JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY, 20 (3), 223-343, 2014

PACINI EDITORE MEDICINA

Periodico trimestrale POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA - Aut. Trib. di Pisa n. 9 del 03/06/95 - I.R.

ISSN 1592-1107

Official Journal of the Italian Society of Psychopathology
Organo Ufficiale della Società Italiana di Psicopatologia

JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA

Editor-in-chief: Alessandro Rossi

ORIGINAL ARTICLES

223 Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care

244 La gestione clinica delle sindromi catatoniche. Parte II: algoritmi terapeutici

252 Humiliation: an excluded emotion

258 I disturbi di pensiero sottosoglia: un continuum con il delirio paranoideo? Il possibile ruolo dei bias euristici attributivi nel mantenimento dell'autostima

269 Bounce back capacity in persons with mental disorders: a comparative study following a catastrophic event

ASSESSMENT AND INSTRUMENTS IN PSYCHOPATHOLOGY

273 Autism Rating Scale

286 Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011

CLINICAL PSYCHOPHARMACOTHERAPY

322 Anxiety and benzodiazepines. A Delphi method-based survey of knowledge on their pharmacology and clinical use

WWW.GIPSICOPATOL.IT

Volume 20 • September 2014 • Number 3

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

Cited in: EMBASE - Excerpta Medica Database • Index Copernicus • PsycINFO • SCOPUS • Google Scholar

PACINI EDITORE MEDICINA

Official Journal of the Italian Society of Psychopathology
Organo Ufficiale della Società Italiana di Psicopatologia

JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA

Editor-in-chief: Alessandro Rossi

Editorial Coordinator
Roberto Brugnoli

Advisory Board
E. Aguglia
C. Altamura
A. Amati
L. Bellodi
M. Biondi
F. Bogetto
B. Carpiniello
M. Casacchia
G.B. Cassano
P. Castrogiovanni
F. Catapano
D. De Ronchi
L. Dell'Osso
M. Di Giannantonio
C. Faravelli
F. Ferro
F. Gabrielli
S. Galderisi
P. Girardi
D. La Barbera
C. Maggini
M. Maj
G. Muscettola
M. Nardini
G.C. Nivoli
L. Pavan
G.F. Placidi
R. Quartesan
R. Rossi
E. Sacchetti
P. Santonastaso
S. Scarone
A. Siracusano
E. Smeraldi
O. Todarello
E. Torre

Editorial Board
B. Dell'Osso (Milano)
A. Fagiolini (Siena)
A. Fiorillo (Napoli)
B. Forresi (Modena)
G. Maina (Torino)
P. Monteleone (Napoli)
S. Pallanti (Firenze)
C. Pariante (Londra)
S. Paradiso (Iowa City)
S. Pini (Pisa)
P. Rucci (Pisa)
A. Serretti (Bologna)
G. Stanghellini (Chieti)
A. Vita (Brescia)

Italian Society of Psychopathology

Executive Council

President
A.C. Altamura

Past President
F. Bogetto

Secretary
A. Rossi

Treasurer
A. Siracusano

Councillors
E. Aguglia
A. Amati
M. Biondi
B. Carpiniello
M. Casacchia
P. Castrogiovanni
M. di Giannantonio
S. Galderisi
C. Maggini
G. Muscettola
G. Placidi
E. Sacchetti

Honorary Councillors
G.B. Cassano
L. Ravizza

Managing Editor
Patrizia Alma Pacini

Editorial Assistant
Patrick Moore

Editing
Lucia Castelli
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
Tel. 050 3130224
Fax 050 3130300
lcastelli@pacinieditore.it
gipsicopatol@pacinieditore.it

Scientific Secretariat
Valentina Barberi
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
Tel. 050 3130243
Fax 050 3130300
journal@jpsychopathol.net
gipsicopatol@pacinieditore.it

© Copyright by Pacini Editore S.p.A.

Publisher
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it

WWW.GIPSICOPATOL.IT

Volume 20 • September 2014 • Number 3

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

Cited in: EMBASE - Excerpta Medica Database • Index Copernicus • PsycINFO • SCOPUS • Google Scholar

PACINI EDITORE MEDICINA

Information for Authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The Journal of Psychopathology publishes contributions in the form of monographic articles, news, update articles in clinical psychopharmacology, forums in the field of psychiatry.
The material submitted should not have been previously published, and should not be under consideration (in whole or in part) elsewhere; it must conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must specify that consent has been obtained from patients taking part in the investigations and for the reproduction of any photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to. Only papers that have been prepared in strict conformity with the editorial norms outlined herein will be considered for publication. Eventual acceptance is conditional upon a critical assessment by experts in the field, the implementation of any changes requested, and the final decision of the Editor. Conflict of Interests. In the letter accompanying the article, Authors must declare whether they obtained funds, or other forms of personal or institutional financing – or if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees. Accepted articles will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

General instructions
– *Online submission*: authors are requested to submit their manuscripts to: **www.jpsychopathol.net/journal**
Manuscripts should be accompanied by the "Permission form" downloadable from the website, signed by all authors to transfer the copyright.
– *Software and text*: please saving files in.DOC or in.RTF format.
– *Illustrations*: a) send pictures in separate files from text and tables; b) software and format: preferably send images in.TIFF or.JPEG or.PDF format, resolution at least 300 dpi (100 x 150 mm).

The text must be written in English. The paper must include:
1. **Title** (both in English and Italian);
2. **Summary (in English)** (Summary should be about 3000 typewritten characters (including spaces). It should be divided into 4 sections: Objectives, Methods, Results, Conclusions);
3. **A set of key words** (in English);
4. **Legends for tables and figures** (each figure and/or each table on separate pages, both in English and Italian);
5. **Authors are invited to suggest 3 national or international** referees for their article.

The *first page* of the manuscript must also contain the names of the Authors and the Institute or organisation to which each Author is affiliated; the category under which the Authors wish the work to be published (although the final decision rests with the Editor); the name, mailing address, and telephone and fax numbers of the Author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

Tables (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numerals. In the text and legend to the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols:, †, ‡, ¶,, ††, ‡‡ …

Figures, please strictly follow the above-mentioned instructions.

The *references* must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers in upper script and listed at the end of the manuscript in the order of mention. The first 3 Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations set out by *Index Medicus*.
Examples of the correct format for bibliographic citations:
Journal articles:
Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.
Books:
Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.
Chapters from books or material from conference proceedings:
Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, p.74-85.

Acknowledgements and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided at the end of the paper, after the list of references.

Notes to the text, indicated by asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.

Mathematical terms and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.

Drugs should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name and giving the name of the pharmaceutical firm manufacturing the drug, town and country).

Authors are required to correct and return galley proofs of their paper within 4 days of receipt.

Specific instructions for the various categories of papers:

1. Editorials: only upon invitation by the Editor-in-chief or the Editorial Board are brief discussions on general and practical aspects of topics of current interest. The text must not exceed 10 typewritten pages (2000 typewritten characters).

2. Original articles (which may also include invited articles). The text should be subdivided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion and Conclusions. The manuscript should not exceed 40.000 typewritten characters, including the summary, tables, figures and references (max 35). Summary should be no more than 3000/3500 typewritten characters (please strictly follow the above-mentioned instructions). In the Objective(s) section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors aim to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study (i.e., general paediatrics, Hospital, Specialist Centre …), the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. The Results section should refer to the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusion(s) section should report the significance of the results as related to clinical implications.

3. Brief articles: this space is dedicated to brief communications of clinical and experimental data and to preliminary data of ongoing research of particular interest. The manuscript should not exceed 20.000 typewritten characters, including the summary, tables, figures and references (max 10).

4. Case reports: brief articles (maximum 4000/4500 typewritten characters) in which clinical original experiences from medical practice are described.

5. Assessment and instruments in psychopathology. This section hosts articles on psychological and psychopathological assessment instruments aiming at improving knowledge of psychological functioning of those subjects with mental and behavior disorders in different reference models. The use of such instruments is not limited to clinical population but also includes non-clinical and general population. This section also accepts studies on validation and translation into Italian of instruments, new assessment instruments and competing studies of new assessment instruments with other procedures of assessment than psychopathological constructs. The manuscript should not exceed 40.000 typewritten characters, including the summary, tables, figures and references (max 35).

6. Clinical psychopharmacotherapy: articles reporting the latest developments in the area of drug therapy should be subdivided into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion and Conclusions. The text must not exceed 30.000 typewritten characters including the references, tables, figures, and summary (3000/3500 typewritten characters, excluding figure legends and table captions).

Subscriptions
The Journal of Psychopathology is published quarterly. Annual subscription: € 70,00 for Italy; € 85,00 for all other countries; € 30,00 for single issues (when available). All correspondence concerning subscriptions (including payments) should be addressed to:
Journal of Psychopathology, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa (Italy) – Tel. + 39 050 313011 – Fax + 39 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

Printed by Pacini Editore - October 2014
Journal printed with total chlorine free paper and water varnishing
The Publisher remains at the complete disposal of those with rights whom it was impossible to contact, and for any omissions.
Subscribers' data are treated in accordance with the provisions of the Legislative Decree, 30 June 2003, n. 196 - by means of computers operated by personnel, specifically responsible. These data are used by the Publisher to mail this publication. In accordance with Article 7 of the Legislative Decree no. 196/2003, subscribers can, at any time, view, change or delete their personal data or withdraw their use by writing to Pacini Editore SpA, via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy.
Photocopies, for personal use, are permitted within the limits of 15% of each publication by following payment to SIAE of the charge due, article 68, paragraphs 4 and 5 of the Law April 22, 1941, No 633. Reproductions for professional or commercial use or for any other other purpose other than personal use can be made following A WRITTEN REQUEST AND specific authorization in writing from AIDRO, Corso di Porta Romana, 108, 20122 Milan, Italy (segreteria@aidro.org - www.aidro.org).

Informazioni per gli autori comprese le norme per la preparazione dei dattiloscritti

Il Giornale di Psicopatologia pubblica contributi redatti in forma di articoli di argomento monografico, news, articoli di aggiornamento in Psicofarmacologia clinica, forum, relativi a problemi di natura psichiatrica. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. *Etica della ricerca.* In caso di sperimentazioni sull'uomo, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state eseguite previa approvazione del Comitato Etico locale ed in accordo ai principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali.
La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.
Conflitto di interessi. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali per gli Autori
– *Registrazione degli articoli online*: gli autori sono invitati a registrarsi sul sito **www.jpsychopathol.net/journal** per la sottomissione dei lavori.
I manoscritti devono essere accompagnati dal modulo "Permission form" scaricabile dal sito, firmato da tutti gli autori per trasferire i diritti d'autore.
– *Software*: testo in formato.DOC o.RTF.
– *Illustrazioni:* a) inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; b) software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o JPG o PDF, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm.

Il testo deve essere in lingua inglese e deve contenere:
1. **titolo del lavoro** (in inglese e in italiano);
2. **summary** (in inglese) (il summary deve essere costituito da circa 3000 battute (spazi inclusi). È richiesta la suddivisione nelle seguenti 4 sezioni: Objectives, Methods, Results, Conclusions);
3. **key words** (in inglese);
4. **didascalie delle tabelle e delle figure** (in inglese e in italiano);
5. **indicare l'indirizzo di 3 potenziali referee nazionali o internazionali** per gli articoli.

Nella *prima pagina* del file devono comparire anche i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli:, †, ‡, §, ¶,, ††, ‡‡...

Figure: per l'invio delle figure attenersi strettamente alle indicazioni sopra elencate.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi 3 Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.
Esempi di corretta citazione bibliografica per:
articoli e riviste:
Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders.* Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.
libri:
Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.
capitoli di libri o atti di Congressi:
Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, pp. 74-85.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Science 1954;120:1078.

I *farmaci* vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto e inserendo il nome della relativa casa farmaceutica, la città e il paese di appartenenza).

Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 4 gg. dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, su invito del Direttore o dei componenti il Comitato. Per il testo sono previste massimo 10 cartelle da 2000 battute.

2. Articoli originali: possono anche essere commissionati dal Direttore. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: Introduction, Materials and methods, Results, and Discussion and Conclusions. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, compresi summary, tabelle, figure e voci bibliografiche (massimo 35 voci). Legenda di tabelle e figure sono a parte. Il summary deve essere costituito da almeno 3000/3500 battute (spazi inclusi; attenersi strettamente alle indicazioni sopra elencate). Nella sezione Objectives va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Methods va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio (struttura ospedaliera, centro specialistico …), il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco …), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Results vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusions va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

3. Articoli brevi: questo spazio è riservato a brevi comunicazioni relative a dati clinico-sperimentali e a dati preliminari di ricerche in corso di particolare interesse. Il testo non dovrà superare i 20.000 caratteri spazi inclusi comprese tabelle e/o figure e una decina di voci bibliografiche.

4. Casi clinici: comprendono lavori brevi (massimo due cartelle) nei quali vengono descritte esperienze cliniche originali tratte dalla propria pratica medica.

5. Valutazione e strumenti in psicopatologia: la rubrica ospita articoli relativi all'impiego di strumenti di valutazione psicologica e psicopatologica che abbiano un impatto sul miglioramento delle conoscenze del funzionamento psicologico delle persone affette da disturbi mentali ed alterazione del comportamento all'interno di differenti modelli di riferimento. L'impiego degli strumenti non si limita alle popolazioni cliniche ma comprende anche le popolazioni non cliniche e la popolazione generale. La rubrica accetta studi relativi a traduzioni e validazioni di strumenti in lingua italiana, nuovi strumenti di valutazione e studi concorrenti di nuovi strumenti di valutazione con altre modalità di valutazione di costrutti psicopatologici. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, compresi summary, tabelle, figure e voci bibliografiche (massimo 35 voci).

