Italia si stimano circa 900.000 casi di demenza e circa 3 milioni di familiari sono coinvolti direttamente nell'assistenza ai pazienti. La prevalenza aumenta in modo quasi esponenziale con l'età, passando dall'1% circa tra i 65 e i 69 anni al 30-35% dopo gli 85 anni (la malattia di Alzheimer –AD– rappresenta circa il 70% dei casi); complessivamente si calcola una prevalenza del 6.4% fra gli ultrasessantacinquenni (la prevalenza dell'AD è del 4.4%). Anche l'incidenza aumenta con l'età, passando da 4.1 casi per 1.000 abitanti per le età fra 65 e 69 anni a 29.9 per le età fra 80 e 84 anni; questo corrisponde a circa 96.000 nuovi casi di demenza ogni anno nel nostro Paese. E' stato stimato che le persone affette da demenza raddoppieranno entro il 2020 e quadruplicheranno entro il 2040. Il campo della diagnosi e valutazione dell'AD ha avuto negli ultimi anni enormi sviluppi, soprattutto per un utilizzo più accurato delle tecniche di indagine neuroradiologica e per le ricerche sull'applicazione di markers biologici per la diagnosi precoce. Recentemente sono stati proposti nuovi criteri per la diagnosi dell'AD che tengono conto delle novità della ricerca e permettono una diagnosi precoce (forse anche preclinica) della malattia di Alzheimer. Per rispondere alle necessità derivanti dalla complessità della gestione del paziente con AD è necessaria una collaborazione fra centri specialistici (in Italia le Unità Valutazione Alzheimer –UVA) e medici di medicina generale

S32Lo switch come, quando e perchè?**Antipsicotici****Guido Di Sciascio***Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale" di Bari*

Il trattamento farmacologico delle sindromi psicotiche si avvale, ormai da circa 60 anni, dell' utilizzo dei farmaci antipsicotici. Gli antipsicotici di prima generazione (cosiddetti "neurolettici"), benché tuttora ancora impiegati nella pratica clinica, hanno progressivamente lasciato il passo a quelli di seconda generazione (cosiddetti "atipici"). Gli antipsicotici atipici mostrano una complessiva efficacia sovrapponibile, se non superiore, ai vecchi neurolettici, ed una concreta e sostanziale migliore tollerabilità e sicurezza. Pertanto negli ultimi anni all' interno del setting clinico psichiatrico, si assiste ad un progressivo processo di cambiamento dei pattern prescrittivi degli psichiatri orientato al passaggio ("switch") dai neurolettici verso gli atipici. Inoltre gli studi più recenti suggeriscono un ulteriore trend, che è quello dello switch tra composti appartenenti alla stessa classe dei nuovi antipsicotici, nel costante ed auspicabile tentativo della ricerca di una ottimizzazione sempre più "personalizzata" della strategia terapeutica, sia nel breve che nel lungo termine.

Benzodiazepine

C. Vampini (Verona)*Dipartimento di Salute Mentale e Università di Verona*

Sintomi da sospensione possono insorgere, nel 20-30% dei pazienti, dopo un trattamento con benzodiazepine (BDZ) della durata di 4-6 settimane, sia nel caso di una riduzione dei dosaggi che di un'interruzione del trattamento stesso. I sintomi da sospensione da BDZ sono di ordine sia psicologico (ad es. ansia, insonnia, incubi, deficit di concentrazione e memoria, deflessione dell'umore, derealizzazione e deperonalizzazione), sia fisico (ad es. tensione muscolare, spasmi, formicolii, sintomi simil-influenzali, ipotensione posturale, ipersensibilità a luce, rumori e stimoli tattili). Occasionalmente si possono manifestare gravi condizioni quali crisi convulsive, stati paranoidi o confusionali, mania acuta, comportamenti aggressivi. I sintomi da sospensione compaiono in genere entro due – tre emivite del composto in questione e la loro durata è imprevedibile, da alcune settimane a diversi mesi, talora con andamento fluttuante. Le strategie farmacologiche suggerite per minimizzare il rischio di insorgenza di una sindrome da sospensione di BDZ, anche in combinazione tra loro, includono una riduzione molto graduale delle dosi, uno *switching* dei composti a breve emivita verso uno a lunga emivita e l'impiego di trattamenti aggiuntivi. I dati scientifici a sostegno di tali strategie appaiono a tutt'oggi alquanto scarsi e le raccomandazioni disponibili in letteratura derivano per lo più dall'esperienza clinica. La durata ottimale di un processo di sospensione graduale di BDZ è indeterminata e può variare da paziente a paziente. Si raccomandano, in genere, programmi di 8 – 12 settimane con un completamento sino a 6 mesi. La strategia di sospensione deve essere flessibile, per consentire un rallentamento nel *tapering* dei dosaggi alla comparsa di sintomi da sospensione troppo disturbanti. Sono stati proposti diversi trattamenti aggiuntivi allo scopo di alleviare gli eventuali sintomi da sospensione. Tra questi farmaci, somministrabili sia in modo profilattico che al bisogno, vengono inclusi composti eterogenei, quali pregabalin, gabapentin, valproato, carbamazepina e alcuni antidepressivi e antipsicotici di II generazione. Alcuni studi suggeriscono che la contemporanea applicazione di tecniche psicologiche individuali (CBT o altre) e di gruppo faciliterebbe le strategie farmacologiche di sospensione da BDZ.

S33 Il suicidio: aspetti neurobiologici e clinici**Comportamenti suicidari negli adolescenti****C. Mencacci***Dipartimento di Neuroscienze AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano*

Il fenomeno parasuicidario negli adolescenti rappresenta un grande problema clinico per la complessità nella valutazione del rischio, per le difficoltà della collocazione diagnostica in un sistema nosografico più rispondente alla patologia adulta o infantile, per l'elevato grado di comportamenti devianti o di abuso nella popolazione generale in quella specifica fascia di età. Non meno rilevante è poi la complessità della gestione dei rapporti con la coppia genitoriale nel caso di comportamenti parasuicidari e l'elevata attenzione mediatica rispetto a tali fenomeni. Nelle relazioni verrà fatta una riflessione clinica sulla scorta dei dati raccolti nell'esperienza condotta presso l'Ospedale Fatebenefratelli di Milano relativamente al trattamento ospedaliero dei tentati suicidi afferenti all'area metropolitana di Milano. Gli adolescenti giunti al DEA per comportamenti parasuicidari venivano valutati da una psichiatra all'accettazione, ricoverati per alcuni giorni in letti dedicati nel reparto di pediatria ed avviati, se ritenuto opportuno, ad un percorso di trattamento territoriale di tipo psicofarmacologico e psicoterapico. I dati raccolti nel corso di due anni di attività spingono ad alcune considerazioni: la grande maggioranza degli adolescenti con comportamenti suicidari presentano una condizione patologica di asse I o II diagnosticabile in DEA o nei giorni di ricovero successivi. La maggior parte dei soggetti avevano già effettuato valutazioni diagnostiche con psichiatri o psicologi ma non avevano proseguito adeguati percorsi terapeutici. Il fenomeno suicidario anche nell'adolescente ha specifiche caratteristiche transnosografiche.

Dinamiche intrapsichiche e suicidio negli adulti

A. Amati

Napoli

Il suicidio va ben oltre le conseguenze immediate e dirette sull'interessato, perché coinvolge profondamente i familiari, gli amici e coloro che avevano avuto relazioni sociali e/o professionali con il protagonista. In ogni suicidio attuato si ripropone il quesito sulla vera libertà della scelta, oppure se il soggetto abbia sperimentato il proprio agito come una sorta di "sequenza coattiva". In chi già da tempo ne avesse contemplata la possibilità, l'atto di mettere fine alla vita potrebbe assumere la dimensione conclusiva di un percorso intrapsichico condizionato dall'irrigidirsi progressivo della decisionalità e dal prevalere del convincimento di non avere alternative oppure del rifiuto di valutarle. Le ricostruzioni "a posteriori" come fonte di conoscenza L'analisi delle dinamiche attuative tende a convergere essenzialmente su due modalità: quella impulsiva, apparentemente irriflessiva, e quella che passa attraverso una pianificazione lunga ed accurata. In quest'ultimo caso, l'intenzionalità può essere stata dichiarata dal protagonista oppure dedotta da elementi verbali o comportamentali. Nel caso di messa in atto impulsiva, gli scarsi elementi premonitori, l'imprevedibilità del gesto, l'eventuale incongruità rispetto agli stimoli ricostruibili, la repentina prontezza di attuazione potrebbero riflettere piuttosto modelli dominanti di reattività impulsiva, collegata al discontrollo degli impulsi nell'ambito di disturbi di personalità, eventualmente esasperati dall'uso di sostanze. Ma l'atto di togliersi la vita potrebbe una origine remota in un vissuto esistenziale tormentato e non chiaramente rivelato, per cui anche se esso appare impulsivo, in realtà potrebbe essere stato "accarezzato" più volte, in precedenza. La sequenza attuativa finale sembra essere innescata dall'attualizzazione di un impulso distruttivo, estremo, totale ed infrenabile. L'analisi approfondita delle circostanze e delle modalità di attuazione e l'"autopsia psicologica" hanno rappresentato un importante tentativo di ricostruire l'attività mentale di suicidi adulti, ma probabilmente il maggior contributo alla conoscenza delle dinamiche intrapsichiche deriva dallo studio dei mancati suicidi (MS). Infatti, la maggior parte delle conoscenze sulle dinamiche intrapsichiche è stata ottenuta dall'analisi retrospettiva di casi di tentato suicidio (TS) o di MS, tutte le volte in cui circostanze fortuite o l'intervento di soccorritori siano riusciti ad assicurare la sopravvivenza. Tuttavia, le annotazioni psichiche così raccolte possono essere in qualche misura inquinate dalla reazione al fatto di non essere riusciti nell'intento e quindi non possono essere semplicisticamente considerati sovrapponibili al profilo di coloro che abbiano scelto ed utilizzato modalità sicuramente ed immediatamente letali, sia pure con qualche atroce esitazione. Dai colloqui con i mancati suicidi emerge spesso il ricordo nebuloso o non completamente rievocabile degli attimi in cui hanno agito il gesto estremo oppure un soccorritore li abbia trattiene dal concluderlo. Ciò farebbe pensare all'insorgere di una sequenza comportamentale quasi "neurologica" piuttosto che psichica, con restringimento puntiforme dello stato di coscienza ed attivazione di circuiti al di fuori del controllo corticale. La presenza di disturbo dell'umore ad impronta depressiva, soprattutto con elementi psicotici, sembra prevalere nei suicidi preordinati. In quelli impulsivi, oltre che come gesto di distruttività totale ascrivibile a reattività improvvisa e totalizzante, l'atto si può configurare come "estrema via di fuga dalla sofferenza". Considerazioni conclusive Considerata la problematicità della materia, la massima attendibilità dovrebbe essere attribuita alle dichiarazioni di coloro che abbiano avuto la tentazione di suicidarsi e che siano riusciti a trattenerne dal farlo oppure da quelli che abbiano attuato un MS: in questi casi, la soggettività delle storie individuali appare in genere accomunata dalla sofferenza psichica insopportabile, dal senso di inutilità verso tutto, dalla sensazione di fallimento personale e di

indegnità, che fanno sentire al soggetto il sentimento di non meritare l'affetto dei familiari né la stima degli altri. Tutti elementi che concorrono ad attivare un tormento ossessivo, con possibile errata valutazione della realtà, dal quale il soggetto desidera uscire ad ogni costo. In coloro che soffrono di grave disturbo borderline oppure di disturbo narcisistico di personalità possono prevalere rispettivamente dinamiche di incolmabile vuoto interiore ed angoscia da mancato riconoscimento. Tali dinamiche intrapsichiche possono essere aggravate dall'abuso di sostanze. Tra i fattori reattivi precipitanti, un ruolo determinante è attribuibile ai dissesti emotivo-affettivi da interruzione traumatica di relazione sentimentale, da perdita del lavoro, così come da diagnosi di grave malattia, oppure dover attraversare situazioni particolarmente stressanti, come il trovarsi in gravi difficoltà finanziarie o il dover fronteggiare problemi legali, nelle quali il soggetto si senta "intrappolato".

Aspetti psichiatrico forensi del suicidio**L. Loretto***Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Materno Infantili Università degli Studi di Sassari*

Il suicidio del paziente è un'eventualità drammatica con la quale lo psichiatra deve costantemente relazionarsi sia sul piano professionale che personale. Non sono rari, inoltre, gli strascichi giudiziari di fronte ad un evento del genere. Esso può rappresentare il fallimento di un lungo percorso terapeutico. Può capitare che venga attuato quando le condizioni psichiche del paziente sembrano migliorare e si cominciano a fare progetti riabilitativi e di reinserimento sociale. Può essere motivato da un repentino peggioramento della sintomatologia oppure possono diventare ingovernabili dinamiche legate al timore dell'abbandono o alla paura del dovere riaffrontare una realtà percepita sempre come difficile e insuperabile. Il suicidio è una eventualità classicamente correlata ai disturbi dell'umore, ma frequentemente chiama in causa gravi disturbi di personalità, con un corteo sintomatologico multiforme e che spazia dal disturbo alimentare a quello del pensiero, da situazioni di uso di sostanze a cadute depressive, da ambivalenza ad aggressività. In questi pazienti sarebbe utile un intervento flessibile, capace di affrontare l'emergenza sia sul piano strettamente medico farmacologico ma anche sul piano più squisitamente relazionale e sociale. In questo senso sarebbe utile pertanto un'opportuna modulazione tra l'intervento farmacologico e una relazione terapeutica forte e contenitiva. In continuità con la descrizione dell'approccio clinico, saranno discusse le possibili conseguenze forensi legate a errori professionali nell'approccio a pazienti complessi a rischio suicidarlo. In particolare verrà descritta la relazione tra posizione di garanzia e responsabilità professionale, la responsabilità dell'equipe, il nesso causale.

S34 Antipsicotici di seconda generazione: dal disturbo borderline alla schizofrenia**Basi neurobiologiche e dimensioni psicopatologiche del disturbo borderline di personalità****B. Dell'Osso***Milano*

Sicuramente più di altri disturbi di personalità e analogamente a quanto proposto per altri disturbi di Asse I (fino alla precedente edizione del DSM), quello di tipo dimensionale continua a rappresentare l'approccio più corretto alla comprensione e alla gestione del disturbo borderline di personalità (DBP). Ciò in ragione del fatto che il DBP presenta una straordinaria complessità a livello psicopatologico e una altrettanto significativa eterogeneità in termini di espressioni cliniche di patologia. La sola dimensione dell'impulsività, ad esempio, può esprimersi attraverso comportamenti profondamente differenti che vanno all'autolesionismo all'uso di sostanze, dall'aggressività al discontrollo alimentare. La dimensione affettiva, nella profonda instabilità che la caratterizza, può essere, a sua volta, particolarmente mutevole, problematica in termini di diagnosi differenziale e complessa da gestire. Lo stesso discorso potrebbe valere per l'ultimo dei criteri del disturbo e cioè quello che lo pone in relazione alla dimensione dello spettro psicotico. Ognuna delle suddette dimensioni presenta, verosimilmente, una propria base biologica che i diversi studi di genetica e neuroimaging hanno contribuito, negli ultimi anni, a definire con maggiore chiarezza. In ultima analisi, è proprio sulla conoscenza di tali dimensioni e sulla valutazione della relativa espressione di ognuna delle stesse, che un corretto approccio terapeutico, consistente nell'integrazione di diversi interventi di tipo farmacologico e psicoterapico, deve andarsi a fondare.

Nuovi antipsicotici e terapia dimensionale del disturbo borderline di personalità**Silvio Bellino, Paola Bozzatello***Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Il disturbo borderline di personalità (DBP) è caratterizzato da pronunciata instabilità affettiva, alterazione del controllo degli impulsi, instabilità relazionale e sintomi cognitivo-percettivi. Le linee guida dell'American Psychiatric Association (2001, 2005) suggeriscono un approccio farmacologico mirato alle principali dimensioni sintomatologiche del disturbo. La review sistematica della Cochrane Collaboration (2010) conclude che, accanto agli stabilizzatori dell'umore e agli acidi grassi omega-3, l'impiego dei nuovi antipsicotici è supportato da evidenze di efficacia. A partire dal 2006, il nostro gruppo di ricerca ha condotto studi clinici in aperto per valutare l'efficacia di alcuni antipsicotici di seconda generazione (quetiapina, aripiprazolo e paliperidone) nel trattamento del DBP. La quetiapina si è rilevata efficace sui sintomi ansiosi, sull'impulsività e sugli accessi di rabbia, mentre l'aripiprazolo e il paliperidone sono risultati utili nel ridurre l'impulsività e i sintomi cognitivo-percettivi. Recentemente, abbiamo condotto uno studio randomizzato-controllato per confrontare l'efficacia e la tollerabilità dell'asenapina, antipsicotico da poco introdotto in commercio rispetto all'olanzapina, farmaco estesamente studiato nel DBP. Un gruppo di pazienti con diagnosi di DBP è stato assegnato a due tipi di trattamento per 12 settimane: asenapina 5 mg b.i.d. versus olanzapina 10 mg/die. I risultati mostrano che entrambi i farmaci risultano efficaci sui sintomi specifici del DBP, sull'impulsività, sulle condotte autolesive, sui sintomi d'ansia, sulla gravità globale dei sintomi e sul funzionamento socio-lavorativo, mentre non si rileva un miglioramento significativo dei sintomi depressivi e dell'aggressività. Dal confronto dei due farmaci emergono limitate differenze di efficacia che riguardano particolari sintomi del DBP: l'asenapina è più efficace sull'instabilità affettiva, l'olanzapina sui sintomi cognitivo-percettivi. Gli effetti collaterali sono complessivamente di entità moderata, ma sono di tipo sensibilmente diverso per i due farmaci.

Antipsicotici e psicopatologia della schizofrenia**P. Rocca***Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino*

La schizofrenia è uno dei più importanti problemi di salute pubblica nel mondo. La sua precoce età di esordio e la tendenza a cronicizzare, anche a livelli di gravità significativa, sono causa di importante sofferenza sia per il paziente sia per i familiari. E' un disturbo relativamente comune, ne è affetto lo 0,5%-1% della popolazione mondiale. Colpisce l'essenza dell'identità della persona, il cervello e le più complesse funzioni mediate dal cervello. Interessa l'abilità di pensare, di provare ed esprimere emozioni, di comprendere le situazioni sociali, di avere normali relazioni interpersonali, di interpretare le esperienze passate e di pianificare le future. La schizofrenia è costituita da un'ampia gamma di sintomi che coinvolgono tutti i domini delle funzioni mentali. La maggior parte dei soggetti presentano deliri e allucinazioni; molti, ma non tutti, disorganizzazione del pensiero. Queste esperienze psicotiche sono più comunemente associate al disturbo, ma altre caratteristiche patologiche, quali l'avolizione, l'appiattimento affettivo e la compromissione delle funzioni cognitive, sono critiche per il concetto di schizofrenia. Gli obiettivi della terapia sono generalmente due: in acuto, il controllo dei sintomi psicotici e dell'aggressività e, a lungo-termini, il miglioramento dell'outcome funzionale, che include il funzionamento, la qualità di vita e lo stato di salute fisica. Fattori determinanti sull'outcome sono: 1) la durata della psicosi non trattata; 2) l'impatto delle ricadute; 3) l'inadeguata risposta alla terapia farmacologica; 4) la mortalità dovuta a suicidio; e 5) la mortalità dovuta ad altre cause. Nell'ultima decade, la disponibilità di nuovi farmaci, le maggiori conoscenze sulla patofisiologia della malattia e la crescente importanza degli interventi di assistenza e riabilitazione hanno determinato un continuo cambiamento della terapia della schizofrenia. L'introduzione in clinica dei nuovi antipsicotici, che a differenza degli antipsicotici classici agiscono su più componenti psicopatologiche, permette di adattare la strategia di cura alle mutevoli manifestazioni del disturbo. Una recente meta-analisi, che ha incluso 150 studi in doppio-cieco, dimostra che amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone sono più efficaci sulla sintomatologia globale, sui sintomi positivi e sui sintomi negativi degli antipsicotici di prima generazione, mentre gli altri cinque antipsicotici di seconda generazione (aripirazolo, quetiapina, sertindolo, ziprasidone e zotepina) non presentano differenze di efficacia rispetto agli antipsicotici di prima generazione. L'efficacia sui sintomi negativi, depressivi e cognitivi sembra essere determinata dalla riduzione dei sintomi positivi e dalla minore frequenza di sintomi extrapiramidali e di utilizzo di farmaci anticolinergici. Inoltre, gli antipsicotici di seconda generazione offrono vantaggi in termini di tollerabilità a lungo-termini, causando con minor frequenza sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva e riducendo il rischio di suicidio, in particolare la clozapina, e di compliance alla terapia. Con l'eccezione di aripirazolo e ziprasidone, gli antipsicotici di seconda generazione inducono un maggiore aumento di peso rispetto all'alooperidolo ma non si differenziano dai farmaci di prima generazione a bassa potenza. In conclusione, il trattamento a lungo-termini della schizofrenia si focalizza sull'*effectiveness* del trattamento, che dipende dall'efficacia del farmaco associata all'adesione alla terapia, dal carico del trattamento e dagli effetti collaterali.

S35 Utilizzazione dei farmaci psicotropi durante il ricovero in SPDC

La disforia iatrogena in SPDC

V. Villari*Torino*

Molti pazienti ricoverati per disturbi mentali acuti o cronici esacerbati presentano sintomi disforici che possono essere correlati a diversi quadri clinici (ad esempio disturbi dell'umore o di personalità soprattutto del cluster B), tuttavia la disforia può anche essere iatrogena e quindi indotta dalla terapia farmacologica o anche solo dalle limitazioni di movimento legate alla condizione di ricovero, raggiungendo il massimo grado nei casi di contenzione. Gli antipsicotici, soprattutto quelli di prima generazione, sono i farmaci che più facilmente possono indurre disforia. Nel 1976 Sing e Smith hanno coniato l'espressione "Disforia indotta da neurolettici". Nonostante siano passati molti anni quest'aspetto della terapia farmacologica non sempre è ben conosciuto e fatto oggetto della giusta attenzione clinica. Ciò comporta come conseguenza che nei pazienti agitati, anche perché resi disforici dalla terapia, questa venga aumentata invece che ridotta alimentando, così, un circolo vizioso che ritarda il miglioramento clinico. Di recente alcuni autori hanno prestato grande attenzione a questo aspetto nell'ambito dello studio dei problemi di tollerabilità di natura soggettiva. (Awad & Voruganti, 2005). Gli studi con le tecniche di neuroimaging hanno permesso di dimostrare che la disforia indotta dagli antipsicotici (AP) è correlata con il blocco dell'attività dopaminergica cerebrale (Kapur MD, 2003; Marder SR, 2005), specie nigrostriatale (Awad AG and Voruganti LN, 2005), ma non è chiaro se sia direttamente causata da questo, oppure sia secondaria ai sintomi extrapiramidali (EPS), specie acatisia e acinesia (Marder SR, 2005). In due studi (King DJ et al, 1995) è stato somministrato Aloperidolo mg 5/die a 51 volontari sani: in entrambi i casi si è manifestata disforia in circa il 40% dei soggetti, mentre l'acatisia è stata rilevata solo nell'8% e nel 16% dei casi. Inoltre, mentre questa veniva riconosciuta facilmente dai clinici e dai pazienti, la disforia spesso non era diagnosticata correttamente e subito, soprattutto quanto insorgeva da sola, in assenza di altri EPS. Studi recenti (Mizrahi et al, 2007) hanno evidenziato che la tollerabilità degli AP e l'esperienza soggettiva dei pazienti è direttamente correlata al blocco dei recettori D2 cerebrali: l'occupazione e il blocco recettoriale nelle regioni striatali (dorsale e ventrale), temporale e insulare, sono negativamente correlate all'esperienze soggettive sgradevoli dei pazienti e all'insorgenza di disforia. I pazienti con un basso livello basale di attività dopaminergica sono i più vulnerabili. La deplezione sperimentale di dopamina porta ad una cascata di sintomi affettivi, cognitivi e motori. La disforia è il più precoce ed insorge solo dopo poche ore dalla prima somministrazione di AP. La frequente associazione di schizofrenia, disforia da neurolettici e uso di sostanze potrebbe essere spiegata come espressione di diversi aspetti dello stesso processo morboso, caratterizzato dalla disregolazione dopaminergica (Awad AG and Voruganti LN, 2005).

Bibliografia

- Awad AG, Voruganti LN. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111(suppl.427):6-13.
- Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:13-23.
- King DJ, Burke M, Lucas RA. Antipsychotic drug-induced dysphoria. *British Journal of Psychiatry* 1995; 167:480-482
- Marder SR: Subjective experiences on antipsychotic medications: synthesis and conclusions. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; 427:43-46
- Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, Graff A, Mamo DC, Zipursky RB, Kapur S. Adverse Subjective Experience With Antipsychotics and Its Relationship to Striatal and Extrastriatal D2 Receptors: a PET Study in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:630-637.
- Sing MM, Smith JM. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance. *Dis Nerv Syst* 1976;37:191-196.

Il trattamento dell'eccitamento maniacale in SPDC: tra meta-analisi, neurobiologia e vissuto del paziente**A. Ballerini***Firenze*

L'eccitamento maniacale spesso è una sorta di "banco di prova" per i Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura. Si tratta di una delle situazioni psicopatologiche per cui il ricovero è più indicato. Al tempo stesso il ricovero e la terapia rappresentano una "sfida" alle capacità del gruppo curante di essere sufficientemente "stocastici" nell'uso dei farmaci e degli approcci "comportamentali" all'agitazione e all'aggressività spesso presenti. D'altra parte in letteratura vi sono recenti meta-analisi che sostengono che alcuni farmaci risultano "equivalenti" nel trattamento dell'eccitamento maniacale. D'altra parte vi sono ricerche di tipo neurobiologico che dimostrano come il legame ai recettori dopaminergici dei farmaci antipsicotici induce vissuti complessi nei pazienti che li assumono, per esempio nell'induzione di disforia. Sul versante clinico è evidente che parlare di "eccitamento maniacale" come un campo omogeneo è altamente fuorviante, basti pensare all'importanza che oggi ha assunto l'abuso di sostanze o l'importanza della presenza o meno di disforia, ovvero di uno stato misto. In sintesi il trattamento dell'eccitamento maniacale è un terreno clinico terapeutico complesso che non può essere risolto con facili equazioni.

Bibliografia

Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis

Andrea Cipriani, Corrado Barbui, Georgia Salanti, Jennifer Rendell, Rachel Brown, Sarah Stockton, Marianna Purgato, Loukia M Spinelis, Guy M Goodwin, John R Geddes *Lancet* 2011; 378: 1306–15

Adverse Subjective Experience With Antipsychotics and Its Relationship to Striatal and Extrastriatal D2 Receptors: a PET Study in Schizophrenia

Romina Mizrahi, M.D., Pablo Rusjan, Ph.D., Ofer Agid, M.D., Ariel Graff, M.D., Ph.D., David C. Mamo, M.D., F.R.C.P.(C), Robert B. Zipursky, M.D., F.R.C.P.(C), and Shitij Kapur, M.D., Ph.D., F.R.C.P.(C).

