

## NOVITÀ DAI CONGRESSI

UP-DATE FROM THE CONGRESSES

# Nuove tecniche per lo psichiatra clinico

## *New techniques for the clinical psychiatrist*

R. ZANARDI  
 L. MAGRI  
 B. BARBINI  
 F. BENEDETTI  
 A. BERNASCONI  
 A. LUCCA  
 D. ROSSINI  
 E. SMERALDI  
 C. COLOMBO

Dipartimento di Psichiatria, Università  
 Vita-Salute San Raffaele, Milano

Corrispondente: Prof. Raffaella Zanardi, Dipartimento di Psichiatria, Ospedale San Raffaele Turro, via Stamina D'Ancona 20, 20127 Milano, Italy  
 Tel. +39 02 26433250  
 Fax +39 02 26433265  
 zanardi.raffaella@hsr.it

Il primo *workshop* internazionale sulle nuove tecniche per la psichiatria clinica si è tenuto a Milano l'11 e il 12 maggio 2006 presso il centro congressi dell'Ospedale e dell'Università San Raffaele di Milano. Le due giornate di *meeting* sono state organizzate in tre simposi, dedicati alle nuove tecnologie per lo studio e il trattamento della depressione e dei disturbi psichiatrici. Tra le metodiche di indagine, particolare rilevanza è stata data alle tecniche di *neuroimaging*, mentre in ambito terapeutico si è discusso di tecniche cronobiologiche e di stimolazione magnetica transcranica.

### **Brain imaging in psichiatria**

Le recenti acquisizioni tecnologiche sia nel campo della genetica molecolare sia in quello del *neuroimaging* funzionale hanno fornito i mezzi necessari all'indagine dei meccanismi biologici rilevanti per il comportamento. Nel primo intervento il professor Hariri (Università di Pittsburgh e *National Institute of Mental Health*), ha descritto una strategia sperimentale attraverso la quale studiare gli effetti del genotipo sul funzionamento cerebrale ed evidenziare l'efficacia nel delineare i meccanismi biologici che contribuiscono all'emergenza delle differenze individuali nel funzionamento cerebrale che, potenzialmente, influenzano il comportamento e aumentano il rischio di sviluppare un disturbo di natura neuropsichiatrica. Strumento irrinunciabile per la capacità di indagare la struttura e la funzione dei sistemi neurali, la risonanza magnetica funzionale rappresenta il mezzo più potente per esplorare la relazione tra geni, cervello e comportamento.

Un paradigmatico esempio del legame tra questi fattori nella patogenesi dei disturbi neuropsichiatrici è rappresentato dal rapporto tra disturbi dell'umore e neurotrasmissione serotoninergica. È stato ipotizzato che la depressione unipolare sia dovuta a uno squilibrio della trasmissione serotoninergica e a un'alterazione del *pattern* di attivazione neurale nelle regioni prefrontali e subcorticali.

Diversi studi hanno indagato i correlati neurali della demenza tipo Alzheimer (DAT), sia nei pazienti affetti da disturbo dell'umore sia nei controlli sani, utilizzando la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Gli studi PET condotti a partire dai tardi anni '90 hanno evidenziato diverse regioni corticali e sub-corticali all'interno delle quali il flusso sanguigno o il metabolismo del glucosio è associato negativamente a cambiamenti della sintomatologia depressiva successivi alla DAT nei pazienti in remissione. Alcune di queste aree erano state precedentemente implicate nella patofisiologia dei disturbi affettivi, come la corteccia mediale prefrontale (PFC). Uno studio PET più recente, che ha riguardato pazienti in remissione non più in trattamento farmacologico, ha evidenziato cambiamenti metabolici regionali dopo DAT in alcune delle medesime regioni, ma in direzione opposta rispetto agli studi precedenti (aumento del metabolismo in seguito a DAT). Un recente studio SPECT sugli effetti della DAT nei soggetti sani ha suggerito una correlazione po-

sitiva tra umore deflesso e flusso sanguigno a livello della corteccia cingolata sottostante il ginocchio del corpo calloso.

Numerosi studi hanno indagato nei soggetti sani l'effetto della DAT sulle risposte BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) nel contesto di paradigmi cognitivi fMRI. Gli studi pubblicati nel corso del 2005 hanno evidenziato che la DAT comporta una riduzione dell'attivazione nelle cortece orbitale laterale e prefrontale inferiore durante l'inibizione della risposta in un compito di tipo go/no-go, un aumento dell'attivazione nella corteccia prefrontale dorsomediale dopo l'occorrere di errori in un *task* di tipo *reversal learning* e nella amigdala durante l'esposizione a stimoli che evocano paura in soggetti fobici.

Il dottor Roiser ha presentato alcuni dati originali circa l'effetto della DAT sulla risposta neurale a stimoli emotivamente connotati. I partecipanti a questo studio sono stati sottoposti per due giorni a un regime dietetico consistente nella sola somministrazione di una miscela di 33 g di aminoacidi contenente (TRP+), oppure no (TRP-), triptofano. Cinque ore dopo l'ingestione della miscela ( $T_5$ ) i partecipanti sono stati sottoposti a un compito – *Affective Go/No-Go test* (AGNG) – durante una sessione fMRI.

I risultati del test AGNG hanno rilevato una differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda l'effetto della DAT sulla risposta BOLD agli stimoli emotivi, come evidenziato dalle interazioni trattamento x diagnosi in diverse regioni implicate nella fisiologia della depressione, tra cui: la corteccia fronto-polare destra; l'insula anteriore sinistra; la corteccia ventrolaterale prefrontale sinistra; la corteccia orbitale posteriore sinistra; la corteccia cingolata anteriore e posteriore; il giro paraippocampale destro.