6. Psicofarmacoterapia clinica: comprendono lavori che trattano delle ultime novità in tema di terapia. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare i 30.000 caratteri spazi inclusi comprese iconografia, bibliografia e summary (max 3000-3500 caratteri spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte.

Abbonamenti
Il Giornale di Psicopatologia è trimestrale. I prezzi dell'abbonamento annuale sono i seguenti: Italia: personale e istituzionale € 70,00; estero € 85,00. Singolo fascicolo € 30,00.
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:
Giornale di Psicopatologia, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it – www.pacinimedicina.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore SpA, Pisa - Ottobre 2014
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Original articles

Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care
La schizofrenia oggi: epidemiologia, diagnosi, decorso e modelli di cura
C. Altamura, A. Fagiolini, S. Galderisi, P. Rocca, A. Rossi 223

La gestione clinica delle sindromi catatoniche. Parte II: algoritmi terapeutici
Clinical management of catatonic syndromes. Part II: therapeutic algorithms
N. Bartolommei, A. Callari, L. Lattanzi, M. Mauri 244

Humiliation: an excluded emotion
L'umiliazione: un'emozione "esclusa"
A. Collazzoni, C. Capanna, C. Marucci, M. Bustini, I. Riccardi, P. Stratta, A. Rossi 252

I disturbi di pensiero sottosoglia: un continuum con il delirio paranoideo? Il possibile ruolo dei bias euristici attributivi nel mantenimento dell'autostima
Subthreshold thoughts disorder: a continuum with paranoid delusions? The role of attributional heuristic biases in maintaining self-esteem
P.L. Bandinelli, A. Zangrilli, G. Ducci, M.P. Penna 258

Bounce back capacity in persons with mental disorders: a comparative study following a catastrophic event
Capacità di "Bounce back" in persone con disturbi mentali: un confronto dopo un evento catastrofico
P. Stratta, S. de Cataldo, R.L. Bonanni, A. Marino, A. Collazzoni, G. Di Emidio, M. Ragusa, M. Bustini, C. Capanna, A. Rossi 269

Assessment and instruments in psychopathology

Autism Rating Scale
Scala di Valutazione dell'Autismo
G. Stanghellini, M. Ballerini, P.H. Lysaker 273

Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011
AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011
C. Hiemke, P. Baumann, N. Bergemann, O. Dietmaier, K. Egberts, M. Fric, M. Gerlach, C. Greiner, G. Gründer, E. Haen, U. Havemann-Reinecke, E. Jaquenoud Sirot, H. Kirchherr, G. Laux, U.C. Lutz, T. Messer, M.J. Müller, B. Pfuhlmann, B. Rambeck, P. Riederer, B. Schoppek, J. Stingl, M. Uhr, S. Ulrich, R. Waschgler, G. Zernig, A. Conca 286

Clinical psychopharmacotherapy

Anxiety and benzodiazepines. A Delphi method-based survey of knowledge on their pharmacology and clinical use
Ansia e benzodiazepine. Il metodo Delphi basato sulle conoscenze della loro farmacologia e del loro uso clinico
C. Vampini, L. Gallelli 322

Poster vincitori, 18° Congresso della Società Italiana di Psicopatologia, 13-14 febbraio 2014 341

Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care

La schizofrenia oggi: epidemiologia, diagnosi, decorso e modelli di cura

C. Altamura[1], A. Fagiolini[2], S. Galderisi[3], P. Rocca[4], A. Rossi[5]

[1] Department of Psychiatry, University of Milan; [2] University of Siena, Department Molecular Medicine and University of Siena Medical Center (AOUS) Department (DAI) of Mental Health; [3] Department of Psychiatry, Second University of Naples SUN; [4] Department of Neuroscience, University of Turin; [5] Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, Italy

Summary

Schizophrenia is a serious public health problem: according to WHO it is responsible for 1.1% of total disability adjusted life years (DALYs) and absorbs 1.5-3.0% of all healthcare expenditure in developed countries. In Europe, it is estimated that there are about 5 million persons with schizophrenia, with a prevalence of 0.6-0.8%. In 98% of cases onset occurs before the age of 40 years with a slight male predominance. Several environmental factors have been implicated in the genesis of schizophrenia. Epidemiological data in Italy are less accurate than those in other Western countries. The article presents national and regional epidemiological data on the characteristics of healthcare in patients with schizophrenia. The mortality rate of schizophrenic patients is approximately double that of the general population. The main causes of death are suicide, cardiovascular disease and cancer. The DSM-5 has made important changes to the diagnostic criteria of schizophrenia compared with the previous edition, eliminating the priority assigned to first-rank symptoms as well as diagnostic subtypes, and introducing the use of psychopathological dimensions in an attempt to favour a dimensional approach to diagnosis. In order to increase the reliability of differential diagnosis of schizoaffective disorder, in the DSM-5 the diagnostic criteria for this disorder are more strictly defined. A prodromal phase of schizophrenia can be demonstrated in about 75% of patients with a first psychotic episode. This initial phase lasts an average of five years, has a pathological significance and often leads to psychosocial deficits. Only 18% of patients show an acute onset of disease with symptoms that appear within a month, while 68% have an insidious onset with early symptoms appearing for over a year before the first hospitalisation. It has been shown that the duration of untreated psychosis is negatively associated with the symptomatic and functional long-term outcomes of schizophrenia. It is therefore believed that the interventions implemented during the early stages of the disease, reducing the duration of untreated psychosis and/or addressing the functional deterioration that occurs before the first psychotic episode may help to preserve the overall functional capacity of the individual.

More than 30 years after the approval of the 180/78 Law and creation of a community mental health system, the Italian network of community services for mental health care likely represents a model to be followed in other countries. In the past 10 years, numerous national and regional studies have evaluated the efficiency of the community mental health system in diagnosis and care of patients with schizophrenia. Overall, the Italian mental health system is quite efficient, but much remains to be done. In particular, a national and regional computerised information system is urgently needed, which does not exist in several regions. In addition, the willingness to implement innovative programmes integrated with routine activities of community services can improve the quality and promptness of care by reducing the duration of untreated psychosis and therefore the deterioration of social functioning of affected individuals.

Key words

Schizophrenia • Psychotic disorders • Community Mental Health Services

Epidemiology

Prevalence: primary international data

Schizophrenia is a ubiquitous disease, present in all cultures and historical periods, even if its manifestations have likely changed over time [1]. Schizophrenia is a major burden for healthcare: a large international project promoted by the World Health Organization (WHO) reported that schizophrenia is responsible for 1.1% of the total disability adjusted life years (DALYs) and 2.8% of the years lived with disability (YLDs) [2]. More recent data from the *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010* [3] indicated that mental disorders and substance abuse accounted for 183.9 million DALYs, or 7.4% of all DALYs worldwide in 2010. Moreover, they represent the primary cause of YLDs globally. Among mental disorders, schizophrenia is responsible for 7.4% of DALYs and YLDs, and 7.1% of years of life lost to premature mortality (YLLs). In reality, schizophrenia is responsible for 1.5-3.0% of healthcare expenses in developed countries [4]; in Italy, it has been estimated that the annual cost of care of a patient with schizophrenia is around € 25,000, of which 30% are direct costs, and 70% are indirect costs [5].

Correspondence
C. Altamura • E-mail: carlo.altamura@unimi.it; A. Fagiolini • E-mail: andreafagiolini@gmail.com; S. Galderisi • E-mail: silvana.galderisi@gmail.com; P. Rocca • E-mail: paola.rocca@unito.it; A. Rossi • E-mail: alessandro.rossi@cc.univaq.it.

The available data regarding the social impact of schizophrenia in Europe are similar to those in the rest of Western countries. In a recent epidemiologic study on the entity and burden of mental disorders in Europe carried out in 2010 [6], it was estimated that each year 38.2% of the European population suffers from a mental disorder. There were about 5 million subjects affected by a psychotic disturbance (including schizophrenia) or about 1.2% of the population, which was increased relative to data from 2005 (3.7 million, 0.8%). The social costs of social costs of psychiatric and neurologic disabilities are very high, and estimated to be 30.1% of the total disease burden in women and 23.4% in men (26.6% overall); it has been estimated that the social costs of schizophrenia amount to about 640,000 DALYs.

International epidemiologic studies have indicated that the disease has an incidence that varies from 0.11 to 0.69 per 1000, while the prevalence is estimated to be from 0.6 to 0.8% [1]. In 98% of cases, the disease appears before the age of 40 years [7], and in fact, development under the age of 45 years was considered as diagnostic criterion in the DSM-III for a diagnosis of schizophrenia.

While some studies have indicated that there is no gender preference for schizophrenia, others have reported that it is more prevalent in men (1.4:1), especially in cases of juvenile onset [8] (Table I). Patients with schizophrenia are more often nubile compared with the general population as demonstrated in a recent study from Australia [9]. Moreover, in metropolitan areas and among immigrants, the incidence of the disease appears to be greater than in rural areas and among natives [10]. Schizophrenia is also more frequent in lower socio-economic classes and in those with lower levels of education. This may be related to a phenomenon known as downdrift in which schizophrenia leads to lower levels of social achievement and levels of employment [11].

Regarding environmental factors at the pathogenesis of schizophrenia [12], in addition to differences in prevalence and incidence depending on the urban or rural area, neighbourhood, immigration status and season of birth, several other risk factors have been implicated in foetal and perinatal life. These include infections (e.g. measles, influenza, toxoplasma, type 3 herpes simplex virus), nutritional deficiencies (e.g. malnutrition, folic acid, iron, or vitamin D deficit), paternal age, foetal/neonatal hypoxia and obstetric complications. Other potential determining factors of neurological development, including cannabis, socio-economic status, trauma and infections during infancy and adolescence, have been implicated.

The role of the social environment in the development of schizophrenia and other psychotic disturbances has been intensely studied in recent years [13 14]. One particularly interesting aspect is the association between urban life (and social exclusion) and incidence of schizophrenia. Several studies have shown that urban life is associated with a higher incidence of schizophrenia and non-affective psychoses. Moreover, substantial variation in the incidence of these disturbances has been observed depending on the neighbourhood of residence. The results of studies that have investigated the relationship between urban life and schizophrenia have suggested that it is improbable that this could completely explain the observed geographic variations in the incidence of schizophrenia. The available evidence suggests that the impact of negative social context (such as population density, fragmentation and social deprivation) on the risk of psychosis can be explained or modified by the individual level of environmental exposure (use of cannabis, adversity, social exclusion, or discrimination).

Some recent models of psychosis have implicated that stressful events may have a role in the development of schizophrenia. These include not only those occurring during infant life, but also those at an adult age. However, the available studies examining exposure to stressful events in an adult age may generally be considered to have poor methodology, and at the present it is not possible to reach any definitive conclusions [15].

Concerning demographic data in Europe, in a study carried out in 4 countries (Germany, Greece, Italy and Spain) on 4000 patients with schizophrenia [16], the demographic characteristics of patients is relatively homogeneous, with the exception of Germany in which patients tended to be judged by their psychiatrist as more severe (59.0% *vs*. 35.9% in Greece and 44.5% in Italy), have a higher level of hospitalisation (49.3% *vs*. 15.0% in Greece and 44.9% in Italy) even during the long-term (27.4% *vs*. 17% in Italy), to live alone more frequently instead of in a family context (46.7% *vs*. < 20% in other countries) and to prepare meals alone (90% *vs*. 64% in Italy).

TABLE I.
Influence of sex, migrant status, urban status, secular trend, economic status and latitude on the distribution of estimates from the systematic reviews of schizophrenia incidence, prevalence and mortality (from McGrath et al., 2008, modified) [1]. *Influenza del sesso, dello stato di migrante, dello stato di urbanizzazione, dello stato economico e della latitudine sulla distribuzione delle stime su incidenza, prevalenza e mortalità della schizofrenia negli studi epidemiologici (da McGrath et al., 2008, mod.)* [1].

	Sex	Migrant status	Urban status	Secular trend	Economic status	Latitude
Incidence: core	Males > females	Migrant > native born	Urban > mixed urban and rural	Falling over time	No significant difference	High latitude > lower latitude (males only)
Prevalence: combined estimates	Males = females	Migrant > native born	No significant difference	Stable	Developed > least developed	High latitude > lower latitude
Standardised mortality ratio: all-cause	Males = females	Not available	Not available	Rising over time	No significant difference	Not available

Prevalence: Italian data

No data is available on the prevalence and incidence of schizophrenia in Italy. The reasons for this are two-fold. The first is that the expected prevalence (based on studies in other countries and several small regional studies in Italy) is about 4–5 per 1000, although studies are needed on a much larger population (at least 50,000 individuals) in order to have a more accurate estimate with an acceptable confidence interval. The second reason is that schizophrenia, unlike other mental health disorders such as most anxiety disorders and unipolar depression (assessed in the ESEMED study [*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*], the only epidemiological study of mental disorders carried out in the general population in Italy), cannot be considered reliable as it was performed using non-professional interviewers (with low associated costs); to involve professionals would have been cost prohibitive [17].

Based on international data, in Italy, with an adult population (age ≥ 18 years) of about 49 million individuals, it can be estimated that there are around 245,000 people with or who have been affected with a schizophrenic disorder at some point in their lifetime [18].

Data from the SEME project (Sorveglianza Epidemiologica integrata in salute Mentale), which has the objective of monitoring based on a network of centres throughout Italy, has indicated that psychotic disorders (DSM-IV diagnosis of schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder and delirium disorders) have an incidence of 7.4 cases per 100,000 inhabitants [19]. Of these, 17.5% have an age between 14-25 years, 25.2% between 26-35 years, 28.0% from 36-45 years, 17.5% from 46-55 years, 5.6% between 56-65 years and 6.3% have an age ≥ 66 years.