Am J Psychiatry 164:630-637, April 2007

L'innovazione in depressione: la multimodalità come chiave di gestione degli unmetneeds *Simposio in collaborazione con Lundbeck*

La risposta subottimale del paziente depresso come misura di insuccesso terapeutico

Giuseppe Maina

Direttore SCU Psichiatria - A.O.U. San Luigi Gonzaga – Università degli Studi di Torino

La depressione unipolare rappresenta un problema clinico di ampia rilevanza sociale sia per l'elevata prevalenza del disturbo nella popolazione generale che per la difficoltà nel riconoscimento diagnostico che ancora oggi molti studi denunciano. Considerando il trattamento della depressione unipolare, si pongono altri due problemi clinici: l'appropriatezza terapeutica e la resistenza ai trattamenti. Considerando il secondo problema, di più stretta pertinenza specialistica, molti studi mettono in evidenza la percentuale elevata (anche se ampiamente variabile a seconda del tipo di ricerca) di risposta terapeutica agli antidepressivi inadeguata o insufficiente. Una delle questioni aperte riguarda la resistenza e le diverse classi di antidepressivi: esistono resistenze classe-specifiche o esistono risposte individuali differenziate? Un altro problema correlato alla risposta parziale agli antidepressivi è la persistenza di sintomi residui che comporta un problema di disfunzionamento a lungo-termine e, soprattutto, un aumentato rischio di ricorrenze del disturbo depressivo. La latenza d'azione è ancora un problema clinico per molti specialisti, anche se la ricerca sugli antidepressivi non sempre si è focalizzata su questo aspetto negli ultimi anni. La speranza di ridurre i tempi di risposta agli antidepressivi è certamente un'esigenza sentita nelle forme cliniche più gravi con rischio suicidario. La tollerabilità è anch'essa una questione centrale nella scelta dell'antidepressivo: una risposta subottimale può essere determinata dall'emergere di col laterali anche nel caso di un farmaco efficace. Questi sono in sintesi i bisogni insoddisfatti nel trattamento della depressione unipolare che verranno presentati e discussi nella relazione.

L'innovazione della multimodalità nel meccanismo d'azione degli antidepressivi**Filippo Caraci***Dipartimento di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Catania*

Il trattamento della depressione maggiore negli ultimi cinquant'anni è stato basato sostanzialmente sull'ipotesi monoaminergica. Numerose evidenze suggeriscono però che la teoria monoaminergica della depressione sia troppo semplicistica per spiegare una sindrome così complessa come la depressione e il mancato raggiungimento della remissione clinica in una percentuale dei pazienti che oscilla tra il 60 ed il 70%. Le evidenze recenti ,a partire dallo studio STAR-D in poi , hanno dimostrato che sono ancora molti i bisogni non risolti nella pratica clinica nel trattamento della depressione maggiore e che l'approccio basato sulla "selettività" non ha portato fino ad ora ad alti tassi di remissione. Sempre maggiore attenzione viene posta oggi ai sintomi residui che rappresentano certamente uno dei maggiori ostacoli al trattamento della remissione. Tra questi grande attenzione deve essere posta nei confronti dei sintomi cognitivi maggiormente presenti nelle forme di depressione con risposta subottimale agli SSRI e agli SNRI . Queste nuove evidenze implicano che rispetto al classico approccio finora adottato della selettività d'intervento sui singoli sistemi monoaminergici, i nuovi approcci di tipo multimodale comprendono lo sviluppo di molecole ad attività antidepressiva dotate di molteplici meccanismi d'azione ed in grado di interagire con molteplici target farmacologici modulando infine alcuni sistemi neurotrasmettoriali finora trascurati nel trattamento della depressione maggiore quali i sistemi glutammatergico, dopaminergico e colinergico. I farmaci ad azione antidepressiva di tipo multimodale sviluppati negli ultimi anni interagiscono con ≥ 2 target farmacologici (SERT, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃, 5-HT₇) e sono caratterizzati da ≥ 2 meccanismi d'azione (inibizione del trasportatore della serotonina, agonismo/antagonismo a livello sia di recettori ionotropi che metabotropici) (Richelson 2013, Int Journal of Neuropsych) .La vortioxetina rappresenta un esempio di farmaco antidepressivo ad azione multimodale che , oltre all'azione "classica " di inibizione del SERT, agisce come agonista pieno sui recettori 5-HT_{1A}, agonista parziale sui recettori 5-HT_{1B} e infine come antagonista dei recettori 5-HT₃ e 5-HT₇. La vortioxetina , grazie alla combinazione dell'agonismo sui 5-HT_{1A} e all'antagonismo sui recettori 5-HT₃, determina un più rapida riattivazione del sistema serotoninergico rispetto a quanto osservato con SSRI come la fluoxetina. Inoltre la vortioxetina, attraverso l'antagonismo dei recettori 5-HT₃ e 5-HT₇, esercita una modulazione positiva sul sistema glutammatergico nella corteccia prefrontale e tale meccanismo determinerebbe un incremento di efficacia clinica nel trattamento di quei sintomi residui come i sintomi cognitivi che sono spesso presenti nei pazienti con risposta subottimale agli antidepressivi e che impediscono il raggiungimento della piena remissione nella pratica clinica. I molteplici effetti farmacologici della vortioxetina associati all'approccio multimodale si traducono in un ampio profilo di efficacia clinica e di azione su molteplici dimensioni psicopatologiche (umore, ansia, cognitivtà) in combinazione con un buon profilo di tollerabilità caratterizzato dall'assenza di effetti collaterali nella sfera sessuale e assenza di variazioni significative sul peso corporeo.

S36 Malattia di Alzheimer: quali futuro ?**Dalla patogenesi ai nuovi target possibili****M. Di Luca**

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari and Centro di eccellenza per le malattie neurodegenerative, via Balzaretti 9, 20133 Milano

La patogenesi della malattia di Alzheimer presenta molteplici sfaccettature ed è ardua da esaminare, ma studi genetici e di biologia cellulare hanno portato all'ipotesi dell'amiloide, secondo cui il peptide β -amiloide, che si accumula in placche nel cervello dei pazienti Alzheimer, ha un ruolo chiave nella patogenesi della malattia. Per questo motivo lo studio dei meccanismi in grado di limitare la formazione di β -amiloide è fondamentale per lo sviluppo di terapie innovative per la cura della malattia di Alzheimer. E' stato dimostrato che l'enzima ADAM10, che previene la generazione di β -amiloide, è un componente della sinapsi glutammatergica. Dato che i pathway che regolano la sua localizzazione sinaptica sono in grado di influenzare la sua attività catalitica e, conseguentemente, la formazione di β -amiloide, abbiamo deciso di studiare i meccanismi responsabili dell'endocitosi di ADAM10. Abbiamo identificato AP2, un complesso responsabile dell'inizio del processo di endocitosi, come nuova proteina partner di ADAM10. AP2 lega una sequenza atipica nella coda citoplasmatica di ADAM10 che è importante per la modulazione dei suoi livelli in membrana e della sua attività catalitica. Inoltre il complesso ADAM10/AP2 risulta essere alterato nell'ippocampo di pazienti Alzheimer a uno stadio precoce di malattia. Alla luce di tali risultati, il complesso ADAM10/AP2 rappresenta un valido target terapeutico per lo sviluppo di nuovi farmaci per la cura della malattia di Alzheimer.

Una nuova veste per beta amiloide: comprendere il ruolo fisiologico**Agata Copani***Dipartimento di Scienze del Farmaco Università di Catania.*

La proteina beta amiloide (A β) ha un ruolo chiave nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD). L'instabilità dello stato conformazionale di A β e la sua propensione ad aggregare rendono particolarmente difficile lo studio delle attività biologiche del peptide. Benché sia accettato che gli aggregati solubili di A β costituiscano le specie neurotossiche, esiste la visione emergente che il peptide A β possa essere parte del normale metabolismo neuronale. A β è secreta dai neuroni in risposta all'attività sinaptica (Kamenetz et al., Neuron 2003) e la sua produzione sembra correlarsi con il miglioramento dello stato neurologico dei pazienti che si sottopongono a monitoraggio intracranico invasivo dopo lesione cerebrale acuta (Brody et al., Science 2008). Nonostante diverse evidenze suggeriscano un ruolo fisiologico per A β , i meccanismi attraverso cui il peptide esercita la sua attività non sono chiari. In passato, abbiamo dimostrato l'attività neuroprotettiva delle forme monomeriche di A β , eventualmente abrogata da inibitori del segnale di trasduzione attivato dall'insulina e/o dall'IGF-1 (Giuffrida et al., J. Neurosci. 2009). A tal proposito, è interessante osservare come alterazioni del signaling in questione possano essere rilevanti nella patogenesi dell'AD con esordio tardivo (Lil et al., Brain Res Rev. 2007). Presenteremo i dati relativi al ruolo dei monomeri di A β nel contesto della regolazione dell'omeostasi neuronale del glucosio e discuteremo il significato di un'eventuale ridotta funzione dei monomeri di A β nel contesto dell'AD.

La diagnosi, nuovi approcci e prospettive**¹Agnese Picco, ¹Dario Arnaldi, ²Silvia Morbelli, ¹Flavio Nobili,**

¹Dipartimento di Neuroscienze(DINOGMI) and ²Dipartimento di Scienze della Salute(DISSAL), Università degli studi di Genova; IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italia.

La prevalenza della malattia di Alzheimer è in crescita, complice l'allungamento della durata media della vita umana. Com'è noto, finora non sono stati prodotti trattamenti farmacologici in grado di fermare il decorso della patologia. Molti sforzi si stanno compiendo in questa direzione, ma le probabilità che i trials clinici riescano a dimostrare la loro efficacia vanno al di là delle proprietà intrinseche della molecola. Infatti hanno importanza capitale anche l'accuratezza e la precocità della diagnosi, la durata nel tempo dello studio clinico e le metodiche di valutazione dell'efficacia del farmaco. Per i primi due parametri è intuitiva l'importanza rivestita dai marcatori di malattia e soprattutto dalla nostra capacità di distinguerli e misurarli. Ad oggi, i biomarcatori che godono di un più largo consenso all'interno della comunità scientifica sono rappresentati da il dosaggio delle proteine liquorali come la Tau totale, la Tau fosforilata e l'A β 1-42, e le neuroimmagini, quest'ultime comprendenti varie metodiche quali la Risonanza Magnetica, la ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) e le metodiche PET con i nuovi traccianti fluorati per amiloide. La validazione clinica di tali biomarcatori è tuttora in corso, e potrebbe essere foriera di "soprese", tali da modificare le nostre conoscenze sulla fisiopatologia della malattia di Alzheimer.

S37 Disturbi dello spettro autistico: diagnosi e aspetti farmacologici delle comorbidità**Il confronto tra psicosi e autismo: diagnosi e intervento farmacologico****Roberto Keller***Ambulatorio Disturbi dello Spettro Autistico in età adulta (ASL Torino 2)*

L'autismo e la schizofrenia trovano uno stretto legame sin da quando Kanner nel descrivere la condizione di chiusura relazionale (pur in presenza di capacità e di possibilità di apprendimento) estrapola da Bleuler il termine stesso autismo, così che inizialmente la schizofrenia infantile include le situazioni autistiche salvo poi con le versioni successive del DSM porre i due disturbi in due categorie differenti. D'altra parte alcune comuni basi genetiche, le evoluzioni psicotiche di disturbi autistici pongono viceversa un legame tra queste due patologie. I farmaci antipsicotici, studiati nella schizofrenia, sono poi stati utilizzati nel trattamento dei disturbi comportamentali associati all'autismo, in particolare il risperidone e l'aripiprazolo, ma anche la clozapina che trova una sua efficacia nel trattamento farmacologico dei gravi disturbi comportamentali nell'autismo, non rispondenti a altre terapie e inserita come gli altri farmaci in un trattamento globale comportamentale. Il brain imaging ci offre un'interessante analisi delle sovrapposizioni e delle differenze tra autismo e schizofrenia in termini di connettività. Dal punto di vista clinico, i due disturbi che quindi trovano una radice comune di alterazione neuro evolutiva, richiedono una diagnosi differenziale che si basa in primis su una precisa anamnesi dei primi anni di vita.

Riconoscimento e trattamento dei disturbi dell'umore in presenza di disabilità cognitiva**Marco O. Bertelli e Michele Rossi***CREA (Centro Ricerca E Ambulatori) della Fondazione San Sebastiano, Firenze*

Introduzione: nelle persone con Disabilità Intellettiva (DI) i disturbi dell'umore hanno una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale. Nonostante ciò le conoscenze sull'etiopatogenesi, la presentazione, la valutazione e il trattamento di questi disturbi nelle persone con DI sono moltolimitate. Obiettivo: il presente contributo sintetizza i risultati di una mappatura della letteratura sull'argomento. Vengono anche presentati dati originali sulla prevalenza e sulla gestione del disturbo in adulti con DI in setting residenziali supportivi del territorio nazionale. Metodi: una mappatura sistematica della letteratura si differenzia da una revisione sistematica per l'ampiezza dell'area della ricerca, le domande e i limiti dei dati estratti. I dati sulla prevalenza italiana fanno riferimento a campioni di persone valutate consecutivamente con lo SPAID-G (Strumento Psichiatrico per l'Adulto Intellettivamente Disabile – versione Generale) e con visita di uno psichiatra con alta specializzazione nella DI. Risultati: La letteratura scientifica ha messo in discussione l'utilità dei criteri diagnostici standard per le persone con DI, anche per i casi con minor compromissione cognitiva, e ha suggerito alcuni equivalenti comportamentali dei principali sintomi soggettivi. La prevalenza nazionale dei disturbi dell'umore nelle persone con DI si conferma molto alta: gli episodi depressivi maggiori toccano punte dell'11% e quelli maniacali del 19%. I trattamenti farmacologici più utilizzati e apparentemente più efficaci risultano gli SSRI, il valproato di sodio, il risperidone e l'olanzapina. Una serie di casi più recente sembra indicare una buona efficienza anche per la serenapina.

Diagnosi e farmacoterapia dell'epilessia in presenza di autismo**P. Benna***Torino*

La comorbidità tra autismo ed epilessia è epidemiologicamente rilevante, interessando fino a oltre il 30 % dei pazienti con autismo associato ad altri disturbi neurologici (paralisi cerebrale, ritardo mentale), con solo rare remissioni del disturbo epilettico nei pazienti divenuti adulti. E' tuttora controverso il tipo di relazione tra i due disturbi. Né vi sono crisi epilettiche caratteristiche dei pazienti affetti da autismo; né è chiaro se abbiano un ruolo nel determinare il disturbo autistico specifiche sindromi epilettiche a esordio precoce (spasmi infantili, sindrome di Dravet). La diagnosi di epilessia, già difficile per le caratteristiche episodiche del disturbo fino a divenire in alcuni casi paradigmaticamente inconoscibile, in quanto basata in gran parte su elementi anamnestici, è particolarmente problematica nell'autismo: crisi parziali, caratterizzate da rottura parziale del contatto con l'ambiente e/o da automatismi, possono essere confuse con manifestazioni non epilettiche; al contrario, vi è il rischio di interpretare come manifestazioni critiche comportamenti motori stereotipati e ripetitivi. La diagnosi è ulteriormente complessa laddove i sintomi epilettici sono di tipo negativo, come la afasia acquisita della sindrome di Landau-Kleffner. Il contributo diagnostico offerto dall'EEG e ancor più dalle tecniche a esso correlate (monitoraggio prolungato ambulatoriale, registrazione del sonno) è indispensabile, ma spesso non risolutivo per la frequenza elevata di reperti EEGrafici falsamente positivi (anomalie epilettiformi in soggetti con autismo senza manifestazioni critiche cliniche sono presenti in circa un terzo dei casi). Per quanto attiene al trattamento dei disturbi epilettici nei pazienti autistici non vi sono indicazioni differenti rispetto alla popolazione generale dei pazienti con sola epilessia. Neppure vi sono evidenze che vi sia un effetto positivo sui disturbi autistici dal trattamento farmacologico delle anomalie epilettiformi nei pazienti senza crisi (la cui gestione farmacologica nei pazienti non autistici senza crisi, o senza più crisi, è da prendere in considerazione solo in presenza di quadri elettrici particolarmente attivi, in grado di perturbare il funzionamento cerebrale fino a condizionare la comparsa di una encefalopatia epilettica).

S38 Latenza ai trattamenti farmacologici nelle psicosi maggiori: aspetti epidemiologici e clinici**Stima della latenza ai trattamenti farmacologici nei disturbi psichiatrici: differenze tra i disturbi psicotici, depressivi e d'ansia****B. Dell'Osso***Milano*

Lo studio della latenza ai trattamenti farmacologici nei diversi disturbi psichiatrici è in grado di fornire diverse informazioni utili da un punto di vista epidemiologico oltre che clinico. Infatti, prima ancora di domandarci se i pazienti affetti da un determinato disturbo psicotico o depressivo, con una lunga di storia di malattia non trattata alle spalle, abbiano una peggior prognosi rispetto ai pazienti che vengono trattati più tempestivamente, occorrerebbe conoscere quanto mediamente attendono tali pazienti prima di ricevere un adeguato trattamento farmacologico e quali sono le principali ragioni di tali attesa. Tali informazioni sono in grado di definire gli obiettivi e le principali strategie di intervento che sono, allo stato attuale, quanto mai indispensabili, al fine di ridurre la durata di malattia non trattata (DUI) e la durata di malattia stessa, unitamente a una serie di altre variabili correlate ad un peggior out come, sulla base di quanto evidenziato dai vari studi pubblicati in tale ambito. Nel corso del simposio, oltre ai principali dati di letteratura sull'argomento, verranno presentati i risultati di un recente studio collaborativo, svolto all'interno del dipartimento di salute mentale del Policlinico Universitario di Milano e finalizzato alla stima della DUI in un ampio campione di pazienti affetti da disturbi dello spettro schizofrenico, da disturbi dell'umore e d'ansia.

Durata di malattia non trattata e durata di psicosi non trattata in relazione all'outcome nei disturbi dello spettro schizofrenico: lo stato dell'arte**Bernardo Carpiniello***Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare Università di Cagliari*

La prognosi della schizofrenia sembra considerevolmente migliorata dai tempi di Kraepelin, con un 30-50% dei pazienti nei quali si raggiunge un esito a lungo termine abbastanza favorevole sia dal punto di vista clinico che psicosociale, con un numero discreto, compreso a seconda degli studi fra il 10 e il 20% che raggiunge una condizione di "recovery". La predizione dell'esito, soprattutto nel lungo termine, rimane comunque uno dei bisogni insoddisfatti per quanto riguarda la schizofrenia, con diversi indicatori rispetto ai quali la letteratura fornisce dati piuttosto controversi. Uno degli elementi sicuramente condizionanti la prognosi riguarda il trattamento effettuato e, all'interno di questo aspetto, una peculiare rilevanza ha avuto la Durata di Psicosi non trattata (DUP) e la Durata di Malattia Non Trattata (DUI), talora usati impropriamente come sinonimi. La maggioranza degli studi si basa sulla valutazione della DUP, probabilmente perché meno complessa da valutare retrospettivamente. La DUP è stata in genere associata ad un outcome sfavorevole, includendo come parametri di esito la gravità complessiva di malattia, la gravità dei sintomi positivi, negativi, depressivi, nonché del funzionamento personale e sociale, sebbene in studi a breve e medio termine e prevalentemente in pazienti studiati all'esordio. La correlazione fra DUP e parametri di esito sfavorevoli si è dimostrata presente, in modo indipendente da fattori di confondimento quali genere, età di esordio ed età al primo ricovero, funzionamento premorbo, modalità dell'esordio, diagnosi (sottotipi di schizofrenia), familiarità, istruzione, stato civile, variabili etniche, durata o continuità del trattamento con antipsicotici. Sebbene in maniera meno consistente in termini di numerosità delle indagini effettuate, le evidenze derivanti da studi prospettici e retrospettivi a medio-lungo termine sembrano comunque confermare l'associazione fra una più lunga DUP ed esito peggiore anche nel lungo periodo, confermando dunque la rilevanza di un intervento il più precoce possibile, negli stadi iniziali di malattia, ai fini della prognosi.

Durata di malattia non trattata in relazione all'outcome nella depressione unipolare, dati di revisione sistematica e metanalisi

Ghio L., Cervetti A., Amore M.

Clinica Psichiatrica Universitaria – Ospedale San Martino IRCCS Genova

Nell'ambito degli interventi precoci in psichiatria è stato dato particolare rilievo alla correlazione tra durata di psicosi non trattata ed esiti di malattia. Al contrario pochi studi si sono occupati, ad oggi, di durata di malattia non trattata e outcomes nella Depressione Unipolare. Tale correlazione è stata indagata attraverso uno studio osservazionale-prospettico. Sono stati reclutati 121 pazienti ambulatoriali affetti da Depressione Maggiore Unipolare, valutati in tre tempi (baseline, 3 e 6 mesi) attraverso la somministrazione di una scheda clinica-sociodemografica ad hoc, le scale HAM-D-17 e WSAS. I pazienti con una durata di malattia non trattata inferiore ai 6 mesi hanno mostrato una probabilità maggiore di ottenere una risposta alla terapia sia a 3 che a 6 mesi (OR=3.1; OR=6.3) e, similmente, una probabilità maggiore di ottenere una remissione sia a 3 che a 6 mesi (OR=5.2; OR=4.9). Inoltre una durata di malattia non trattata più breve influiva sulla disabilità associata, con una probabilità di riduzione dei punteggi WSAS ottenuti alla baseline di circa 4 volte superiore a 3 mesi e 5 volte superiore a 6 mesi. L'influenza di un trattamento precoce sugli esiti è risultata essere indipendente dalla gravità e dal tipo di episodio depressivo (primo episodio o episodio ricorrente). Questi risultati confermano l'importanza della durata di depressione non trattata per il decorso clinico.

La presenza di comorbidità medica si associa a una maggiore latenza ai trattamenti nel disturbo bipolare**Giuseppe Maina*, Sylvia Rigardetto°****Direttore SCU Psichiatria - AOU S Luigi Gonzaga di Orbassano - Università degli Studi di Torino**° SCU Psichiatria - AOU S Luigi Gonzaga di Orbassano - Università degli Studi di Torino*

Il Disturbo Bipolare è una patologia mentale cronica che si associa ad una significativa compromissione del funzionamento nonché alla necessità di sottoporsi a cure a lungo termine. Le evidenze scientifiche dimostrano che i pazienti bipolari tendono a soffrire con maggiore frequenza di patologie mediche e ad avere una aspettativa di vita più bassa della popolazione generale. Le condizioni mediche che più frequentemente si associano al Disturbo Bipolare risultano essere le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete, l'ipotiroidismo, le malattie respiratorie ed epatiche, l'ulcera e l'artrite. Alcuni studi hanno esaminato la presenza di correlazioni con i dati socio-demografici e con alcuni elementi clinici, quali il rischio suicidario. Una esposizione protratta al disturbo dell'umore in assenza di trattamento può associarsi a condotte di vita non salutari, quali l'uso/abuso di alcool e sostanze, il fumo di tabacco e la scarsa attività fisica. I trattamenti psicofarmacologici inoltre possono rappresentare dei fattori di rischio, soprattutto sul versante metabolico. Tuttavia pare che tali aspetti non diano completa spiegazione dell'associazione tra patologie mediche e sintomi affettivi, facendo supporre l'esistenza di un collegamento eziopatogenetico differente. Di grande rilievo appare la valutazione della correlazione tra la presenza di condizioni mediche generali e la risposta ai trattamenti farmacologici nel Disturbo Bipolare, sia per l'impatto che le patologie interniste che possono avere sull'efficacia delle cure sia al contrario per l'effetto che l'esposizione alla patologia dell'umore non trattata ha sulla salute medica.

S39 La terapia antipsicotica delle psicosi: stabilizzazione clinica e neurobiologica, europrotezione e neurodegenerazione**La progressione della malattia psicotica tra ipotesi neuroevolutiva e neurodegenerativa****C.I. Cattaneo***Novara*

Esiste nel mondo scientifico una sorta di “querelle” tra un modello di psicosi costruito su deficit neuroevolutivi ed un altro che si definisce sul piano neurobiologico diacronicamente, sulla scorta degli episodi di malattia e delle recidive. Nessuno dei due modelli è sufficiente per spiegare ogni aspetto biologico della malattia psicotica e verosimilmente entrambi partecipano all’evoluzione della stessa. Una debolezza della ricerca neurobiologica in psichiatria attiene inoltre alla selezione dei pazienti attraverso sistemi nosografici categoriali che non possono qualificare inequivocabilmente le condizioni psicotiche acute e che possono indurre i ricercatori a confondere i dati empirici collezionati.

La deriva neurocognitiva: dai deficit premorbose al declino post-psicotico***R.A. Colombo****Mendrisio, Svizzera*

Uno degli elementi che hanno caratterizzato l'apporto delle neuroscienze cognitive alla schizofrenia è stata l'analisi della neurocognizione e dei danni che sono associati alla malattia schizofrenica stessa. Se una parte della ricerca è impegnata nella definizione del profilo di specificità delle diverse sindromi psicotiche o della mancanza di specificità (per esempio nel distinguere psicosi di matrice affettiva o schizofrenica) un'altra area di ricerca si è concentrata nella definizione della primarietà o della secondarietà dell'impairment cognitivo rispetto all'evento psicosi.

Gestione manifestazioni psicotiche associate a disturbi bipolari: focus su gli antipsicotici atipici**M. Fornaro***Catania*

Profonde e clinicamente significative sono state le rivisitazioni nosografiche effettuate negli ultimi anni circa l'effettiva risonanza clinica e plausibile eziopatogenesi dei sintomi e manifestazioni di tipo psicotico in corso di Disturbo Bipolare. Specificatamente, recenti dati genetici, farmacogenetici e clinico-epidemiologici, pongono sempre più enfasi circa la collocazione trans-nosografica dei sintomi schneideriani di primo rango quale possibile reperto non più esclusivo di Schizofrenia ma potenzialmente presente pure in corso di Malattia Maniaco-Depressiva. In questo senso, anche l'impiego di agenti "transnosografici" quali gli antipsicotici atipici, dimostratesi effettivi nella gestione di una serie di sintomi psicotici e non psicotici e in corso di Schizofrenia e di Disturbo Bipolare, pare conferma ex adiuvantibus di un substrato biologico e fenomenico comune per categorie diagnostiche contigue eppure (ancora?) distinte, quantomeno sul piano trasversale piuttosto che longitudinale. Oggetto della presentazione quindi, una rapida panoramica del ruolo clinico dei diversi antipsicotici atipici nella gestione delle manifestazioni psicotiche dei Disturbi Bipolari, focalizzando sugli aspetti di continuum e farmacoepidemiologico e verosimilmente eziopatogenetico tra Disturbi dell'Umore dello Spettro Bipolare e Spettro Schizofrenico.

Due decenni di atipici: l'evidenza clinica tra speranza, illusioni e disillusioni**M. Vaggi***Genova*

La progressiva introduzione in clinica degli psicofarmaci è stato accompagnato negli anni dall'alternanza di fasi di grande aspettative, talvolta indotte da strategie di marketing, e momenti di ripensamento critico, talvolta di reale arroccamento ideologico. Questi aspetti hanno condizionato negli anni la capacità di valutare in maniera critica vantaggi e limiti dei trattamenti nella comune pratica clinica. In particolare nel campo degli antipsicotici è ancora in corso un acceso dibattito su vantaggi e limiti dei trattamenti soprattutto a lungo termine, che ha travalicato i confini dell'ambito specialistico e, inevitabilmente, condiziona non solo le scelte terapeutiche e lo stile di lavoro dello psichiatra, ma soprattutto l'atteggiamento e le opinioni di pazienti e familiari nei confronti del trattamento. Obiettivo della relazione è passare in rassegna le più recenti evidenze a sostegno dell'efficacia e dei limiti del trattamento a breve e lungo termine con antipsicotici, con particolare riferimento alle ricadute che una informazione non corretta può avere sulla aderenza dei pazienti ai trattamenti e agli interventi che possano contrastare questa deriva.