La recente mappatura del genoma umano ha, secondo il dottor Alessandro Bertolino, professore associato presso l'Università di Bari, sollevato una serie di interrogativi che spaziano dal funzionamento dei singoli geni a livello della fisiologia dell'encefalo fino al contributo degli stessi nel conferimento della vulnerabilità alla patologia psichiatrica. In un contesto di ricerca così definito, gli studi più recenti hanno iniziato a spiegare la relazione tra geni, neuroni, circuiti neurali e comportamento, e ad evidenziare il peso della variabilità individuale in questa complessa interazione. Dal momento che la suscettibilità alla schizofrenia è in gran parte di tipo genetico, è evidente che un tipo di ricerca che segua questo approccio è destinata a essere particolarmente fruttuosa in termini sia eziologici sia fisiopatologici.

Il dottor Lukas Pezawas, dell'Università di Vienna, nel suo intervento ha sviluppato uno di questi temi, ovvero la modulazione genetica dello sviluppo e del funzionamento del sistema limbico

I geni che codificano il fattore neurotrofico di origine encefalica (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*

[BDNF]) e il trasportatore per il *re-uptake* della serotonina (SERT), entrambi coinvolti nello sviluppo di disturbi psichici, sono inoltre importanti per lo sviluppo cerebrale e nei compiti che coinvolgono la memoria e l'emozione. Polimorfismi dei geni BDNF (val66met) e SERT (5-HTTLPR) influenzano il ruolo di queste proteine e predicono variazioni nella *performance* mnestiche e nelle condotte elicitate dalla paura. I precedenti lavori del gruppo di ricerca cui appartiene il dottor Pezawas che l'allele S del gene promotore per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) influenza l'integrità, la funzione, la connettività e presumibilmente lo sviluppo di un circuito neurale che collega l'amigdala e il cingolo anteriore, circuito peraltro legato alla manifestazione di temperamento ansioso. Inoltre, il gruppo di studio facente capo al dottor Pezawas ha dimostrato che il polimorfismo val66met BDNF influenza lo sviluppo e il funzionamento di circuiti cerebrali (ippocampo, corteccia dorsolaterale prefrontale) profondamente coinvolti in compiti di tipo cognitivo (ad es. *working memory*). Una sempre maggiore evidenza suggerisce un rapporto tra BDNF e depressione, come ad esempio i dati riguardanti l'associazione tra il polimorfismo funzionale val66met BDNF e l'aumento del rischio di disturbo dell'umore e di tratti temperamentali favorevoli al disturbo dell'umore. Inoltre, l'espressione di BDNF aumenta sia dopo il trattamento elettroconvulsivo sia dopo il trattamento antidepressivo con molecole a profilo d'azione serotoninergico. Questi dati, che evidenziano un'interazione biologica tra BDNF e neurotrasmissione serotoninergica, suggeriscono l'esistenza di un meccanismo molecolare che possa promuovere un'interazione epistatica tra le varianti di questi geni e il rischio di depressione.

L'intervento del dottor Benedetti dell'Istituto Scientifico e Università Vita-Salute San Raffaele (Milano), ha avuto come oggetto lo studio BOLD fMRI della risposta antidepressiva.

Negli ultimi 5 anni sono giunte a perfezionamento macchine e tecniche di *brain imaging* che consentono una valutazione funzionale dell'attività cerebrale dei pazienti affetti da malattie dell'umore.

Tecniche di risonanza magnetica funzionale basate sull'analisi del segnale dipendente dai livelli di ossigenazione del sangue hanno permesso di valutare la risposta di specifiche aree cerebrali alla somministrazione di paradigmi di attivazione cognitiva basati su stimoli emotivamente connotati.

Tecniche spettroscopiche basate sull'idrogeno e sul fosforo hanno permesso di quantificare le concentrazioni relative di numerosi metaboliti cerebrali, rendendo possibile l'analisi biochimica *in vivo* relativa ai percorsi metabolici di alcune sostanze e, soprattutto, al ciclo basale di attività metabolica cerebrale nelle diverse condizioni morbose.

Tecniche di morfometria basata sull'analisi quantitativa di piccoli volumi hanno consentito una precisa definizione morfologica delle caratteristiche anatomo-funzionali del cervello ammalato, con una precisa identificazione di vulnerabilità nella sostanza grigia di aree selezionate correlata alla vulnerabilità alla patologia psichiatrica.

Tecniche basate sull'analisi del tensore di diffusione consentono già una precisa valutazione della densità della sostanza bianca, che si correla al funzionamento globale dell'encefalo *in toto*, e sperimentalmente consentono la definizione del tracciato dei fasci di fibre di connessione che, per ora limitato ai fasci di diametro maggiore, sarà verosimilmente tra breve esteso alla connettività cortico-corticale e all'analisi delle strutture di interesse psichiatrico.

Tutto ciò consente una valutazione anatomo-funzionale del cervello dei pazienti affetti da disturbi dell'umore che, per ora sperimentale, verrà augurabilmente a breve traslata alla clinica e messa a disposizione dei curanti.

A proposito dell'utilizzo di tecniche spettroscopiche, la dottoressa Giovanna Calabrese dell'Istituto Scientifico e Università Vita-Salute San Raffaele (Milano), ha illustrato i dati relativi a uno studio riguardante il correlato metabolico della risposta antidepressiva.

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC, e gli studi più recenti suggeriscono un ruolo del sistema glutammatergico nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore.

È stato valutato l'effetto del trattamento antidepressivo sul metabolismo cerebrale attraverso l'utilizzo di spettroscopia del protone (1H-MRS) a 3 Tesla.