In the PROGRES study (PROGetto RESidenze), sponsored by the Italian National Institutes of Health in 2000 with the objective of studying all non-hospital residential structures present in Italy, a battery of standardised instruments were used to study a casual sample of 20% of the these (267 of 1370 structures) and patients housed within (for a total of 3005) in depth. In particular, data from 2004 on 1577 patients in 166 structures [20] indicated that 565 patients were affected by schizophrenia and related psychoses, or 37.9% of the guests in public structures and 25.9% of private structures; this corresponds to 33.4% of the voluntary admissions and to 53.1% of obligatory treatments [21]. In this group, 75.1% of patients with schizophrenia were treated during the preceding month in a public mental health centre, 6.5% in a university hospital structure, and 1.8% in a SERT (service for substance abuse). Among the contributing factors for admission of patients with schizophrenia, 66.5% had employment and/or social issues, 56.3% needed reassessment of pharmacological therapy, 43.3% had conflicts with family and 34.7% with other persons, 19.3% had violent behaviour towards others and 9.1% towards objects, and 6.4 had attempted suicide.

Concerning data on hospitalisation of individuals with schizophrenia in Italy [22] (Table II), the national mean was 77.58 per 100,000 inhabitants, with notable differences between regions (range 25.6-144.4) (Istat, 2008). The lack of significant epidemiological data that can justify a greater need for hospital care for the regions with a higher standardised incidence is probably related to the different allocations between hospital and local healthcare services.

In Italy, regional epidemiologic data are derived from regional databases; of these, the systems in Lombardia, Friuli-Venezia Giulia (diagnosis missing in 40% of new cases), Liguria (not completely computerised and online), Emilia Romagna (diagnosis missing in 40% of new cases) and Lazio are available. A study by Lora et al. [23] carried out in Lombardia using the data present in the regional database identified 44,462 residents in the region with an age >18 years who had a diagnosis of schizophrenic spectrum or affective disorders that were treated in 2007 in a mental health department: the demographic characteristics of these patients are shown in Table III. It is interesting to note that only about half of this population (in particular, only 49.3% of those with schizophrenia) received minimal adequate treatment.

Additional data on the Lombardia region [24] indicate that the prevalence of subjects with schizophrenia in 2009 who had at least one contact with mental health services was 14.6 cases per 1000 inhabitants > 17 years of age. The incidence of schizophrenic disorders in 2009 was 2.2 cases per 10,000 inhabitants over >17 years of age with a prevalence of 37.9 cases per 10.000 inhabitants over the age of >17 years (Tables IV, V).

Continuity of care was guaranteed in 57% (21.2 subjects per 10,000 inhabitants) of patients with schizophrenic

TABLE II.
Hospital discharges with a diagnosis of schizophrenia and related disorders in 2008 (Data from Istat) (from Brenna and Di Novi, modified) [22]. *Dimissioni ospedaliere per diagnosi di schizofrenia e disturbi correlati - anno 2008 (Fonte: elaborazioni dati Istat) (da Brenna e Di Novi, mod.)* [22].

Region	Discharges	Raw rate per 100,000 inhabitants	Standardised rate per 100,000 inhabitants	% of total discharges with psychic disorders	Mean hospitalisation time
	Schizophrenia and related disorders*				
Piemonte	3,947	89.36	88.83	18.65	22.49
Valle d'Aosta	135	106.70	108.40	16.90	15.25
Lombardia	7,652	78.95	78.13	17.03	16.35
Trentino-Alto Adige	673	66.44	66.10	10.51	17.65
Veneto	3,071	64.36	62.69	14.03	19.65
Friuli-Venezia Giulia	320	26.09	25.56	8.96	15.56
Liguria	1,998	123.91	127.72	16.35	13.91
Emilia-Romagna	2,796	64.92	65.33	14.06	17.77
Toscana	1,786	48.37	50.17	11.94	13.58
Umbria	420	47.23	49.02	13.28	15.78
Marche	1,352	86.59	87.15	19.88	19.82
Lazio	4,231	75.64	75.15	12.31	11.57
Abruzzo	1,125	84.63	85.59	13.72	14.14
Molise	278	86.65	88.59	16.11	14.93
Campania	4,221	72.62	73.01	19.52	30.70
Puglia	2,711	66.48	66.52	16.70	14.24
Basilicata	324	54.84	55.82	11.28	13.10
Calabria	2,086	103.87	105.80	20.92	36.02
Sicilia	7,106	141.17	144.40	24.15	12.23
Sardegna	1,093	65.52	66.07	14.15	13.44
North	20,592	71.55	71.22	15.73	18.07
Centre	7,789	66.36	67.11	13.14	13.75
South	18,944	90.90	91.32	19.37	19.71
Italy	47,701	77.74	77.58	16.39	18.04

* ICD-9 classification, aggregated clinical codes (ACC) 070: schizophrenia and related disorders.

disorders in 2009: for 27% with a *Clinical package* (patients cared for only at psycho-social centres and only by professional clinical care providers, i.e. psychiatrists and psychologists), 43% with a *Community package* (patients receiving care at psycho-social centres, but in addition to contact with clinicians, had contact with other professional healthcare providers such as nurses, social workers and rehabilitations therapists), 8% with a *Day care package* (patients received treatment in daily centres without being admitted to Psychiatric Services or residential structures), 12% with a *Hospital package* (in at least on occasion, patients are admitted to a SPDC without being hosted in a residential structure) and 10% with a *Residential package* (patients had at least one experience in a residential structure).

Concerning data from the psychiatric database in the Lazio region, in 2011, of a total of 33,057 discharges with a primary psychiatric diagnosis (ICD9-CM codes between 290 and 319), of which 55.4% referred to ordinary hospitalisations and 44.6% in day hospital, 25.4% of those in ordinary hospitalisation and 2.9% of those in day hospital had a primary diagnosis of schizophrenia or paranoid state [25]. Considering ordinary hospitalisations with a primary diagnosis of schizophrenia or paranoid

TABLE III.
Baseline characteristics of patients with severe mental illness and predictors of receipt of minimally adequate treatment at 12 months (from Lora et al., 2011, modified) [23]. *Caratteristiche basali dei pazienti con malattia mentale grave e fattori predittivi di un trattamento minimamente adeguato a 12 mesi (da Lora et al., 2011, mod.)* [23].

	Baseline (n = 44,462)		Minimally adequate treatment at 12 month (n = 21,658)			
Characteristic	N	%	N	%[a]	Relative risk	95 % CI
Clinical and sociodemographic						
Age						
18-29[b]	3,710	8.3	1,956	52.7	1,00	
30-44	13,859	31.2	7,378	53.2	1.02	0.99-1.06
45-59	14,598	32.8	7,281	49.9	1.01	0.98-1.04
≥ 60	12,295	27.7	5,043	41.0	0.86*	0.83-0.90
Gender						
Female[b]	25,016	56.3	11,728	46.9	1.00	
Male	19,446	43.7	9,930	51.1	1.03*	1.01-1.05
Education (year)						
≥ 14[b]	2,059	4.6	997	48.4	1.00	
9-13	10,853	24.4	5,685	52.4	1.06*	1.02-1.11
6-8	18,879	42.5	9,618	51.0	1.04	1.00-1.09
1-5	12,671	28.5	5,358	42.3	0.97	0.92-1.02
Employment						
Unemployed[b]	28,963	65.1	14,041	48.5	1.00	
Employed	15,499	34.9	7,617	49.2	0.94*	0.93-0.96
Marital status						
Married[b]	18,190	40.9	8,535	46.9	1.00	
Never married	19,447	43.8	10,116	51.9	1.03*	1.01-1.06
Divorced or separated	3,984	9.0	1,906	47.8	1.02	0.99-1.05
Widowed	2,811	6.3	1,101	39.2	0.95*	0.90-0.99
Urbanicity						
Low[b]	3,461	7.8	1,669	48.2	1.00	
Medium	12,296	27.7	5,867	47.7	0.99	0.95-1.03
High	28,705	64.6	14,122	49.2	1.01	0.97-1.06
Charlson Comorbidity Index[c]						
0[b]	40,448	91.1	19,887	49.1	1.00	
1	1,577	3.6	738	46.8	1.01	0.97-1.06
≥ 2	2,397	5.4	1,033	43.1	0.95*	0.91-0.99
Type of disorder						
Mayor depressive disorder[b]	16,281	36.6	7,408	45.5	1.00	
Bipolar disorder	5,711	12.8	3,179	55.7	1.14*	1.11-1.18
Schizophrenia	22,470	50.5	11,071	49.3	1.08*	1.06-1.10
Type of care						
Continuous[b]	26,349	59.3	15,663	59.4	1.00	
Former	12,563	28.3	3,682	29.3	0.50*	0.48-0.51

(continues)

TABLE III. *(continued).*

Characteristic	Baseline (n = 44,462) N	Baseline (n = 44,462) %	Minimally adequate treatment at 12 month (n = 21,658) N	Minimally adequate treatment at 12 month (n = 21,658) %[a]	Relative risk	95 % IC
Clinical and sociodemographic						
Type of care						
New (treatment at index date)	5,550	12.5	2,313	41.7	0.74*	0.72-0.76
Environmental (Department of Mental Health)						
Psychiatric beds (per 10,000 population)						
0.93-2.48[b]	11,449	25.8	5,307	46.4	1.00	
2.49-3.22	11,019	24.8	5,218	47.4	0.96	0.85-1.08
3.23-4.47	11,100	25.0	5,763	51.9	1.09	0.96-1.24
4.48-17.58	10,894	24.5	5,370	49.3	1.01	0.90-1.14
Hours worked in community mental health facilities (per 10,000 population)						
812-2,180	11,590	26.1	5,611	48.4	1.00	
2,181-2,660	10,525	23.7	5,027	47.8	1.05	0.92-1.19
2,661-3,122	11,765	26.5	5,792	49.2	1.04	0.92-1.18
3,123-6,791	10,582	23.8	5,228	49.4	1.06	0.94-1.20

[a] Preferences are based on the N for each characteristics at baseline (i.e., the row percentage); [b] Reference; [c] Higher scores indicate more comorbidity; * $p < 0.05$.

state, about 45% of recoveries were in public hospitals, 20% were in university psychiatric departments and less than 35% in certified neuropsychiatric structures. Day hospital discharges with a primary diagnosis of schizophrenic disorders represented 17.3% of day hospital admissions with a primary psychiatric diagnosis (about 38% of admissions to day hospital and 8% of admission to university day hospitals). Among emergency admissions with a primary psychiatric diagnosis in individuals >14 years of age, about 2% had a primary diagnosis of schizophrenia or paranoid state.

Data from the epidemiological database in the Veneto region [26] indicate that the prevalence of psychiatric patients receiving care in hospitals or in satellite centres is 17.2 cases per 1000 inhabitants over the age of >17 years (of which 58% are female). Moreover, 82.6% of patients received care only in satellite care centres and 7.7% only hospital care, while 9.7% received both. Among patients receiving care in satellite centres, 23% had a diagnosis of schizophrenia, with a prevalence of 2.1 cases per 1000 inhabitants. Among those receiving hospital care, 22% were affected by schizophrenia, with the majority (87%) receiving care in public hospitals. Considering the ambulatory and non-ambulatory care received in patients with schizophrenia or functional psychoses, 29.8% consisted of interview, 22.6% of psychiatric somatotherapy (coded with DRG 942, otherwise known as "physical therapy in psychiatry": this includes the subcodes for narcoanalysis, chemical shock therapy, electroshock therapy, lithium therapy, neuroleptic therapy, etc.), 14.2% were follow-up visits, 8.4% were therapeutic interventions and 8.2% were related to the patient's employment. In addition, 57% of the days spent in semi-residential structures and 64% of those in residential structures were related to clients with schizophrenia and other functional psychoses. Considering discharges in subjects >17 years of age with a psychiatric pathology, 22% (37.6% of those discharged from public hospitals) had a diagnosis of schizophrenia and other functional psychoses, and were hospitalised for a mean of 19.1 days (median 14.0 days). In 2009, 58.4% of mandatory hospitalisations were attributed to a diagnosis of schizophrenia and other functional psychoses.

In Toscana, in 2011, regional psychiatric services were caring for 2507 patients with schizophrenia and related disorders, or 8.7% of all patients under their care [27]; it should however be considered that a diagnosis was not available or missing in 40.5% of patients, and thus the above incidence is undoubtedly underestimated.

Mortality associated with schizophrenia

In a systemic review of 37 studies that provided data on standardised rates of mortality [28], the standardised

TABLES IV-V.
Incidence and prevalence of mental disorders in Lombardia from 1999 to 2009 (from Lora et al., 2012, modified) [24]. *Incidenza e prevalenza trattata delle malattie mentali in Lombardia dal 1999 al 2009 (da Lora et al., 2012, mod.)* [24].