Comunicazioni Orali

L'attività voltaggio-indipendente dei recettori NMDA GluN2A-positivi causa convulsioni audiogeniche e gravi disturbi cognitivi

Bertocchi Iliara

Strutture di appartenenza: Dept. Mol. Neurobiology, Max Planck Institute f. Med. Res., Heidelberg, Germany; Istituto di Neuroscienze della Fondazione Cavalieri-Ottolenghi (NICO), Orbassano (Torino)

L'attività voltaggio-dipendente dei recettori NMDA (NMDAR) è essenziale per una normale trasmissione sinaptica eccitatoria e per i fenomeni di plasticità neuronale. La mutazione puntiforme (N596S) inserita tramite gene targeting nel gene murino *Grin2A*, provoca la rimozione del blocco voltaggio-dipendente del magnesio nei recettori NMDA contenenti la subunità GluN2A, ed è omologa ad una mutazione *de novo* descritta recentemente in una giovane paziente affetta da attacchi epilettici e grave ritardo mentale (Endele et al., 2010). I topi *Grin2A^{S/S}*, omozigoti per la mutazione, mostrano un profondo deficit cognitivo in diversi test comportamentali ed esibiscono convulsioni generalizzate indotte da forti stimoli acustici (epilessia audiogenica), che provocano morte immediata per insufficienza respiratoria nel 100% dei casi. Le convulsioni possono essere bloccate in seguito a trattamento con antagonisti del recettore NMDA, indicando che l'attivazione dei recettori mutati è coinvolta direttamente nella generazione e propagazione focus epilettico. Negli eterozigoti la mutazione ha una penetranza più debole e il fenotipo epilettico è visibile solo nel 25% degli animali, in modo indipendente da età e sesso. Questi risultati dimostrano che il blocco da magnesio, voltaggio-dipendente, dei recettori NMDA contenenti la subunità GluN2A è cruciale per le funzioni cognitive e per una normale attività elettrica dei neuroni encefalici.

L'augmentata espressione del recettore mGlu2, via acetilazione di NF-κB p65, media l'attività proneurogenica e antidepressiva di L-acetil-carnitina

Bortolotto V.^{1,2}, Cuccurazzu B.^{1,2}, Valente M.M.^{1,2}, Ubezio F.^{1,2}, Koverech A.³, Canonico P.L.² and Grilli M.^{1,2}

¹Laboratorio di Neuroplasticità, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italia, ²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italia, ³ Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italy.

Numerosi studi dimostrano che la neurogenesi adulta ippocampale è alterata nella depressione, e che la sua modulazione è coinvolta in alcuni degli effetti terapeutici degli antidepressivi. La terapia antidepressiva attualmente disponibile presenta però numerosi effetti collaterali ed un ridotto tasso di risposta da parte dei pazienti. Per questi motivi, abbiamo investigato nuovi meccanismi molecolari potenzialmente coinvolti negli effetti degli antidepressivi, concentrandoci sulla famiglia di fattori di trascrizione NF-κB, che è coinvolta nella regolazione della neurogenesi adulta e. Utilizzando il modello *in vitro* delle colture di progenitori neurali ippocampali adulti, ed un protocollo di stress cronico *in vivo*, abbiamo valutato L-acetil-carnitina (LAC), una molecola ad attività analgesica ed in grado di acetilare numerosi substrati, tra cui NF-κB p65. Abbiamo dimostrato che LAC promuove il differenziamento neuronale dei progenitori neurali adulti attraverso l'acetilazione di p65 ed il conseguente aumento dei livelli di espressione del recettore metabotropico mGlu2. *In vivo*, il trattamento cronico con LAC reverte i sintomi simil-depressivi indotti dallo stress ed aumenta la formazione di nuovi neuroni. Inoltre gli effetti comportamentali sono accompagnati da un'augmentata espressione di mGlu2. Questi risultati propongono LAC come potenziale farmaco antidepressivo con un nuovo meccanismo d'azione non monoaminergico.

Il Day Hospital Territoriale: un nuovo modello di assistenza psichiatrica**Francesco Branca, Roberto Merli, Andrea Cianchini, Alessandro Gioeli, Daniele Barone, Antonella D'Amato, Luca Baldassarri***Dipartimento di Salute Mentale Unità Modulare 1 Biella*

Obiettivo: valutare efficacia ed efficienza di un servizio di Day Hospital Territoriale (DHT) Materiali e Metodi: valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti afferenti al servizio di DHT del CSM di Biella nel periodo compreso tra Gennaio 2011 e Dicembre 2013. Indicatori: numero annuo di ricoveri in SPDC, di TSO, e di ricoveri presso Case di cura neuropsichiatriche convenzionate. Risultati: sono stati seguiti 132 pazienti (M/F:50/82; età media: 44,4 anni, range 18-79 aa). Drop out: 6/132 (4,5%). Tempo di attesa medio per l'inserimento in DHT 3,29 giorni (SD \pm 4.34 gg). Durata media permanenza in DH: 27 gg (SD \pm 11,79). 15/132 pz sono stati ricoverati presso il SPDC, mentre solo in un caso è stato predisposto il ricovero in TSO. I restanti pazienti sono invece stati reinviati allo psichiatra di riferimento. Nessun ricovero presso case di cura neuropsichiatriche convenzionate. Conclusioni: i risultati del nostro lavoro sottolineano come un utilizzo fruttuoso del servizio di DHT rappresenti una ottima strategia di cura efficace sia sul piano del risparmio economico (testimoniato dal calo dei ricoveri in SPDC e nelle case di cura) che della compliance alla cura da parte del paziente (drop out: 4,5%). Il DHT se ben concepito e strutturato può rappresentare quindi per il paziente una strategia di cura sufficientemente flessibile e contenitiva.

Confronto tra la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) ad alta e bassa frequenza nel trattamento in acuto della depressione maggiore farmaco-resistente

Giulia Camuri, Bernardo Dell'Osso, Chiara Arici, Lucio Oldani, Neva Suardi, Cristina Dobrea, A. Carlo Altamura

Dipartimento di Psichiatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza 35, 20122 Milano.

Introduzione La rTMS è una tecnica di neurostimolazione non invasiva per il trattamento della Depressione Maggiore in pazienti adulti con mancata risposta ad un adeguato trattamento antidepressivo, consistente nella stimolazione di della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC), per mezzo di un campo magnetico locale(1,2). Scopo dello studio è valutare l'efficacia di tale tecnica in un campione di pazienti con depressione farmaco-resistente. *Metodologia* 28 pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare (43%) o Disturbo Bipolare (I 21%, II 36%) e farmaco-resistenza sono stati sottoposti ad un trattamento randomizzato in aperto di rTMS per 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati alle seguenti modalità di stimolazione: DLPFC destra, 1 HZ, 110% della soglia motoria (MT), 420 stimoli/die; DLPFC destra, 1 Hz, 110% MT, 900 stimoli/die; DLPFC sinistra, 10 Hz, 80% MT, 750 stimoli/die(3). *Risultati* 24 pazienti hanno completato il trattamento, mostrando una significativa riduzione ai punteggi della HAM-D, MADRS, HAM-A e CGI-s ($t=7.63, p<0.005$; $t=7.80, p<0.005$; $t=7.25, p<0.005$; $t=4.18, p<0.005$). La risposta, considerata come riduzione del 50% del punteggio alla HAM-D rispetto al basale, è stata raggiunta da 3 pazienti, due dei quali considerati *remitter* ($HAM-D \leq 8$). Una risposta parziale (riduzione del punteggio finale della HAM-D tra 25-50%) è stata raggiunta da 10 pazienti. Gli effetti collaterali riscontrati sono stati di lieve entità e limitati ai primi giorni di stimolazione, senza differenze significative tra i protocolli di stimolazione. *Conclusioni* I presenti dati confermano la rTMS come una strategia efficace e ben tollerata nel trattamento acuto di pazienti bipolari o unipolari farmaco-resistenti. I protocolli di stimolazione (alta o bassa frequenza) appaiono ugualmente efficaci.

Bibliografia:

1. Dell'Osso B, D'Urso N, Castellano F, Ciabatti M, Altamura AC. Long-term efficacy after acute agumentative repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: a 1-year follow-up study. J ECT 2010; 141-4.
2. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lancon C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor. Ecephale 2012;38:360-8.
3. Rossi S, Hallet M, Rossini PM, Pascual-Leone A: Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009; 120: 2008-39.

Risposta al trattamento, sicurezza e tollerabilità con paliperidone palmitato in monosomministrazione mensile: uno studio prospettico a dose flessibile in pazienti sintomatici non-acuti affetti da schizofrenia precedentemente trattata senza successo con antipsicotici orali

B. Carpiello¹, A. Schreiner², P. Bergmans³, P. Cherubin², E. Rancans⁴, Y. Bez⁵, E. Parellada⁶, P. Vidailhet⁷, L. Hargarter²

¹*Clinica Psichiatrica - Università di Cagliari - Cagliari – Italy;* ²*EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag,*

³*Biostatistics & Programming, Janssen Cilag Benelux,* ⁴*Department of psychiatry and narcology, Riga Stradins University, Riga, Latvia;* ⁵*Dicle University Medical Faculty - Diyarbakir – Turkey;* ⁶*Hospital Clínic de Barcelona - Barcelona – Spain;* ⁷*Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg - Strasbourg – France;*

Esplorare tollerabilità, sicurezza, e risposta al trattamento di dosi flessibili di paliperidone palmitato (PP) in monosomministrazione mensile in pazienti adulti sintomatici non-acuti affetti da schizofrenia precedentemente trattata senza successo con antipsicotici orali, arruolati in uno studio internazionale della durata di 6 mesi in aperto, prospettico. Valutazione primaria: variazione nel punteggio totale della *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), della Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S), eventi avversi (AEs), variazione del peso corporeo. 593 pazienti (popolazione *intention-to-treat*): 63.1% maschi, età media 38.4 DS±11.8 anni, sono stati arruolati 78.6% di pazienti con schizofrenia paranoide. Il principale motivo alla base del passaggio da un precedente trattamento antipsicotico orale è stato la mancanza di efficacia nel 24.3% dei casi e altri motivi nel 75.7% dei pazienti. Il 74.5% dei pazienti ha completato lo studio di 6 mesi. Le motivazioni più frequenti di interruzione precoce del trattamento sono state una scelta personale operata dal soggetto (10.1%), eventi avversi (6.1%), perdita del *follow-up* (3.2%) e mancanza di efficacia (2.5%). Il regime iniziale raccomandato di PP (150 mg eq al giorno 1 e 100 mg eq al giorno 8) è stato somministrato al 93.9% dei soggetti. Il punteggio totale della PANSS si è ridotto mediamente dal valore basale di 71.5±14.6 a 59.7±18.1 all'*endpoint* (variazione media pari a -11.7±15.9; intervallo di confidenza [IC] del 95% -13.0; -10.5; p<0.0001). 64% dei pazienti ha mostrato un miglioramento ≥20% nel punteggio totale della PANSS e la percentuale di pazienti classificati come lievemente malati o meno nella CGI-S è aumentata dal 31.8% al 63.2%. Eventi avversi riportati in una percentuale ≥5%: dolore nella sede di iniezione (12.3%), insonnia (8.6%), ansia (8.6%), disturbi psicotici (6.1%), e cefalea (5.6%). Variazione media del peso corporeo all'*endpoint*: 1.2±5.0 kg (95% IC 0.7; 1.6). Questi dati supportano i risultati tratti da precedenti studi randomizzati controllati che documentano come paliperidone palmitato a dose flessibile sia ben tollerato e associato a un'importante risposta al trattamento in pazienti non-acuti affetti da schizofrenia precedentemente trattata senza successo con antipsicotici orali.

Valutazione Cognitiva in pazienti con schizofrenia Vs Disturbo Bipolare: uno studio osservazionale**G.Cerveri, V. Venturi, I. Tedeschi, G. Migliarese, C. Mencacci***Dipartimento di Neuroscienze Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano*

Obiettivi: Si è consolidato in letteratura un diffuso consenso rispetto all'importanza dei deficit cognitivi nei maggiori disturbi psichiatrici. Uno dei più rilevanti argomenti a supporto dell'inclusione del cognitive impairment come criterio diagnostico è l'aspettativa che questo possa aiutare a definire un "point of rarity" tra schizofrenia e disturbo bipolare. Il presente studio cerca di valutare le caratteristiche cliniche e di funzionamento cognitive in due campioni di soggetti in trattamento presso un centro di salute mentale per schizofrenia o disturbo bipolare. Methods: Tutti i soggetti sono stati selezionati in un Centro di Salute Mentale in un'area urbana di Milano. 53 con diagnosi di schizofrenia (54%) o disturbo bipolare (46%). Età media 44,3 anni, 68% maschi. La valutazione prevedeva BPRS, CGI, QoL-Index and VGF. La valutazione cognitive è stata ottenuta tramite la somministrazione di MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Results: In accordo con numerose ricerche i soggetti con schizofrenia sono risultati significativamente diversi dai soggetti con dist. Bipolare per caratteristiche cliniche (età di insorgenza, gravità psicopatologica e funzionamento globale). La valutazione cognitive mostrava che entrambi i gruppi presentano deficitarietà rispetto alla popolazione generale ma le differenze tra i gruppi risultano limitate e non statisticamente significative. Conclusions: Il MCCB si è dimostrato un utile strumento di valutazione nella pratica clinica nelle gravi patologie psichiatriche in quanto risulta correlare solo parzialmente con la gravità psicopatologica ed in modo molto più significativo con il funzionamento globale del soggetto.

Uno studio di Diffusion Tensor Imaging: analisi dell'integrità strutturale della sostanza bianca cerebrale in un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia

H. Follador^{1,2}, L. Albergucci^{1,2}, T. Toffanin², N. Scupola^{1,2}, A. Baratto³, N. Martino³, R. Maso³, G. Perini^{1,2}

⁽¹⁾Dipartimento di Neuroscienze, Clinica Psichiatrica, Università degli Studi di Padova;

⁽²⁾Dipartimento di Salute Mentale, Unità Operativa di Psichiatria, Ospedale di Conegliano ULSS 7 Pieve di Soligo (TV);

⁽³⁾Unità Operativa di Radiologia, Ospedale di Conegliano ULSS 7 Pieve di Soligo (TV)

Questo studio ha utilizzato i dati preliminari ottenuti grazie alla RICERCA SANITARIA FINALIZZATA n°293/08 della REGIONE VENETO: "Genotipi e endofenotipi neurali e cognitivi nelle malattie psichiatriche complesse ad esordio precoce: una ricerca sui common genes nei disturbi dell'umore e schizofrenia". Approvato con DRG 3984 del 16 dicembre 2008. Responsabile scientifico: Prof.ssa G. Perini. In collaborazione con Clinica Psichiatrica Università di Padova e IRCSS E. Medea Conegliano. La definizione di un sistema classificativo neurobiologicamente orientato costituisce una delle principali sfide nell'ambito della ricerca in psichiatria. Studi istopatologici, genetici e DTI hanno ripetutamente dimostrato la presenza di alterazioni delle reti di connessione neurale nella schizofrenia. In questo studio abbiamo selezionato 15 pazienti schizofrenici in fase di stabilità clinica e 15 controlli sani appaiati per età e per sesso. Immagini RMN (*Reg-DTI FLAIR enc 15 dir SENSE; b-val=0,1000 s/mm²*) sono state acquisite con un tomografo da 1,5T e successivamente trasferite alla workstation per la rielaborazione e il calcolo di anisotropia frazionaria (FA) e coefficiente di diffusione apparente (ADC) con metodologia *Region of Interest* e *Fiber-Tracking*. Il nostro riscontro di una riduzione significativa ($p<0.05$) dei valori di FA nelle regioni frontali dei pazienti schizofrenici si pone come conferma di un importante coinvolgimento di queste nella patogenesi del disturbo. La diminuzione ($p<0.05$) di FA nelle connessioni del complesso amigdala-ippocampo indica una compromissione della sostanza bianca anche a livello di queste strutture che potrebbe essere specifica del disturbo e candidata come marker strutturale. L'incremento ($p<0.05$) di ADC osservato in alcune regioni potrebbe indicare la presenza di un danno precoce, quando presente isolatamente o più strutturato, se associato a riduzione di FA.

THERAPIA DELLA MALATTIA D'ALZHEMER : PERCHE' PASSARE DALLA BETA AMILOIDE ALLA TAU ?**Ezio Giacobini. Dipartimento di Medicina Interna, Riabilitazione e Geriatria, Facolta' di Medicina,***Universita' di Ginevra , Ginevra , Svizzera*

Le terapie che puntano a modificare la patogenesi della malattia d' Alzheimer ed a alterarne il decorso si sono finora orientate sulla riduzione della beta-amiloide differenziandosi in quattro alternative : blocco o riduzione della produzione, rimozione dell' amiloide formatasi mediante immunizzazione attiva o passiva, prevenzione dell'aggregazione, aumento della clearance . Come documentato da risultati di studi clinici di Fase III ottenuti sia sul paziente vivente mediante la PET (PIB-PET) che da materiale autoptico , si e' potuta dimostrare una parziale rimozione della amiloide in alcune parti del cervello senza pero' ottenere alcun risultato clinico. Piu' recentemente si sono sperimentati in fase III , degli anticorpi monoclonali che riconoscono sia la forma solubile (oligomeri) che quella aggregata (placche) dell 'amiloide beta (Bapineuzumab) oppure solo quella solubile (Solanezumab).Utilizzando entrambi i tipi di anticorpi, i risultati hanno dimostrato di aver effettivamente centrato sia la forma solubile nel caso del Solanezumab che le forme solubili ed aggregate nel caso del Bapineuzumab senza pero' ottenere alcun beneficio clinico. Tra i molti fattori metodologici posti in causa per giustificare l'insuccesso , troviamo la scarsa penetrazione cerebrale degli anticorpi, un dosaggio troppo basso , una diagnosi errata, gli stadi troppo avanzati della malattia.Tuttavia, la vera causa potrebbe essere il fatto che la cosiddetta cascata della amiloide (Hardy e Selkoe, 2002) non si integra facilmente con gran parte dei dati legati al sorgere ed alla evoluzione clinica della malattia. Tra questi il fatto che secondo analisi multivariate il progressivo depositarsi della amiloide non e' correlato alla graduale perdita cognitiva , contrariamente alla perdita delle sinapsi e dei neuroni , alla presenza della tau iperfosforilata (P-tau) e alla patologia tau, fattori tutti fortemente correlati alla perdita cognitiva. In conclusione e' plausibile ritenere che la tau possa rappresentare un bersaglio terapeutico migliore della beta amiloide. L'arsenale terapeutico anti-tau comprende potenzialmente gli inibitori della tau-kinasi, gli attivatori della fosfatasi, gli anti aggreganti della tau e gli stabilizzatori dei microtubuli. Numerosi studi di immunizzazione con vaccini anti-tau compiuti su animali transgenici parzialmente riproducenti la patologia Alzheimer suggeriscono la possibilita' di ridurre i livelli intracellulari della tau e della P-tau con un conseguente effetto cognitivo positivo. Il potenziale rischio di tale immunizzazione non deve pero' essere sottovalutato. Diversi tipi di vaccini anti-tau sono attualmente in fase preclinica e tra questi due hanno gia' raggiunto la fase clinica . Il simultaneo sviluppo di marcatori della tau utilizzabili colla PET rendono ora possibile valutare direttamente la relazione tra riduzione della tau cerebrale e risultati clinici.

Bibliografia

E.Giacobini e G.Gold, Alzheimer disease therapy –moving from amyloid-beta to tau .

Nature Rev. Neurology (2013) vol 9. Pag. 677-686

CAMBIAMENTI ADATTATIVI A LUNGO TERMINE DOPO ESPOSIZIONE RIPETUTA A COCAINA DURANTE L'ADOLESCENZA: MECCANISMI DI NEUROPLASTICITÀ CORTICALE.**Giuseppe Giannotti¹, Lucia Caffino¹, Chiara Malpighi¹, Giorgio Racagni¹ e Fabio Fumagalli¹**

¹*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano e Centro collaborativo del Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma, Italia.*

Introduzione: L'adolescenza rappresenta un periodo di vulnerabilità per l'abuso di droghe, anche se i meccanismi molecolari che sottendono tale effetto rimangono elusivi. *Materiali e metodi:* Ratti adolescenti sono stati esposti a cocaina (20mg/kg) dal giorno postnatale (PND) 28 al PND 42, gli animali sono stati sacrificati al PND 90 e le analisi molecolari sono state effettuate nella corteccia prefrontale mediale (mPFC) utilizzando la tecnica del Western Blot e della Real-Time PCR. *Risultati:* Nella mPFC, l'astinenza a lungo termine dopo esposizione a cocaina durante l'adolescenza determina: 1) aumento dei livelli di BDNF messaggero e proteina; 2) attivazione del pathway trkB/AKT; 3) aumento dei livelli di fosforilazione di S6 chinasi; 4) aumento della proteina Arc (Activity Regulated Cytoskeletal-associated protein) nella frazione nucleare e sinaptosomiale. L'analisi dei meccanismi molecolari a sostegno di tali cambiamenti nell'espressione Arc ha rivelato che l'astinenza da cocaina ha alterato le vie inibitorie e di degradazione che regolano l'espressione di Arc, tramite cambiamenti nei livelli di espressione di FMR1, Ube3a e GRM5. L'aumento della proteina Arc porta a sua volta alla riduzione dei livelli di espressione genica e proteica della subunità GluA1 del recettore AMPA, indicando quindi un impatto diffuso dell'astinenza su diversi marcatori di plasticità sinaptica, attraverso meccanismi diversi ma convergenti. *Conclusioni:* I nostri risultati identificano quindi una serie di alterazioni molecolari coordinate nella mPFC di ratti adulti che coinvolgono BDNF, Arc e GluA1 evidenziando l'impatto che l'astinenza dall'esposizione adolescenziale a cocaina esercita sui meccanismi di neuroplasticità.

Valutazione degli effetti cardiovascolari acuti del metilfenidato a rilascio immediato in bambini ed adolescenti con Disturbo da Deficit d'Attenzione ed Iperattività

Lamberti M.^{1,3}, Italiano D.³, Guerriero L.¹, D'Amico G.², Calabrò M.P.², Germanò E.¹, Spina E.³, Gagliano A.¹.

¹ *U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina.*

² *U.O.S. di Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università di Messina.*

³ *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.*

Il Disturbo da Deficit d'Attenzione con Iperattività (ADHD) è una condizione frequente in età pediatrica che tende a persistere nell'età adulta. Il trattamento comprende farmaci stimolanti, tra cui il metilfenidato (MPD), e non stimolanti. I primi sono stati spesso associati ad aumentato rischio cardiovascolare, dovuto all'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Lo scopo di questo studio è stato quello di individuare, in una popolazione pediatrica, possibili rischi cardio-tossici durante il picco plasmatico del MPD a rilascio immediato. METODI: Sono stati arruolati 50 pazienti con diagnosi di ADHD (M 48/F 2; età media 11.43 ± 2.51 anni, range 7,6-17,10) cui era prescritto per la prima volta il MPD. A tutti i pazienti è stato eseguito un doppio tracciato ECG, in basale e 2 ore dopo aver assunto MPD 10 mg per os. Sono stati quindi valutati e confrontati i seguenti parametri: QT medio (QTc), dispersione del QT (QTd) e intervallo dell'onda T (TpTe). RISULTATI: Non si sono evidenziate significative modificazioni dei parametri analizzati dopo l'assunzione del MPD. Il QTc è variato da 407.43 ± 12.10 ms a 409.10 ± 12.50 ms; il QTd da 26.05 ± 9.59 ms a 25.72 ± 8.61 ms; Il TpTe da 75.57 ± 6.41 ms a 77.19 ± 6.56 ms. La FC è aumentata da 81.27 ± 15.77 bpm a 88.02 ± 19.02 bpm, ma mantenendosi in un intervallo di normalità. CONCLUSIONI: Dall'analisi dei tracciati ECG eseguiti durante il picco plasmatico del MPD non si evince aumento del rischio cardiovascolare acuto dovuto all'uso di tale farmaco.

Ruolo del recettore Y1 per il Neuropeptide Y nei neuroni coesprimenti il recettore Y5 nel comportamento ansioso e nella memoria spaziale**Longo A., Mele P., Bertocchi I., Oberto A., Bachmann A., Bartolomucci A., Palanza P., Sprengel R., Eva C.***NICO, Dip. Di Neuroscienze. Università di Torin*

I recettori Y1 (Y1R) e Y5 (Y5R) per il Neuropeptide Y (NPY) svolgono funzioni simili nella regolazione dell'ansia e dello stress. Abbiamo recentemente dimostrato che la rimozione condizionale di Y1R durante lo sviluppo post natale nei neuroni eccitatori del sistema limbico provoca un aumento dell'ansia, un aumento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e una diminuzione del peso corporeo nei maschi allevati da madri con alte cure materne. In questo lavoro abbiamo usato lo stesso sistema di ricombinazione Cre-loxP per generare un nuovo knock out condizionale in cui delezione del gene *Npy1r* è indotta solo nei neuroni co-esprimenti Y5R e solo nel topo adulto (*Npy1r*^{Y5R-/-}). In questo modo siamo andati ad analizzare lo specifico ruolo di Y1R espresso nei neuroni Y5R positivi nella regolazione del comportamento ansioso, della memoria spaziale e delle funzioni metaboliche. I topi *Npy1r*^{Y5R-/-} mostrano un aumento dell'ansia e della memoria spaziale, ma nessuna alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del peso corporeo, indipendentemente dal sesso. Questi risultati dimostrano che Y1R, diversamente espresso nel sistema limbico, può regolare il comportamento ansioso attraverso distinti circuiti neuronali. Inoltre abbiamo dimostrato che i neuroni coesprimenti Y1R e Y5R sono coinvolti nella regolazione della memoria spaziale.

L'uso degli antipsicotici atipici nel trattamento dell'Anoressia Nervosa**Enrica Marzola, Nadia Delsedime, Cristina Giovannone, Michela Quaranta, Federica Migliore, Secondo Fassino, Giovanni Abbate-Daga***Centro per i Disturbi del Comportamento Alimentare, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Scopo: L'Anoressia nervosa (AN) è una patologia psichiatrica che comporta grave emaciazione e notevole mortalità. L'utilizzo degli antipsicotici atipici (AA) ha mostrato incoraggianti risultati preliminari ma ad oggi non ci sono terapie farmacologiche di comprovata efficacia per tale patologia. Questo studio ha l'obiettivo di valutare retrospettivamente l'efficacia degli AA come terapia aggiuntiva degli Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs) nell'AN. Metodi: Si sono passate in rassegna le cartelle cliniche di pazienti ospedalizzati presso il reparto per i Disturbi del Comportamento Alimentare dell'Ospedale San Giovanni Battista dell'Università di Torino valutandone la psicopatologia alimentare, l'ansia e la depressione in ingresso e in dimissione. Risultati: si sono reclutati N=57 pazienti affetti da grave AN. A N=19 sono stati somministrati SSRIs (dose piena), a N=18 aripiprazolo (dose media: 10 ± 6.64 mg/die) + SSRIs, e a N=20 olanzapina (dose media: 6.62 ± 3.37 mg/die) + SSRIs. Dopo 4.84 ± 1.73 settimane, i pazienti che avevano ricevuto come terapia AA e SSRIs in associazione erano significativamente migliorati in tutte le scale prese in esame anche se i punteggi in ingresso di questo sottogruppo erano più gravi di quelli dei pazienti che avevano ricevuto SSRIs in monoterapia. Discussione: Questi dati supportano l'utilizzo degli AA nell'AN; futuri studi randomizzati controllati dovranno confermare tali risultati.