Sono pertanto stati studiati 19 pazienti affetti da depressione bipolare prima e dopo una settimana di trattamento con cicli ripetuti (3) di privazione totale di sonno associati a terapia della luce. I cambiamenti nel rapporto glutammato/creatina hanno seguito un *trend* generale di diminuzione. È stata inoltre osservato che la riduzione del rapporto glutammato/creatina correlava significativamente con il miglioramento della sintomatologia depressiva, tanto nelle misurazioni soggettive che in quelle oggettive. Tale risultato è in accordo con l'ipotesi secondo cui la trasmissione glutammatergica rappresenta un correlato ancora poco conosciuto della risposta antidepressiva

## Cronobiologia dei disturbi dell'umore

Il secondo simposio (chairmen: dott.ssa C. Colombo e prof. C. Faravelli) è stato dedicato alle strategie cronobiologiche per il trattamento dei disturbi dell'umore.

Il primo intervento è stato affidato alla prof.ssa Anna Wirz-Justice, direttrice del Centro di Cronobiologia della Clinica Psichiatrica Universitaria di Basilea, che

ha offerto un'ampia panoramica sul ruolo che la cronobiologia e le opzioni terapeutiche a essa correlate rivestono nel campo dei disturbi dell'umore e del loro trattamento. Le alterazioni dei ritmi circadiani che si manifestano nei pazienti affetti da disturbo dell'umore sono da lungo tempo note come fenomeni caratterizzanti il disturbo: cicliche variazioni dell'umore, circadiane, infradiane e ultradiane, disturbi del sonno come risvegli anticipati sono solo le più evidenti manifestazioni di una alterata funzione dell'orologio biologico. Tuttavia non esiste, ad oggi, un consenso sul significato assunto da tali alterazioni in seno alla patogenesi del disturbo: non è noto se le differenze alleliche di geni coinvolti nella regolazione del sonno e, più in generale, dei ritmi circadiani rivestono un significato eziologico per il disturbo o se, viceversa, le modificazioni evidenziabili siano solo la conseguenza di modificazioni comportamentali. Il principale *Zeitgeber* (sincronizzatore) dell'orologio circadiano è la luce ed è proprio la terapia della luce (LT) a essere stata adottata con maggiore successo nel trattamento della depressione invernale e ad aver trovato, più recentemente, promettenti applicazioni nel trattamento della depressione maggiore a carattere non stagionale, sia in monoterapia sia associata alla somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Un secondo aspetto riguarda il ruolo della secrezione ipofisaria di melatonina. Tale ormone infatti può essere semplicisticamente interpretato come un "segnale di buio" che traduce l'informazione di durata della notte. Sebbene la somministrazione di melatonina esogena agisca come *Zeitgeber* allo scopo di resincronizzare il ritmo sonno-veglia, i suoi effetti sul tono dell'umore appaiono minimi. Ciononostante, la regolarizzazione delle fasi di buio sembra ridurre le fluttuazioni dell'umore nei ciclatori rapidi e la *dark therapy* può rapidamente controllare gli episodi maniacali. In conclusione, ciò che attualmente è possibile sostenere è che una stabile concordanza tra i ritmi biologici interni e i ritmi esterni è cruciale per il mantenimento dell'eutimia e infatti anche in soggetti sani sono evidenzabili fluttuazioni del tono dell'umore quando si stabilisce una desincronizzazione tra questi ritmi. Allo stesso tempo, la privazione di sonno e le tecniche di avanzamento delle fasi di sonno hanno la capacità di indurre miglioramenti negli stati depressivi. La cronoterapia è dunque quel settore in via di sviluppo in cui trovano posto trattamenti non farmacologici, innovativi e tuttavia ben testati come la terapia della luce, le tecniche di avanzamento di fase e la privazione di sonno parziale e totale, che trovano il razionale del loro sviluppo nelle evidenze prodotte dalle ricerche scientifiche condotte nel campo della cronobiologia. Simili opzioni terapeutiche hanno il vantaggio di essere gradite a tutti quei pazienti che preferiscano non assumere farmaci, pur presentando alcuni limiti: il fatto di non essere così

facilmente e rapidamente somministrabili come una pillola, di non essere “brevettabili” e di non aver ancora ricevuto sufficiente promozione come un semplice accorgimento quotidiano da aggiungere alle strategie per il trattamento della depressione maggiore.

Nel corso dell'intervento successivo, il dott. Benedetti dell'Istituto Scientifico e Università Vita-Salute San Raffaele (Milano) ha presentato il possibile ruolo dell'orologio biologico nella patogenesi dei disturbi dell'umore, concentrandosi soprattutto sui meccanismi molecolari che sottendono al suo funzionamento.

L'orologio biologico dell'organismo umano è localizzabile all'interno del nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo. Numerosi sono i geni che, a questo livello, interagiscono mediante circuiti a *feedback* positivo e negativo con lo scopo di creare un ritmo circadiano, attraverso il controllo degli eventi sia di trascrizione sia di traduzione genica.

Dal momento che la remissione dall'episodio depressivo è spesso accompagnata dalla scomparsa delle anomalie nei ritmi circadiani e che è stato proposto un ruolo di tali anomalie nella patogenesi del disturbo, pare fondato ipotizzare che i trattamenti antidepressivi agiscano, in ultimo, sull'espressione genica nel SCN. È infatti già stato dimostrato che sia i trattamenti farmacologici (SSRI, triciclici [TCA], inibitori delle monoaminossidasi [IMAO]) sia quelli non farmacologici (come ad es. la privazione totale di sonno) agiscono attraverso una via di trasduzione cAMP-dipendente, promuovendo così la trascrizione di geni mediati da CREB (*cAMP Response Element-Binding*). Queste sono le medesime vie che vengono attivate in risposta allo stimolo luminoso che giunge attraverso il tratto retino-ipotalamico. Inoltre, un numero crescente di evidenze suggerisce l'esistenza di una relazione tra l'azione degli stabilizzatori dell'umore e i meccanismi molecolari dell'orologio biologico: infatti sia i sali di litio, la cui capacità di allungare i ritmi circadiani è ormai conosciuta da tempo, sia l'acido valproico agiscono a livello dell'orologio biologico attraverso l'inibizione della *Glycogen Synthase Kinase-3beta* (GSK-3 $\beta$ ), con l'effetto finale di promuovere la trascrizione dei geni *clock*.