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Males											
Total	21	25	28	28	27	26	20	26	27	29	32
Age 18-24 years	39	43	45	45	44	40	27	37	40	41	45
Age 25-34 years	24	29	34	33	33	31	23	29	30	33	32
Age 35-44 years	19	24	28	29	28	27	22	28	29	29	32
Age 45-54 years	16	20	24	24	23	24	19	25	26	29	33
Age 55-64 years	14	17	19	19	19	19	16	21	22	22	27
Age > 64 years	20	22	24	23	23	22	17	23	21	24	27
Females											
Total	26	32	36	36	34	34	28	37	37	38	40
Age 18-24 years	34	42	51	52	46	43	39	49	51	50	58
Age 25-34 years	30	37	41	42	41	40	44	46	45	46	45
Age 35-44 years	28	34	39	41	39	40	32	42	41	44	46
Age 45-54 years	24	30	32	34	31	33	29	37	37	39	42
Age 55-64 years	21	25	28	29	26	27	23	31	32	31	33
Age > 64 years	24	30	32	30	28	27	22	28	28	30	32
Diagnostic groups											
Schizophrenic disorders	2.5	2.5	2.5	2.4	2.4	2.7	2.2	2.4	2.3	2.3	2.2
Affective disorders	5.5	6.7	7.4	7.3	6.7	7.3	6.2	7.3	7.1	7.5	8.0
Neurotic disorders	7.1	9.8	11.2	11.4	10.7	10.9	9.4	12.1	12.4	13.0	14.4
Personality disorders	2.1	2.4	2.6	2.5	2.3	2.2	1.7	2.2	2.2	2.2	2.3

Rates per 10,000 population 18 and over.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Males											
Total	100	109	120	125	129	131	132	132	133	139	147
Age 18-24 years	102	106	112	110	110	109	101	98	98	100	105
Age 25-34 years	112	121	134	140	142	141	139	137	141	140	139
Age 35-44 years	113	122	138	146	150	152	155	154	153	162	169
Age 45-54 years	103	113	129	135	140	146	151	156	154	166	182
Age 55-64 years	86	97	105	110	114	120	123	128	130	139	153
Age > 64 years	76	85	95	97	101	102	103	101	101	105	112
Females											
Total	119	132	145	154	156	160	163	166	166	171	178
Age 18-24 years	84	94	108	116	109	110	112	112	112	109	119
Age 25-34 years	108	118	131	138	140	141	142	145	148	142	140
Age 35-44 years	135	147	163	170	173	178	180	182	181	185	190
Age 45-54 years	137	142	168	179	183	192	198	205	201	213	228
Age 55-64 years	136	147	160	172	174	180	185	193	194	205	212
Age > 64 years	107	121	131	137	140	142	144	144	144	151	158
Diagnostic groups											
Schizophrenic disorders	29.6	31.1	32.6	33.4	34.4	35.1	35.9	36.1	35.8	36.8	37.9
Affective disorders	25.2	28.9	32.3	34.3	34.7	36.5	37.1	38.0	37.7	40.0	42.2
Neurotic disorders	22.3	26.9	31.3	33.2	33.4	35.4	35.8	37.0	36.7	39.4	42.4
Personality disorders	10.5	11.7	13.0	13.3	13.4	13.6	13.7	14.0	13.9	14.3	15.0

Rates per 10,000 population 18 and over.

all-cause mortality rate was 2.58 (10-90% quantile, 1.18-5.76), with no difference between gender. In particular, death by suicide was 12 times higher than in the general population, but even mortality due to natural causes was higher in patients with schizophrenia (Table VI).

A successive meta-analysis on retrospective epidemiological studies published in the preceding 4 years [29] revealed that the principal cause of death in patients with schizophrenia was suicide, cardiovascular disease and cancer. The cause of death was dependent on age, duration of follow-up and type of study. Treatment with antipsychotics appeared to reduce mortality compared with no treatment and treatment with atypical antipsychotics. These latter have been suspected to increase mortality as they may be associated with weight gain and worsening of metabolic parameters, although they did not appear to correlate with mortality and cardiovascular morbidity. Another meta-analysis [30] confirmed the excess mortality in schizophrenic patients compared with the general population. At first diagnosis the prevalence of diabetes is only moderately increased, even if alterations in lipid metabolism, overweight and arterial hypertension are frequent; drug and alcohol abuse are common, as well as cigarette smoking and low levels of physical activity. During the first year of treatment with antipsychotics a significant increase in diabetes, obesity, lipid alterations and hypertension, with no change in the level of physical activity, smoking or drug/alcohol abuse, is observed. The authors concluded that the excess mortality for cardiovascular causes and cancer in patients with schizophrenia is at least in part related to the availability and quality of healthcare.

In another study [31] that investigated mortality trends for schizophrenia in death certificates in the United States that mention multiple causes of death from 1999 to 2010, mortality per 100,00 inhabitants decreased by 0.16%, from 1.58 in 1999 (3407 deaths) to 1.32 in 2010 (3422 deaths). The reduction was greater in women than men, and in whites than blacks. It also decreased in the Midwest and South, but not in Western states. In reality, mortality was increased in the age range 15-64 years (+28%), especially in males, and was decreased in those with an age ≥ 65 years (-35%). In subjects 15-64 years old, the increase was due to endocrine-metabolic causes (mostly diabetes mellitus), and to a lesser degree to cardiovascular causes, external causes (accidents, suicide, etc.) and cancer. It has recently been hypothesised that one of the reasons why subjects with schizophrenia tend to die earlier is that an advanced aging process related to the disease takes place [32].

Another aspect that warrants mention is the notable risk of death by suicide in patients with schizophrenia. In addition to the data mentioned above, it should be highlighted that the entity of risk depends firstly on the age of the population studied [33 34]: a Swedish study reported that the standardised mortality rate was 102.7 in young males, and 175.6 in young females [35]. Another study [36] documented that the standardised mortality rates showed considerable variation depending on the age of subjects, which ranged from 10.1 (6.6-18.2) in elderly patients, 52.2 (40.2-84.1) in middle-aged subjects and 94.5 (82.1-185.5) in the age range from 14-40 years.

A recent meta-analysis [37] showed that young age, male gender and higher level of education were risk factors for suicide; among factors related to the disease, in addition to previous suicide attempts, depressive symptoms, hallucinations, delirium and the presence of insight were also predictive factors. Even family history of suicide and substance abuse were associated with an increased risk of suicide.

An international study in 11 countries as part of the International Suicide Prevention Trial (InterSePT) evaluated the relation between transcultural differences and an effective suicide attempt in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder [38]. In all geographic groups, history of alcohol and substance abuse and regular smoking status were associated with increased risk of suicide attempts. Male gender was more frequent in patients who attempted suicide alone in the European and North American cohorts. The only variables that differed significantly between geographic groups was age at first suicide attempt (lower in North America) and the number of suicide attempts (higher in North America).

Regarding data from Italy, in a retrospective study of 103 patients with a diagnosis of chronic schizophrenia or schizoaffective disorder who were followed as outpatients at the IRCCS Fatebenefratelli Centro San Giovanni di Dio in Brescia, those with a history of suicide attempt had a greater prevalence of abuse or dependence on nicotine (OR 3.4, $p < 0.05$), current or past depressive episodes (OR 6.5, $p < 0.002$), duration of untreated psychosis ≥ 1 year (OR 12.5, $p < 0.02$) and treatment with typical antipsychotics (OR 6.5, $p < 0.05$) [39].

Many studies have demonstrated that treatment with typical antipsychotics does not decrease the risk of suicide in patients with schizophrenia; among the second-generation antipsychotics, several investigations have suggested that clozapine can have beneficial effects in reducing the risk of suicide. In particular, InterSePT, a multicentre, international, randomised study that compared the efficacy of clozapine and olanzapine on suicidal behaviour in patients considered at high risk for suicide based on previous attempts or the presence of suicidal ideation demonstrated that clozapine was associated with a reduced suicidal behaviour (HR 0.76, 95% CI 0.58-0.97, $p = 0.03$) and suicide attempts (34 *vs*. 55, $p < 0.03$) compared with olanzapine [40]. Based on this, the FDA granted approval for clozapine for reduction of recurrent suicidal behaviour in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.

TABLE VI.
Standardised percentages of mortality for schizophrenia (from Saha et al., 2007, modified) [28]. *Percentuali standardizzate di mortalità per schizofrenia (da Saha et al., 2007, mod.)* [28].

Causes of death	No. of SMRs	Quantile					Mean (SD)	Geometric mean
		10%	25%	Median	75%	90%		
All-cause and middle-level categories								
All-cause (ICD-9 codes 001-799/E800-E999)	38	1.18	1-87	2.58	3.64	5.76	2.98 (1.175)	2.68
All-natural cause (ICD-9 codes 001-799)	6	0.69	1.04	2.41	2.90	4.10	2.31 (1.18)	2.03
All- unnatural cause (ICD-9 codes E800-E999)	3	5.56	5.56	7.50	12.73	12.73	8.60 (3.71)	8.10
Natural causes, cause specific								
Cardiovascular diseases (ICD-9 codes 390-429)	7	1.11	1.40	1.79	2.49	3.60	2.01 (0.83)	1.88
Cerebrovascular diseases (ICD-9 codes 430-438)	3	0.61	0.61	0.69	1.30	1.30	0.87 (0.88)	0.82
Digestive diseases (ICD-9 codes 520-579)	5	1.79	2.24	2.38	2.50	17.50	5.28 (6.84)	3.34
Endocrine diseases (ICD-9 codes 250-259)	3	2.20	2.20	2.63	11.66	11.66	5.50 (5.34)	4.07
Infectious diseases (ICD-9 codes 001-139)	3	1.60	1.60	4.29	7.80	7.80	4.56 (3.11)	3.77
Genitourinary diseases (ICD-9 codes 580-629)	3	1.54	1.54	3.70	4.29	4.29	3.18 (1.45)	2.90
Neoplastic diseases (ICD-9 codes 140-239)	7	0.71	1.00	1.37	2.01	2.40	1.44 (0.60)	1.33
Nervous diseases (ICD-9 codes 345-349)	4	1.60	1.95	4.22	6.57	7.00	4.26 (2.70)	3.55
Respiratory diseases (ICD-9 codes 460-519)	6	2.20	2.39	3.90	3.80	9.30	4.00 (2.66)	3.51
Other diseases (ICD-9 codes 1-389/630/799)	3	1.45	1.45	2.00	3.40	3.40	2.28 (1.01)	2.14
Unnatural causes, cause specific								
Accident (ICD-9 codes E800-E949)	6	1.20	1.63	1.73	5.10	8.40	3.30 (2.88)	2.51
Suicide (ICD-9 codes E950-E959)	10	0.66	5.90	12.86	21.43	174.25	43.47 (95.11)	16.13

ICD-9: International Classification of Diseases, Ninth Revision; SMRs: standardized mortality ratios.

Concomitant substance abuse

Studies in patients with schizophrenia have revealed that the prevalence of comorbid substance abuse varies from 15% to 65% [41 42]. In addition to nicotine, alcohol, cocaine and cannabis are frequently abused in patients with schizophrenia to the point that the comorbidity schizophrenia/cannabis has been characterised as epidemic [43]. Studies in emergency departments have shown that cannabis is the substance most frequently associated with acute episodes of schizophrenia and acute psychotic episodes, which also contributes to poor treatment outcomes in psychotic patients [44]. Moreover, several studies have highlighted that cannabinoids can produce a series of positive, negative and transitive cognitive symptoms in some healthy subjects [45]. The mechanism by which cannabinoids give rise to transitory psychotic symptoms in healthy and psychotic individuals remain unclear, but may involve neurotransmitters such as dopamine, GABA and glutamate.

The concept of schizophrenia

The current concept of schizophrenia originates from the description by Kraepelin of "dementia praecox" at the end of the 19th century (Lehrbuch der Psychiatrie, 1893) and from its re-elaboration at the beginning of the 20th century [46-48]. Considering psychotic disorders, Kraepelin distinguished two patterns of the course of disease and used these to define and classify two nosological entities: *dementia praecox*, which included catatonia, hebephrenia and paranoid states, and manic-depressive insanity, which comprised "folie circulaire" and melancholy. *Dementia praecox* was distinguished from manic-depressive insanity on the basis of its onset during adolescence or in early adulthood, chronic course and poor prognosis of the former, in contrast to the episodic nature and better prognosis of the latter.

During the same period, Bleuler (*Dementia Praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*, 1911) proposed the term "schizophrenia" in place of *dementia praecox* to highlight that the distinctive characteristic of the disease is deficit in integration of different psychic functions (personality, thought, memory and perception). He believed that delirium and hallucinations were accessory symptoms that were variable and non-specific, and held that the fundamental symptoms were autism, ambivalence, affective flattening and the loosening of associative links of thought. Some of the symptoms described by Bleuler as fundamental, such as affective flattening, could also be denominated as "negative", since they represented a marked and attenuated pathology of normal psychic functioning. According to Bleuler, schizophrenia could have different grades of severity, and that it had latent and simple forms: in the latent form, which Bleuler thought was more common, all the different symptoms were present in some combination, while in the simple form the fundamental symptoms were present and the accessory symptoms were absent. He used the terms "schizophrenic group" to stress that it was a heterogeneous condition from a psychopathological standpoint and that its course, different from what Kraepelin proposed, was not seen as invariably chronic, but was characterised by a progressive deterioration of mental function.

Later, Schneider (*Clinical Psychopathology*, 1959) held that the fundamental defect of schizophrenia consisted in alteration of empathic communication. He identified some symptoms that are characteristic of schizophrenia and called them "the first range" to underline that the priority that he felt they should be part of the diagnostic procedure. These symptoms were incorporated in the definition of schizophrenia in the ICD-9 and DSM-III.

Diagnosis of schizophrenia using the main diagnostic systems

The diagnostic criteria of the DSM (from the first to fourth editions) and the ICD (from the 6th to 10th edition) for schizophrenia represented an attempt to integrate the various approaches described above, without having reached full harmonisation. The definitions of schizophrenia in the DSM-I to DSM-IV and in the ICD-6 to ICD-10 incorporated the chronicity of Kraepelin, the negative symptoms of Bleuler and the positive symptoms (of the first range) of Schneider as part of their definition. The emphasis placed on these three aspects, however, has changed over time. During the 1960s and 1970s there was no significant discrepancy between the DSM (I and II) and ICD (7 and 8) on this aspect. While the DSM-I and the DSM-II highlighted the Bleulerian prospective (emphasis on negative symptoms and broad definition of schizophrenia, including the latent, pseudoneurotic, pseudopsychopathic and residual forms), the ICD-7 and ICD-8 both highlighted the Kraepelinian chronicity. The excessively broad definition of schizophrenia in the DSM system is responsible for the low reliability of a diagnosis of schizophrenia and the marked discrepancies present in the USA and countries that use the ICD. In reaction to these anomalies, the working criteria of the DSM-III limited the definition of schizophrenia, with particular attention to the Kraepelinian chronicity and to the positive symptoms of Schneider (of the first range). In reality, the aim of greater reliability and conviction that the positive symptoms can be diagnosed with greater dependability have led to the fact that the positive symptoms have been considered as a fundamental characteristic of schizophrenia in the DSM-III and the ICD-9.