Lo stato di agitazione psicomotoria in urgenza**Melis G¹, Piras I², Pia G², Tusconi M³**

¹Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Sassari; ²S.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza P.O. SS.Trinità ASL Cagliari; ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Sezione di Psichiatria Università degli Studi di Cagliari

L'accesso ai servizi d'urgenza da parte dei pazienti in stato di agitazione psicomotoria e la relativa gestione, risulta essere un problema complesso e caratterizzato da molteplici aspetti. Nell'anno 2013, presso un pronto soccorso della Sardegna, sono stati 958 (2.8% del totale) gli accessi con problema principale all'ingresso "stato di agitazione": 55.4% maschi (età 42±14.6) e 44.6% femmine (età 47±16.6)(p<0.001). Il 46.3% del totale è stato trasportato in PS mediante ambulanza base, il 39.5% si è presentato autonomamente, mentre il 10% (n=96) è giunto su ambulanza medicalizzata (p=0.009). Il campione, analizzato in base al genere, presentava diagnosi di Disturbo d'ansia nel 13.7% dei casi; Disturbo Bipolare nel 16.5%; Psicosi nel 27.7% (p<0.001); Depressione nel 17.1% (p=0.004). Per l'11.2% dei pazienti si è reso necessario effettuare un trattamento farmacologico in urgenza (118/PS), in particolare con Benzodiazepine/Ipnoinducenti nel 44.4% e Promazina Cloridrato nel 16.7%. All'ingresso in pronto soccorso, il 16.7% dei pazienti ha fatto richiesta specifica di consulenza psichiatrica. Nel 31.4% dei casi è stato necessario il ricovero ospedaliero, di questi, la struttura di destinazione è stata l'SPDC in una percentuale pari al 80.7% del totale dei ricoveri. In base allo studio, emerge il ruolo centrale del pronto soccorso nell'inquadramento diagnostico-terapeutico in acuto dei pazienti con agitazione psicomotoria e nel loro rapido affidamento alla struttura più adeguata.

**L'N-ACETILCISTEINA PREVIENE LA RICADUTA NELLA RICERCA DI NICOTINA DURANTE L'ASTINENZA:
EFFETTI ACUTI E CRONICI****Moro F., Di Clemente A., Marzo C.M. and Cervo L.**

*IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Lab. di Psicofarmacologia Sperimentale,
Dipartimento di Neuroscienze, Via La Masa 19, 20156 Milano, Italia*

Prevenire le ricadute nella ricerca e assunzione di sostanze d'abuso durante l'astinenza rappresenta una delle principali difficoltà nel processo di disintossicazione. Il ripristino dell'omeostasi del sistema glutammatergico corticostriatale, alterata dal cronico abuso, è stato proposto come target terapeutico per questo obiettivo. Infatti, ripristinare i livelli basali di glutammato (Glu) con N-acetilcisteina (N-AC), previene in ratti astinenti la ricaduta da stimoli condizionati all'assunzione di cocaina ed eroina, probabilmente ristabilendo l'attivazione tonica dei recettori mGlu_{2/3}. In questo studio, la potenziale rilevanza di questo target terapeutico è stata valutata in ratti astinenti dopo auto-somministrazione cronica di nicotina. La somministrazione acuta di N-AC (100 mg/kg) riduce la ricaduta da stimoli condizionati alla nicotina ma non alla saccarina. Il co-trattamento con l'antagonista mGlu_{2/3} LY341495 (1mg/kg), preveniva completamente l'effetto di N-AC. Nei 14 giorni di trattamento cronico, l'N-AC ha sempre ridotto la ricerca di nicotina valutata con quotidiana esposizione agli stimoli condizionati. Oltre a non mostrare tolleranza, l'effetto anti-ricaduta di N-AC risultava ancora presente 14 giorni dopo la fine del trattamento cronico. Questi risultati dimostrano che il ripristino dell'omeostasi del Glu, non solo previene ma promuove l'estinzione della ricaduta condizionata da stimoli associati alla nicotina, confermando la validità di questo target terapeutico.

Terapia psicofarmacologica con SNRIs durante il periodo gestazionale: case-series con follow-up a lungo termine**L. Orsolini¹, C. Bellantuono¹**

¹*Clinica Psichiatrica e Centro DEGRA, Azienda Ospedali Riuniti e Dipartimento Academico di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona.*

Ad oggi, sono disponibili pochi dati riguardo l'esposizione a SNRI durante il periodo gestazionale. E' stato condotto uno studio prospettico su 6 gravide (W), selezionate tra quelle afferite alla Clinica DEGRA degli Ospedali Riuniti di Ancona dal 2010 al 2014, in trattamento con venlafaxine(V) o duloxetine(D), seguite assieme ai loro figli in un follow-up di 2 anni. Alle W sono state somministrate SCID-I, BPRS, EPDS e HAM-D. A 3, 6, 12 e 24 mesi dal parto è stata condotta una intervista semi-strutturata al fine di valutare gli outcomes neonatali e materni a breve/lungo termine. 4W hanno assunto V(37.5-75 mg/die): 1 durante l'intero periodo gestazionale; 1 durante il I trimestre e 2 durante il III trimestre. Tra queste, 1W sviluppò un diabete gestazionale (GD), risolto spontaneamente dopo il parto. 2W hanno assunto D(30-60 mg/die) durante l'intera gravidanza: entrambe svilupparono GD al loro 8° mese di gravidanza. Tutti i parti furono regolari, naturali e a termine. Tutti i neonati ebbero i parametri generali e l'APGAR score normali. Non furono riportate MM o PC. Nessun bambino fu allattato al seno. Nessun problema clinico fu riportato durante il periodo di follow-up tranne in 1 caso dove la madre riferì la comparsa di ridotto tono muscolare accompagnato da ritardo nella deambulazione, risolto spontaneamente ad 1 anno di età. Data la scarsità dei dati presenti in letteratura, sarebbe auspicabile approfondire la sicurezza degli SNRIs in gravidanza e nel puerperium.

Differenze di Genere nella Remissione e Recovery di pazienti Schizofrenici e Schizoaffettivi: risultati di uno Studio di Coorte Prospettico

Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, Deriu L, Puddu L, Sarritzu E, Lepori T, Maccioni R, Milia P, Sanna L, Perra V, Fatteri F, Ghiani A, Lai A, Carpiello B

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare – Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Cagliari

Una mole significativa di dati ha evidenziato differenze di genere nella schizofrenia in termini di tassi di incidenza, fattori neurobiologici, età d'esordio, caratteristiche cliniche, decorso, esito, risposta, aderenza e tollerabilità ai trattamenti. Tenuto conto che solo un limitato numero di studi ha valutato l'esito clinico utilizzando criteri operativi per la remissione clinica e funzionale, risulta ancora aperto il dibattito se vi sia o meno un'influenza del genere sulla remissione clinica e psicosociale e sul *recovery* nella schizofrenia. L'obiettivo dello studio è di valutare le differenze di genere nei patterns di decorso a lungo termine in termini di remissione clinica e di *recovery*, sulla base di differenti criteri di remissione clinica e di *recovery*, in una coorte di pz ambulatoriali schizoaffettivi e schizofrenici cronici. Nell'ambito di uno studio osservazionale prospettico della durata di 24 mesi, con follow-up a 6, 12, 18 e 24 mesi, è stato valutato un campione di 112 pz ambulatoriali consecutivi, 80 maschi e 32 femmine, affetti da schizofrenia e da disturbo schizoaffettivo (sec. il DSM-IV-TR), afferenti a un centro di salute mentale universitario. Tutti i pz sono stati sottoposti ad una valutazione psichiatrica standardizzata riguardante gli aspetti clinici e psicosociali. Le donne più frequentemente erano coniugate e con figli, avevano un'età di insorgenza di psicosi più tardiva, una diagnosi di disturbo schizoaffettivo e una minore compromissione funzionale. Al basale nelle femmine, rispetto ai maschi, sono stati riscontrati maggiori tassi di remissione clinica e di *recovery*. Nel corso dello studio, una percentuale maggiore di donne, rispetto ai maschi, ha mantenuto lo stato di *recovery* (inteso come remissione clinica, funzionale e benessere soggettivo) e di remissione clinica secondo Andreasen per un periodo consecutivo più lungo (12, 18 e 24 mesi). I risultati emersi dallo studio supportano l'ipotesi di un migliore outcome del disturbo nelle femmine, anche nel lungo termine.

Neurosteroidi durante lo sviluppo: implicazioni per il comportamento e la sensibilità allo stress**^aPorcu P, ^bBerretti R, ^bSantoru F, ^bLocci A, ^bDazzi L, ^{a,b}Concas A***^aIstituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Cagliari, Italia**^bDipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione di Neuroscienze, Università di Cagliari, Cagliari, Italia*

L'esposizione ad estrogeni durante il periodo perinatale induce modificazioni permanenti nell'asse gonadico e nelle concentrazioni cerebrali e plasmatiche di ormoni steroidei. Una singola somministrazione di beta-estradiolo-3-benzoato (EB) il giorno della nascita induce una marcata e persistente diminuzione dei livelli di allopregnanolone e progesterone nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo di ratti femmina giovani e adulti. Queste alterazioni sono associate ad un aumento dei comportamenti agonistici nel test del resident-intruder e ad una marcata diminuzione del comportamento sessuale nel ratto femmina adulto. Al contrario, l'attività locomotoria, lo stato emozionale e la sensibilità alle convulsioni non si modificano. L'esposizione neonatale ad EB altera anche l'espressione delle subunità del recettore GABAA e aumenta la sensibilità agli effetti ansiolitici, sedativo ipnotici e amnesici del diazepam nel ratto femmina adulto. Infine, la somministrazione neonatale di EB aumenta la sensibilità allo stress nei ratti femmina adulti, come indicato dal maggior aumento, rispetto ai controlli, delle concentrazioni cerebrocorticali di allopregnanolone e di dopamina e norepinefrina nella corteccia prefrontale, dopo esposizione al footshock stress. In conclusione, l'estradiolo durante lo sviluppo svolge un ruolo importante nel regolare le concentrazioni cerebrali di allopregnanolone e modulare il comportamento e la sensibilità allo stress nei ratti femmina adulti.

IL TRAZODONE NELLA DISASSUEFAZIONE DA BENZODIAZEPINE IN PAZIENTI MULTIPROBLEMATICI IN CARICO AL CENTRO DI SALUTE MENTALE**Antonino Riolo[^], Alessandra Zangrando*, Sara Devescovi*, Elisabetta Pascolo-Fabrizi****

*[^]ASS1 "Triestina", Centro di Salute Mentale di Domio
*Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università di Trieste
**Direttore UCO Clinica Psichiatrica, Università di Trieste*

L'erogazione controllata di benzodiazepine, effettuata direttamente dal Centro di Salute Mentale, a volte non è sufficiente per evitare fenomeni di abuso/dipendenza, stante il ricorso aggiuntivo alle prescrizioni chieste ai medici di medicina generale da parte di diversi assistiti. Il trazodone, malgrado non sia specificatamente indicato nel trattamento della dipendenza da BDZ, si è rivelato uno strumento molto utile, portato a dosi iniziali di 300 mg e poi ridotti, nell'azione di contrasto all'uso massivo e incontrollato di BDZ sia in pazienti con doppia diagnosi, sia in pazienti multiproblematici e lungo-assistiti che assorbono una quota rilevante di risorse nella pratica dei servizi psichiatrici territoriali. Il nostro gruppo presenta il caso di una assistita di 48 anni tuttora in trattamento con trazodone che da tre anni non ricorre più alle BDZ, il cui acquisto continuo aveva depauperato le già non eccelse risorse economiche, nell'ambito di una progressiva perdita di ruoli socio-lavorativi con grave scadimento in tutte le performances della vita quotidiana.

Asenapina nel trattamento dell'aggressività e dell'impulsività in pazienti con disturbo bipolare e disturbo borderline di personalità

Signorelli M.S.; Ianeri G.; Cottone M.; Grimaldi L.; Aguglia. E.

Catania

Introduzione: il rapporto tra il disturbo bipolare e i disturbi di personalità di cluster B come il disturbo borderline di personalità sembra essere estremamente importante, specialmente al fine di spiegare alcuni comportamenti quali l'aggressività e l'impulsività. L'Asenapina è un antipsicotico atipico indicato per il trattamento del disturbo bipolare e la schizofrenia. Lo scopo di questo studio è quello di valutarne l'efficacia nel ridurre l'aggressività e l'impulsività in pazienti con disturbo bipolare e DBP. *Metodi:* 36 pazienti con disturbo bipolare tipo I e disturbo borderline di personalità sono stati arruolati e trattati con Asenapina per tre mesi. Sono stati valutati tramite SCID I e II, Mood disorder Questionnaire, Borderline Syndrome Index, Aggressive questionnaire (AQ), Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *Risultati:* dopo tre mesi si è osservata una significativa riduzione all'Aggression Questionnaire dell'aggressività totale ($P < 0.01$), e in particolare dell'aggressività fisica ($P = 0.01$), dell'aggressività verbale ($P = 0.05$), della rabbia ($P < 0.05$) e dell'ostilità ($P < 0.05$). Non si è invece notata una riduzione dell'impulsività alla Barratt Impulsiveness Scale. *Conclusioni:* concludendo, l'Asenapina si è dimostrata efficace nel ridurre il comportamento aggressivo in pazienti con disturbo bipolare e disturbo borderline di personalità.

Correlati clinici del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) nello spettro del Disturbo Post-Traumatico da Stress

Paolo Stratta^{1,2,*}, Roberto L Bonanni¹, Patrizia Sanità³, Stefano de Cataldo¹, Adriano Angelucci³, Nicola Origlia⁴, Luciano Domenici^{4,5}, Claudia Carmassi⁶, Armando Piccinni⁶, Liliana Dell'Osso⁶, Alessandro Rossi⁵

¹Dipartimento di Salute mentale, ASL 1, L'Aquila, Italia;

²Dottorato in Neuroscienze, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia;

³Laboratorio di Patologia Generale ed Immunologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università dell'Aquila, Italia

⁴Istituto di Neuroscienze, CNR, Pisa, Italia;

⁵Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università dell'Aquila, Italia

⁶Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia.

I correlati clinici del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) sono stati studiati in persone con Disturbo Post Traumatico da Stress (PTSD) provenienti dalla popolazione sopravvissuta al terremoto dell'Aquila del 2009. Ventisei pazienti ambulatoriali, che hanno riportato sintomi di PTSD dopo il terremoto, sono stati reclutati e valutati per livello di BDNF plasmatico. La valutazione clinica includeva la Structured Clinical Interview per i disturbi del DSM - IV (SCID-DSM-IV) ed il Trauma and Loss Spectrum-Self Report (TALS-SR) per i sintomi dello spettro post- traumatico. Tredici pazienti presentavano una condizione di PTSD completo, mentre i rimanenti 13 un PTSD parziale. I soggetti con PTSD completo hanno mostrato livelli di BDNF inferiori rispetto ai soggetti con PTSD parziale. Solo i soggetti con PTSD completo presentano un associazione tra BDNF e sintomi di stress. Questi risultati possono migliorare la conoscenza dei processi che regolano i livelli di BDNF in risposta allo stress ed offrono ulteriori prove circa l'utilità della distinzione del PTSD in differenti categorie, PTSD totale e parziale, secondo un approccio di spettro.

Modificazioni funzionali a lungo termine delle sinapsi inibitorie GABAergiche nel giro dentato di topi C57BL/6J esposti a ripetuta separazione materna e aumento del consumo volontario di etanolo.

G. Talani², V. Licheri¹, J. Di Lucente¹, F. Trudu¹, AA Gorule¹, G. Biggio^{1,2} and E. Sanna^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione di Neuroscienze e Antropologia, Università degli Studi di Cagliari, Monserrato (CA), Italia.* ²*Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monserrato (CA), Italia.*

L'esposizione ad eventi traumatici in età neonatale può rappresentare un fattore predisponente per lo sviluppo di patologie somatiche e psichiatriche, inclusa un'aumentata vulnerabilità all'abuso di alcol etilico (EtOH) e di altre sostanze psicotrope in età adulta. La ripetuta separazione materna (RMS) nei roditori neonati è un modello sperimentale ampiamente utilizzato per lo studio degli effetti neurochimici e comportamentali dello stress neonatale che possono contribuire all'abuso di EtOH nell'animale adulto. In questo studio abbiamo valutato le possibili modificazioni della funzione delle sinapsi inibitorie GABAergiche nel giro dentato di topi C57BL/6J sottoposti a RMS nelle prime due settimane di vita, e abbiamo inoltre valutato il consumo volontario di EtOH negli animali adulti (PND60). La separazione materna prevedeva che i topi maschi e femmine fossero separati dalle rispettive madri, dal PND2 al PND17, per 6 h al giorno. I topi maschi RMS hanno mostrato un consumo volontario di EtOH ed una preferenza per l'EtOH rispetto all'acqua, significativamente aumentati rispetto agli animali di controllo. Tale effetto, tuttavia, non si è rilevato nei topi femmine sottoposti a RMS. Esperimenti di patch-clamp hanno evidenziato un aumento dell'effetto modulatore dell'agonista GABAergico THIP sulle correnti toniche registrate nelle cellule granulari del giro dentato dei topi RMS; tale effetto non è stato riscontrato nei topi femmine RMS. Inoltre, valutando la probabilità di rilascio presinaptico di GABA nel giro dentato di topi neonati durante la RMS (PND 5, 10, e 15) abbiamo rilevato un aumento significativo della frequenza delle sIPSC nei maschi sottoposti a RMS rispetto ai controlli mentre, anche in questo caso, non si sono apprezzate significative differenze negli animali femmina. Questi risultati suggeriscono che la RMS è associata a modificazioni funzionali a breve e lungo termine delle sinapsi GABAergiche nel giro dentato e ad un aumentato consumo volontario di EtOH. Tuttavia gli animali femmina sono risultati insensibili agli effetti della RMS, suggerendo un possibile effetto protettivo degli ormoni femminili nei confronti dello stress in età precoce.

Questo progetto è stato finanziato dai seguenti fondi regionali

#CRP-26052 (L.R. 7/2007) Bando 2010

Patterns di espressione genica della Densità Postsinaptica in risposta al trattamento con farmaci ad azione multirecettoriale: implicazioni traslazionali dell'approccio psicofarmacologico multitargeting sulla plasticità sinaptica dopamino-glutammatergica

C.Tomasetti, F. Iasevoli, E.F. Buonaguro, F. Marmo, G. Latte, L. Avvisati, C. Avagliano, G. Fico, G. Muscettola, A. de Bartolomeis

Laboratorio di Psichiatria Molecolare e Traslazionale, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, UOC Psichiatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Le attuali scoperte sulla fisiopatologia della schizofrenia (SCH) e del disturbo bipolare (BD) e lo sviluppo di nuovi farmaci antipsicotici/antimaniacali inducono ad un più approfondito studio dei meccanismi molecolari che sottendono alle funzioni di tali farmaci e che possono aiutare a definirne le specifiche funzioni contro particolari clusters sintomatologici. Considerati come disturbi delle funzioni sinaptiche, SCH e BD originano da disregolazioni in molteplici sistemi neurotrasmettitoriali. Emerge un ruolo fondamentale nella fisiopatologia di entrambi i disturbi di una disfunzione dell'interazione dopamino-glutammatergica a multipli livelli. La Densità Postsinaptica svolge un compito chiave nella modulazione subrecettoriale di tale interazione. In particolare le proteine scaffolding (Homer, Shank, PSD95) fungono da adattatori multimodali integrando il segnale di multipli pathways trasduzionali. Disfunzioni di tali proteine sono alla base delle alterazioni della plasticità sinaptica considerate cruciali nella patogenesi di SCH e BD. Approcci psicofarmacologici multitargeting che mirano alla modulazione simultanea di più pathways trasduzionali rappresentano l'odierna strategia terapeutica per SCH e BD. Lo studio della modulazione genica delle proteine postsinaptiche può aiutare a discernere i meccanismi molecolari d'azione dei farmaci multirecettoriali e favorire una migliore comprensione dei substrati trasduzionali della fisiopatologia dei disturbi psichiatrici complessi.

Poster

P1 Combination Clozapina - Paliperidone Long Acting: sinergismi neurotrasmettitoriali e network neuroendocrino.

Cristina Serritella, Gabriella Chirico, Luigi Carizzone, Tiziana Salvati

REPARTO DI PSICHIATRIA OSPEDALIERO AORN CASERTA SPDC DIPARTIMENTO DI SALUTE MENTALE ASL CASERTA

Pazienti affetti da Schizofrenia tipo Disorganizzato cronica (ICD-9) vengono definiti farmaco-resistenti: non esistono studi che valutano combinazioni di farmaci psicotropi ad azione sinergica in tali pazienti e che testano la performance cognitiva. Abbiamo somministrato a 3 donne di età media 26,33 anni e a 3 uomini di età media 38,33 anni in trattamento da 3 mesi con Paliperidone Palmitato fiale i.m 100 mg/mensile rispettivamente una dose giornaliera media di Clozapina cpr 283,33 mg e 400 mg. Abbiamo dosato la prolattina plasmatica e somministrato test di performance cognitiva (indici cognitivi confrontabili con valori standardizzati al Test di Rorschach). La Combination tra Clozapina e Long Acting di nuova generazione trova fondamento scientifico in meccanismi neurotrasmettitoriali sinergici per l'effetto Antagonist dei due farmaci a livello dei recettori 5HT_{2A} della corteccia frontale e del minore blocco dei recettori D₂ e il decremento della prolattina plasmatica risulta vantaggiosa nel migliorare la performance cognitiva (meccanismi cellulari ben delineati) con valori di prolattinemia al plateau pari a 62,05 ng/ml nelle donne e pari a 42,89 ng/ml negli uomini; indice di autocontrollo: 2/1 adeguato; controllo logico (percentuale delle risposte di buona forma R+% >65: adeguato); Tempo di reazione (Tempo di latenza di risposta TUM tra 20-30 minuti). Bisogna ridiscutere il concetto di farmaco-resistenza in tali pazienti.

P2 Paliperidone palmitate – Impact on negative, disorganized and depressive symptoms, subjective well-being and patient satisfaction in patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotics

A. Schreiner¹, L. Hargarter¹, P. Bergmans², P. Cherubin¹, E. Rancans³, Y. Bez⁴, E. Parellada⁵, P. Vidailhet⁶, B. Carpiniello⁷

¹EMEA Medical Affairs, Janssen Cilag, ²Biometrics and Reporting, Janssen Cilag Benelux, Tilburg, Netherlands; ³Department of psychiatry and narcology, Riga Stradins University, Riga, Latvia; ⁴Dicle University Medical Faculty - Diyarbakir – Turkey; ⁵Hospital Clínic de Barcelona - Barcelona – Spain; ⁶Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg - Strasbourg – France; ⁷Clinica Psichiatrica - Università di Cagliari - Cagliari – Italy;

Negative, disorganized and depressive symptoms are among the major unmet needs in the treatment of patients with schizophrenia. This analysis specifically explored the impact of flexibly dosed paliperidone palmitate (PP) on negative and depressive symptoms, disorganized thoughts, subjective well-being and patient satisfaction in adult non-acute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotics. International, prospective 6-month open-label multicenter study. 593 patients (ITT population), 63.1% male, mean age 38.4±11.8 years, 78.6% paranoid schizophrenia, were analyzed. 74.5% of patients completed the 6-month study. Most frequent reasons for early discontinuation were subject choice (9.3%) and side effects (6.1%). The median mode maintenance dose of PP was 100 mg eq once monthly. Relatively high mean baseline PANSS negative subscale scores (20.2±5.4) improved significantly by -3.5±5.4 points from baseline to endpoint (95% confidence interval [CI] -3.9;-3.0), the PANSS negative symptoms Marder factor score improved from 19.6±5.6 to 16.1±5.7 (95%CI of change -3.9;-3.1), and the disorganized thoughts Marder factor score improved from 16.2±4.4 to 13.9±4.6 (95%CI -2.6;-1.9). Similarly, the anxiety/depression Marder factor score improved from 9.3±3.1 to 7.6±3.1 (95%CI -2.0;-1.5, all mentioned above p<0.0001). Subjective well-being increased from 80.1±17.2 at baseline to 85.5±17.3 at endpoint (95%CI 4.0;6.7), and patient treatment satisfaction improved significantly from 55.3±19.6 to 63.9±22.8 (95%CI 6.4;11.0, both p<0.0001). Flexibly dosed paliperidone palmitate treatment of non-acute but symptomatic patients with schizophrenia over 6 months showed significant and clinically relevant improvements in negative and depressive symptoms, disorganized thoughts and patient-relevant outcomes such as subjective well-being and treatment satisfaction

P3 Fattori correlati alla Remissione e Recovery in una coorte di pazienti con Disturbo dello Spettro Schizofrenico: risultati di uno studio osservazionale prospettico

Pinna F, Tusconi M, Sarritzu E, Maccioni R, Milia P, Floris S, Lostia di Santa Sofia S, Diana E, Pintore SM, Aru D, Ghiani A, Lai A, Carpiniello B

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare – Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Cagliari

Negli ultimi anni è stata posta una crescente attenzione sulla remissione nella schizofrenia, grazie all'introduzione di una serie di criteri stabiliti dal "Gruppo di Lavoro sulla Remissione nella Schizofrenia" (Andreasen et al, 2005). Allo stesso tempo si è sollevato un grande dibattito nella comunità scientifica riguardo alla validità di tali criteri negli studi di outcome. Allo stato attuale è indiscusso che nella schizofrenia il concetto di remissione sintomatologica debba essere necessariamente affiancato dal concetto di remissione funzionale e, quindi, di recovery inteso come un pieno recupero in termini di remissione sintomatologica, di funzionamento e benessere soggettivo. Solo un limitato numero di studi riporta dati analitici sulla remissione clinica, sulla remissione funzionale e sull'esperienza soggettiva del pz. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra remissione clinica e recovery e variabili sociodemografiche e cliniche in una coorte di pz ambulatoriali schizoaffettivi e schizofrenici cronici, al fine di identificare i fattori più frequentemente correlati alla remissione e al recovery. Nell'ambito di uno studio osservazionale prospettico, della durata di 24 mesi, è stato valutato un campione di 112 pz ambulatoriali consecutivi, 80 maschi e 32 femmine, affetti da schizofrenia e da disturbo schizoaffettivo secondo il DSM-IV-TR, afferenti a un centro di salute mentale universitario. Tutti i pz sono stati sottoposti ad una valutazione psichiatrica standardizzata riguardante gli aspetti clinici e psicosociali. Il genere femminile, l'aver un'occupazione, una diagnosi di disturbo schizoaffettivo, l'essere conviventi, più alti livelli di istruzione, una più tardiva età d'esordio, una maggiore durata di malattia, una maggiore durata di psicosi non trattata, sono risultati associati al mantenimento della remissione clinica (secondo Andreasen) e del recovery (inteso come remissione clinica, remissione funzionale e benessere soggettivo) per periodi più prolungati nel corso dello studio. Tale dato concorda con i dati di letteratura che correlano le suddette variabili a un decorso ed esito migliori nei disturbi dello spettro schizofrenico.