In conclusione, l'espressione genica all'interno dell'orologio biologico segue un andamento circadiano che può essere in vari modi influenzato da agenti esterni quali luce e farmaci, anche a seconda del momento in cui questi vengono somministrati. Ciò apre quindi la possibilità di trattare i disturbi dell'umore con un approccio cronoterapeutico.

La dott.ssa Barbara Barbini, del Centro per i Disturbi dell'Umore dell'IRCCS San Raffaele, ha condotto il terzo intervento, nel quale è stato descritto l'impiego clinico di tecniche non farmacologiche nella cura dei disturbi dell'umore, presentando in concomitanza i risultati degli studi condotti presso lo stesso dipartimento.

Pur essendo noto da tempi antichi l'effetto benefico della luce solare nell'assistenza clinica dei malati, le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica della luce nel trattamento di specifici disturbi psichiatrici sono di recente acquisizione. Una delle prime osservazioni (1999) ha messo in evidenza come le naturali differenze di esposizione alla luce solare che si verificano nel reparto di degenza del dipartimento psichiatrico del San Raffaele abbiano un ruolo nel modificare i tempi di ospedalizzazione dei pazienti ricoverati per disturbo bipolare.

Uno degli argomenti inizialmente più dibattuti circa l'applicazione pratica della terapia della luce è l'orario ideale per la sua somministrazione. Uno studio di Terman (2001) ha infatti dimostrato come differenti orari di somministrazione della luce conducano a effetti biologici differenti sui ritmi circadiani di pazienti affetti da depressione invernale. Nello studio si osserva che la luce somministrata nelle ore mattutine determina un avanzamento di fase nei ritmi di secrezione della melatonina, mentre la luce somministrata nelle ore serali è in grado di provocare un ritardo di fase nella secrezione dello stesso ormone. Nello stesso lavoro viene anche verificato che, nel trattamento dei pazienti affetti da depressione invernale, la terapia della luce eseguita al mattino si associa a una risposta terapeutica in una percentuale di pazienti nettamente superiore se confrontata con quella ottenuta tramite la somministrazione serale di luce. Tale dato replica i risultati già ottenuti nel 1998 da Eastman et al.

Se la corretta applicazione della terapia della luce è in grado di anticipare la fase dei ritmi circadiani dell'organismo umano elicitando inoltre la remissione dall'episodio depressivo, lo stesso può dirsi per la tecnica di privazione di sonno. L'efficacia della privazione di sonno nel trattamento in acuto degli episodi depressivi è ampiamente documentata in letteratura e, come per la terapia della luce, il meccanismo d'azione appare legato alla intrinseca capacità di modulare i ritmi circadiani, con particolare riferimento al ritmo sonno-veglia. Si osserva infatti che la TSD (*Total Sleep Deprivation*) determina, durante la successiva notte di recupero, un avanzamento di fase nei ritmi sonno-veglia: estendendo il periodo del ciclo sonno-veglia da 24 ore a 48 ore, si produce una concomitante e simmetrica estensione temporale della fase del sonno (allettamento precoce e risveglio tardivo).

Si osserva tuttavia che l'utilità clinica della TSD è inficiata da un alto tasso di aver dimostrato come l'effetto antidepressivo della TSD potesse essere mantenuto nel tempo con l'applicazione di tecniche di SPA (*Sleep Phase Advance*). Sulla base di queste evidenze, si è voluta studiare (2001) l'efficacia della terapia combinata con sali di litio e SPA nel sostenere nel tempo le risposte terapeutiche ottenute con l'applicazione in fase acuta della TSD in pazienti affetti da depressione bipolare. I risultati indicano che nel

gruppo di pazienti in terapia con litio si ottiene una riduzione dei punteggi della HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) significativamente maggiore rispetto ai controlli.

Lo stesso gruppo di ricerca ha inoltre testato l'interazione fra TSD, LT e farmacoterapia a base di litio. I risultati indicano che sia la LT sia la terapia con litio migliorano significativamente l'efficacia della TSD, pur non osservandosi un effetto additivo quando vengano combinati i tre trattamenti. In conclusione, la capacità del litio di sostenere l'efficacia terapeutica della TSD suggerisce l'utilità della privazione di sonno come trattamento di prima scelta nei pazienti bipolari depressi e in terapia cronica con sali di litio. Viceversa, nei pazienti che non assumono litio è la terapia della luce a rappresentare lo strumento con cui è possibile prevenire le ricadute dopo l'applicazione della TSD.

Dal momento che i maggiori successi nel campo della cronoterapia si ottengono nel trattamento degli episodi depressivi in pazienti bipolari, appare argomento stimolante la possibilità di estendere l'applicazione di simili tecniche alle fasi contropolari di malattia, anch'esse caratterizzate da alterazioni dei ritmi biologici. Nel 1996 l'equipe del San Raffaele ha condotto uno studio osservazionale su un campione di 34 pazienti ricoverati per mania, dimostrando che la durata del sonno durante la notte si correla inversamente con il grado di severità dei sintomi maniacali che il paziente presenta nella giornata successiva. Se la riduzione delle ore di sonno scatena e aggrava gli episodi maniacali in pazienti bipolari, appare sensato ipotizzare che ripristinare un adeguato ritmo del sonno possa sortire effetti terapeutici nei pazienti in mania. I risultati del nostro lavoro dimostrano che l'associazione della DT al trattamento farmacologico conduce a una più rapida diminuzione dei punteggi della YMRS (*Young Mania Rating Scale*) rispetto a quanto si ottiene dalla sola farmacoterapia. L'effetto non è però dimostrabile quando tale schema venga somministrato a pazienti che abbiano l'episodio maniacale in corso da più di due settimane. È pertanto possibile affermare che un simile intervento cronobiologico, da eseguirsi in ambiente ospedaliero, ha un utile effetto coadiuvante nel trattamento acuto (entro due settimane dall'esordio) degli episodi maniacali nei rapidi ciclatori.