Both the DSM-IV and ICD-10 include the fundamental symptoms of Bleuler in diagnostic criteria and assign positive symptoms in the first range of Schneider with distinct priority, to the extent that only one of these symptoms is needed for diagnosis, while among the other symptoms only two are needed. The DSM-IV modified with Kraepelin criteria place emphasis on the chronicity of the disorder in that a duration of disease of at least 6 months is needed for diagnosis (at least 1 month during which the required symptoms are present for diagnosis and at least 6 months overall, considering prodromic and residual symptoms). It is currently believed that these criteria may preselect patients with unfavourable prognosis [49]. The ICD-10 limits the duration of symptoms to one month, in agreement with the idea of Bleuler in which schizophrenia does not necessarily present a chronic course; to avoid the consequent need to create an additional diagnostic category corresponding to schizophreniform, in the DSM-IV diagnosis was based only on duration of symptoms. The influence of the Kraepelinian vision on the DSM-IV is also inferable to the presence of "functional criteria", or the need to identify social and employment dysfunction for diagnosis; such criteria are not present in the ICD-10. The Bleulerian vision of schizophrenia as a heterogeneous condition foresees the presence of subtypes at diagnosis on the basis of dominant symptoms: paranoid if delirium and hallucinations are dominant, disorganised (hebephrenic) if speech/disorganised behaviour prevail and/or negative symptoms, catatonic if movement disorders are most prominent, undifferentiated if there is no clear predominance of a cluster symptomatology and residual if only negative symptoms or productive symptoms are present in an accentuated form. The classification of subtypes in the ICD-10 is basically superimposable with that of the DSM-IV, except the presence of schizophrenia simplex, post-schizophrenic depression and not otherwise specified schizophrenia (Table VII).

Modifications to the diagnostic criteria of schizophrenia in the DSM-5 and in the available draft of the ICD-11 [51 52] have been modest overall and have not overcome the main differences, or those relative to temporal and functional criteria (Table VIII). In fact, the minimum duration of disease is still 6 months in the DSM-5 and 1 month in the ICD-11. Compromises in social and work functioning are needed for diagnosis in the DSM-5, but not in the ICD-11. However, in both systems, important modifications were made in the definition of the characteristic symptoms needed for diagnosis: the priority given to first range symptoms has been eliminated, for which at least two symptoms are needed to satisfy criterion A of schizophrenia, and at least one psychotic symptom is needed (delirium, hallucinations or disorganised thought). Moreover, the diagnostic subtypes have been eliminated since their reliability has been revealed to be rather limited and have limited diagnostic dependability and utility considering a research context and implementation of treatment programmes. In the attempt to favour a dimensional approach to diagnosis, in both the DSM-5 and the draft of the ICD-11, the use of psychopathological dimensions has been introduced that may lead to substantial improvement in describing individual clinical cases, and allow for better documentation of the heterogeneity of the disorder and at the same time to favour targeted and personalised treatment. In past years, the presence of diverse psychopathological domains has been well documented that present clinical courses, patterns of response to treatment and prognoses, and that present either alone or in combination in individual patients (Table IX).

The severity of each psychopathologic dimension varies among patients and even in same patient at different stages of the disease; measuring severity during the course of the disease and in the context of treatment can provide information that is useful for the clinician in evaluating the impact of treatment on the different dimensions. For example, it has been demonstrated that the prevalence of positive symptoms is associated with good response to treatment with antipsychotics [55 56], while severe cognitive alterations can predict poor response to treatment and poor prognosis [56]. A dimensional approach should encourage the physician to explicitly assess and monitor modifications in severity of each dimension and to use this information to guide treatment. A broad application of the dimensional approach should also contribute to research efforts on the aetiopathogenesis of the disease and in improving the presently used diagnostic categories. In the DSM-5, a total of 8 dimensions are described (hallucinations, delirium, disorganised thought, disorganised behaviour/alteration in motor behaviour, negative symp-

TABLE VII.
ICD-10 criteria for diagnosis of schizophrenia (from Meyer and MacCabe, 2012, modified) [50]. *Criteri ICD-10 per la diagnosi di schizofrenia (da Meyer e MacCabe, 2012, mod.)* [50].

ICD-10 for schizophrenia (F20)[a,b]
At least one of the following:
• Thought echo, thought insertion or withdrawal, or thought broadcast
• Delusions of control, influence or passivity, clearly referred to body or limb movements or specific thoughts, actions or sensations; delusional perception
• Hallucinatory voices giving a running commentary on patient's behaviour, or discussing him between themselves, or other types of hallucinatory voices coming from some part of the body
• Persistent delusions of other kinds that are culturally inappropriate and implausible (e.g. being persecuted by a network of government agents; being as emissary from another world)
Or at least two of the following:
• Persistent hallucinations in any modality, when occurring every day for at least a month, when accompanied by fleeting or half-formed delusions without clear affective component, or when accompanied by persistent overvalued ideas
• Neologisms, breaks or interpolations in the train of thought, resulting in incoherence or irrelevant speech
• Catatonic behaviour, such as excitement, posturing, or waxy flexibility, negativism, mutism and stupor
• Negative symptoms such as marked apathy, paucity of speech, and blunting or incongruity of emotional responses
Duration of the above symptoms for at least 1 month

[a] ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, diagnostic criteria for research; [b] DSM-IV criteria specify a minimum duration of illness of 6 months, and includes a criterion for social and occupational dysfunction.

TABLE VIII.
Diagnostic criteria for schizophrenia in DSM-5 compared with DSM-IV (from Tandon et al., 2013, modified) [53]. *Criteri diagnostici della schizofrenia nel DSM-5 rispetto al DSM-IV (da Tandon et al., 2013, mod.)* [53].

DSM-IV criteria for schizophrenia	Proposed criteria for schizophrenia in DSM-5
Criterion A. Characteristic symptoms	**Criterion A. Characteristic symptoms: (minor change)**
Two (or more) of the following, each present for a significant portion of time during a 1-month period (or less if successfully treated) (1) Delusions (2) Hallucinations (3) Disorganized speech (4) Grossly disorganized or catatonic behaviour (5) Negative symptoms, i.e., affective flattening, alogia, or avolition	Two (or more) of the following, each present for a significant portion of time during a 1-month period (or less if successfully treated) At least one of these should include 1-3 1. Delusions 2. Hallucinations 3. Disorganized speech 4. Grossly disorganized or catatonic behaviour 5. Negative symptoms (i.e., diminished emotional expression or avolition)
Note: only one Criterion A symptom is required if delusions are bizarre or hallucinations consist of a voice keeping up a running commentary on the person's behaviour or thoughts, or two or more voices conversing with each other	Note: Deleted
Criterion B. Social/occupational dysfunction: for a significant portion of the time since the onset of the disturbance, one or more major areas of functioning, such as work, interpersonal relations, or self-care, are markedly below the level achieved prior to the onset (or when the onset is in childhood or adolescence, failure to achieve expected level of interpersonal, academic, or occupational achievement)	Criterion B. Social/occupational dysfunction (No change)
Criterion C. Duration: Continuous signs of the disturbance persist for at least 6 months. This 6-month period must include at least 1 month of symptoms (or less if successfully treated) that meet Criterion A (i.e., active-phase symptoms) and may include periods of prodromal or residual symptoms. During these prodromal or residual periods, the signs of the disturbance may be manifested by only negative symptoms or by two or more symptoms listed in Criterion A present in an attenuated form (e.g., odd beliefs, unusual perceptual experiences)	Criterion C. Duration of 6 months (No change)
Criterion D. Schizoaffective and major mood disorder exclusion Schizoaffective disorder and depressive or bipolar disorder with psychotic features have been ruled out because either (1) no major depressive or manic episodes have occurred concurrently with the active phase symptoms; or (2) if mood episodes have occurred during active-phase symptoms, their total duration has been brief relative to the duration of the active and residual periods	Criterion D. Schizoaffective and mood disorder exclusion No change
Criterion E. Substance/general mood condition exclusion Substance/general medical condition exclusion: the disturbance is not attributed to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or another medical condition	Criterion E. Substance/general mood condition exclusion No change
Criterion F. Relationship to global developmental delay or autism spectrum disorder If there is a history of autism spectrum disorder, the additional diagnosis of schizophrenia is made only if prominent delusions or hallucinations are also present for at least 1 month (or less if successfully treated)	Criterion F. Relationship to global developmental delay or autism spectrum Disorder - Minor change If there is a history of autism spectrum disorder or other communication disorder of childhood onset, the additional diagnosis of schizophrenia is made only if prominent delusions or hallucinations are also present for at least 1 month (or less if successfully treated)

toms, cognitive deficits, depressive symptoms and manic symptoms), and each has a score that ranges from 0 to 4. In the ICD-11, a total of 6 dimensions are described, called "symptom specifiers", that include positive, negative, depressive, manic and psychomotor symptoms, and cognitive deficits. The inclusion of cognitive function in both systems represents an important new aspect compared with the previous versions of the DSM and ICD. In fact, evaluation of cognitive function was not expected in the previous classification systems, with the result that even today in many clinical contexts the necessary experience and instruments for basic neuropsychological evaluation is still lacking. This is in spite of the empirical evidence relative to the presence of numerous cognitive deficits in patients with schizophrenia, the impact of such deficits on functioning of the patient in the community and on the efficacy of cognitive training in a rehabilitative setting [57-60].
Unfortunately, in the DSM-5 the dimensions have been placed in Section 3, which includes instruments for evaluation and measurement, and will thus likely not be used to a large extent by clinicians. In contrast to the DSM, in the draft of the ICD-11 the dimensions are presently included in the chapter on "Schizophrenia and other primary psychotic disorders", which would indicate broader use among clinicians.

Specifiers of the course of disease

There is significant variability in the course of disease in patients with schizophrenia, and a wide range of factors must be considered to understand this aspect. In this regard, it is necessary to define both the present state (transversal specifier) and the longitudinal pattern of the disease (longitudinal specifier) in each patient (Table X).
The indicators of the transversal course can help understand if the patient responds fully or in part to the criteria of the active phase of schizophrenia, and if the present state is an episode or a partial or complete remission, or a continuous state of the disease. Moreover, it can be understood if the patient with an episodic course is experiencing the first or one of many episodes. Even if the transversal indicators are defined, these specifiers require a minimal observation period to be characterised. In contrast, specifiers of the longitudinal course of disease, which require an observation period of at least one year, describe the longitudinal behaviour of the disease in a single patient, and is characterised as episodic or continuous.

Attenuated psychotic syndrome

It is believed that the unsatisfactory prognosis of schizophrenia in a significant proportion of patients is due to the late identification and start of treatment, and thus the individual has already suffered significant psychopathologic damage. The introduction of attenuated psychotic syndrome in the DSM-5 is aimed at helping clinicians recognise and monitor the presence of psychotic symptoms in the initial phase, and if needed, to intervene during this crucial stage. However, even if the recognition of attenuated psychotic syndrome is important, the ability to actually diagnose this condition in routine practice has not been demonstrated and its relation with other nosological entities has not been precisely defined; for this reason, this syndrome is not contained within the main body of the DSM-5, but rather in Section 3 as a condition for which further study is needed. It should be stressed that diagnosis of attenuated psychotic syndrome does not represent an indication, in itself, for antipsychotic treatment, although it should prompt careful examination for comorbidities (anxiety, depression, substance abuse disorders, etc.) and appropriate treatment, together with accurate follow-up for a possible transition to psychosis.

Differential diagnosis with schizoaffective disorder

The term "schizoaffettive disorder" (*Schizo-Affective Disorder*, SAD) was coined in the 1930s to define patients who presented with characteristics of both schizophrenia and affective disorder [61]. Until the DSM-IV, schizoaffective disorder was divided into two types, depressive and bipolar; in the DSM-IV-TR it was affirmed that schizoaffective disorder filled a necessary and important place in the diagnostic system, but unfortunately did not fulfil its role (DSM-IV-TR Sourcebook). In particular, the fact that specific criteria for duration of mood alteration were lacking was a problem, and could constitute the main cause for the low reliability of diagnosis of schizoaffective disorder. Another limitation is the fact that the temporal stability in the DSM-IV diagnosis of schizoaffective disorder in not entirely clear, and appears to be notably less than schizophrenia, bipolar disorder and major depression.
In schizoaffective disorder, the aim of the DSM-5 was to increase reliability and to introduce symptom dimensions that provide data for future conceptualisations of chronic psychotic conditions [61-63]. Thus, in the DSM-5 criterion C for schizoaffective disorder is defined with very stringent criteria. In fact, to meet criteria for schizoaffective disorder it is required that the symptoms affecting mood are sufficient to satisfy the criteria for an episode of a major mood disorder for at least half the total duration of the disease since the beginning of the first psychotic episode, including the prodromal and residual phases (Table XI). In this sense, in the DSM-5 schizoaffective disorder is a stable diagnosis that considers the time from the onset of psychosis up to the present episode rather than defining a single episode with comorbid psychotic and mood symptoms.

TABLE IX.
Dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena for psychosis in DSM-5 (from Barch et al., 2013, modified) [54]. *Valutazione dimensionale dei sintomi nella psicosi nel DSM-5 (da Barch et al., 2013, mod.)* [54].