P4 Schizofrenia e Disturbo Schizoaffettivo: Differenze cliniche, di decorso, esito e trattamento**Pinna F, Tusconi M, Tocco C, Milia P, Sarritzu E, Maccioni R, Deriu L, Sanna L, Lepori T, Carpiello B***Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare – Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Cagliari*

Il disturbo schizoaffettivo rappresenta una sfida continua per la nosologia psichiatrica, data l'incertezza dei suoi confini in relazione alla schizofrenia e ai disturbi affettivi. Se alcuni studi indicano caratteristiche cliniche ed esiti a lungo termine molto simili a quelli della schizofrenia, altri riportano dati in gran parte assimilabili alle psicosi affettive, altri ancora in una posizione intermedia tra le psicosi schizofreniche e affettive. L'obiettivo dello studio è confrontare le caratteristiche cliniche e di trattamento e i patterns di decorso a lungo termine, in termini di remissione clinica e di recovery, in una coorte di pz ambulatoriali schizoaffettivi (SA) e schizofrenici cronici. Nell'ambito di uno studio osservazionale prospettico della durata di 24 mesi, con follow up a 6, 12, 18 e 24 mesi, è stato valutato un campione di 112 pz ambulatoriali consecutivi, 80 maschi e 32 femmine, 46 schizofrenici, 66 SA (sec. il DSM-IV-TR). Tutti i pz sono stati sottoposti ad una valutazione psichiatrica standardizzata riguardante gli aspetti clinici e psicosociali. I pz schizofrenici e SA esaminati avevano una sovrapponibile età d'esordio, durata media di malattia, durata media di psicosi non trattata e caratteristiche socio-demografiche; i profili psicopatologici e neurocognitivi trasversali erano molto simili. Tuttavia, i pz SA erano più frequentemente donne, mostravano un migliore adattamento premorbo e un decorso clinico più complicato in termini di numero di ricoveri e maggiore suicidalità. Quasi la totalità dei pz assumeva AP, per lo più atipici, per quanto una significativa maggiore percentuale di SA, rispetto agli schizofrenici, stesse assumendo stabilizzanti, antidepressivi e BDZ. Le misure di outcome erano sostanzialmente migliori tra i pz SA, con tassi di remissione clinica, funzionale e di "recovery", considerato come remissione clinica più remissione funzionale (con o senza benessere soggettivo), più elevati rispetto agli schizofrenici, sia al basale che ai follow up successivi. I dati emersi dallo studio supportano l'ipotesi dell'esistenza di uno specifico gruppo di pz sostanzialmente distinti dai pz schizofrenici puri, e in genere descritti sotto l'etichetta di disturbo schizoaffettivo, e che, indipendentemente dalla loro etichettatura diagnostica, i bisogni terapeutici di questi pz possono differire notevolmente da quelli dei soggetti schizofrenici.

P5 Implicazioni del trattamento farmacologico sulla remissione e recovery di pazienti con disturbo dello spettro schizofrenico: risultati di uno studio di coorte prospettico

Pinna F, Tusconi M, Sanna L, Deriu L, Lepori T, Diana E, Puddu L, Pisu Randaccio R, Perra V, Corda E, Fatteri F, Lostia di Santa Sofia S, Pintore SM, Carpiello B

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare – Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Cagliari

Negli ultimi anni, in seguito all'introduzione del concetto di recovery, gli obiettivi del trattamento dei pz con disturbo dello spettro schizofrenico si sono estesi comprendendo un pieno recupero non solo in termini di remissione sintomatologica ma anche in termini di funzionamento e benessere soggettivo. La salute non più intesa come semplice "assenza di malattia" ma in un'accezione più ampia, come la definisce l'OMS, "uno stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale". In questo senso il trattamento farmacologico rappresenta una parte fondamentale, per quanto non esclusiva, del processo di cura dell'individuo. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra remissione clinica (secondo Andreasen), recovery (inteso come remissione clinica, remissione funzionale e benessere soggettivo) e variabili di trattamento farmacologico in una coorte di pz ambulatoriali schizoaffettivi e schizofrenici cronici, al fine di identificare i fattori più frequentemente correlati alla remissione e recovery. Nell'ambito di uno studio osservazionale prospettico, della durata di 24 mesi, è stato valutato un campione di 112 pz ambulatoriali consecutivi, 80 maschi e 32 femmine, affetti da schizofrenia e da disturbo schizoaffettivo secondo il DSM-IV-TR, afferenti a un centro di salute mentale universitario. Tutti i pz sono stati sottoposti ad una valutazione psichiatrica standardizzata riguardante gli aspetti clinici e psicosociali. La quasi totalità dei pazienti ha mostrato una discreta aderenza (accettazione passiva, partecipazione moderata o partecipazione attiva). Pur non riscontrandosi differenze significative sul piano statistico, i pz in trattamento con soli AP atipici hanno mantenuto la remissione clinica e il recovery per un periodo consecutivo più prolungato rispetto ai pz in trattamento con soli AP tradizionali e con AP tradizionali + atipici. Allo stesso modo, pur in assenza di significatività statistica, i pz in trattamento con AP orali vs gli AP depot, sia tipici che atipici, hanno mantenuto la remissione clinica e il recovery per un periodo consecutivo più prolungato. Più bassi dosaggi medi di AP (in CPZ equivalenti), sia tipici che atipici, sono stati associati a periodi significativamente più prolungati di recovery. Pur riscontrandosi nel campione esaminato un alto tasso di effetti indesiderati alla DOTES, solo una minoranza di pazienti ha mostrato una rilevante gravità e disagio, in assenza di correlazioni significative con il mantenimento della remissione clinica e recovery.

P6 L'intervento all'esordio psicotico incide significativamente sulla remissione clinica ed il recupero funzionale? Dati preliminari di uno studio osservazionale

Diego Primavera, Maria Germana Orrù, Tiziana Lepori, Sonia Pintore, Rachele Pisu Randaccio, Lucia Sanna, Massimo Tusconi, Bernardo Carpiniello

Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare- Unità di Psichiatria, Università degli Studi di Cagliari

La remissione sintomatica e funzionale, è uno dei principali obiettivi nel trattamento di pazienti al primo episodio psicotico (Andreasen e coll. , 2005 e Harvey e Bellack , 2009). L'identificazione di fattori predittivi modificabili (uso di sostanze, integrazione sociale) e non modificabili come la durata della psicosi non trattata (DUP) (Perkins DO e coll., 2005, Primavera e coll. 2012), i sintomi psicopatologici (Addington e Addington, 2008), l'adattamento premorboso (Caton e coll., 2006), l'aderenza alla terapia (Malla e coll., 2006) e il livello di funzionamento (Novick e coll., 2009) sono stati associati ad un esito migliore e ad una maggiore probabilità di remissione sintomatica. Il tasso di remissione clinica ed i fattori che predicono la remissione dopo un primo episodio di psicosi variano notevolmente tra gli studi (Lambert e coll., 2010). L'obiettivo di questo studio preliminare è stato quello di valutare se l'identificazione e il trattamento dei casi di psicosi all'esordio porti a breve-medio termine (6 mesi) ad una più significativa remissione della sintomatologia clinica e ad un maggior recupero funzionale rispetto a casi non all'esordio. Metodo Lo studio, di tipo caso controllo, ha riguardato un gruppo di casi costituito da un gruppo di pazienti all'esordio psicotico (n=10) afferenti al Centro Esordi Psicotici della Clinica Psichiatrica dell'Università di Cagliari , i controlli da un gruppo di pazienti non all'esordio, con malattia di durata non superiore ai 10 anni (n=20), seguiti ambulatorialmente, appaiati per genere, livello di istruzione e stato civile. Come nelle attese, l'età media è risultata di 27±7,2 anni per gli esordi psicotici e di 36,1±6,8 per i pazienti cronici, con una gravità globale, valutata mediante la scala CGI di 4,3±1,2 per gli esordi e di 2,8±1,1 per i cronici. Per quanto riguarda il campione all'esordio, si è rilevato un miglioramento del punteggio globale secondo la scala PSP tra il basale e le misurazioni dopo 6 mesi (p=0.002), ed un miglioramento clinico misurato con la scala PANSS (p=0.003). Tali risultati non si sono registrati nei controlli (p>0.05). La proporzione dei casi in remissione clinica al T0 era significativamente differente, pari al 10% fra i casi e al 70% fra i controlli (p=.002); al T6 tale differenza era più significativa, pari al 60% e 80% (p>.005), facendo riscontrare un aumento dei casi di remissione pari al 50% fra i casi e al 10% fra i controlli. La remissione funzionale era del 20% sia nei casi che nei controlli al T0 (p>0.05); a T6 rispettivamente del 20% e del 30% (p>0.05), senza sostanziali variazioni in entrambi i gruppi a 6 mesi. CONCLUSIONI L'intervento precoce, nel breve-medio termine migliora sensibilmente ed in maniera più significativa i livelli di gravità sintomatologica e funzionale nei pazienti all'esordio rispetto a pazienti ormai stabilizzati, in virtù dei livelli iniziali di gravità significativamente minori, e con possibilità di recupero ulteriore più scarse rispetto ai pazienti all'esordio. Per lo stesso motivo, la proporzione di pazienti all'esordio che raggiungono a 6 mesi la remissione clinica è particolarmente più ampia fra i soggetti agli esordi. In termini di remissione funzionale, invece, anche nei pazienti all'esordio sono evidenti le difficoltà di recupero (così come si osserva nei pazienti non all'esordio), segno evidente del fatto che il ripristino di un buon livello di funzionamento è difficile e richiede tempi ben più lunghi anche nei casi all'esordio.

P7 USO NON TERAPEUTICO DI FARMACI ANTIPARKINSONIANI ANTICOLINERGICI DA PARTE DI PAZIENTI PSICOTICI.**Antonino Riolo[^], Alessandra Zangrando*, Tommaso Bonavigo*, Elisabetta Pascolo-Fabrizi******[^]ASS1 "Triestina", Centro di Salute Mentale di Domio****Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università degli Studi di Trieste****Direttore UCO Clinica Psichiatrica, Università degli Studi di Trieste*

Si sta diffondendo, tra gli assistiti dei Centri di Salute Mentale, con sempre maggiore frequenza, l'uso non terapeutico dei farmaci antiparkinsoniani e anticolinergici, provenienti in parte dalle prescrizioni dei medici di medicina generale e per la restante quota parte da un mercato parallelo illegale. Si tratta di fenomeni di abuso che riguardano pazienti affetti da disturbi psicotici cronici i quali, pur in trattamento con neurolettici sia di prima che di seconda generazione, non presentano effetti collaterali extrapiramidali. Nella nostra esperienza i pazienti che assumono senza una precisa indicazione medica Triesifenidile, Biperidene, Orfenadrina fanno anche uso occasionale di sostanze stupefacenti, in particolare "smart drugs" e cannabinoidi nonché altre sostanze non dosabili nel sangue. Noi presentiamo il caso di un paziente di 46 anni, abusatore da molti anni di Triesifenidile, affetto da severi disturbi psicotici ed epilessia che era stato ricoverato nel reparto di rianimazione per una overdose con emorragia cerebrale in sede temporo-parietale destra, dopo aver sospeso autonomamente la terapia antipsicotica e anticomiziale che assumeva da molti anni e che ha ripreso, una volta superato l'evento critico, ad assumere nuovamente Triesifenidile con modalità compulsive.

P8 Antipsicotici e impulsività in un campione di pazienti con psicosi: risultati preliminari

Gabriella Di Emidio*, Sara Patriarca**, Alberto Collazzoni**, Gaetano Callista*, Paolo Stratta[§],
Alessandro Rossi*****

** ASL Teramo ** Università dell'Aquila [§] ASL L'Aquila ***Direttore della Scuola di Specializzazione in
Psichiatria, Università dell'Aquila*

Un campione di 27 soggetti psicotici è stato sottoposto ad una valutazione dell'impulsività mediante lo studio della tendenza al "Jumping to Conclusion"(JTC) e la Barrat Impulsiveness Scale al fine di osservare come la diversa generazione di antipsicotico influisca sul tale costrutto. Nel campione totale, sintomi negativi e impulsività motoria correlano direttamente. Nei pz trattati con AP tipici i sintomi negativi e l'impulsività cognitiva seguono la stessa direzione mentre quelli positivi correlano inversamente con la tendenza al JTC (maggior numero di estrazioni richieste). Nei pz trattati con AP atipici i sintomi negativi, quelli generali e il JTC sono direttamente legati all'impulsività motoria. Maggiore è l'impulsività cognitiva nei pz trattati con AP atipici: il relativamente minor blocco DAergico degli atipici potrebbe spiegare il dato.

Bibliografia

Menon, "Jumping to Conclusions" and delusions in psychosis: relationship and response to treatment, Schizophrenia Research 98 (2008) 225-231.

Patton, Factor structure of the Barrat Impulsiveness Scale, Journal of Clinical Psychology, 1995; 51, 768-774

P9 Trattamento del disturbo borderline di personalità (DBP) con asenapina: uno studio di confronto con olanzapina**Brunetti C, Mirra M, La Spina A, Bozzatello P, Bellino S.***Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Introduzione: Nel trattamento del DBP trovano impiego i nuovi antipsicotici (AA) per il loro favorevole profilo di tollerabilità e le loro proprietà di stabilizzatori dell'umore. La molecola più studiata nel DBP è l'olanzapina, che si è dimostrata efficace sui sintomi cognitivo-percettivi, sulla disregolazione affettiva e sul discontrollo degli impulsi. L'asenapina è un AA di recente introduzione, che è stato oggetto nel DBP di un singolo studio in aperto. L'obiettivo del trial è di confrontare efficacia e tollerabilità di asenapina e olanzapina in pazienti con DBP. Metodo: I pazienti sono stati randomizzati a uno dei bracci di trattamento: asenapina 5 mg x 2/die; olanzapina 10 mg/die. Sono stati valutati a T0, a 4 e 8 settimane con CGI-S, HAM-A, HAM-D, SOFAS, BPDSI, BIS-11, MOAS, SHI e DOTES. Risultati: I due farmaci hanno avuto un effetto significativo ed equivalente sui punteggi delle scale BPDSI, BIS 11, SHI, HAM-A e SOFAS. Gli effetti collaterali sono stati irrequietezza e ipoestesia orale nel gruppo con asenapina; sedazione e incremento ponderale in quello con olanzapina. Conclusioni: Non emergono differenze significative di efficacia sui sintomi del DBP, su impulsività, condotte autolesive, ansia e funzionamento sociale. Gli effetti collaterali sono sensibilmente differenti nei due gruppi.

Bibliografia

- Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, et al. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2010.
- Martín-Blanco A, Patrizi B, Villalta L, et al. Asenapine in the treatment of borderline personality disorder: an atypical antipsychotic alternative. Int Clin Psychopharmacol. 2013.

P10 Terapia con sali di litio a lungo termine e potenziali collateralità: studio cross-sectional caso controllo su 154 pazienti

D. De Cori, A. Aguglia, F. Barbaro, G. Maina, F. Bogetto, U. Albert

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

Introduzione I sali di litio sono efficacemente utilizzati nel trattamento del disturbo bipolare (1). La sicurezza e la tollerabilità di tale trattamento sono state ampiamente studiate nel corso degli anni, in particolare per quanto concerne la funzionalità tiroidea e renale. Gli studi riguardanti invece le anomalie del metabolismo del calcio sono pochi e, spesso, datati. Lo scopo dello studio pertanto è: a) valutare eventuali collateralità a livello paratiroideo; b) valutare collateralità di tipo renale, tiroideo e dermatologico. *Metodologia* Il campione è costituito da 154 pazienti con diagnosi principale di DB. È stata somministrata un'intervista semistrutturata per rilevare le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei soggetti inclusi. Sono stati valutati: metabolismo del calcio (Calcio totale, Ca⁺⁺ e paratormone - PTH), funzionalità renale, tiroidea, e alterazioni cutanee. *Risultati* 70 pazienti assumevano litio (durata media trattamento di 64 mesi), 84 altri trattamenti o nessun trattamento. I valori medi di PTH e Ca⁺⁺ sono risultati significativamente aumentati nei pazienti in terapia con sali di litio rispetto ai controlli. Inoltre, la prevalenza di iperparatiroidismo, ipercalcemia e ipotiroidismo conclamato sono risultati significativamente più elevati nei pazienti in terapia con litio rispetto ai controlli. Non si sono riscontrate altre differenze significative. *Conclusioni* Il presente studio conferma i dati di precedenti lavori dai quali emerge una correlazione significativa tra terapia con litio e alterazioni del metabolismo del calcio, oltre a confermare le altre alterazioni già di comune riscontro a livello tiroideo (1, 2); i risultati ottenuti sono in accordo con alcune linee guida recenti che raccomandano di monitorare tali parametri prima e durante la terapia con sali di litio (3).

Bibliografia

1. McKnight F, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:721-28.
2. Malhi GS, Tanious M, Das P et al. The science and practice of lithium therapy. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2012; 46(3) 192-211.
3. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorder* 2013; 15: 1-44 .

P11 Disturbo Bipolare e livelli plasmatici di acido urico: uno studio caso-controllo su 300 pazienti**D. De Cori, F. Barbaro, A. Aguglia, F. Bogetto, G. Maina, U. Albert***Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino*

Introduzione Il sistema purinergico sembra avere un ruolo nella patofisiologia del disturbo bipolare da molti anni (1). Nuovi lavori hanno mostrato un aumento dei valori di acido urico nei pazienti maniacali; inoltre, l'allopurinolo sembra essere efficace nel trattamento della mania. Tali evidenze hanno pertanto riportato l'attenzione sul possibile ruolo dell'adenosina (di cui l'acido urico rappresenta il catabolita finale) nella patofisiologia e nel trattamento del DB (2). Lo scopo dello studio è confrontare i valori di acido urico in pazienti bipolari durante varie fasi di malattia (mania, eutimia, depressione bipolare) e verso un gruppo di controllo. *Metodologia* Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di DB appaiati per età e sesso con un gruppo di controllo costituito da pazienti affetti da altri Disturbi Psichiatrici. È stata somministrata un'intervista semistrutturata per rilevare le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei soggetti inclusi. Sono stati valutati i valori di acido urico dei pazienti. *Risultati* Il campione era costituito da 300 pazienti: 150 pazienti erano affetti da DB, 150 da altri disturbi. I valori medi di acido urico sono risultati significativamente aumentati nei pazienti bipolari (indipendentemente dall'episodio) rispetto ai controlli. I pazienti bipolari in episodio maniacale presentavano valori medi di acido urico significativamente superiore ai controlli mentre non raggiungevano la significativa statistica se confrontati con pazienti bipolari eutimici o depressi in terapia stabilizzatrice. *Conclusioni* I dati del presente studio supportano le conoscenze attuali in merito al fatto che i livelli di acido urico possano risultare aumentati nei pazienti con disturbo bipolare. Secondo alcuni lavori tale alterazione sarebbe una condizione specifica del disturbo, specialmente delle fasi maniacali, rendendola pertanto una caratteristica di specifica di «tratto» (3). Dai risultati del nostro lavoro viene confermato il riscontro di valori aumentati di acido urico nei pazienti bipolari ma non emergono differenze significative tra le fasi di malattia, rendendo quindi apparentemente tale alterazione un marker di «stato». Sono pertanto auspicabili nuovi lavori che valutino se tale riscontri siano caratteristiche peculiari del Disturbo Bipolare

Bibliografia

1. Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh, UK: E&S Livingstone; 1921.
2. Hirota and Kishi. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. Schizophrenia Research 2013; 149: 88–95.
3. Machado-Vieira et al. Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. Medical Hypotheses 2002; 58: 297-304.

P12 Alterazioni del metabolismo del calcio associate a terapia con litio a lungo termine: studio prospettico su 40 pazienti

D. De Cori, F. Barbaro, A. Aguglia, G. Maina, F. Bogetto, U. Albert

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

Introduzione Il litio è un farmaco efficacemente utilizzato nel disturbo bipolare (DB) (1). Le collateralità di tale trattamento sono note, specialmente quelle tiroidee e renali; per quanto riguarda le alterazioni paratiroidi, alcuni recenti lavori hanno mostrato una correlazione fra tali collateralità e la terapia con litio (1). È noto che i danni renali più rilevanti si manifestano solo dopo molti anni di trattamento, mentre l'ipotiroidismo è più precoce, esordendo più frequentemente entro due anni dall'inizio della terapia con litio (2). Assai scarsa risulta invece la Letteratura riguardante i tempi d'insorgenza di alterazioni del metabolismo del calcio. Lo scopo dello studio pertanto consiste nel valutare prospetticamente l'insorgenza di: a) alterazioni del metabolismo del calcio; b) alterazioni a livello renale, tiroideo, dermatologico e aumento ponderale. **Metodologia** Il campione è costituito da 40 pazienti con diagnosi principale di DB selezionati dal gruppo di controllo di un nostro precedente lavoro (3). Sono stati valutati prospetticamente calcio totale, Ca⁺⁺ e paratormone (PTH), funzionalità renale, tiroidea, alterazioni cutanee e peso. **Risultati** 40 pazienti hanno assunto litio per un periodo di follow-up medio di 18 mesi (minimo 2, massimo 29 mesi). I valori medi di PTH e calcio totale sono risultati significativamente aumentati al tempo T1 rispetto a T0. Nessun paziente incluso nel follow-up presentava iperparatiroidismo a T0, mentre 8 pazienti su 40 (20%) presentavano al termine del follow-up un iperparatiroidismo, seppur non clinicamente rilevante. **Conclusioni** I dati preliminari del presente studio confermano i risultati di altri lavori dai quali emerge che le alterazioni a livello delle paratiroidi, qualora si manifestino, compaiono nei pazienti suscettibili già durante i primi mesi di trattamento (2). Non è emersa nessuna altra alterazione significativa a livello renale, tiroidea o cutanea avvalorando così la tesi per cui tali alterazioni sono più tardive rispetto a quelle riguardanti le paratiroidi. In considerazione di tali risultati appare sempre più rilevante la necessità di monitorare la funzionalità paratiroidea durante il trattamento con litio, così come indicato da alcune delle più recenti linee guida (4).

Bibliografia

1. McKnight F et al., Lithium toxicity profile: a Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:721-28.
2. Albert U et al., Trattamento con litio e potenziali effetti collaterali a lungo termine: una revisione sistematica della letteratura. *Rivista di Psichiatria* 2013; in press.
3. Albert U et al., Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: A case-control cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders* 2013; 151: 786-790.
4. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorder* 2013; 15: 1-44 .

P13 Assessment di Working Memory nel Disturbo Bipolare: uno studio di Risonanza Magnetica funzionale in pazienti eutimici.

Laura Cremaschi¹, M. Carlotta Palazzo¹, Annabella Di Giorgio², Marta Cristoffanini³, Leonardo Fazio², Claudia Cinnante³, Sabrina Avignone³, Cristina Dobrea¹, Fabio Triulzi³, Alessandro Bertolino² Bernardo Dell'Osso¹, A. Carlo Altamura¹

¹ U.O. Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

² Gruppo di Psichiatria e Neuroscienze, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di senso, Università "Aldo Moro" Bari

³ U.O. Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Introduzione. Il Disturbo Bipolare (BD) è un disturbo dell'umore cronico con prevalenza dell'1-2%. I pazienti affetti possono presentare un disfunzionamento socio-lavorativo residuale anche in eutimia. Inoltre tale disturbo può essere associato a specifici deficit cognitivi, in particolare a carico della working memory(WM) 1-4. Scopo del presente studio è valutare la presenza di differenze cognitivo-funzionali tra soggetti bipolari in fase eutimica e controlli sani. Metodi. Un campione di 55 soggetti, di cui 27 controlli sani (NC), 15 pazienti affetti da BD-I e 13 pazienti BD-II eutimici è stato sottoposto ad esame fMRI con task di WM (N-back) costituito da un'unica sessione a blocchi di 0-, 2- e 3-back. Sono state svolte le analisi di confronto tra le tre popolazioni utilizzando i software statistici SPM5 e SPSS. Le immagini sono state corrette applicando una maschera combinata di attivazione dei t test ($p .005$, $k 10$). Risultati. L'effetto principale della diagnosi è stato riscontrato a livello della DLPFC (BA 10, $Z=4.72$, $k=344$, $p=0.000$ corrected, $x 34$ $y 42$ $z 10$) con un pattern di attivazione $BD-I > BD-II > NC$. Non si è evidenziata alcuna interazione tra il carico di WM e la diagnosi, nè una correlazione tra segnale e performance comportamentale. Quest'ultima appare sostanzialmente paragonabile nei tre gruppi selezionati. Conclusioni. Il segnale ha evidenziato un'attivazione durante il task di WM a livello della DLPFC più accentuato nei BD-I, indipendentemente dalla performance cognitiva. Ulteriori studi sono necessari per confermare il dato ottenuto.

Bibliografia.

1. Drapier D et al. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):513-20.
 2. Hamilton LS et al. Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp* 2009;30(12):3958-69.
 3. Lagopoulos J et al. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(3):174-84.
- Thermenos HW et al. An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153(1):120-31.

P14 Disturbi affettivi ed epigenetica: alla ricerca di nuovi biomarcatori e bersagli terapeutici**D'Addario C^{1,2}, Dell'Osso B³, Di Francesco A¹, Falconi A¹, Maccarrone M^{4,5}, Altamura AC³**

¹Università di Teramo, Teramo, Italia; ²Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ³Università di Milano, Milano, Italia; ⁴Campus Bio-Medico Università di Roma, Roma, Italia; ⁵European Center for Brain Research (CERC)/Fondazione Santa Lucia, Roma, Italia

Il disturbo bipolare (BD) e la Depressione Maggiore (MDD) sono disturbi dell'umore invalidanti, determinati dall'interazione di geni e fattori ambientali [1]. Recentemente abbiamo riportato la regolazione epigenetica del gene del Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) nei disturbi affettivi [2]. In questo studio, abbiamo investigato altri geni potenzialmente coinvolti: la catecol-O-metiltransferasi (COMT), la glutammato decarbossilasi (GAD67), il trasportatore della serotonina (SERT), la prodinorfina (PDYN), il Metil CP2 (MeCP2), nonché le diverse isoforme delle deacetilasi degli istoni (HDAC) e delle metiltransferasi (DNMT). DNA genomico ed RNA totale sono stati isolati da cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) di pazienti con BD e MDD in trattamento farmacologico stabile ed in controlli sani. I livelli di espressione genica e la metilazione del DNA a livello dei promotori dei geni sono stati valutati rispettivamente tramite Real-Time RT-PCR e Real-Time PCR metilazione specifica. Abbiamo osservato un aumento selettivo dell'espressione genica di COMT, MeCP2 e DNMT3B in soggetti BDII e MDD, ed una down-regulation di HDAC5, HDAC7, nonché PDYN, insieme ad una coerente ipermetilazione del promotore in pazienti BD II per quest'ultimo gene. Sono stati osservati inoltre una correlazione significativa nei livelli di metilazione del DNA tra BDNF e PDYN e una correlazione inversa con due SNPs a livello del gene della PDYN. I nostri risultati supportano l'importanza dei meccanismi epigenetici nell'eziologia di BD e MDD e confermano che l'uso dei PBMC può essere utilizzato come modello affidabile per studiare i complessi meccanismi epigenetici e quindi all'identificazione di biomarkers. Inoltre con questi risultati suggeriamo l'importanza di integrare i dati sulle varianti genetiche e la metilazione del DNA.