Il quarto intervento del simposio è quello del prof. Michael Terman, che ha presentato i dati relativi all'uso clinico di un protocollo di cronoterapia sequenziale ideato presso il *Center for Environmental Therapeutics*. Le strategie cronoterapeutiche per il trattamento dell'episodio depressivo grave sono rappresentate dalla terapia della luce, dalla privazione di sonno e dalle tecniche di avanzamento di fase. L'integrazione di questi trattamenti ha condotto alla nascita di una strategia terapeutica unitaria della durata di una settimana.

Nel protocollo proposto da Terman et al., il paziente inizia il trattamento con una notte di privazione di sonno, seguita, nel mattino successivo, dalla somministrazione di luce brillante, che viene in seguito ripetuta quotidianamente per l'intero periodo di trattamento. Il secondo giorno, il paziente viene fatto dormire cinque ore prima dell'abituale addormentamento, in modo tale che l'ultima parte della notte venga trascorsa in stato di veglia. La privazione di sonno viene poi riproposta il terzo giorno, seguita da un anticipo dell'addormentamento di tre ore. Il ciclo viene ripetuto una terza volta e nella giornata successiva, così come per il resto del trattamento, il paziente viene sempre fatto coricare un'ora prima rispetto alle proprie abitudini. La luce brillante viene somministrata quotidianamente sulla base del cronotipo individuale dei pazienti (cioè i cronotipi serotini ricevono la luce a un orario più tardo rispetto ai mattutini), assicurando così l'induzione dell'avanzamento di fase dei ritmi circadiani. L'obiettivo finale di questa strategia è quello di ottenere una anticipazione di circa un'ora dell'addormentamento in ciascun paziente trattato.

Questo protocollo, che lo stesso Terman definisce piuttosto elaborato, non è tuttavia indispensabile: nei casi di rapida risposta, con remissione precoce dello stato depressivo per esempio dopo la prima notte di veglia, il trattamento può essere semplificato e giovare della sola somministrazione di luce, senza cioè gravare il paziente con ulteriori cicli di privazione di sonno e avanzamento di fase. Il protocollo viene perciò modificato seguendo un diagramma decisionale che si basa sullo stato clinico corrente di ciascun paziente e che consente, nei casi di ricaduta, un reinserimento del soggetto nel programma, allo scopo di ottenere nuovamente la risposta e di sostenerla nel tempo.

Durante il quinto intervento, il dott. Dietmar Winkler, del Dipartimento di Psichiatria Generale dell'Università di Vienna, ha presentato i risultati di uno studio condotto allo scopo di accertare se la terapia della luce sia efficace nel ridurre le alterazioni del ritmo sonno-veglia che si verificano nei pazienti affetti da Depressione Stagionale.

Il *Seasonal Affective Disorder* è un sottotipo di disturbo dell'umore, definito per la prima volta nel 1983, in cui gli episodi di malattia si verificano con una precisa stagionalità. La maggior parte dei pazienti va incontro a episodi depressivi durante il periodo autunnale o invernale, talvolta seguiti da episodi maniacali o ipomaniacali nel corso della successiva stagione primaverile o estiva. La prevalenza di questo disturbo è stimata tra il 2-5%, in base alla latitudine e ai criteri diagnostici che vengono utilizzati.

La possibile applicazione della luce nel trattamento del SAD (*Seasonal Affective Disorder*) è stata proposta da Rosenthal et al. già un anno dopo la descrizione del disturbo, sebbene sia le alterazioni dell'umore che

si collocano in prossimità dei cambi di stagione, sia l'efficacia della luce nel ridurre tali alterazioni fossero già conosciute nell'antichità, come è riportato dai testi ipocratici. Ad oggi, si contano circa un migliaio di pubblicazioni scientifiche in merito ed è ormai noto che la luce somministrata al mattino risulta essere un efficace trattamento per il SAD. La luce esplica la propria azione terapeutica sfruttando il collegamento nervoso fra retina e ipotalamo (pertanto l'effetto è esclusivamente mediato dall'occhio e non dalla pelle) e gli effetti sono dimostrabili dopo almeno 4-6 giorni di trattamento. Purtroppo, la rapidità d'azione è controbalanciata da un'alta probabilità di ricaduta dopo l'interruzione del trattamento.

Le linee guida per l'uso della luce prevedono la somministrazione quotidiana, nei mesi di scarsa luminosità ambientale (da ottobre a febbraio), di luce brillante a 10.000 lux per la durata di 30 minuti oppure a 2500 lux per la durata di 2 ore. Le lampade possono avere diversa fattura a seconda delle esigenze di ciascun soggetto e vengono poste a una distanza di 60-80 cm dal soggetto.