Hallucinations	Delusions	Disorganized speech	Abnormal psychomotor behaviour	Negative symptoms (restricted emotional expression or avolition)	Impaired cognition	Depression	Mania
0. Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present	Not present
1. Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered disorganization)	Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered abnormal psychomotor behaviour)	Equivocal decrease in facial expressivity, prosody, gestures or self-initiated behaviour	Equivocal (cognitive function not clearly outside the range expected for age or SES, i.e., within 0.5 standard deviation (SD) of mean)	Equivocal (occasionally feels sad, down depressed or hopeless; concerned about having failed someone or at something but not preoccupied)	Equivocal (occasional elevated, expansive or irritable mood or some restlessness)
2. Present, but mild (little pressure to act upon voices, not very bothered by voices; delusions are not bizarre, or little pressure to act upon delusional beliefs, not very bothered by belief)	Present, but mild (delusions are not bizarre, or little pressure to act upon delusional beliefs, not very bothered by beliefs)	Present, but mild (some difficulty following speech)	Present, but mild (occasional abnormal or bizarre motor behaviour or catatonia)	Present, but mild decrease in facial expressivity, prosody, gestures or self-initiated behaviour	Present, but mild (some reduction in cognitive function below expected for age and SES, b/w 0.5 and 1 SD from mean)	Present, but mild (frequent periods of feeling very sad, down, moderately depressed or hopeless; concerned about having failed someone or at something with some preoccupation)	Present, but mild (frequent periods of somewhat elevated, expansive or irritable mood or restlessness)
3. Present and moderate (some pressure to respond to voices, or is somewhat bothered by voices)	Present and moderate (some pressure to act upon beliefs, or is somewhat bothered by beliefs)	Present and moderate (speech often difficult to follow)	Present and moderate (frequent abnormal or bizarre motor behaviour or catatonia)	Present and moderate decrease in facial expressivity, prosody, gestures or self-initiated behaviour	Present and moderate (clear reduction in cognitive function below expected for age and SES, b/w 1 and 2 SD from mean)	Present and moderate (frequent periods of deep depression or hopelessness; preoccupation with guilt, having done wrong)	Present and moderate (frequent periods of extensively elevated, expansive or irritable mood or restlessness)
4. Present and severe (severe pressure to respond to voices, or is very bothered by voices)	Present and severe (severe pressure to act upon beliefs, or is very bothered by beliefs)	Present and severe (speech almost impossible to follow)	Present and severe (abnormal or bizarre motor behaviour or catatonia almost constant)	Present and severe decrease in facial expressivity, prosody, gestures or self-initiated behaviour	Present and severe (severe reduction in cognitive function below expected for age and SES, > 2 SD from mean)	Present and severe (deeply depressed or hopeless daily; Delusional guilt or unreasonable self-reproach grossly out of proportion to circumstances)	Present and severe (daily and extensively elevated, expansive or irritable mood or restlessness)

TABLE X.
Common definitions for generic terms describing the course of disease in the DSM-5 (from Tandon et al., 2013, modified) [53]. *Definizioni comuni dei termini relativi alle caratteristiche del decorso nel DSM-5 (da Tandon et al., 2013, mod.)* [53].

Term	Definition
Episode	An episode is a specified duration of time in which the patient has developed symptoms that meet the symptomatic criteria of a given mental disorder. Note that these – depending on the type of mental disorder – may imply a certain number of symptoms, or a specified severity or frequency of symptoms. Episodes may be further differentiated into a single (first) episode or recurrence or relapse of multiple episodes if appropriate
First episode	First manifestation of a disorder meeting diagnostic symptom and time criteria (single episode: episode that occurs once in a lifetime, has not been preceded by another episode, and ends with full or partial remission. Can only be diagnosed retrospectively)
Multiple episodes	May be determined after minimum 2 episodes, i.e., after a first episode and minimum one remission/relapse, or after multiple episodes. May be further specified as with partial or full inter-episode remission
Remission	Remission occurs when disorder-specific symptoms have not been present for a period of time. May be further specified as partial or full
Partial remission	Partial remission is a specified time period during which an improvement of a defined magnitude after a previous episode is maintained and in which the defining criteria of a given mental disorder are only partially fulfilled
Full remission	Full remission is a specified period of time after a previous episode during which no disorder-specific symptoms are present. Continuous symptoms fulfilling the diagnostic symptom criteria of a disorder are remaining for the majority of the illness course with subthreshold symptom periods being very brief relative to the overall course

In the ICD-11, the attempt to improve diagnostic criteria for schizoaffective disorder are based on two concepts: 1) elimination of subtypes (manic, depressive and mixed) that are substituted with the "symptom specifiers" previously mentioned for schizophrenia, and 2) use of more stringent symptomatological criteria: in fact, instead of requiring, as in the ICD-10, that affective and schizophrenic symptoms must be prominent in the same episode, in the ICD-11 the symptomatic criteria for schizophrenia and major depression, manic, or mixed episodes must be present in the same episode.

The initial phases of schizophrenia

The course of psychosis can be divided into three phases: premorbid psychosis, prodromic and florid, even if the first two phases are often identifiable retrospectively only after the first genuine overt episode of psychosis [64]. The premorbid phase is a period of relative normality before the patient demonstrates any psychotic symptoms (although other symptoms such as anxiety or depression may be present). The prodromic phase is characterised by an accelerated decline in global functioning and the emergence of psychotic symptoms. The florid phase refers to the appearance of the typical symptoms of the disease. An initial prodromic phase can be demonstrated in about 75% of patients with the first psychotic episode; this initial phase lasts around 5 years, has a pathological significance and brings about psychosocial deficits [64-66]. Even if many symptoms in the prodromic phase are non-specific and it is difficult to distinguish from other psychiatric conditions such as depressive, some syndromes seem to allow early identification, and thus the possibility to initiate preventive treatments [64 65]. The symptoms and prodromic behaviours schizophrenia include alterations in mood (depression, anxiety, dysphoria and irritability), cognitive symptoms (distractibility and difficulty concentrating), social withdrawal, obsessive behaviours, and especially after the premorbid phase, even short lasting positive symptoms (delirium, ideas of reference, magical thinking).

According to data from the ABC Study [67], 73% of first episodes initiate with specific prodromal symptoms or with negative symptoms, 20% with positive or negative symptoms or non-specific symptoms and 7% with positive symptoms alone. In only 18% of cases does schizophrenia show an acute onset with symptoms that appear within one month, while 68% have insidious onset with the first symptoms that appear after more than a year before the first hospitalisation. The psychotic part of the first episode, which extends from the first episode, and extends from the first until the appearance of positive symptoms, lasts an average of about 1 year and the first admission occurs on average after 2 months.

It has been demonstrated that the duration of untreated psychosis (DUP) is negatively associated with long-term symptomatic and functional outcomes in patients with schizophrenia [64 65 68 69]. Moreover, some studies have indicated that cognitive function deteriorates rapidly before the full manifestation of psychotic symptoms. Therefore, it is believed that intervention during the initial phases of the disease may reduce the DUP and/or help to preserve the overall functional capacity of the individual by addressing the deterioration of functioning that occurs before the first psychotic episode. In fact, a prolonged DUP has been associated with delayed and incomplete remission of symptoms, the presence of persistent negative symptoms [70], longer duration of hospitalisation and greater risk of recurrence, increased risk of depression and suicide, greater substance abuse and delinquent behaviour and significantly higher treatment costs.

Models of care and assistance in Italy

Recently, the WHO has proposed a Plan of Action for 2013-2020 to favour the commitment of governments in increasing the priority given to mental health as part of public health policies [71]. The plan is ambitious: a world in which mental health is appreciated and promoted, mental disorders are prevented and affected individuals are able to access culturally appropriate, high-quality medical and social care, in a timely manner, exercise the full range of human rights to achieve the highest possible level of health and to participate fully in a society free from stigma and discrimination. In particular, regarding mental health services, the plan calls for five actions: reorganisation and expansion of coverage of services, integrated care and timely mental health in humanitarian emergencies, development of human resources and elimination of disparities.

It has been suggested that, as essential members of a team providing services, psychiatrists can facilitate the efficient use of the available resources, and in particular those available to less specialised healthcare operators, such as general practitioners, nurses and other healthcare operators [72].

In reality, more than 30 years after the approval of law 180/78, which decentralised treatment of psychiatric patients, and the beginnings of local psychiatric services in Italy, the network of local services for mental health care in Italy likely represents, on an international level, a model to be adopted in the development of community interventions.

The Department of Mental Health (Dipartimento di Salute Mentale; DSM), which constitutes the collection of structures and services that have the job of meeting mental health needs, as well as assistance and protection of mental health within the territory defined by community healthcare services, has facilities for day care (Centri di Salute Mentale, CSM), semi-residential services (Centri Diurni, CD), residential (residential structures, divided into therapeutic-rehabilitative and socio-rehabilitative residences) and hospital-based services (Psychiatric Departments with day hospital services) [73 74]. The CSM provides a large part of outpatient and non-residential assistance and coordinates all preventive, curative and rehabilitative interventions on a community level for subjects with psychiatric pathologies; the service is active for outpatient and home visits at least 12 hours a day, 6 days a week.

In accordance with its mandate, mental health services primarily provide care for severe mental disorders (psychosis, severe depression and bipolar disorders). Services can be accessed in two ways: by direct access, directly at a CSM, or by request of a general practitioner or Emergency Department after evaluation. Patients that contact the CSM must be evaluated within a relatively short period (7 days if case of emergency or within 21 days if the access has been programmed) by specialist and multidimensional (psychosocial) examination. For patients with severe psychiatric disorders in which short-medium term treatment is anticipated, in addition to outpatient/home visits, if needed, treatment can be carried out at residential or semi-residential structures with the aim of establishing an intensive therapeutic programme and socio-rehabilitative course. Hospitalisation should be limited to acute, severe episodes and remission of symptoms; maintenance therapy is performed by community healthcare services. Following discharge from a psychiatric department, the patient's course must be monitored by community services and rehabilitative therapies and treatment must be established.

In the last decade, at national and regional levels, the efficiency of the community psychiatric system has been assessed system in terms of level of care provided to patients with psychoses, and in particular, with schizophrenia.

In 2008, the Italian National Institutes of Health launched the SEME (Sorveglianza Epidemiologica in salute Mentale) programme, which had the objective of realisation of epidemiological monitoring based on a network of 22 satellite CSM in order to: 1) accurately and reproducibly identify new cases of severe mental disturbances; 2) measure the frequency of new diagnoses and describe their evolution over time; 3) describe the characteristics of the patient's journey, management by psychiatric services and assess the impact on the patient's health. Considering psychotic disorders (schizophrenia, schizophreniform disorders, schizoaffettive disorders, delirium), data from the study [19] showed that the raw incidence was 17.7 cases per 10,000 person-years (with large geographic differences) with a median time between appearance of symptoms and presentation to mental health services of 5 years, which was similar to bipolar disorder and anorexia, and greater than major depression (2 years). This is reflective of a marked delay in treatment of psychiatric disturbances due to the lack of early access to services by patients, in agreement with international data [75]. The reasons for this delay are related to the lack of insight about the disease by patients, reluctance to ask for help and social stigma [19].

Any judgement regarding the efficacy of mental health services cannot be complete without evaluating the outcomes of interventions, which represents a central but difficult task. In fact, significant positive outcomes, or improvement in health following intervention, are the primary goal of mental health services. However, while challenging, the choice of methods and instruments to measure outcomes requires an equilibrium of conceptual, ethical and clinical considerations. In a recent publication by Throniscroft and Slade, [76] a taxonomy of clinical decisions was proposed that investigators must consider when evaluating outcomes of mental health interventions. Such a proposal should be taken into consideration to improve the ability to evaluate the efficiency of services offered. The problem of determining the right indicators to evaluate the treatment journey of patients with mental disorders was examined by the Management Laboratory at the Sanità della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa, whose recommendations were then submitted to a parliamentary commission on the efficacy and efficiency of national health services in Italy [77].

In practice, the PROG-CSM (Progetto Centri di Salute Mentale) [78] study examined all CSM with the aim of evaluating the level of adherence of centres to the standards of a large project for protection of mental health. Indicators were used to measure the continuity of care, coordination with other community services outside the CSM, patient accessibility and implementation of specific programmes destined for certain types of patients or needs for care. The PROG-CSM revealed that there was a high overall level of adherence by the CSMs concerning continuity of care and coordination with other local services, although the levels of accessibility and implementation of specific programmes was lower.

The discrepancies between the available evidence and routine clinical practice were studied in a project sponsored by the Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica (DIRECT'S Project: *DIscrepancy between Routine practice and Evidence in psychiatric Community Treatments on Schizophrenia*) in 19 CSM [79]. The study revealed that discrepancies were more frequently represented by: lack of written materials, guidelines and providing systematic information to clients; lack of monitoring and assessment of interventions; difficulty in implementation of specific forms and structures for intervention; difficulty in considering family members of patients as having a role that requires that their participation in the treatment process; a background oriented in a psychodynamic sense considering healthcare personnel; a complete lack of knowledge regarding discrepancies between guidelines and routine practice in some treatment situations that could represent a genuine problem, and that overcoming this requires specific formation and initiatives.

In a publication in the *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* [74], the Italian psychiatric system was reviewed, and even if there is still some variability in the level of care among different regions, in general it was considered to be well structured and efficient. The CSMs appear to be highly accessible and treat the majority of patients with severe and non-severe psychiatric disorders. In contrast, the availability of hospital-based assistance shows significant differences between geographic regions in terms of the number of beds and type of patients admitted. In the same publication, as an indicator of the quality of Italian psychiatric services was indicated, the treatment gap, or the percentage of subjects that present with disease but who are not cured, was considered. According to reasonable calculations, at least considering the data from 3 northern regions (Friuli-Venezia Giulia, Lombardia and Emilia Romagna), the data for schizophrenia was similar, around 57% [74], comparable to that seen in other European countries (e.g. the NEMESIS study in The Netherlands).