Bibliografia

[1] Labrie et al Trends Genet 2012; 28: 427-435 .

[2] D' Addario C , Dell'Osso B , et al . Neuropsychopharmacology 2012; 37: 1647-1655.

**P15 Efficacia della terapia farmacologica per il
osservazionale di 24 mesi.****Disturbo Bipolare in età evolutiva: uno studio****Boi J., Demuru G., Tronci G., Melis G., Zuddas A., Carucci S.***Dipartimento di scienze biomediche, sezione di Neuropsichiatria Infantile di Cagliari*

Introduzione: Il Disturbo Bipolare (DB) in età evolutiva ha ricevuto negli ultimi anni maggiore attenzione e riconoscimento, tuttavia la diagnosi è ancora controversa. Il DSM-V ha introdotto una nuova categoria diagnostica tra i Disturbi dell'Umore, il "Disruptive Mood Dysregulation Disorder" (DMDD). Obiettivi: Analizzare le caratteristiche cliniche e di decorso di pazienti con DB I, II e NAS e la risposta alla terapia farmacologica. Metodi: Sono stati valutati 71 pazienti rispondenti ai criteri diagnostici del DSM-IV per DB I-II e NAS e monitorati per 24 mesi; il decorso è stato valutato all'esordio e dopo 6,12 e 24 mesi. Risultati: I soggetti con DB-NAS presentano minor severità dei sintomi all'esordio rispetto agli altri gruppi ed età media di esordio del primo episodio affettivo (11.2 ± 3.3) significativamente più bassa rispetto ai DB-I (15.2 ± 2). La maggior parte dei DB-II e dei DB-NAS ha ricevuto una monoterapia con stabilizzanti dell'umore, mentre oltre il 50% dei DB-I una terapia combinata con stabilizzanti e antipsicotici. Il decorso, valutato tramite C-GAS, è peggiore per i DB-NAS dopo 24 mesi. Sarà presentata anche un'analisi secondaria di questi dati utilizzando la nuova categoria diagnostica del DMDD. Conclusione: I risultati di tale studio hanno dimostrato come sia necessaria, alla luce della nuova categoria diagnostica introdotta nel DSM-V, effettuare una più accurata tipizzazione dei sottogruppi al fine di individuare efficaci strategie terapeutiche mirate.

P16 La durata di malattia non trattata e il decorso della patologia in una coorte naturalistica di pazienti bipolari

M. Oliva¹, D. Primavera¹, A. Murru², B. Carpiniello¹

¹:*Clinica Psichiatrica, Università di Cagliari, via Liguria 13, 09100 Cagliari (I);*

²:*Bipolar Disorder Unit, University of Barcelona, IDIBAPS CIBERSAM, Hospital Clínic, c/Villarroel 130, 08036 Barcelona (ES);*

INTRODUZIONE: Alcuni studi sostengono che la durata della malattia non trattata (DUI) nel disturbo bipolare (BD) potrebbe avere conseguenze sul decorso della malattia [1]. L'obiettivo del presente studio è quello di indagare le implicazioni cliniche della DUI nel decorso del disturbo bipolare. **METODI:** una coorte di 119 pazienti seguiti dalla Clinica Psichiatrica dell'Università degli Studi di Cagliari con diagnosi di disturbo bipolare è stato diviso in 2 gruppi : 1. con DUI < 1 mese; 2. con DUI > 1 mese ed è stato valutato e confrontato il decorso clinico della malattia. L'analisi statistica utilizzata è stata la regressione multipla logistica valutando la presenza di disturbi di personalità (PD), tentativi di suicidio, tipo di episodio all'esordio, età di esordio, DUI, per identificare le correlazioni con la DUI. **RISULTATI:** il sottogruppo 1 ha mostrato più frequentemente sintomi psicotici ($p=0,051$); il sottogruppo 2 ha presentato comorbidità con disturbi di personalità ($p=0,032$) e un decorso peggiore della malattia (misurata attraverso numero di recidive, tentativi di suicidio o variazioni nel trattamento) ($p<0.001$). **LIMITI:** la natura trasversale dello studio. **CONCLUSIONI:** Si può ipotizzare che le manifestazioni cliniche non chiare del BD ritardino la diagnosi e siano associati a più gravi (cioè comorbidità con i disturbi di personalità) forme del disturbo. La DUI più lunga può quindi essere vista come l'epifenomeno di una forma più grave di BD. I pazienti BD con una DUI più lunga dovrebbero essere valutati in eutimia per la comorbidità in Asse II ed essere gestiti come pazienti potenzialmente difficili da trattare.

BIBLIOGRAFIA:

[1] Altamura AC, Dell'Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 260(5):385-391

P 17 Il trattamento dei pazienti con comorbidita' tra il disturbo bipolare e il disturbo ossessivo-compulsivo: Una revisione sistematica della letteratura.

Amerio A.^{1,2}, Odone A.^{3,4}, Marchesi C.¹, Ghaemi S.N.⁵

Universita' degli Studi di Parma, Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria

Dipartimento di Neuroscienze - Sezione di Psichiatria, Universita' degli Studi di Parma, Italia, (2) Mood Disorders Program, Tufts Medical Center, Boston, MA, (3) Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Universita' degli Studi di Parma, Italia, (4) Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, (5) Director, Mood Disorders Program, Tufts Medical Center; Professor of Psychiatry and Pharmacology, Tufts University Medical School, Boston, MA. Background: Oltre il 20% dei pazienti affetti da disturbo bipolare (DB) presenta lifetime comorbidity per il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Il trattamento di questi pazienti risulta particolarmente problematico dal momento che il gold standard terapeutico per il DOC, gli inibitori del reuptake della serotonina (SRIs), possono peggiorare il decorso del DB inducendo instabilita' timica. Methods: E' stata operata una revisione sistematica della letteratura utilizzando gli electronic databases MEDLINE, Embase, PsychINFO e la Cochrane Libray. Sono stati inclusi gli studi che prevedevano un approccio sia farmacologico sia non farmacologico al trattamento dei pazienti DB-DOC. Results: La maggior parte dei pazienti con comorbidita' DB-DOC ha ricevuto stabilizzatori dell'umore. Nello studio con piu' ampio sample size, il 42.1% dei pazienti e' stato trattato con beneficio associando due stabilizzatori dell'umore e il 10.5% dei pazienti associando allo stabilizzatore dell'umore un antipsicotico atipico. L'aggiunta di antidepressivi ha portato alla remissione di entrambi i disturbi di Asse I in un solo caso. Alcuni pazienti trattati con stabilizzatori dell'umore hanno tratto beneficio dalla psicoterapia di supporto. Conclusions: Gli stabilizzatori dell'umore dovrebbero essere considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con comorbidita' DB-DOC. L'aggiunta di antipsicotici atipici potrebbe essere richiesta per il trattamento di sintomi ossessivo-compulsivi persistenti. In una minoranza di pazienti DB-DOC refrattari al trattamento, l'aggiunta di basse dosi di antidepressivi va considerata purché sotto stretto controllo medico a causa del possibile switch verso un episodio maniacale.

P18 Tentativo di suicidio e ideazione suicidaria. Epidemiologia e gestione in urgenza**Melis G¹, Piras I², Pia G², Tusconi M³**

¹Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Sassari; ²S.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza P.O. SS.Trinità ASL Cagliari; ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Sezione di Psichiatria Università degli Studi di Cagliari

Le tematiche anticonservative rivestono da sempre un ruolo di importanza fondamentale all'interno della società e della Medicina. Su un campione totale di 34468 pazienti che hanno avuto accesso ad un Pronto Soccorso della Sardegna nel 2013, 117 sono stati inquadrati come tentativi di suicidio o hanno manifestato ideazione suicidaria. Questo campione, rappresentante lo 0.34% del totale degli accessi, si compone di 74 maschi (età media 41.9±11.8) e 43 femmine (età media 51.5±12.4) (p<0.001). Le analisi statistiche in base al genere hanno evidenziato che il 40.2% del campione è affetto da Depressione (m=53, f=17) (p=0.001), il 17.9% da Disturbo Bipolare (m=11, f=10) (p=0.254) ed il 17.2% da Psicosi (m=19, f=1) (p=0.001). I comportamenti anticonservativi hanno richiesto un trattamento farmacologico in urgenza, da parte del 118 e/o del PS a seconda del quadro clinico nel 10.3% dei casi, mentre nel 46.2% dei casi si è reso necessario un ricovero in reparto ospedaliero. Il trattamento di questa urgenza medica e sociale si conferma, alla luce dei dati, come molto complesso sotto vari aspetti, farmacologico in primis, considerato che la quasi totalità di questi pazienti risulta essere già in terapia psicofarmacologica.

P19 Cosa significa l'incremento del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dopo un trauma? Uno studio pilota su campioni clinici e non clinici esposti o non esposti ad un terremoto

Paolo Stratta^{1,2}, Roberto L Bonanni¹, Patrizia Sanità³, Stefano de Cataldo¹, Adriano Angelucci³, Nicola Origlia⁴, Luciano Domenici^{4,5}, Claudia Carmassi⁶, Armando Piccinni⁶, Antonello Veltri⁶, Liliana Dell'Osso⁶, Alessandro Rossi⁵

¹*Dipartimento di Salute Mentale, ASL 1, L'Aquila, Italia;*

²*Dottorato di Ricerca in Neuroscienze, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia;*

³*Laboratorio di Patologia Generale ed. Immunologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università dell'Aquila, Italia*

⁴*Istituto di Neuroscienze, CNR, Pisa, Italia;*

⁵*Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università dell'Aquila, Italia*

⁶*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia.*

Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) modula modificazioni sinaptiche nei processi di adattamento cerebrale a traumi. Un incremento del livello BDNF potrebbe quindi essere rilevato in soggetti che, nonostante l'esposizione a traumi, non hanno sviluppato i sintomi stress-correlati. I livelli plasmatici del BDNF sono stati valutati in una popolazione clinica (depressione o attacchi di panico) ed una di soggetti sani esposti al terremoto dell'Aquila del 2009. Tali livelli sono stati confrontati con quelli di popolazioni simili (campione clinico e di soggetti sani) non esposte al terremoto o ad altri traumi. Sono state osservate differenze statisticamente significative tra le popolazioni cliniche (minori livelli di BDNF) e quelle di soggetti sani. I campioni dei soggetti esposti hanno mostrato i più alti livelli di BDNF con una tendenza verso la significatività in generale. Il campione clinico esposto mostra livelli di BDNF significativamente superiori rispetto a quello non esposto. Non è da escludere la possibilità di un effetto massimale (ceiling effect) nel campione dei soggetti sani, ove si potrebbe essere verificata l'assenza di possibilità di superare un massimo livello possibile di BDNF. Il campione clinico esposto all'evento avrebbe invece la possibilità di un incremento del livello di BDNF stress correlato. Se così, l'incremento del BDNF osservato rappresenta nelle popolazioni esposte all'evento stressante un adattamento neuroprotettivo allo stress.

P20 L'utilizzo di terapie psicofarmacologiche in soggetti esposti a trauma: uno studio osservazionale.**Vellante F^a and Fiori F^a, Brunetti M^a, Sepede G^a, Martinotti G^{a,b}, Di Iorio G^{a,b}, di Giannantonio^{a,b}***a. Dipartimento di neuroscienze, cattedra di Psichiatria, Università "G. d'Annunzio" di Chieti**b. Dipartimento di Salute Mentale di Chieti*

Obiettivo dello studio è osservare la relazione esistente tra Trauma psichico e Psicofarmacoterapia. Da Febbraio 2012 a Gennaio 2014, presso il DSM di Chieti ed il Dipartimento di Neuroscienze ed Imaging, abbiamo valutato 50 soggetti esposti a trauma, inteso come reale o potenziale contatto con la morte. A tutti sono state somministrate le scale di valutazione: CAPS, HAMILTON-A e D, BARRAT IMPULSIVNESS SCALE. Tra questi, 38 soggetti (Gruppo A) non avevano mai assunto farmaci psicotropi; i restanti 12 (Gruppo B) assumevano o avevano precedentemente assunto psicofarmaci; 11 di questi soggetti (Gruppo B) avevano diagnosi di PTSD con comorbidità (9 Disturbi dell' Umore; 1 Disturbo d'ansia; 1 Disturbo Borderline di personalità); il restante paziente del Gruppo B, pur non avendo diagnosi di PTSD, era affetto da Disturbo Bipolare con sintomi psicotici, slatentizzato dall'esposizione al trauma. Nel campione di soggetti osservati, l'assunzione di terapie farmacologiche è spesso associato con la comorbidità con altre patologie psichiatriche. L'isolata esposizione al trauma non sembra generare la necessità di ricorrere all'assunzione di psicofarmaci.

P21 Titolo: La Camfetamina: uno dei recenti trend fra le Nuove Sostanze Psicoattive**Autori: Eduardo Cinosi^{ab}, Rita Santacroce^{ab}, Matteo Lupi^a, Ornella Corazza^b, Tiziano Acciavatti^a, Giovanni Martinotti^a, Massimo di Giannantonio^a**^a*Neuroscience and Imaging Department, Chair of Psychiatry, "G. d' Annunzio" University, Chieti, Italy*^b*University of Hertfordshire, United Kingdom*

INTRODUZIONE: Fra le Nuove Sostanze Psicoattive la Camfetamina rappresenta uno dei recenti trend. I primi reports sul consumo ricreazionale di Camfetamina risalgono al Maggio 2011. Metodi: Dati provenienti dalla letteratura scientifica sono stati integrati con quelli derivati dal monitoraggio qualitativo in multilingue di varie risorse online, condotto lungo l'arco temporale di 32 mesi (Maggio 2011-Gennaio 2011) Risultati: N-methyl-3-phenyl-norbornan-2-amine (Camfetamina) sembra agire come agonista dopaminergico nel sistema nervoso centrale e possedere una moderata attività sul sistema oppioidi. La significativa capacità di promozione e distribuzione di Internet sembra giocare un ruolo importante nel suo mercato. I dati circa la diffusione del consumo ricreazionale di Camfetamina sono sconosciuti. Coloro che l'hanno assunta riferiscono fra gli effetti stimolazione fisica e mentale, sensazione di rilassamento e minori effetti collaterali fisici rispetto ad altri stimolanti. I rischi legati alla sua assunzione sono in gran parte sconosciuti; certo si tratta di un composto con un rilevante potenziale di dipendenza e i report legati alla sua assunzione per via iniettiva risultano fortemente preoccupanti a causa dei gravi effetti collaterali al seguito. Un altro aspetto cruciale e potenzialmente fatale risulta la concomitante assunzione di Camfetamina e molte altre svariate sostanze psicoattive. Conclusioni: Servono studi su larga scala per confermare e comprendere meglio sia l'epidemiologia che possibili effetti psicoattivi/tossici associati all' abuso di Camfetamina

P22 DIPENDENZA DA OPPIACEI: IMPORTANZA DELL'ANALISI CHIRALE DEL METADONE PER L'OUTCOME DEI TRATTAMENTI**Laura Mercolini¹, Maria Addolorata Saracino¹, Lorenzo Somaini², Maria Augusta Raggi¹**

¹Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna; ²Servizio Tossicodipendenze ed Alcolologia (Ser.T.), ASL di Biella, Cossato, Biella.

La dipendenza da oppioidi è una patologia cronica e recidivante, il cui trattamento con metadone o buprenorfina rappresenta la modalità più efficace e più sicura di intervento. In Italia il metadone viene somministrato principalmente sotto forma di miscela racemica, ma sostanziali differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche sono presenti tra i due enantiomeri R/S. In particolare, l'R-metadone ha un'affinità maggiore per i recettori oppioidi μ , con una potenza fino a 50 volte superiore rispetto all'enantiomero S ed una quasi totale assenza di effetti cardiotossici. Inoltre, il rapporto enantiomerico R/S per il metadone può variare considerevolmente da paziente a paziente. Quindi, a causa della distribuzione enantioselettiva, del legame alle proteine plasmatiche e del metabolismo che variano per i singoli enantiomeri del metadone, in sede di monitoraggio terapeutico (TDM) è di fondamentale importanza promuovere l'analisi chirale di sostanze racemiche allo scopo di ottenere un trattamento ottimale e un giusto controllo terapeutico del paziente. A tal fine nel Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica dell'Università di Bologna è stato sviluppato e messo a punto un semplice ma accurato metodo analitico che permette la separazione chirale del metadone in campioni plasmatici; il metodo è stato applicato con successo ad alcuni pazienti tossicodipendenti da eroina in terapia di mantenimento metadonico.

**P23 NUOVE MATRICI E NUOVI APPROCCI ANALITICI PER VALUTARE L'EFFICACIA E LE POTENZIALITÀ
D'ABUSO DELL'ACIDO GAMMA IDROSSIBUTIRRICO (GHB)****Maria Augusta Raggi¹, Maria Addolorata Saracino¹, Maria Chiara Pieri², Lorenzo Somaini³**

¹Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna; ²Servizio Tossicodipendenze ed Alcolologia (Ser.T.), ASL di Bologna, Bologna; ³Servizio Tossicodipendenze ed Alcolologia (Ser.T.), ASL di Biella, Cossato, Biella.

La validazione di strumenti farmacologici, oltre che psicologici, atti a raggiungere l'astensione dall'uso di alcol e prevenirne la ricaduta costituisce oggi, un importante obiettivo nella ricerca e nella clinica. L'utilizzo dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) come farmaco anti-astinenziale ed anti-craving si colloca in maniera adeguata in tale contesto. Va, tuttavia, segnalato come il GHB sia utilizzato solo da un limitato numero di Paesi a causa del suo potenziale d'abuso o di dipendenza che comunque non supera il 10% dei soggetti trattati. Inoltre, la cinetica molto rapida del GHB ($t_{1/2} = 30$ min) richiede ripetute assunzioni giornaliere, comprese tra le 5 e le 8 somministrazioni, al fine di mantenere un costante e terapeutico steady state durante le ore di veglia. Allo scopo di ottenere il massimo delle potenzialità in un setting controllato e specialistico e di limitarne l'abuso, l'utilizzo di GHB richiede, dunque, un adeguato monitoraggio clinico. A tal fine nel laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica dell'Università di Bologna sono stati proposti protocolli innovativi, basati su EC e su matrici alternative (i dried blood spots e i dried urine spots) per il monitoraggio terapeutico e per il controllo dell'assunzione del GHB. I vantaggi del loro impiego (minima invasività di prelievo, facilità di campionamento e stoccaggio) li rendono parte di una strategia promettente per il monitoraggio del GHB in contesti specifici.

P24 LECO-PRESCRIZIONI NELLA DOPPIA DIAGNOSI.**Antonino Riolo[^], Tommaso Bonavigo*, Alessandra Zangrando*, Elisabetta Pascolo-Fabrizi****[^] ASS1 "Triestina", Centro di Salute Mentale di Domio

* Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università degli Studi di Trieste

** Direttore UCO Clinica Psichiatrica, Università degli Studi di Trieste

Gli interventi psicofarmacologici nella cura dei disturbi da uso di sostanze (stupefacenti e/o alcool) prevedono sia trattamenti sostitutivi (metadone, buprenorfina, ecc.) che il ricorso a neurolettici, antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, benzodiazepine. Spesso queste terapie vengono prescritte in modo integrato dalle Strutture del Dipartimento di Salute Mentale e da quelle delle Dipendenze, senza tuttavia essere sottoposte ad adeguato monitoraggio in termini di sicurezza nell'uso, di effetti collaterali, di interazione con altri farmaci internistici e/o con le stesse sostanze d'abuso che possono essere assunte dal paziente con problemi di addiction. Escludendo gli interventi psicofarmacologici in regime di urgenza, il nostro interesse, in questo studio, comprende le terapie di mantenimento nel lungo periodo per verificare eventuali criticità nell'ambito delle co-prescrizioni nella doppia diagnosi. Abbiamo pertanto esaminato un campione di 26 soggetti assistiti sia dal nostro Centro di Salute Mentale che dalla corrispondente Unità Operativa Territoriale del Dipartimento delle Dipendenze, allo scopo di conoscere quali fossero le associazioni psicofarmacologiche con i trattamenti sostitutivi indicate dagli specialisti dei due ambiti sanitari coinvolti, riportando effetti collaterali, interazioni, switch e quant'altro utile in un'ottica di farmacovigilanza

P25 Does Aripiprazole modify Gambling behaviour? a case report.**Silvia Ronzitti, Neil Smith, Henrietta Bowden-Jones***Universita' degli Studi Milano Bicocca, via Cadore 48, 20900 Monza*

Aripiprazole is an atypical antipsychotic drug. It was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for schizophrenia, and is now also used to treat acute manic and mixed episodes associated with bipolar disorder or like maintenance treatment, as an adjunct for major depressive disorder and to treat irritability in children with autism. It is a partial agonist at dopamine receptors, in particular for D2 and D3. Theoretically, it reduces dopamine output when dopamine concentrations are high, thus improving positive symptoms and mediating antipsychotic actions and increases dopamine output when dopamine concentrations are low, thus improving cognitive, negative, and mood symptoms. Since the National Problem Gambling Clinic was opened we have seen some cases that suggest that aripiprazole could modify gambling activity and similar cases were reported in literature. We report a case of pathological gambling that occurred to schizophrenic patients during treatment with Aripiprazole

P26 PSY-CLONE O PSY-CLONI? NEL BEL MEZZO DELLA "DRUG CLONE WAR"

Santacroce Rita^{1,2}, Corazza Ornella², Martinotti Giovanni¹, Bersani Francesco Saverio^{2,3}, Valeriani Giuseppe³, Cinosi Eduardo^{1,2}, Lupi Matteo¹, Di Giannantonio Massimo¹

¹ *Dipartimento di Neuroscienze e Imaging, Università "G.d'Annunzio", Chieti, Italia*

² *School of Life and Medical Science, University of Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom*

³ *Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy*

INTRODUZIONE: La necessità di raccogliere informazioni su un nuovo prodotto psicoattivo chiamato " Psyclone " è emersa dopo che i media hanno riportato la morte di un uomo di 38 anni a Bolton (UK). Il decesso sembra essere conseguenza del consumo della summenzionata sostanza, anche se nessuna causa specifica di morte è stata accertata . **METODI:** Dall' Ottobre 2013 al Gennaio 2014 è stata svolta una ricerca qualitativa del web in inglese e in italiano , utilizzando parole chiave come " Psyclone ", " Psyclone legal high", "incenso Psyclone", "Psyclone research chemical" sul motore di ricerca Google. Ricerche specifiche hanno avuto luogo nella banca dati fornita dalla Global Public Health Intelligence Network (GPHIN). **RISULTATI:** La nostra ricerca ha evidenziato l'esistenza di due prodotti psicoattivi in vendita su Internet , che condividono lo stesso nome ma con contenuti e confezioni diverse: A) una miscela di erbe con due cannabinoidi sintetici : AKB-48 e 5F-PB22 e B) un prodotto chimico in polvere composto al 50%, da etilfenidato, al 30% da caffeina e al 20% da lidocaina. Effetti desiderati e collaterali di entrambi i composti sono stati esplorati e dettagliati. **CONCLUSIONI:** Venduti a buon mercato e spesso legali, prodotti come Psyclone possono attrarre per scopo ricreativo utenti potenzialmente ignari del loro contenuto reale. Questo può costituire una minaccia per la salute pubblica, causando intossicazioni acute e decessi. Attività di monitoraggio del web sono uno strumento di prima linea per e comprendere meglio e più velocemente le nuove tendenze di abuso di sostanze e generare dati aggiornati.

P27 Presa in carico psichiatrica di pazienti positivi al virus dell'epatite C (HCV+) candidati al trattamento con Interferone Alpha Peghilato (PegIFN α): uno studio osservazionale.

Dott.ssa M. Moneglia, Dott.ssa V. Ramella Cravaro, Dott.A. Santangelo, Dott A. Ballerini

Dip. NEUROFARBA, SOD di Psichiatria, AOU Careggi, Università di Firenze

Introduzione: Il virus dell' HCV è la causa più frequente di epatite cronica e fattore di rischio per cirrosi epatica ed epatocarcinoma. Nonostante i recenti progressi terapeutici, PegIFN α rimane un farmaco di prima linea nel trattamento antivirale, ma può causare sintomi neuropsichiatrici come umore depresso, irritabilità, fatigue, disturbi cognitivi, del sonno e sintomi psicotici, con un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e con una riduzione dell'aderenza alla terapia fino all'interruzione della stessa. Metodi: Dopo essere stata posta indicazione per trattamento con PegIFN α presso il Centro MASVE, tutti i pazienti HCV+ vengono valutati in un ambulatorio psichiatrico dedicato allo scopo di identificare sintomi psicopatologici pregressi o in atto. Il nostro protocollo consiste nella somministrazione di SCID-I, HAM-D, HAM-A, PHQ-9, MADRS, MRS, ASI, SF-36 e colloquio clinico. I pazienti con sintomi psichiatrici vengono trattati farmacologicamente secondo buona pratica clinica e la terapia antivirale viene posticipata fino al controllo di tali sintomi. Durante la terapia con PegIFN α i pazienti sono monitorati mensilmente e poi a cadenza trimestrale per i successivi 12 mesi di follow-up seguendo il protocollo sopradescritto. Risultati: I dati preliminari mostrano un'aderenza completa alla terapia antivirale, un buon controllo degli effetti collaterali neuropsichiatrici, evidenziando il beneficio di una presa in carico psichiatrica sull'outcome complessivo del paziente.