La terapia della luce si inserisce in un panorama più ampio di opzioni terapeutiche per il trattamento del SAD che comprende in primo luogo il ricorso alla psicofarmacologia antidepressiva, ma anche altre tecniche cronoterapeutiche quali deprivazione di sonno e avanzamento di fase. Appare inoltre utile un intervento sulle abitudini di vita, come ottimizzare l'illuminazione ambientale e ricorrere, quando possibile, a spostamenti in regioni più soleggiate o programmare attività all'aria aperta nelle ore del mattino. L'interesse crescente per questa opzione terapeutica è legato agli indubbi vantaggi che essa presenta rispetto ad altre possibilità: la terapia della luce ha un effetto rapido, è di solito molto ben tollerata e accettata di buon grado dai pazienti e ha un basso costo sanitario. È tuttavia innegabile che vi siano anche degli svantaggi: l'efficacia della luce in regime monoterapeutico è solo del 50% circa ed è una tecnica che richiede un costato impiego di tempo. Gli effetti collaterali lamentati dai pazienti sono comunque modesti e piuttosto rari (cefalea, xerofthalmia, irritabilità e insonnia sono i più frequenti) e l'unica reale controindicazione è rappresentata dalle patologie degenerative della retina.

Nello studio actigrafico proposto da Winkler et al. sono stati reclutati 17 pazienti affetti da SAD e altrettanti soggetti sani. All'intero campione sono stati somministrati, ogni mattina, 30 minuti di luce bianca brillante (10.000 lux) per la durata di quattro settimane. Inoltre i livelli di attività fisica di ogni paziente sono stati registrati grazie all'uso di un actigrafo da polso indossato sul braccio non dominante. Nel corso della prima settimana di osservazione, i pazienti affetti da SAD mostrano, rispetto ai controlli sani, un livello di attività fisica ridotto del 32,6%, se si considera l'intero arco della giornata, e del 43,1% se

si limita l'osservazione alle sole ore diurne (dall'alba al tramonto). Al termine del trattamento (quarta settimana), si osserva un incremento dei livelli di attività fisica nei pazienti affetti da SAD tale da annullare le differenze riscontrate in precedenza tra i due gruppi. Inoltre, nella prima settimana, l'acrofase del ritmo circadiano di attività-riposo nei soggetti SAD risulta ritardata di 54,7 minuti rispetto ai controlli sani. La terapia della luce determina un avanzamento di fase nei pazienti depressi, tale da annullare dopo quattro settimane le differenze osservate all'inizio del trattamento.

Lo studio dei parametri del sonno in questo campione di soggetti ha evidenziato che i pazienti affetti da SAD hanno un'efficienza di sonno ridotta del 5,4% rispetto ai controlli. Anche in questo caso la terapia con la luce induce un miglioramento della qualità del sonno dei soggetti affetti da SAD tale da annullare la differenza inizialmente osservata.

I dati actigrafici derivanti dallo studio confermano che l'applicazione di luce brillante al mattino nei pazienti affetti da SAD ripristina i ritmi circadiani alterati durante gli episodi depressivi.

Klaus Martiny, dell'Unità di Ricerca Psichiatrica del *Friederiksborg General Hospital* (Danimarca), ha presentato nel corso del sesto intervento i risultati di due studi condotti allo scopo di verificare l'efficacia della terapia della luce nel trattamento combinato con SSRI.

Nel primo studio sono stati reclutati 102 pazienti affetti da depressione maggiore a carattere non stagionale. Mediante randomizzazione sono stati individuati due gruppi: al primo sono stati somministrati quotidianamente trenta minuti di luce brillante (10.000 lux), mentre nel secondo gruppo è stata utilizzata luce rossa soffusa (50 lux) per mezz'ora. L'intero campione ha assunto sertralina al dosaggio di 50 mg/die per tutto il periodo dello studio. Dopo cinque settimane di trattamento combinato, entrambi i gruppi hanno sospeso la somministrazione di luce e sono stati inseriti in un programma di *follow-up* della durata di quattro settimane, durante le quali il dosaggio di sertralina poteva essere aumentato secondo necessità. Nella prima fase dello studio, nel gruppo trattato con luce brillante si sono registrate riduzioni significativamente più rapide dei punteggi delle scale di valutazione per la depressione, in confronto alle risposte ottenute nel gruppo di controllo. Tuttavia, durante il periodo di *follow-up* queste differenze sono gradualmente scomparse. In accordo con i risultati presentati da Martiny, dunque, è possibile confermare che la terapia della luce ha azione di potenziamento nel trattamento della depressione maggiore non stagionale in quanto produce un'accelerazione della risposta.

Il secondo studio ha come oggetto l'uso sequenziale, e non concomitante, di SSRI e terapia della luce nel-

l'ambito del trattamento della depressione maggiore stagionale (SAD). Un campione di 269 pazienti è stato trattato per una settimana con somministrazione quotidiana di luce brillante della durata di due ore. Al termine della settimana il 62,5% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento clinico con la sola esposizione alla luce.

I pazienti sono stati randomizzati e suddivisi in due gruppi: il primo ha iniziato terapia farmacologica con citalopram, mentre il secondo gruppo è stato trattato con placebo. Durante le due settimane di *follow-up* è stato registrato un più alto tasso di ricaduta fra i pazienti trattati con placebo. Tenendo quindi in considerazione l'alta percentuale di risposte ottenute nel gruppo di mantenimento con citalopram, il lavoro di Martiny suggerisce un nuovo protocollo che rappresenta un'opzione razionale per il trattamento di quei pazienti affetti da SAD non inclini a utilizzare la terapia della luce per l'intera stagione.