The quality of local psychiatric assistance in Italy was also evaluated by several studies on a regional level. In a retrospective analysis by Lora et al. [23], the adequacy of psychiatric treatment provided by the Lombardia region to patients with schizophrenia spectrum disorders and mood disorders was analysed. In that study, carried out on more than 44,000 patients, it was determined that about 50% of those with severe mental disorders did not receive adequate assistance; in particular, 45.5% of those with depressive disorders, 55.7% of those with bipolar disorder and 49.3% of patients with schizophrenia spectrum disorders were considered to receive minimally adequate treatment that was in line with the recommendations of the American Psychiatric Association. The authors concluded that the improvements that need to be implemented include continuity of outpatient care, which requires the allocation of more resources to the CSM, and adherence to treatment, which requires a better partnership between the doctor and patient.

Regarding continuity of care, another study [80] evaluated the changes in continuity of care and the type of "care packet' used from 1999 to 2009. The study demonstrated that in Lombardia, for schizophrenia in adult patients (> 17 years), the number of subjects with continuity of care was relatively unchanged considering 15.5/10,000 (55%) in 1999 and 21.2/10,000 (57%) in 2009. Regarding the type of care packet used, it should be noted that the percentage of patients followed by *Community packages* (in

TABLE XI.
DSM-5 criteria for schizoaffective disorder (from Malaspina et al., 2013) [61]. *Criteri DSM-5 per il disturbo schizoaffettivo (da Malaspina et al.,2013)* [61].

A.	An uninterrupted period of illness during which there is a major mood episode (major depressive or manic) concurrent with Criterion A of schizophrenia. Note: the major depressive episode must include Criterion A1
B.	Depressed mood. Delusions or hallucinations for 2 or more weeks in the absence of a major mood episode (depressive or manic) during the lifetime duration of the illness
C.	Symptoms that meet criteria for a major mood episode are present for the majority of the total duration of the active and residual portions of the illness
D.	The disturbance is not attributable to the effects of a substance or another medical condition

Specify whether:
Bipolar type: this subtype applies if a manic episode is part of the presentation.
Major depressive episodes may also occur.
Depressive type: this subtype applies if only Major depressive episodes are part of the presentation.
With catatonia: this specifier, which applies to both 295.70 (F25.1) schizoaffective disorder, with prominent depressive symptoms, and 295.70 (F25.0). Schizoaffective disorder, with prominent manic symptoms, may be used to specify a current episode with at least three of the following: catalepsy, waxy flexibility, stupor, agitation, mutism, negativism, posturing, mannerisms, stereotypies, grimacing, echolalia and echopraxia.

addition to clinical care by healthcare professionals, also received social assistance and rehabilitation therapy) decreased from 47% in 1999 to 43% in 2009, with a corresponding increase in *Clinical packages* (in which patients are followed only by clinical healthcare professionals such as psychiatrists and psychologists) from 23% to 27%. This latter observation, in addition to the increased social inclusion of new patients that use local services, is probably related to the increasing difficulty of CSMs to provide expensive integrated care. The complexity of a multi-disciplinary team does not seem to be fully appreciated, and the opportunities that such a team provide do not seem to be exploited completely, especially in the evaluation and assessment phases.

An important attempt at improving and integrating the services offered at the community level in diagnosis and treatment of some psychiatric disorders is being achieved through several innovative programmes. In particular, one of the local programmes is dedicated to diagnosis and early intervention in individuals with a first episode of schizophrenia. In a recent report [81] on the so-called Programma2000 study, the first Italian programme on identification and early intervention following onset of mental disorders, involving 206 subjects with an age between 17 and 30 years (110 with a first episode of schizophrenia, 96 ay high risk of progression to psychosis), the mean duration of untreated illness (DUI) was, respectively, 30.1 and 30.7 months, while the mean duration of untreated psychosis (DUP) was 160.5 days for the first episode of schizophrenia. Several international studies have shown that early intervention programmes can favour a reduction in both DUI and DUP [82]. Importantly, early intervention can delay the onset of psychotic symptoms, reduce disease severity and counteract the biological, psychological and social consequences. Moreover, since it also plays a crucial role in decreasing deterioration of social functioning in the phases during which the psychosis has not yet manifested, it is hoped that similar early intervention programmes can be initiated at all Italian CSMs.

In conclusion, community psychiatric services can work together with the goal of overcoming the need for asylums: if the job of asylums was to preserve society from deviance, for community psychiatric services the main task is to promote mental health in individuals with psychiatric disorders. The level of care of community psychiatric services can be considered good, but there is still work to do. In particular, there is the need for computerised national and regional databases, which are still not available in some regions in Italy [74]; systems for monitoring and registering pathologies and treatments utilised is essential to improve the efficiency of services and integration with other psychiatric care structures (residential, hospital). The possibility to implement innovative programmes that are integrated with the routine activities of local services can help improve the quality and timeliness of care, for example, by reducing the duration of untreated illness, the consequences of the disease and deterioration of social functioning of affected individuals. Two fundamental principles for any activity in this activity are worthy of mention. The first is that the psychiatrist must always be available for communication with the patient. Only continuous availability can allow the clinician to see that each disorder is not static, but rather a complex of phenomena, which reveal the problematic areas of the relationship between the individual and the environment, and between the individual and his/her disorder. In this sense, the unremitting application of a "local principle" requires the effort to reopen and keep open routes that tend to close [83]. The other fundamental point is the need for a therapeutic alliance between patients and community psychiatric services, and in particular between the client, family members and healthcare providers [84]. As in all developed countries, greater valorisation of the needs of the client should be the cornerstone of such services. This is a concrete aspect of healthcare services that are client orientated, which should be a model to follow in any field of medicine.

Conflict of Interest

Carlo Altamura has received grant/research and/or has collaborated as consultant and/or speaker in symposia for Roche, Lundbeck, Merck, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Sanofi, Eli Lilly, Pfizer and Otsuka.
Andrea Fagiolini has received grant/research and/or has collaborated as consultant and/or chairman and/or has participated as a speaker on symposia for Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche.
Silvana Galderisi has received grant/research and/or has collaborated as consultant and/or speaker in symposia for Janssen-Cilag, Roche, Otsuka, Lundbeck, Pierre Fabre e Amgen-Dompé.
Paola Rocca has participated as speaker on symposia for Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Otsuka, Roche.
Alessandro Rossi has received grant/research and/or has collaborated as consultant and/or speaker in symposia for Takeda, Roche, Lundbeck, Janssen-Cilag.

References

1. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality*. Epidemiol Rev 2008;30:67-76.
2. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. *The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions*. Bull World Health Organ 1994;72:495-509.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. *Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2013;382:1575-86.
4. Knapp M, Mangalore R, Simon J. *The global costs of schizophrenia*. Schizophr Bull 2004;30:279-93.
5. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, et al. *Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy: the GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia*. Health Policy 2000;51:1-18.
6. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
7. Girard C, Simard M. *Clinical characterization of late- and very late-onset first psychotic episode in psychiatric inpatients*. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:478-87.
8. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. *Sex differences in schizophrenia*. Int Rev Psychiatry 2010;22:417-28.
9. Loughland C, Draganic D, McCabe K, et al. *Australian Schizophrenia Research Bank: a database of comprehensive clinical, endophenotypic and genetic data for aetiological studies of schizophrenia*. Aust N Z J Psychiatry 2010;44:1029-35.
10. Stilo SA, Murray RM. *The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge*. Dialogues Clin Neurosci 2010;12:305-15.
11. Weyerer S. *Social risk factors in schizophrenia*. Psychol Rep 1994;74:795-800.
12. Brown AS. *The environment and susceptibility to schizophrenia*. Prog Neurobiol 2011;93:23-58.
13. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. *Urbanicity, social adversity and psychosis*. World Psychiatry 2013;1:187-97.
14. van Os J, Kenis G, Rutten BP. *The environment and schizophrenia*. Nature 2010;468:203-12.
15. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, et al. *Life events and psychosis: a review and meta-analysis*. Schizophr Bull 2013;39:740-7.
16. Papageorgiou G, Cañas F, Zink M, et al. *Country differences in patient characteristics and treatment in schizophrenia: data from a physician-based survey in Europe*. Eur Psychiatry 2011;26(1 Suppl 1):17-28.
17. Picardi A, comunicazione personale.
18. De Masi S, Sampaolo L, Cappello S, et al. *Gli interventi precoci nella schizofrenia. Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità*. Consultabile al sito: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_schizofrenia.pdf.
19. Gigantesco, Lega I, Picardi A. *The Italian SEME Surveillance System of Severe Mental Disorders Presenting to Community Mental Health Services*. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2012;8:7-11.
20. Preti A, Rucci P, Santone G, et al.; PROGES-Acute group. *Patterns of admission to acute psychiatric in-patient facilities: a national survey in Italy*. Psychol Med 2009;39:485-96.
21. De Girolamo G, Rucci P, Gaddini A, et al. *Compulsory admissions in Italy. Results of a National Survey*. Int J Ment Health 2008-2009:37:48-61.
22. Brenna E, Di Novi C. *Schizofrenia: quali progressi a trentacinque anni dalla legge Basaglia?* Consultabile al sito http://www.coripe.unito.it/files/23_1_brenna_dinovi.pdf).
23. Lora A, Conti V, Leoni O, et al. *Adequacy of treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders and affective disorders in Lombardy, Italy*. Psychiatric Services 2011;62:1079-84.
24. Lora A, Barbato A, Cerati G, et al. *The mental health system in Lombardy, Italy: access to services and patterns of care*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2012;47:447-54.
25. *L'attività di ricovero ordinario e di day hospital per i pazienti psichiatrici nel Lazio, Anno 2011*. Consultabile al sito http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/files/files_sal_ment/DimPsi_2011.pdf.
26. *La tutela della salute mentale in Veneto, Rapporto 2010*. Consultabile al sito http://www.regione.veneto.it/web/sanita/salute-mentale-rapporto-2010.

27 *La salute mentale in Toscana: aggiornamenti e sviluppi, Anno 2012* (consultabile al sito https://www.ars.toscana.it/files/pubblicazioni/Volumi/2012/68_salute_mentale.pdf).

28 Saha S, Chant D, McGrath J. *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* Arch Gen Psychiatry 2007;64:1123-31.

29 Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. *Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint*. J Psychopharmacol 2010;24(4 Suppl):17-25.

30 Beary M, Hodgson R, Wildgust HJ. *A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications*. J Psychopharmacol 2012;26(5 Suppl):52-61.

31 Polednak AP. *Trend in rates for deaths with mention of schizophrenia on death certificates of US residents, 1999-2010*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:1083-91.

32 Anthes E. *Ageing: live faster, die younger*. Nature 2014;508:S16-7.

33 Pompili M, Amador XF, Girardi P, et al. *Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future*. Ann Gen Psychiatry 2007;6:10.

34 Gómez-Durán EL, Martin-Fumadó C, Hurtado-Ruíz G. *Clinical and epidemiological aspects of suicide in patients with schizophrenia*. Actas Esp Psiquiatr 2012;40:333-45.

35 Osby U, Correia N, Brandt L, et al. *Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden*. Schizophr Res 2000;45:21-8.

36 Ran MS, Chan CL, Chen EY, et al. *Mortality of geriatric and younger patients with schizophrenia in the community*. Suicide Life Threat Behav 2008;38:143-51.

37 Hor K, Taylor M. *Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors*. J Psychopharmacol 2010;24(4 Suppl):81-90.

38 Altamura AC, Mundo E, Bassetti R, et al. *Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Schizophr Res 2007;89:140-6.

39 Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, et al. *Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study*. Schizophr Res 2003;60:47-55.

40 Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al.; International Suicide Prevention Trial Study Group. *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:82-91.

41 Wobrock T, Soyka M. *Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder - Reviewing the evidence and clinical recommendations*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1375-85.

42 Ross S, Peselow E. *Co-occurring psychotic and addictive disorders: neurobiology and diagnosis*. Clin Neuropharmacol 2012;35:235-43.

43 Wilson N, Cadet JL. *Comorbid mood, psychosis, and marijuana abuse disorders: a theoretical review*. J Addict Dis 2009;28:309-19.

44 Latt N, Jurd S, Tennant C, et al. *Alcohol and substance use by patients with psychosis presenting to an emergency department: changing patterns*. Australas Psychiatry 2011;19:354-9.

45 D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. *Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009;259:413-31.

46 Tandon R, Bruijnzeel D. *The evolving nosology of schizofrenia: relevance for treatment*. In: Janicak PG, Marder SR, Tandon R, et al., editors. *Schizophrenia: recent advances in diagnosi and treatment*. Springer 2014.

47 Bhati MT. *Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders*. Curr Psychiatry Rep 2013;15:409.

48 Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, et al. *Categorical vs. dimensional classifications of psychotic disorders*. Compr Psychiatry. 2012;53:1118-29.

49 Keith SJ, Matthews SM. *The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues*. Schizophr Bull 1991;17:51-67.

50 Meyer N, MacCabe JH. *Schizophrenia*. Medicine 2012;40:586-90.

51 Gaebel W. *Status of psychotic disorders in ICD-11*. Schizophr Bull 2012;38:895-8.

52 Gaebel W, Zielasek J, Cleveland HR. *Classifying psychosis--challenges and opportunities*. Int Rev Psychiatry 2012;24:538-48.

53 Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. *Definition and description of schizophrenia in the DSM-5*. Schizophr Res 2013;150:3-10.