P28 Una piattaforma di analisi genetica per consentire lo sviluppo di trattamenti personalizzati nelle malattie psichiatriche

Marco Crimi

Strutture di Appartenenza: Kaleidos Società Cooperativa Sociale Onlus

I disturbi psichiatrici (DP) sono un esteso gruppo di malattie che condividono nelle alterazioni comportamentali e/o psicologiche la loro principale complicazione. Le più attuali aspettative sanitarie nell'ambito dei DP riguardano lo sviluppo di trattamenti farmacologici individualizzati. Infatti molte forme di DP, anche se associati a pattern clinici predicibili, sono invece caratterizzati da una variabilità interindividuale alla compliance farmacologica, suggerendo l'implicazione di fattori genetici, come ad esempio polimorfismi del DNA (molti dei quali già conosciuti e caratterizzati), nella suscettibilità alla risposta ai farmaci stessi. Il progetto si avvale di una piattaforma di indagine genetico-molecolare ad alta processività per offrire ad individui affetti da DP rilevanti informazioni cliniche. Nello specifico, utilizziamo le ultime evidenze di farmacogenetica per consentire al medico psichiatra di modulare ad-hoc la terapia a seconda del background genetico del paziente affetto da DP con il fine ultimo di identificare pazienti con una metabolizzazione alterata e su cui "disegnare" un trattamento farmacologico personalizzato limitando gli effetti collaterali dovuti all'inutile sovradosaggio. Migliorando gli approcci terapeutici nei DP, si avranno ricadute tangibili anche in termini di un diretto risparmio economico per l'assistenza sanitaria e, per questo, si auspica di poter estenderne in futuro l'applicazione attraverso convenzioni specifiche con realtà pubbliche

P29 Duloxetina in gravidanza e sviluppo neuro-comportamentale del neonato**C. Lucarelli, A. Marini, C. Bellantuono***Clinica Psichiatrica e Centro DEGRA, Dipartimento di Medicina**Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

La gravidanza può rappresentare un importante fattore di stress per i profondi cambiamenti che comporta ed essere quindi considerata di per sé sia agente predisponente l'insorgenza di disturbi psichici in soggetti vulnerabili che elemento favorente condizioni di scompenso psicopatologico in donne già affette da patologia psichiatrica. Pertanto, se da un lato è necessario considerare i possibili rischi per il feto dovuti all'esposizione agli psicofarmaci, dall'altro bisogna tenere conto dei rischi conseguenti al non trattamento di un grave disturbo psichico, insorto o riacutizzatosi durante la gravidanza. Le attuali conoscenze sulla sicurezza del trattamento psicofarmacologico in gravidanza sono, tuttavia, ancora limitate e nonostante la duloxetina venga abitualmente prescritta per il trattamento di depressione ed ansia, sono poche le informazioni in letteratura circa gli effetti a breve e lungo termine dell'esposizione alla duloxetina in utero. Scopo di questo lavoro è pertanto quello di fornire informazioni sulla sicurezza dell'esposizione fetale a duloxetina durante la gravidanza, con particolare attenzione all'adattamento neonatale ed alle principali tappe dello sviluppo neurocomportamentale, valutate mediante strumenti standardizzati fino al primo anno di età. Sebbene i risultati del nostro studio siano rassicuranti ed in linea con quanto finora emerso nella letteratura, i dati disponibili sono ancora esigui e sono auspicabili ampi studi prospettici per valutare il rapporto rischio/beneficio dell'uso di duloxetina in gravidanza e l'impatto sullo sviluppo neuro-comportamentale a lungo termine.

P30 Rabbit syndrome" indotta da amitriptilina: case report**Di Emidio G.^{1,2}, Callista G.²**¹*Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università degli Studi dell'Aquila, Italia*²*Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura, Ospedale Civile di Giulianova (TE), Italia*

Si riporta il caso di una donna caucasica, 29 anni di età, da meno di un mese in terapia per emicrania con amitriptilina 4ggt/die (8mg), visitata per la improvvisa comparsa di movimenti involontari periorali. Trattata con infusione di diazepam ½ fiala in soluzione fisiologica 250cc senza beneficio, alla paziente (che non assume altre terapie e non è affetta da altre patologie) viene somministrato Akineton 4R, 1f im. In breve si assiste alla completa risoluzione del quadro in 4 ore circa. Sospesa la terapia con amitriptilina, ad un mese di distanza si constata l'assenza di qualsivoglia movimento involontario, mantenuta fino all'ultimo controllo, ad un anno dall'episodio iniziale. Dalla revisione della letteratura non emergono casi analoghi, ulteriori studi sono necessari.

Bibliografia

1. Eur Neuropsychopharmacol, 1997 Aug; 7(3):207-12 *Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects*, Vandel P. et al.
2. Stephen. M. Sthal, *Psicofarmacologia essenziale*
3. Br J Psychiatry, 1976 May; 128:490-3 *Diskinesias associated with tricyclic antidepressants*, Fann WE, Sullivan JL, Richman BW.

P31 Uso di vecchi e nuovi antiepilettici in Italia e rischio di interazioni farmacologiche.**Italiano D¹, Ferrara R¹, Trifirò G¹, Cannata A¹, Capuano A², Pagliaro C³, Tari DU³, Tari M³, Arcoraci V¹, Spina E¹.**

¹ *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.*

² *Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Seconda Università di Napoli.*

³ *Azienda Sanitaria Locale Caserta.*

Introduzione: Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'andamento prescrittivo di vecchi e nuovi farmaci antiepilettici in Italia, nonché valutare il rischio di interazioni nella pratica clinica. Metodi: Su un database comprendente i dati prescrittivi di circa 150.000 pazienti, sono state analizzate le prescrizioni di antiepilettici nel periodo 2005-2011. Risultati: La prevalenza d'uso dei vecchi antiepilettici mostrava un leggero graduale incremento nel periodo in esame, mentre i nuovi farmaci mostravano un picco fino al 2006, seguito da una brusca riduzione di prevalenza nel 2007 e da una successiva graduale risalita. Tra i vecchi farmaci, fenobarbital e valproato erano i più usati nel 2011, (rispettivamente 21% e 16,2% del totale). Oxcarbazepina e lamotrigina erano i più usati tra i nuovi (10,9% e 10,8%), sebbene gabapentin e prebabilin mostrassero la maggior incidenza d'uso. L'epilessia rimaneva la principale indicazione d'uso per i vecchi farmaci, mentre i nuovi erano prevalentemente usati per il dolore neuropatico. Un elevato numero di pazienti, soprattutto trattati con vecchi farmaci, era a rischio potenziale di interazioni. Tra i nuovi farmaci il topiramato era associato al rischio più elevato. Conclusioni: Lo studio documenta notevoli differenze nell'andamento prescrittivo di vecchi e nuovi antiepilettici. La scelta del farmaco dovrebbe tener conto delle potenziali interazioni farmacologiche. La co-prescrizione dovrebbe essere evitata, quando possibile.

P32 Intossicazione acuta da psicofarmaci e sostanze d'abuso in un Pronto Soccorso della Sardegna**Melis G¹, Piras I², Pia G², Tusconi M³**

¹Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Sassari; ²S.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza P.O. SS.Trinità ASL Cagliari; ³Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Sezione di Psichiatria Università degli Studi di Cagliari

Il problema dell'intossicazione acuta assume oggi notevole rilevanza in Urgenza. Obiettivo dello studio è valutare l'intossicazione acuta da psicofarmaci e sostanze d'abuso nei pazienti gestiti in un Dipartimento d'Emergenza e Accettazione di primo livello. E' stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati relativi agli utenti di pronto soccorso nell'anno 2013, registrati con problema principale "intossicazione". Sono stati inclusi i pazienti di tutte le età, con intossicazione acuta da psicofarmaci e sostanze d'abuso (stupefacenti e alcool) ed escluse intossicazioni da altre sostanze. Su un totale di 362 pazienti, si è selezionato un campione di 287, che rappresenta lo 0.83% degli accessi totali in PS; il 60.3% maschi (età media 39.0±12.8) ed il 39.7% femmine (età media 43.8±14.0)(t=-2.962, df=285, p=0.003). In triage è stato attribuito codice di priorità giallo nel 67.6% dei casi e rosso nel 8.7% ($\chi^2=9.23$, df=3, p=0.026). Il 43.2% dei pazienti presenta diagnosi di patologia psichiatrica, il 15.3% tossicodipendenza, l'1.7% etilismo, il 3.1% sia tossicodipendenza che etilismo e il 5.2% patologia psichiatrica associata a tossicodipendenza e/o etilismo ($\chi^2=45.3$, df=6, p<0.001). Le sostanze assunte sono: psicofarmaci 44.9%; alcool 23.7%; stupefacenti 15.0%; poliabuso 16,3% ($\chi^2=61.1$, df=6, p<0.001). Dai dati emerge che nella maggior parte dei pazienti si rileva una patologia psichiatrica nota. Ulteriori analisi verranno svolte per fornire dati più approfonditi sulla materia.

P33 Clozapina e altri antipsicotici Atipici e Tipici: incidenza e decorso delle discrasie ematiche durante le prime diciotto settimane di trattamento.

V. Prisco, F. Contaldo, F. Perris, F. Catapano, M. Fabrazzo

Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

Gli studi di confronto tra le discrasie ematiche da clozapina e quelle da antipsicotici Tipici ed Atipici non sono molti in letteratura. Sono stati esaminati incidenza e decorso delle discrasie indotte da clozapina durante le prime diciotto settimane di trattamento rispetto a quelle da Tipici ed Atipici. Lo studio include 135 pazienti trattati con clozapina (M 75 e F 60), 75 con altri Atipici (M 35 e F40) e 75 con i Tipici (M 39 e F 36). Si è rilevato che l'eosinofilia persistente è presente nel 36.8% dei trattati con clozapina, 4%, ($p<.05$) e 2.7%, ($p<.05$), rispettivamente, dei trattati con Atipici e Tipici; la leucocitosi persistente nel 26.5% dei trattati con clozapina, 13.3% e 18.7% dei trattati, rispettivamente, con Atipici e Tipici. La neutrofilia persistente, invece, nel 27.2% dei soggetti trattati con clozapina, 12.0% con Atipici e 10.7%, ($p=.027$) con i Tipici. Inoltre, l'anemia persistente nei trattati con clozapina ha presentato un'incidenza pari al 45.6% (62/136) rispetto all'8% (6/75), ($p<.05$) dei trattati con Atipici e al 12% (9/75), ($p<.05$) dei trattati con i Tipici. Lo studio ha evidenziato nei trattati con clozapina una maggiore rilevanza dell'anemia persistente in pazienti di sesso femminile ($p<.001$).

P34 Trattamento con antipsicotici e sindrome metabolica: uno studio retrospettivo in pazienti schizofrenici e bipolari.**V. Prisco, A. Fuschillo, F. Perris, F. Catapano, M. Fabrazzo***Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN*

Pochi studi hanno confrontato antipsicotici tipici e atipici nel causare la sindrome metabolica (SM) e poco è stato indagato sulle caratteristiche della SM nei pazienti schizofrenici e bipolari. Lo studio ha esaminato l'impatto dell'utilizzo di aloperidolo (dose media 3.37 ± 2.28 mg/die negli schizofrenici; 2.51 ± 1.48 mg/die nei bipolari) e olanzapina (dose media 12.42 ± 6.53 mg/die negli schizofrenici; 9.97 ± 5.36 mg/die nei bipolari) su glicemia, pressione arteriosa, BMI, trigliceridi, HDL colesterolo totale e peso corporeo. I nostri risultati mostravano una differenza significativa nel follow-up a tre anni nei valori di colesterolo ($p < .005$), pressione arteriosa sistolica ($p < .003$), peso corporeo ($p < .005$), e BMI ($p < .02$), suggerendo che tali parametri variavano nel tempo in modo differente nei due gruppi in studio in relazione ai due trattamenti utilizzati. Differenze significative si rilevavano per i valori di glicemia e trigliceridemia ($p < .0001$), indicando che tali parametri variavano in modo diverso dopo i due trattamenti farmacologici. Inoltre, i livelli plasmatici di glucosio e trigliceridi aumentavano significativamente dopo il trattamento con olanzapina, ma non dopo il trattamento con aloperidolo, in entrambi i gruppi di pazienti

P35 L'Olanzapina è più rapida dell'Aloperidolo nell'indurre Sindrome Metabolica in pazienti schizofrenici ma non nei bipolari.

V. Prisco, A. Fuschillo, F. Perris, F. Catapano, M. Fabrazzo

Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

Il profilo metabolico dell'olanzapina rispetto all'aloiperidolo è stato indagato meno nei pazienti bipolari che negli schizofrenici. Sono stati analizzati 343 pazienti che avevano completato un trattamento di tre anni con aloperidolo o olanzapina e valutati i parametri metabolici. Il 23% dei pazienti presentava sindrome metabolica (SM), con una prevalenza di 25.3% nei bipolari e 21.2% negli schizofrenici; il 20.3% degli schizofrenici trattati con aloperidolo e il 22.4% di quelli con olanzapina sviluppava SM, che si rilevava invece nel 17.1% dei bipolari trattati con aloperidolo e nel 32.9% di quelli con olanzapina. Variazioni significative si notavano al follow-up per colesterolo totale, pressione sistolica, peso corporeo e BMI; tali parametri presentavano variazioni più marcate nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli con aloperidolo in entrambi i gruppi diagnostici. Inoltre, un numero significativo di pazienti presentava SM già nel primo mese di trattamento, ma solo negli schizofrenici l'olanzapina era più rapida rispetto all'aloiperidolo nell'indurre tale effetto. Aloperidolo e olanzapina aumentano il rischio di sviluppare SM sia negli schizofrenici che nei bipolari con una più alta prevalenza per l'olanzapina solo nei bipolari

P36 Tollerabilità e sicurezza della formulazione del Metilfenidato a Rilascio Prolungato**Sanna E., Boi J., Anedda A., Melis G., Zuddas A., Carucci S.***Dipartimento di scienze biomediche, sezione di Neuropsichiatria Infantile di Cagliari*

Introduzione: Il Metilfenidato è il farmaco con maggiore efficacia nel trattamento del per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD). La formulazione a Rilascio Immediato (Ritalin®) con emivita di 3-4 ore, necessita di più somministrazioni nell'arco della giornata e anche a scuola con conseguente aumento dello stigma e rischio di diversione c terapia farmacologica. Dal mese di novembre 2013 è stato autorizzato al commercio in Italia anche la formulazione di Metilfenidato a Rilascio Prolungato (Equasym®). Obiettivi: valutare i parametri di efficacia, sicurezza e tollerabilità della terapia con Equasym e l'eventuale maggiore compliance dei pazienti alla terapia in monosomministrazione. Risultati: Dal Novembre 2013, 60 pazienti seguiti presso il Centro di Terapie Farmacologiche per l'Infanzia e l'Adolescenza di Cagliari per ADHD e di età compresa tra i 7 ed 17 anni hanno intrapreso terapia farmacologica con la formulazione a Rilascio Prolungato. Verranno illustrati i parametri di efficacia, tollerabilità e sicurezza della terapia con il Metilfenidato a rilascio prolungato rispetto alla formulazione a rilascio immediato. Conclusione: La formulazione del Metilfenidato a Rilascio Prolungato risulta essere efficace nel trattamento della sintomatologia dirompente ed inoltre garantisce una buona aderenza alla terapia ed un maggior gradimento da parte dei pazienti.

P37 Sicurezza e tollerabilità nel trattamento a lungo termine con metilfenidato o atomoxetina in bambini con ADHD: uno studio naturalistico di 5 anni.

Anedda A., Sanna E., Garau W., Melis G., Carucci S., Zuddas A.

Dipartimento di scienze biomediche, sezione di Neuropsichiatria Infantile di Cagliari

Obiettivi: valutare sicurezza, tollerabilità e predittori di aderenza al trattamento a lungo termine dei farmaci per l'ADHD in bambini e adolescenti con Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività. Metodi: sono stati esaminati i dati di 323 soggetti con ADHD (età 6 -17), afferiti presso il centro regionale per l'ADHD di Cagliari tra Marzo 2007 (data di registrazione del Metilfenidato e dell'Atomoxetina in Italia) e Dicembre 2012. Le valutazioni dei pazienti e la terapia farmacologica sono state monitorate mediante specifici protocolli. Risultati: su 323 pazienti, 152 (47%) hanno intrapreso la terapia farmacologica: il restante 53% non ha intrapreso la terapia per lieve entità dei sintomi e rifiuto da parte dei genitori. In 146 bambini (96%) il Metilfenidato è stata la prima scelta. Il 75% dei pazienti ha intrapreso la terapia tra i 7 e gli 11 anni, il 21 % era composto da adolescenti e il 3% avevano meno di 6 anni. A Gennaio 2014 108 pazienti (71%) erano ancora in terapia: i principali motivi della sospensione sono risultati la remissione funzionale (n=20) e la perdita della compliance (n=18). Gli eventi avversi (n=10) conducenti alla sospensione sono stati inappetenza, cefalea e irritabilità: tutti i pazienti sono guariti, ma pochi hanno reintrodotta il farmaco. Conclusioni: questi dati suggeriscono che una valutazione accurata e una gestione rigorosa dei farmaci all'interno di un protocollo di cura intensive rendono tali farmaci efficaci e sicuri anche nel lungo termine

P38 RUOLO DEL THERAPEUTIC DRUG MONITORING NEI PAZIENTI DETENUTI CON DIAGNOSI DI MALATTIA PSICHIATRICA**Maria Addolorata Saracino¹, Laura Micolini¹, Claudio Bartoletti², Maria Augusta Raggi¹**

¹Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna; ²UOS RTI Arcipelago, Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Asl di Bologna.

In Italia un detenuto su tre soffre di malattie mentali tra cui psicosi, depressione e disturbi da uso di sostanze. Dal 2008 la Sanità Penitenziaria è stata totalmente affidata all'Azienda Asl, la quale è tenuta a completare la presa in carico dei detenuti. Spesso l'intervento sanitario è complicato dalla difficoltà di controllo della terapia effettivamente assunta dai detenuti e dalla co-assunzione di droghe d'abuso. A tale problema si aggiunge il fenomeno della mancata assunzione di farmaci con finalità di accumulo e di spaccio dei medesimi, considerando l'altissima percentuale di tossicodipendenti fra la popolazione carceraria. È riportato che nel 2013 a Bologna nella Casa Circondariale "Dozza" almeno il 60% dei detenuti ha assunto psicofarmaci (soprattutto benzodiazepine). Prendendo atto della situazione sempre più allarmante delle carceri italiane, l'obiettivo del Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica dell'Università di Bologna, in collaborazione con l'Unità Operativa Semplice "Arcipelago" di Bologna, è quello di monitorare i detenuti in cui sia stata evidenziata la diagnosi di malattia psichiatrica e di verificare l'effettiva applicazione dei protocolli farmacologici. In particolare, innovativi metodi analitici sono stati sviluppati per determinare i livelli di alcuni farmaci psichiatrici in specifiche matrici biologiche. I risultati preliminari sono soddisfacenti indicando che le metodiche utilizzate sono idonee per il monitoraggio terapeutico dei farmaci prescritti ai detenuti.

**P39 DRIED BLOOD SPOTS (DBS) PER IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO (TDM) DI PAZIENTI IN TERAPIA
CON ANTIDEPRESSIVI**

**Michele Protti, Laura Mercolini, Agnese Samorì, Elena Capelli, Vittorio Volterra,
Maria Augusta Raggi**

*Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di
Bologna.*

Il monitoraggio terapeutico (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) è un'efficace strategia che consiste nell'utilizzare le concentrazioni ematiche dei farmaci e i loro metaboliti, per ottimizzare il trattamento farmacologico del singolo paziente, sulla base anche dei principi di farmacodinamica e di farmacocinetica. Il TDM consente di personalizzare la terapia, riducendo i rischi di effetti indesiderati, aumentando l'efficacia del farmaco e migliorando la compliance del paziente. I Dried Blood Spots (DBS) rappresentano una nuova frontiera nelle tecniche di campionamento di matrici biologiche, poiché presentano importanti vantaggi: necessitano di ridotti volumi di sangue, la procedura di campionamento è semplice, rapida e minimamente invasiva, la conservazione e il trasporto non richiedono particolari precauzioni. Presso il Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica dell'Università di Bologna sono state messe a punto e convalidate svariate metodiche analitiche basate sull'impiego dei DBS come matrice biologica innovativa per effettuare il TDM di pazienti psichiatrici in trattamento con antidepressivi di prima e seconda generazione. Durante questi studi è stata infatti dimostrata la validità dei DBS come alternativa al plasma, poiché in grado di fornire lo stesso tipo di informazioni ma con gli indubbi vantaggi offerti da questa nuova matrice.

P40 Impostazione di terapie psicofarmacologiche nel corso delle prime visite presso un servizio psichiatrico territoriale

M.Miselli, S. Ferrari

Università di Modena e Reggio-Emilia

INTRODUZIONE Sono state analizzate le prime visite eseguite presso un servizio psichiatrico territoriale da Gennaio a Settembre 2013. **OBIETTIVO** Analizzare la tendenza alla prescrizione di farmaci nel corso del primo contatto presso un servizio territoriale. **METODO** Sono state considerate variabili anagrafiche, l'anamnesi farmacologica e psichiatrica e l'eventuale impostazione di terapie psicofarmacologiche. **RISULTATI** Il totale dei pazienti visitati è stato di 176: 64% femmine. La metà avevano una anamnesi psichiatrica positiva; la maggior parte (92) avevano una anamnesi farmacologica psichiatrica positiva, in particolare per la prescrizione di antidepressivi ed ansiolitici da parte del loro MMG. E' stata impostata una terapia farmacologica alla maggioranza parte dei pazienti visitati (147), soprattutto ansiolitici (112) e antidepressivi (109); in minima parte antipsicotici atipici (17), stabilizzanti del tono dell'umore (10) ed antipsicotici tipici (7). Per quasi la totalità dei pazienti la terapia farmacologica (170) è stata proseguita per tutta la presa in carico. **CONCLUSIONI** In accordo alla letteratura la facilità e la tendenza alla prescrizione dei farmaci ansiolitici ed antidepressivi rimane una problematica ancora aperta nella pratica clinica italiana

P 41 La Medicina Personalizzata in Psichiatria (MPP): un approccio innovativo alla politerapia psichiatrica.**Claro A.E., Curto M., Santamaria F., Simmaco M., Leccisi D., Ferracuti S., Girardi P., Fiori Nastro P.***NESMOS (Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso), U.O.C. di Psichiatria, Facoltà di Medicina e Psicologia, "Sapienza" Università di Roma*

La medicina personalizzata è un approccio medico innovativo, figlio dalla recente diffusione di metodiche avanzate di farmacogenetica e Therapeutic Drug Monitoring (TDM) a costi sostenibili. Il MPP è nato allo scopo di applicare questo approccio alla gestione delle politerapie psichiatriche nei servizi psichiatrici territoriali, dalla collaborazione tra il Servizio di Diagnostica Molecolare Avanzata, la U.O.C. di Psichiatria dell'Università Sapienza di Roma presso l'Ospedale S. Andrea e la ASL RmH. E' stata creata una piattaforma multimediale attraverso cui le tre strutture comunicano permettendo ai servizi territoriali di richiedere consulenze on-line per l'individualizzazione della politerapia dei pazienti che presentano effetti collaterali rilevanti, più frequenti nei casi di assunzione di farmaci anche non psichiatrici, o farmaco-resistenza. I risultati preliminari del progetto mostrano che: tra i pazienti per i quali è stata richiesta una consulenza, la mancata efficacia della terapia è stato il motivo della richiesta nell'80% dei casi e la presenza di effetti collaterali rilevanti nel 50%. Infine, più del 50% dei soggetti assumeva terapie farmacologiche anche per patologie mediche, presentando una maggiore incidenza di effetti collaterali. Seppure ancora preliminari, i risultati dello studio dimostrano la crescente esigenza di un approccio personalizzato alla terapia per i pazienti in carico ai servizi territoriali, che spesso assumono politerapia farmacologica.

P42 Il Day Hospital Territoriale: un nuovo modello**di assistenza psichiatrica****Francesco Branca, Roberto Merli, Andrea****Cianchini, Alessandro Gioeli, Daniele Barone,****Antonella D'Amato, Luca Baldassarri***Dipartimento di Salute Mentale Unità Modulare 1 Biella*

Obiettivo: valutare efficacia ed efficienza di un servizio di Day Hospital Territoriale (DHT) Materiali e Metodi: valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti afferenti al servizio di DHT del CSM di Biella nel periodo compreso tra Gennaio 2011 e Dicembre 2013. Indicatori: numero annuo di ricoveri in SPDC, di TSO, e di ricoveri presso Case di cura neuropsichiatriche convenzionate. Risultati: sono stati seguiti 132 pazienti (M/F:50/82; età media: 44,4 anni, range 18-79 aa). Drop out: 6/132 (4,5%). Tempo di attesa medio per l'inserimento in DHT 3,29 giorni (SD \pm 4.34 gg). Durata media permanenza in DH: 27 gg (SD \pm 11,79). 15/132 pz sono stati ricoverati presso il SPDC, mentre solo in un caso è stato predisposto il ricovero in TSO. I restanti pazienti sono invece stati reinviati allo psichiatra di riferimento. Nessun ricovero presso case di cura neuropsichiatriche convenzionate. Conclusioni: i risultati del nostro lavoro sottolineano come un utilizzo fruttuoso del servizio di DHT rappresenti una ottima strategia di cura efficace sia sul piano del risparmio economico (testimoniato dal calo dei ricoveri in SPDC e nelle case di cura) che della compliance alla cura da parte del paziente (drop out: 4,5%). Il DHT se ben concepito e strutturato può rappresentare quindi per il paziente una strategia di cura sufficientemente flessibile e contenitiva

P43 Effetto modulatore bifasico dell'etanolo sulle correnti I_h a livello dei neuroni piramidali della regione CA3 dell'ippocampo di ratto.

V. Licheri¹, J. Di Lucente¹, G. Talani², N. Masala¹, A.A. Gorule¹, G. Biggio^{1,2} and E. Sanna^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione di Neuroscienze e Antropologia, Centro di Eccellenza per la neurobiologia delle dipendenze, Università degli Studi di Cagliari, Monserrato (CA), Italia.*

²*Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monserrato (CA), Italia.*

Una vasta quantità di evidenze sperimentali suggerisce che l'etanolo (EtOH) è capace di esercitare alcuni dei suoi molteplici effetti neurofarmacologici attraverso l'interazione con diverse proteine di membrana e modulando molti meccanismi intracellulari di trasduzione del segnale. Il sistema inibitorio GABAergico è stato indicato come uno dei target più sensibili, tuttavia è altresì noto come molti altri canali ionici possano essere coinvolti nell'azione centrale di questa sostanza. Recenti evidenze in letteratura suggeriscono come l'EtOH, modulando positivamente particolare correnti cationiche denominate I_h , sia in grado di aumentare il firing degli interneuroni GABAergici ippocampali, effetto che potrebbe contribuire alla sua azione facilitatoria del sistema GABAergico. Le I_h , mediate dai canali HCN, svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione di diverse funzioni neuronali, contribuendo al mantenimento del potenziale di membrana e al controllo del firing neuronale. I canali HCN nel SNC sono espressi sia a livello degli interneuroni GABAergici e sia nei neuroni piramidali delle regioni CA1 e CA3. Partendo da queste evidenze, abbiamo quindi voluto esaminato il possibile effetto modulatore dell'EtOH sulle correnti I_h nella regione CA3. Abbiamo eseguito registrazioni mediante patch-clamp in configurazione whole-cell, nei neuroni piramidali della CA3, in fettine coronali di ratti maschi Sprague-Dawley (PND 15-30). La perfusione di EtOH per circa 10 min e a concentrazioni comprese tra 30 a 50 mM, ha provocato un significativo aumento (~25%) dell'ampiezza delle I_h , mentre a concentrazioni più elevate (60-80 mM) ha indotto una marcata riduzione (~60%) dell'ampiezza delle I_h . In maniera simile all'EtOH, la perfusione delle fettine di ippocampo con γ -idrossibutirrato (GHB) (10-30 mM), ha inibito (XX%) le correnti I_h . Questi dati suggeriscono che l'EtOH, così come il GHB, è in grado di modulare le correnti I_h presenti nei neuroni piramidali dell' CA3, e quest'azione, visto il ruolo dei canali HCN, potrebbe contribuire alle alterazioni dell'eccitabilità neuronale in questa regione ippocampale.

Questo progetto è stato finanziato dai seguenti fondi regionali

#CRP-26052 (L.R. 7/2007) Bando 2010

P44 ALTERAZIONI A LUNGO TERMINE DEL SISTEMA DELLA NOCICETTINA A SEGUITO DEL TRATTAMENTO CRONICO CON COCAINA NEL RATTO

Caputi F.F.^a, Palmisano M.^a, Caffino L.^b, Giannotti G.^b, Carretta D.^a, Racagni G.^b, Candeletti S.^a, Fumagalli F.^b, Romualdi P.^a

^aDip. di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Via Irnerio 48, 40126, Bologna; ^bDip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Via Balzaretti 9, 20133, Milano, Italia.