L'ultimo intervento del simposio è dedicato all'uso della terapia della luce in uno scenario potenzialmente slegato dai disturbi affettivi e dal loro trattamento. Giuseppe Bersani, responsabile del Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica presso l'Università La Sapienza di Roma, illustra i dati preliminari di uno studio che la sua équipe sta conducendo su soggetti sani, allo scopo di individuare gli effetti immediati e a lungo termine che la terapia della luce può ottenere sulle *performance* neurocognitive, con particolare riferimento all'attenzione, alla memoria e al linguaggio. Allo stato attuale sono stati reclutati dieci soggetti sani, ai quali è stata somministrata luce bianca tutte le mattine per la durata di cinque giorni. Tramite l'utilizzo di una batteria di *test* neurocognitivi (*Stroop Color Word Interference Test*, *Verbal Fluency Test*, *Story Recall Test* e *Word Pairs Recall Test*) sono state misurate le *performance* cognitive del gruppo trattato e attraverso la somministrazione della HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) si è al contempo valutata l'eventuale presenza di una sintomatologia ansiosa o depressiva, anche di grado lieve. I dati ottenuti sono stati in seguito confrontati con quelli ricavati dalla somministrazione degli stessi test a un gruppo di controllo demograficamente omogeneo, costituito da 10 soggetti che non hanno ricevuto la luce.

L'analisi statistica dei dati ha rilevato la presenza di un miglioramento delle abilità cognitive in entrambi i gruppi, sebbene le differenze maggiori si siano osservate a carico del gruppo trattato con la terapia della luce. I risultati della HADS indicano inoltre che nessuno dei pazienti ha presentato nel corso dello studio una sintomatologia ansiosa o depressiva. Queste evidenze iniziali suggeriscono che la somministrazione di luce bianca per brevi periodi di tempo possa migliorare le funzioni cognitive, indipendentemente dalla presenza di un disturbo dell'umore.

## Stimolazione magnetica transcranica

Il terzo simposio (chairmen: prof. P. Castrogiovanni e dott.sa R. Zanardi) ha affrontato il tema delle nuove tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva e delle loro correnti e potenziali applicazioni in psichiatria, nonché l'esposizione di alcuni importanti risultati terapeutici raggiunti con l'utilizzo di queste tecniche. Ha aperto la serie degli interventi Felipe Fregni, del "Laboratorio di Stimolazione Cerebrale Non Invasiva" dell'Università di Harvard, Boston. Una panoramica sugli ultimi anni di ricerca in tema di stimolazione magnetica transcranica nel trattamento della depressione ne ha evidenziato la superiorità rispetto al placebo, la correlazione positiva tra efficacia e durata del trattamento e la possibilità d'utilizzo come terapia di mantenimento. Fregni ha sostenuto che rispetto alle altre tecniche di stimolazione cerebrale, come la terapia elettroconvulsiva, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) può avere un'efficacia simile, fornendo un'alternativa meno invasiva per i pazienti con depressione severa e resistente al trattamento. Inoltre, lo spettro di applicazione può essere ampio, e uno studio recente ha mostrato che i pazienti più giovani e meno resistenti hanno una risposta particolarmente favorevole. Importanti considerazioni sono state fatte sulla sicurezza della tecnica, evidenziando come numerosi studi condotti non solo sulla depressione ma anche sulla schizofrenia, sul Parkinson, sull'epilessia e su pazienti con dolore cronico o ischemia cerebrale, hanno mostrato un profilo di sicurezza favorevole, con rari e lievi effetti collaterali come un transitoria cefalea. Nonostante ci siano preoccupazioni sul fatto che la TMS, soprattutto ad alta frequenza, possa indurre convulsioni, esse possono essere evitate seguendo le correnti linee guida sulla sicurezza. Inoltre diversi studi hanno mostrato che la TMS non induce cambiamenti duraturi a livello elettroencefalografico, mentre alcune evidenze vanno nella direzione di un miglioramento delle *performance* cognitive, indipendentemente dai miglioramenti dell'umore. Diversi parametri di stimolazione sono attualmente in fase di studio, in particolare il sito di stimolazione (corteccia prefrontale dorsolaterale destra o sinistra), la frequenza di stimolazione (lenta o rapida, ovvero 1 Hz o 5-20 Hz) e la durata del trattamento (2 rispetto a 3 o più settimane), per determinare la combinazione di parametri più efficace nel trattamento della depressione. Inoltre l'uso della prestimolazione con TMS, per esempio a 1 Hz seguita dalla stimolazione a 6 Hz, oppure la prestimolazione con corrente elettrica diretta a basso voltaggio, potrebbero aumentare gli effetti modulatori della TMS ripetitiva. Anche la stimolazione bilaterale (lenta destra + rapida sinistra) è stata applicata con successo. I metodi di monitoraggio dell'attività cerebrale durante il trattamento con TMS, come la contemporanea registrazione dell'attività

elettroencefalografica, potrebbero fornire informazioni utili riguardo allo stato dell'eccitabilità corticale e potrebbero consentire di meglio adattare i parametri di stimolazione al singolo paziente.

Il secondo relatore, Frank Padberg, della Clinica Psichiatrica dell'Università Ludwig-Maximilians di Monaco di Baviera, ha illustrato gli effetti che la rTMS, applicata a livello della corteccia prefrontale, esercita sui circuiti fronto-limbici, come il giro del cingolo anteriore e altre aree mesolimbiche fondamentali nella patogenesi dei disturbi dell'umore. Infatti, sebbene la profondità d'azione della TMS al di sotto dello scalpo non superi in genere i 2 centimetri, evocando potenziali d'azione nei neuroni stimolati può influenzare anche aree più distanti attraverso un meccanismo transinaptico. Inoltre, Padberg ha illustrato consistenti evidenze precliniche dell'azione della TMS su vari sistemi neuroendocrini e neurotrasmettitoriali, come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ipotalamo-ipofisi-tiroide. In particolare, alcuni risultati suggeriscono che la TMS può attenuare l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene indotta dallo stress: quest'effetto potrebbe essere legato alla riduzione dei livelli di vasopressina nel nucleo intraparaventricolare dell'ipotalamo, dato che la vasopressina sembra avere un ruolo importante nella disinibizione dell'attività dell'asse. Altri effetti rilevanti si registrano a livello dei recettori serotoninergici, in particolare 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>. Inoltre la TMS induce rilascio di glutammato presso il sito di stimolazione e rilascio di dopamina nelle regioni mesolimbiche in soggetti sani. Tale evidenza è stata, inoltre, replicata dal gruppo di Padberg in pazienti depressi. Fra le prospettive offerte dalla ricerca per aumentare l'efficacia terapeutica è stato descritto il possibile ruolo della *Theta Burst Stimulation*, che consiste in brevi raffiche di tre impulsi a frequenza elevata (in genere 50 Hz), che si susseguono a una frequenza di 5 Hz.