La cocaina induce alterazioni neurochimiche del sistema prodinorfina-recettore oppioide kappa (pDYN-KOP) e del sistema pronocicettina/orfaninaFQ e del suo recettore NOP (pN/OFQ-NOP) nell'animale adulto (1). Entrambi questi due sistemi sono coinvolti nei meccanismi correlati alla gratificazione e allo stress, tipici delle condizioni di tossicodipendenza. Precedenti studi hanno dimostrato che somministrazioni ripetute di cocaina in topi maschi adulti che in epoca neonatale erano stati separati dalla madre, determinano un'aumentata sensibilizzazione alle risposte (2), suggerendo che insulti durante lo sviluppo cerebrale determinino conseguenze a lungo termine. Nel presente studio abbiamo indagato gli effetti, sul sistema oppioide endogeno, di un trattamento cronico con cocaina durante lo sviluppo seguito da un periodo di astinenza, nel ratto. I ratti sono stati trattati con cocaina dal giorno post-natale (PND) 28 fino al giorno PND 42, che approssimativamente corrisponde al periodo dell'adolescenza dell'uomo; sono stati quindi sacrificati 48 giorni dopo la fine del trattamento, al giorno post-natale 90 (PND 90). L'espressione genica a carico del sistema pDYN-KOP (quantificata tramite Real-Time qPCR) non ha mostrato alterazioni statisticamente significative nell'ippocampo e nel caudato-putamen. Al contrario, l'espressione genica della pN/OFQ e del recettore NOP è risultata aumentata in misura significativa nel caudato putamen (1.63 ± 0.11 vs controllo 1.00 ± 0.12 , $p < 0,01$; $1,15 \pm 0,03$ vs controllo $1,00 \pm 0,05$, $p < 0.05$, rispettivamente). Questi dati indicano un coinvolgimento del sistema pN/OFQ-NOP nelle alterazioni a lungo termine indotte dall'esposizione cronica a cocaina durante l'età evolutiva, suggerendo un ruolo di tale sistema nei fenomeni di craving e di ricadute correlati allo stress.

Bibliografia

1. Caputi et al. (2014) Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 49: 36-46.
2. Kikusui et al. (2005) Psychopharmacology 178: 202-210.

P45 La separazione materna riduce gli effetti indotti sulla sensibilità dell'asse IIS dall'isolamento sociale durante l'adolescenza.

Francesca Biggio¹, Maria Giuseppina Pisu², Anna Garau¹, Giorgia Boero¹, Valentina Locci³, Valeria Pibiri¹, Pierluigi Olla¹, Maria Cristina Mostallino², Mariangela Serra^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione di Neuroscienze e Antropologia, Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze, Università di Cagliari, Cittadella Universitaria di Monserrato, 09042 Monserrato, Cagliari, Italia.*

²*Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale di Ricerca, Cittadella Universitaria di Monserrato, 09042 Monserrato, Cagliari, Italia.*

³*Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Neuroscienze, Università di Sassari, 07100, Sassari, Italia.*

Le cure materne che i neonati ricevono dopo la nascita stanno alla base del loro equilibrio emotivo, interpersonale e sociale. Nella prima infanzia, infatti, uno degli eventi più stressanti può essere rappresentato dalla ripetuta e protratta separazione materna (MS) la quale innesca una serie di modificazioni molecolari, comportamentali e ormonali. Un'altra importante tappa, della crescita nella vita dei mammiferi, è il periodo post-svezzamento, infatti, quando si verificano eventi stressanti come l'isolamento sociale (IS), questo provoca diversi cambiamenti nello sviluppo del cervello e del comportamento. La nostra ipotesi è che gli effetti indotti da un ambiente sfavorevole come l'isolamento sociale possano essere influenzati da precedenti stress come quello post-natale con un effetto risultante diverso da quello osservato nei singoli eventi stressori. Tre ore di separazione materna (3°-15° giorno post natale) riduce gli effetti indotti dall'isolamento sociale sui livelli di allopregnanolone e corticosterone e modifica inoltre la risposta al foot-shock stress, suggerendo che il protocollo separazione materna potrebbe aiutare gli animali in età adulta ad essere meno sensibili agli stimoli stressanti. Questo effetto è mostrato anche nella misurazione del fattore neurotrofico BDNF, infatti la variazione di espressione di BDNF osservata negli animali sottoposti a separazione materna e successivamente a isolamento sociale è simile a quello misurato nel gruppo sottoposto a sola separazione materna ma significativamente più alto degli animali socialmente isolati. I nostri risultati suggeriscono che nei ratti una breve separazione giornaliera dalla madre durante la prima settimana di vita, che di per sé non altera sostanzialmente la funzionalità e reattività dell'asse HPA nell'età adulta, aumenta la resilienza a protratte esperienze stressanti come l'isolamento sociale.

P46 COMPORTAMENTO ANSIOSO NEI TOPI TFR2 KO: NUOVO COLLEGAMENTO TRA SOVRACCARICO CEREBRALE DI FERRO E ANSIA NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE?**RM Pellegrino¹, E Boda², F Montarolo², M Boero¹, G Saglio¹, A Buffo², A Roetto¹**¹ *Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino*² *Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini e NICO, Università di Torino*

Il metabolismo del ferro (Fe) è strettamente regolato nell'organismo. Nel cervello in particolare il sovraccarico di Fe è associato a patologie neurodegenerative come le malattie di Parkinson e Alzheimer. Il recettore della transferrina 2 (TFR2) è una proteina coinvolta nella regolazione del Fe. Per analizzare l'eventuale funzione di Tfr2 nel cervello abbiamo impiegato topi Tfr2 KO adulti confrontandoli con controlli WT. Abbiamo analizzato la quantità di Fe, l'espressione di Tfr2 e la sua localizzazione nei principali compartimenti del cervello, nonché il comportamento degli animali. I topi Tfr2 KO hanno livelli di Fe superiori ai WT solo nell'ippocampo, dove Tfr2 è localizzato nelle fibre muscoidi. Poiché l'ippocampo ha un ruolo nell'apprendimento e nella memoria, abbiamo condotto studi comportamentali sugli animali. Nessuna alterazione è stata osservata nel Morris Water Maze test. Al contrario, i topi Tfr2 KO sono risultati essere nettamente più ansiosi dei WT nell'Elevated Plus Maze Test. Quest'anomalia è ridotta da una dieta a basso contenuto di Fe. Questi dati indicano che Tfr2 ha un ruolo nella funzionalità dei circuiti che regolano l'ansia e mostrano che la sua mancanza provoca una ritenzione di Fe nell'ippocampo. Lo stato d'ansia dei topi Tfr2 KO suggerisce un inaspettato legame fra il sovraccarico ippocampale di ferro e l'ansia, una caratteristica comportamentale tipica di alcune malattie neurodegenerative.

P47 Effetto delle cure materne e dello stress cronico da separazione materna sulla plasticità neuronale**Pietro Paolo Secci¹, Valentina Maria Melis¹, Giovanni Biggio^{1,2,3}, M. Cristina Mostallino²**¹*Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, sezione Neuroscienze, Università di Cagliari, Cagliari,*²*Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari,* ³*Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze, Università di Cagliari, Cagliari*

Studi comportamentali nei roditori hanno dimostrato che modificazioni dell'ambiente nei diversi periodi della vita possono indurre effetti profondi e duraturi nella plasticità neuronale che si riflettono con una maggiore vulnerabilità o resilienza allo stress. Lo stress subito nelle prime due settimane di vita è particolarmente deleterio per lo sviluppo fisiologico del cervello. Nel nostro studio abbiamo voluto verificare quanto lo stress indotto da insufficienti cure materne nei primi 15 giorni di vita sia importante in età adulta per la vulnerabilità a condizioni di stress cronico. In questa ricerca, abbiamo utilizzato due protocolli sperimentali di separazione materna, ogni giorno dal 3° al 15° giorno dopo la nascita un gruppo di piccoli sono stati separati dalla loro mamma per 15 min e un altro gruppo per 3h. Il giorno dello svezzamento metà dei ratti appartenenti ai due diversi gruppi è stata isolata per 60 giorni, mentre un altro gruppo è stato isolato per 30 giorni e poi rimesso in gruppo con gli altri ratti per altri 30 giorni. I risultati ottenuti sono stati comparati con quelli dei ratti mai separati dalle loro mamme (controllo), ma comunque sottoposti o meno ad isolamento sociale. Al termine del trattamento i ratti sono stati sacrificati ed è stata studiata la densità e la morfologia delle spine dendritiche, la complessità dell'arborizzazione dendritica e la neurogenesi nell'ippocampo. I risultati ottenuti hanno mostrato che l'isolamento sociale ha indotto una riduzione della complessità dell'albero dendritico, una variazione della morfologia delle spine e una riduzione della neurogenesi sia negli animali non separati dalla mamma nei primi 15 giorni che in quelli separati per 3h al giorno. Il reinserimento in gruppo dopo un mese di isolamento ha revertito l'effetto dello stress da isolamento sulla morfologia e densità delle spine dendritiche, la complessità dell'arborizzazione dendritica e la stessa neurogenesi negli animali che non sono mai stati separati dalla loro mamma. Al contrario, negli animali sottoposti a separazione materna per 3h il reinserimento in gruppo non ha revertito gli effetti dello stress da isolamento. Nei ratti che hanno subito la separazione materna solo per 15 min, l'isolamento sociale per 60 giorni non ha indotto nessuna variazione nei parametri da noi studiati. Questi risultati dimostrano che una breve (15 min) separazione materna degli animali nei primi 15 giorni di vita renda questi più resilienti ad uno stress cronico nella vita adulta. I dati suggeriscono che le più intense cure materne conseguenti una breve separazione determinano una più duratura resilienza allo stress che permane anche nell'età adulta. Al contrario uno stress di 3h al giorno determina minori cure materne predittive nell'età adulta di maggiore vulnerabilità alla psicopatologia con alterazioni della plasticità neuronale a livello della sfera emozionale, affettiva e cognitiva

P48 L'isolamento sociale attenua la risposta dei neuroni dopaminergici mesocorticali agli stimoli piacevoli**Valeria Lallai, Laura Dazzi, Letizia Manca, Mariangela Serra, Giovanni Biggio***Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente sezione di Neuroscienze e Antropologia*

Numerose evidenze dimostrano che sia stimoli stressanti che piacevoli sono in grado di indurre un aumento nelle concentrazioni extracellulari di dopamina (DA) nella corteccia prefrontale mediale (mPFC) del ratto. Nel nostro studio abbiamo valutato come lo stress possa modificare l'effetto dell'anticipazione e del consumo di cibo sulle concentrazioni extracellulari di DA nella mPFC di ratto tramite microdialisi in vivo. I ratti sono stati allenati a consumare il loro pasto in sole due ore al giorno (dalle 11:00 alle 13:00) e la DA è stata misurata durante le 2 ore precedenti la presentazione, durante la consumazione e nelle 2 ore successive la rimozione del cibo. In questi ratti la concentrazione extracellulare di DA aumenta marcatamente (+180%) 80 min prima della presentazione del cibo, raggiunge un massimo durante la consumazione dello stesso (+350%) e ritorna ai valori basali quando questo viene rimosso. L'isolamento sociale (ISO), un modello animale di depressione, è capace di indurre anedonia nel ratto riducendo il consumo di saccarosio. Negli animali ISO, l'aumento di DA corticale indotto sia dall'anticipazione che dal consumo di cibo, è completamente abolito. La risposta dei neuroni DAergici viene ripristinata parzialmente dal trattamento cronico con l'antidepressivo imipramina, ma non da uno stimolo piacevole come il cioccolato. I nostri dati suggeriscono che le alterazioni nel tono dell'umore indotte dall'ISO sono in grado di ridurre la risposta dei neuroni DAergici mesocorticali agli stimoli piacevoli.

P49 Alterazioni nell'espressione e nella funzione dei recettori CB1 nella mPFC di ratti sottoposti a regime di restrizione alimentare: ruolo nel controllo del tono dopaminergico Effetto della restrizione alimentare sul tono dopaminergico nella corteccia prefrontale del ratto: potenziale ruolo dei recettori CB1

G. Talani², V. Licheri¹, J. Di Lucente¹, N. Masala¹, A.A. Gorule¹, L. Dazzi¹, F. Biggio¹, MC Mostallino², G. Biggio^{1,2} and E. Sanna^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione di Neuroscienze e Antropologia, Università degli Studi di Cagliari, Monserrato (CA), Italia.* ²*Instituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monserrato (CA), Italia*

Il sistema dei cannabinoidi endogeni (eCB) con i suoi recettori denominati CB1 è in grado di regolare il comportamento alimentare attraverso la modulazione di diversi sistemi di neurotrasmissione, compreso quello dopaminergico, in specifiche aree cerebrali, inclusa la corteccia prefrontale mediale (mPFC). Ratti Sprague Dowley adulti sono stati esposti ad un regime di restrizione alimentare (FR), con il cibo disponibile per sole 2 h giornaliere. Nei ratti FR, i livelli extracellulari di DA aumentano prima del consumo di cibo, rimangono elevati durante e tornano ai valori basali dopo la rimozione del cibo. Tali cambiamenti sono antagonizzati dal trattamento con l'antagonista CB1 SR141716. Esperimenti di patch-clamp nella mPFC hanno dimostrato che l'agonista CB1 WIN 55,212-2 riduce la frequenza delle sIPSC GABAergiche negli animali di controllo mentre tale effetto è quasi del tutto soppresso negli animali FR. Inoltre la frequenza basale delle sIPSC è significativamente ridotta negli animali FR quando comparata agli animali di controllo. Esperimenti di Western-blot e di immunolocalizzazione hanno suggerito una corrispondente diminuzione dell'espressione dei recettori CB1 e un aumento dei recettori GABAB e D2 nella mPFC degli animali FR rispetto agli animali di controllo. Parallelamente abbiamo osservato un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni glutammatergici della mPFC sia dei neuroni dopaminergici della VTA. Nel loro insieme, i nostri dati mettono in luce le marcate alterazioni di espressione e funzionali dei recettori CB1 nella mPFC in risposta al regime di restrizione alimentare. Il riassetto delle strutture recettoriali che controllano il rilascio di GABA a livello delle sinapsi inibitorie nella mPFC potrebbero giocare un importante ruolo nell'aumento dei livelli di DA misurati in quest'area nei ratti FR

P50 Regolazione epigenetica della trascrizione del gene del recettore A2A nell'amigdala di ratte femmine in un modello animale di binge eating.

C. Cifani^a, MV Micioni Di Bonaventura^a, M. Pucci^b, ME Giusepponi^a, C. Lambertucci^c, R. Volpini^c, A. Romano^d, S. Gaetani^d, M. Massi^c, M. Maccarrone^e, C. D' Addario^{b,e}

Scuola di Farmacia, Unità di ^aFarmacologia e ^cChimica Medica, Università di Camerino, Italia; ^bFacoltà di Bioscienze, Università degli Studi di Teramo, Italia; ^dDip di Fisiologia e Farmacologia, Università Sapienza di Roma, Italia; ^eCampus Bio-Medico, Università di Roma, Italia; ^eKarolinska Institutet, Dept Clinical Neuroscience, Stoccolma, Svezia

In questo momento non sono disponibili trattamenti soddisfacenti per i disturbi alimentari, come il binge eating e la bulimia nervosa. In questo studio abbiamo indagato la regolazione epigenetica del gene del recettore A2A dell'adenosina utilizzando un modello animale ben caratterizzato di Binge Eating (BE). Il modello animale comprende quattro gruppi (ratti alimentati normalmente e non stressati o stressati, ratti sottoposti a cicli di restrizione/ rialimentazione e poi stressati, o non stressati). Un aumento significativo dell'mRNA dell'A2AR è stato osservato nell' amigdala di ratti stressati (S) rispetto ai non stressati (NS) nei ratti sottoposti a restrizione. La somministrazione dell'agonista dell'A2AR (VT7) in ratti stressati e ristretti (R + S) ha indotto un significativo aumento dei livelli di mRNA del gene del recettore rispetto al gruppo controllo, mentre è stata osservata una diminuzione significativa nei ratti trattati con l'antagonista del recettore (ANR 94). Abbiamo trovato una diminuzione della metilazione del DNA a livello del promotore del gene A2AAR nei ratti trattati con VT7 ed una ipermetilazione nei ratti trattati con ANR 94 rispetto al gruppo di controllo. L'aumento di mRNA di A2AR osservato in ratti R + S potrebbe essere dovuto ad un meccanismo di compensazione per contrastare l'effetto di BE, suggerendo che l'attivazione di A2A indurrebbe fortemente la up-regulation del gene e potrebbe essere importante nel ridurre il consumo di cibo. Questi risultati sono ulteriormente supportati dalla regolazione epigenetica del gene del recettore.

Ringraziamenti: Il lavoro è stato supportato dal Ministero dell'Università e della Ricerca italiano FIRB - RBF12DELS a CC, SG e CD.

P51 Studio di un gruppo di pazienti obesi con o senza Binge Eating Disorder: meccanismi di difesa e caratteristiche di personalità

M.P. Rapagnani M.D.¹, L. Orsolini M.D.¹, S. Giacomoni M.D.¹, M.G. Oriani M.D.², C. Bellantuono Prof.¹

¹ *Clinica Psichiatrica Az. Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona;*

² *Dipartimento Salute Mentale ASUR Marche*

Scopo dello studio è investigare i meccanismi di difesa, in particolare gli stili difensivi (SD), e le caratteristiche di personalità in soggetti sovrappeso/obesi comparando il sottogruppo con Binge Eating Disorder (BED) e il sottogruppo senza BED (s-BED). Sono stati arruolati 33 pazienti afferiti all'ambulatorio per i Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) – Clinica Psichiatrica di Ancona: 19 s-BED e 14 BED a cui erano state somministrate DMI (Defense Mechanism Inventory), EDI-2 (Eating Disorder Inventory-2) e SCID-II (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II). I risultati ottenuti evidenziano: nel BED elevazioni significative alla scala TAS ($p < .0001$), IM ($p = .020$), BU ($p = .002$), IC ($p = .007$), IN ($p < .001$), P ($p = .035$), SI ($p = .001$), CE ($p = .009$), ASC ($p = .005$), I ($p = .012$), IS ($p = .001$); nel s-BED elevazioni significative alla scala REV ($p = .003$). Nel BED si sono osservate correlazioni positive BU-TAS, ASC-TAS; correlazioni negative CE-TAO, CE-REV, ASC-TAO; nel s-BED correlazione negativa IC-PRO. Non si evidenziano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i tratti di personalità. Soggetti con diagnosi di BED adotterebbero maggiormente SD di tipo intra-punitivo (TAS) mentre negli s-BED prevarrebbero SD di tipo "repressivo" (REV). L'approfondimento degli SD in pazienti con sovrappeso/obesità di vario grado sembrerebbe avere un utile riscontro anche ai fini di una più accurata definizione prognostico-terapeutica patient-oriented.

P52 Assunzione volontaria di etanolo e espressione genica del recettore GABAA in topi Knock-out GABAB**G. Floris, L. Contu, D. Anni, S. Traversari, G. P. Asuni, A. L. Cappai, D. Isola, P. Follesa.***Università degli Studi di Cagliari, Di.S.V.A., Sezione di Neuroscienze, Monserrato, 09042, Cagliari.*

Dati sperimentali suggeriscono che il recettore GABAB (GABABR) possa essere coinvolto nei meccanismi che regolano l'assunzione di etanolo (EtOH). Per verificare questa ipotesi abbiamo utilizzato topi Knock-out (KO) per la subunità R1 del GABABR che avevano libera scelta di bere EtOH o acqua. Abbiamo inoltre valutato l'espressione genica del recettore GABAA (GABAAR) sia in condizioni basali che dopo assunzione volontaria di EtOH. Sono stati utilizzati topi maschi dei tre genotipi KO, eterozigoti (ET) e di tipo selvatico (WT) con il paradigma sperimentale della scelta fra due bottiglie una contenente acqua e l'altra una soluzione al 15% di EtOH per un periodo di 4 settimane. I dati ottenuti mostrano che entrambi i genotipi KO e ET consumano maggiori quantità di EtOH rispetto ai WT. La quantità media di EtOH consumata era pari a 1,45 e 1,36 g/kg per i topi KO e ET rispettivamente; mentre i topi WT hanno bevuto una quantità pari a 0,90 g/Kg ($P < 0.001$). Inoltre misurando la quantità totale di liquidi abbiamo osservato che gli animali KO e ET bevono più EtOH che acqua rispetto ai topi WT ($P < 0,05$). La mancanza dei GABABR induce una riduzione (-44%; $P < 0,001$) dell'espressione genica della subunità delta del GABAAR ma non della subunità alfa 4 (+9%). Questi pattern di espressione non erano modificati dall'assunzione volontaria di EtOH, tuttavia i livelli basali di espressione della subunità alfa 4 risultavano significativamente ridotti nei tre genotipi che assumevano EtOH ($P < 0,05$). Questi risultati dimostrano il GABABR è coinvolto nei meccanismi molecolari che regolano l'assunzione EtOH. Inoltre, suggeriscono che la riduzione nell'espressione genica della subunità delta del GABAAR osservata nei topi KO non è legata alla maggiore assunzione di EtOH perché non rilevabile nei topi ET che ugualmente bevono di più rispetto ai WT.

**P53 STUDIO COMPARATIVO DI FARMACOCINETICA E AGGREGAZIONE PIASTRINICA TRA DUE FARMACI
(CIPRALEX LUNDBECK VS GENERICO TEVA)**

Mangano P*., Molteni R., Dell'Agli M., Racagni G., Sala A.

Dip. Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Univ. Milano

**Dip. Medicina Clinica e Sperimentale, Univ. Messina*

Obiettivo: scopo del lavoro è la valutazione della potenziale attività antiaggregante e la misurazione delle concentrazioni, plasmatiche ed a livello cerebrale, di due formulazioni di escitalopram, Cipralex (Lundbeck) ed un farmaco generico (escitalopram Teva). Metodi: ratti maschi Sprague Dawley adulti sono stati trattati acutamente via gavage con i due farmaci alla dose di 10 mg/kg e sacrificati a diversi tempi. La potenziale attività antiaggregante dei farmaci è stata valutata contro uno stimolo irreversibile di ADP (50 μ M). Le misurazioni di escitalopram nei campioni di plasma e nelle aree cerebrali sono state effettuate mediante HPLC/Spettrometria di Massa. Risultati: L'andamento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram non sembra indicare particolari differenze tra le due formulazioni, sia in termini di velocità di assorbimento, di eliminazione e alla potenziale attività antiaggregante. Solo a livello della corteccia prefrontale, la formulazione generica (Teva) presenta un massimo ai 90 minuti, mentre l'escitalopram (Lundbeck) raggiunge la concentrazione massima a 2 ore. Questi dati, in somministrazione acuta, potrebbero indicare una possibile differenza nelle cinetiche di distribuzione.

P54 Invecchiamento cerebrale precoce nella sindrome di Down**C. Cucinotta^A, B. Cavallari^B, S. D'Alì^C, S. Gugliandolo^D, M. Di Pietro^E, A. Nicotina^F G. Fanara^G**

^A *Educatrice Professionale e Pedagogista Anffas Onlus Messina*, ^B *Psicologa Anffas Onlus Messina*, ^C *Studentessa in Psicologia Università degli Studi di Messina*, ^D *Fisioterapista Anffas Onlus Messina*, ^E *Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva*, ^F *Medico Psichiatra*, ^G *Medico Psichiatra e Direttore Sanitario Anffas Onlus Messina*

Le persone affette da disabilità intellettiva hanno una maggiore probabilità di contrarre malattie rispetto alle persone senza disabilità, questa probabilità aumenta in seguito all'avanzamento dell'età anagrafica, a causa del deterioramento fisico e cognitivo (Schalock et al., 2006). Pertanto una persona adulta con disabilità potrebbe sviluppare ulteriori condizioni patologiche quali: obesità, ipertensione, epilessia, paralisi cerebrale, ridotta salute dentale, disturbi psichiatrici e cardiaci, disfunzioni tiroidee (Schalock et al., 2006). Studi scientifici asseriscono che all'avanzamento dell'età anagrafica corrisponde un aumento graduale e continuo del livello di deterioramento cognitivo (Meazzini, 2006). La recrudescenza delle condizioni di salute collegata alla variabile tempo è più comune in alcune eziologie, come nella sindrome di Down. (Schalock et al., 2006). Infatti nelle persone affette da sindrome di Down si registrano evidenti cali prestazionali, causati da un indebolimento cognitivo a carico del sistema nervoso centrale (SNC), già a partire dal 35° anno di vita (Schalock et al., 2006). Prendendo in esame la prospettiva clinica, si registra un'alterazione di tutti i processi cognitivi, di base e non: amnesia, aprassia, agnosia, afasia, perdita delle funzioni esecutive. Pertanto è necessario strutturare un PRI finalizzato al mantenimento delle abilità residue funzionali in grado di mantenere un livello soddisfacente di qualità della vita (QdV).

Bibliografia

Meazzini P. (2006). Handicap. Passi verso l'autonomia. Presupposti teorici e tecniche d'intervento. Giunti.

Robert L. Schalock, Miguel A. Verdugo Alonso (2006). Manuale di qualità della vita. Modelli e pratiche di intervento. Vannini Editrice.

P55 Psicopatologia e disabilità intellettiva: presentazione di un case report

G. Fanara^A, Cucinotta C.^B, A. Nicotina^C, S. D'Alì^D, Migliorato R.^E, S. Gugliandolo^F, M. Di Pietro^G, B. Cavallari^H

^A *Medico Psichiatra e Direttore Sanitario Anffas Onlus Messina*, ^B *Educatrice Professionale e Pedagogista Anffas Onlus Messina*, ^C *Medico Psichiatra*, ^D *Studentessa in Psicologia Università degli Studi di Messina*, ^E *Studentessa in Psicologia Università degli Studi di Messina*, ^F *Fisioterapista Anffas Onlus Messina*, ^G *Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva*, ^H *Psicologo Anffas Onlus Messina*

Il legame tra aggressività e disturbi mentali è stato al centro di diversi studi in persone con e senza disabilità intellettiva (ID). La difficoltà più frequentemente osservata da coloro che si occupano di soggetti con disabilità intellettiva è rappresentata dalla presenza di comportamenti disadattivi e disturbanti, la cui genesi sembra derivare da un processo di "shifting attentivo", caratterizzato da un'incapacità di soffermarsi per lungo tempo su specifici stimoli ambientali ed elaborare di conseguenza i processi percettivi di base (Larcan, 1983); da insufficienti livelli motivazione, da cambiamenti nelle dinamiche ambientali o stagionali (passaggio di stagione, cambiamento del clima) e labili capacità comunicative. Nel presente studio verranno esposti i risultati di un intervento riabilitativo su un soggetto con comportamenti problematici. Lo scopo è stato quello di delineare l'efficacia di un'ipotesi d'intervento riabilitativo di approccio cognitivo-comportamentale su un soggetto con disturbi problematici.

Bibliografia

Ianes D. (1992). Autolesionismo stereotipie aggressività. Intervento educativo nell'autismo e nel ritardo mentale. Erickson Editore.

Larcan R., M. Cammà (1983). Rivalutazione della psicologia empirica nello sviluppo comportamentale. Carbone Editore.