Il terzo relatore, David Rossini, del Centro per i Disturbi dell'Umore dell'Istituto Scientifico e dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, ha esposto i principali risultati terapeutici realizzati con la TMS sull'ampia casistica del Reparto per la Cura dei Disturbi dell'Umore dell'Ospedale San Raffaele Turro. In un primo *trial* randomizzato e placebo controllato in doppio cieco la TMS è stata somministrata a pazienti farmacoresistenti, a 15 Hz e con due intensità di stimolazione (80% o 100% della soglia motoria). Dopo due settimane di trattamento i tassi di risposta sono stati del 61,1% nel gruppo stimolato al 100%, del 27,8% nel gruppo stimolato all'80% e del 6,2% nel gruppo *sham*. La differenza tra il gruppo "100%" e il gruppo *sham* è risultata statisticamente significativa, mentre l'andamento del gruppo "80%" non è risultato significativamente diverso dal placebo. Il basso tasso di risposta al placebo è andato a ulteriore sostegno della reale resistenza dei pazienti selezionati per lo

studio, rendendo molto interessante il dato di risposta alla stimolazione con l'intensità più elevata, che è comunque risultata sicura e ben tollerata. Un altro tema centrale della presentazione del dottor Rossini è stato quello relativo alla latenza di risposta ai farmaci antidepressivi. In un *trial* randomizzato e placebo controllato in doppio cieco su circa 100 pazienti (il più ampio pubblicato a livello mondiale al momento della presentazione), il gruppo di ricerca del San Raffaele ha utilizzato la TMS per due settimane su pazienti non farmacoresistenti, contemporaneamente all'inizio della convenzionale terapia farmacologia antidepressiva con escitalopram, sertralina o venlafaxina. I pazienti sottoposti a TMS vera hanno mostrato una più rapida riduzione dei punteggi alla scala di Hamilton per la depressione ( $p = 0,002$ ), vantaggio che è rimasto significativo anche dopo due settimane dalla fine della stimolazione ( $p = 0,007$ ). Non sono emerse differenze significative, invece, tra i gruppi trattati con i tre diversi farmaci antidepressivi. In sintesi, la stimolazione magnetica transcranica, si è dimostrata efficace sia in pazienti che non hanno risposto a vari antidepressivi, compreso quello assunto durante la TMS, sia in pazienti che stanno assumendo il primo antidepressivo nell'episodio in corso. Quest'ultimo dato relativo all'abbreviamento della latenza di risposta ai farmaci, è stato recentemente confermato anche in uno studio indipendente con il tricyclico amitriptilina.

Il quarto relatore, Simone Rossi, Direttore del "Laboratorio di Stimolazione Cerebrale e Potenziali Evocati" dell'Università di Siena, Ospedale Policlinico Le Scotte, si è concentrato sul trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e della sindrome di Tourette. Rossi ha illustrato studi di neuroimmagine con PET e fMRI, nonché gli studi neurofisiologici con EEG e TMS e di *sensory gating*. Essi hanno evidenziato anomalie funzionali a livello dei circuiti gangli della base-corteccia precentrale, e in particolare uno stato "tonico" di ipereccitabilità corticale e mancanza di controllo inibitorio nelle aree motorie e affini. La stimolazione ripetitiva a bassa frequenza (1 Hz) è una procedura in grado di ripristinare in parte i livelli disfunzionali di eccitabilità corticale, con effetti che permangono dopo la fine della stimolazione. Esistono quindi i presupposti teorici per possibili applicazioni terapeutiche della TMS nel DOC e nella sindrome di Tourette, anche se studi precedenti che hanno stimolato la corteccia premotoria e prefrontale dorsolaterale hanno fornito risultati piuttosto controversi. Il prof. Rossi ha illustrato i risultati di uno studio in cui è stata stimolata per la prima volta l'area supplementare motoria con frequenza di 1 Hz, al fine di normalizzare l'iperattività della complessa circuiteria che connette le aree motorie e premotorie con i gangli della base. Dopo 10 giorni di stimolazione con 1200 impulsi al giorno al 100% della soglia motoria il gruppo di Rossi ha osservato riduzione statisticamente significative

nei punteggi delle seguenti scale di valutazione: Y-BOCS (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*), Y-GTSS (*Yale Global Tic Severity Scale*), CGI (*Clinical Global Impressions*), HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*), HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), SAD (*Scala di Autovalutazione per la Depressione*), BDI (*Beck Depression Inventory*), SCL-90 (*Symptom Checklist-90*) e SASS (*Social Adaptation Self-Evaluation Scale*). Il miglioramento sintomatologico era correlato a un significativo aumento

della soglia motoria a riposo ed è rimasto stabile a un *follow-up* a 3 mesi. Il trattamento con TMS lenta sull'area supplementare motoria è risultato, quindi, in un significativo miglioramento clinico e di una normalizzazione dell'ipereccitabilità dell'emisfero destro presente nei pazienti ossessivi, ripristinando così la simmetria emisferica nella soglia motoria. Sulla base del successo di questo studio in aperto, ne è stato intrapreso uno in doppio cieco, di cui sono stati descritti incoraggianti risultati preliminari.