54 Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. *Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5*. Schizophr Res 2013;150:15-20.

55 Janicak PG, Glick ID, Marder SR, et al. *The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies*. J Clin Psychiatry 2009;70:25-35.

56 Buoli M, Caldiroli A, Panza G, et al. *Prominent clinical dimension, duration of illness and treatment response in schizophrenia: a naturalistic study*. Psychiatry Investig 2012;9:354-60.

57 Heinrichs RW, Zakzanis KK. *Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence*. Neuropsychology 1998;12:426-45.

58 Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* Schizophr Bull 2000;26:119-36.

59 Galderisi S, Piegari G, Mucci A, et al. *Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010;260:305-15.

60 Bucci P, Piegari G, Mucci A, et al. *Neurocognitive individualized training versus social skills individualized training: a randomized trial in patients with schizophrenia*. Schizophr Res 2013;150:69-75.

61 Malaspina D, Owen MJ, Heckers S, et al. *Schizoaffective disorder in the DSM-5*. Schizophr Res 2013;150:21-5.

62 Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, et al. *Differences between first episode schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophr Res 2013;147:169-74.

63 Pagel T, Franklin J, Baethge C. *Schizoaffective disorder diagnosed according to different diagnostic criteria--systematic literature search and meta-analysis of key clinical characteristics and heterogeneity*. J Affect Disord 2014;156:111-8.

64 Addington J, Lewis SW. *The prodrome of schizophrenia*. In: Weinberger DR, Harrison Pj, editore. *Schizophrenia*. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd. 2011.

65 Klosterkötter J. *Early detection of schizophrenia*. Neurol Psych Brain Res 2011;17:1-10.

66 Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. *A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis*. Psychol Med 2006;36:1349-62.

67 Häfner H, an der Heiden W. *The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999;249(Suppl 4):14-26.

68 Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, et al. *Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study*. Schizophr Res 2001;52:29-36.

69 Altamura AC, Buoli M, Serati M. *Duration of illness and duration of untreated illness in relation to drug response in psychiatric disorders*. Neuropsychiatry 2011;1:81-90.

70 Galderisi S, Mucci A, Bitter I, et al.; Eufest Study Group. *Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:196-204.

71 World Health Organization. *Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2020*. Geneva: World Health Organization 2013. Accessibile al sito: apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_ R8-en.pdf.

72 Saxena S, Funk M, Chisholm D. *WHO's Mental Health Action Plan 2013-2020: what can psychiatrists do to facilitate its implementation?* World Psychiatry 2014;13:107-9.

73 Ministero della Salute. *I servizi di salute mentale*. Accessibile al sito: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=168&area=salute%20mentale&menu=rete).

74 Lora A. *An overview of the mental health system in Italy*. Ann Ist Super Sanità 2009;45:5-16.

75 Brunet K, Birchwood M, Lester H, et al. *Delays in mental health services and duration of untreated psychosis*. Psychiatr Bull 2007;31:408-10.

76 Thornicroft G, Slade M. *New trends in assessing the outcomes of mental health interventions*. World Psychiatry 2014;13:118-24.

77 Commissione parlamentare d'inchiesta del Senato della Repubblica sull'efficienza e l'efficacia del SSN. *Progetto Indicatori di valutazione per percorso assistenziale. La prospettiva di analisi: il percorso assistenziale. Il percorso salute mentale. Gli indicatori e le evidenze del percorso salute mentale*. Accessibile al sito: http://www.psichiatria.it/wp-content/uploads/2013/02/RelazioneMES_25_01_2013.pdf.

78 Munizza C, Gonella R, Pinciaroli L, et al. *CMHC adherence to National Mental Health Plan standards in Italy: a survey 30 years after national reform law*. Psychiatr Serv. 2011;62:1090-3.

79 Ruggeri M, Lora A, Semisa D; SIEP-DIRECT'S Group. *The SIEP-DIRECT'S Project on the discrepancy between routine practice and evidence. An outline of main findings and practical implications for the future of community based mental health services*. Epidemiol Psichiatr Soc 2008;17:358-68.

80 Lora A, Barbato A, Cerati G, et al. *The mental health system in Lombardy, Italy: access to services and patterns of care*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2012;47:447-54.

81 Cocchi A, Meneghelli A, Erlicher A, et al. *Patterns of referral in first-episode schizophrenia and ultra high-risk individuals: results from an early intervention program in Italy*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013;48:1905-16.

82 Malla A, Norman R, Scholten D, et al. *A community intervention for early identification of first episode psychosis: impact on duration of untreated psychosis (DUP) and patient characteristics*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005;40:337-44.

83 Rossi-Monti M. *I dilemmi della psichiatria territoriale*. Prospettive Psicoanalitiche nel Lavoro Istituzionale 1996;14:298-309.

84 Magnani PA, Pezzani G, Percudani M. *I percorsi clinici e le loro modalità attuative nella pratica*. In: Percudani M, Cerati G, Petrovich L, et al., a cura di. *La psichiatria di comunità in Lombardia. Il Piano Regionale per la Salute Mentale* lombardo e le sue linee di attuazione (2004-2012). McGraw Hill 2013, pp. 43-65.

With the non conditioned contribution of Otsuka Pharmaceutical Italy Srl

La gestione clinica delle sindromi catatoniche. Parte II: algoritmi terapeutici

Clinical management of catatonic syndromes. Part II: therapeutic algorithms

N. Bartolommei, A. Callari, L. Lattanzi, M. Mauri

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psichiatria, Università di Pisa; Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Summary

Aim
The authors present therapeutic algorithms for clinical management and treatment of the different catatonic clinical pictures based on the main published studies and their own clinical experience.

Materials and methods
A PubMed search was carried out using the key words catatonia treatment, antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome, electroconvulsive therapy. The evidence from the literature was integrated with the authors' clinical experience.

Results
The authors from the School of Pisa offer a therapeutic algorithm for the management and treatment of the main catatonic syndromes in the light of the most recent literature and their clinical experience gained over the years on a large number of cases. Although some recent case reports suggest new therapeutic perspectives, the mainstay of treatment of catatonia, regardless of underlying aetiology, is today based on the administration of high-dose benzodiazepines (BDZ) and electroconvulsive therapy (ECT). ECT, given its good efficacy and safety profile, is the first-line treatment in malignant catatonia/NMS and, more generally, should be used after a trial with BDZ fails.

Conclusions
The timely treatment with BDZ and ECT is fundamental to prevent the risk of onset of serious somatic complications and to reduce the mortality associated with catatonic syndromes, and especially its malignant variant (NMS).

Key words

Catatonia • Antipsychotics • Neuroleptic malignant syndrome • Electroconvulsive therapy

Algoritmi terapeutici

Il trattamento di prima scelta per la catatonia è rappresentato dall'impiego delle benzodiazepine (BDZ) o della terapia elettroconvulsivante (TEC). La scelta tra questi due trattamenti dipende essenzialmente dall'urgenza e dalla gravità del quadro sintomatologico, dal sottotipo di catatonia, e, non ultimo, dalla disponibilità dei diversi trattamenti. Illustriamo di seguito il trattamento suggerito per ciascun sottotipo di catatonia [1 2].

- *Catatonia maligna*: si consiglia l'immediata somministrazione di BDZ e contestualmente l'avvio delle procedure di preparazione del paziente alla TEC. Se con il trattamento con BDZ si ottiene un significativo miglioramento clinico nelle prime 24-48 ore, allora si può decidere di proseguire con questo tipo di trattamento procrastinando l'eventuale inizio di un ciclo di TEC. Se invece non si ravvisa alcun miglioramento o iniziano a comparire complicanze somatiche, deve essere iniziata con urgenza la TEC.
- *Catatonia inibita ed eccitata*: è indicato il trattamento con BDZ, in genere lorazepam, ad alti dosaggi. Nessun trial randomizzato ha comparato l'efficacia delle BDZ *vs.* TEC per la catatonia acuta. Studi prospettici open-label, *case series* e studi retrospettivi suggeriscono che le BDZ, utilizzate da sole od in sequenza con la TEC, sono efficaci in circa il 60-80% dei pazienti catatonici.

Catatonia maligna

In questo caso la TEC rappresenta invariabilmente il trattamento di prima scelta. Si consiglia pertanto di iniziare subito il trattamento con BDZ, parallelamente a ciò si attivano le procedure mediche e, quando è il caso, quelle burocratiche per ottenete il consenso informato per la TEC. Una mancata risposta alle BDZ nelle prime 24-48 h è in genere predittiva della necessità di impiego della TEC e quindi in questi casi è consigliabile procedere immediatamente con la prima seduta di TEC. Alcune review di case report hanno messo in luce che la mortalità per forme rapidamente ingravescenti di catatonia maligna aumenta se non si inizia la TEC entro i primi 5 giorni dall'esordio dei sintomi [3]. Un'altra review di case report ha riportato una risposta alla TEC in 9 pazienti su 11 con catatonia maligna (89%) e alle BDZ in 2 pazienti su 5 (40%) [4]. La stessa review inoltre rilevava che, nei casi più gravi, era opportuno praticare sessioni di TEC quotidiane, in particolare nel corso delle prime settimane.

Correspondence
Antonio Callari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psichiatria, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa, Italia
• E-mail: antoncallari@libero.it

Sindrome maligna da neurolettici

Già nel 1934 Stauder [5] aveva descritto una particolare forma di catatonia, caratterizzata da insorgenza acuta, rapida evoluzione e prognosi infausta che venne definita, per queste modalità di esordio e decorso, "maligna" o "letale". Negli anni successivi altri Autori svilupparono la descrizione di questa sindrome riportandone come segni distintivi la febbre elevata e le gravi alterazioni del sistema nervoso autonomo [6-8]. Delay et al. [9] descrissero per la prima volta la sindrome maligna da neurolettici (SMN) in occasione dei primi trial clinici sull'aloperidolo. Fin dapprincipio gli Autori misero in luce gli aspetti clinici ed evolutivi della SMN simili di fatto alla catatonia maligna, dalla quale tuttavia si distingue per l'insorgenza a seguito dell'assunzione di neurolettici [10 11]. Il riconoscimento della SMN ha permesso di elaborare due differenti approcci terapeutici: la prima strategia di trattamento ha il suo razionale nel tentativo di regolazione della disfunzione dopaminergica (riscontrata da alcuni Autori in particolar modo a livello dei gangli della base e dei circuiti talamocorticali) a cui si associano aspetti simili all'ipertermia maligna [12 13].
In base a queste due differenti ipotesi eziopatogenetiche (risposta tossica al trattamento con antipsicotici [14] oppure variante clinica di catatonia maligna [13 15]) sono stati elaborati due algoritmi terapeutici per il trattamento della SMN.

Trattamento con dopaminoagonisti-miorilassanti

Questo approccio terapeutico considera la SMN come una risposta idiosincrasica al blocco della trasmissione dopaminergica che si verifica con l'utilizzo degli antipsicotici, sia tipici che atipici, e più in generale con l'impiego di farmaci che determinano una deplezione di dopamina come la tetrabenazina e l'alfa-metil tirosina. Inoltre lo stesso quadro sindromico può essere scatenato dalla brusca sospensione di dopaminoagonisti come la levodopa, la carbidopa e l'amantadina. Il concetto di SMN come sindrome che deriva da un blocco acuto della trasmissione dopaminergica ha permesso di elaborare la strategia terapeutica che si avvale di: Amantadina (dopaminoagonista presinaptico) alle dosi di 100 mg ripetuta 2-4 volte/die che riduce la temperatura corporea e risulta essere associato con minor frequenza all'insorgenza/aggravamento dei sintomi psicotici rispetto altri farmaci dopaminergici [16 17]; Bromocriptina (dopaminoagonista postsinaptico) alle dosi di 5-45 mg/die, con una dose iniziale di 2,5 mg per os, 2-3 volte/die); Dantrolene sodico (miorilassante) al dosaggio di 100-200 mg/die in dosi frazionate, iniziando con 1-2,5 mg/kg di peso corporeo per e.v. Quando l'acidosi, la rigidità e la febbre si risolvono, il dantrolene viene somministrato alla dose di 1 mg/kg di peso ogni sei ore per 48 ore. Se continua il miglioramento, la dose viene ridotta a 1 mg/kg ogni 12 ore e poi 1 mg/kg/die per otto giorni di trattamento. Queste misure terapeutiche sono efficaci generalmente entro 48 ore.
La modalità di somministrazione di questi farmaci è in genere "in serie": il dantrolene è il primo a essere impiegato e, se non si riscontra una risposta terapeutica sufficiente entro due giorni, si impiegano in aggiunta la bromocriptina o l'amantadina. Se i risultati non sono ancora pienamente soddisfacenti, viene aggiunto il farmaco non utilizzato ai due sopramenzionati. Una risposta soddisfacente tuttavia, seguendo questo tipo di algoritmo terapeutico, può essere lenta e richiedere da diversi giorni a settimane. Per di più questo tipo di schema terapeutico non risulta molto maneggevole dal punto di vista clinico per il profilo di collateralità di questi farmaci, che descriviamo brevemente qui di seguito. La bromocriptina a dosi elevate può precipitare la fenomenica psicotica sottostante, nonché determinare ipotensione arteriosa e indurre emesi, con il rischio dello sviluppo di polmonite *ab ingestis*. Il dantrolene, somministrato ad alti dosaggi per periodi prolungati espone il paziente al rischio di danni epatici. A questi dati su un profilo di tollerabilità di per sé già non troppo vantaggioso, si associano altri dati presenti in letteratura circa le percentuali di successo relative ai singoli farmaci presentati in questo algoritmo terapeutico.
Davis et al. [12], in un campione di pazienti affetti da SMN, hanno riportato una percentuale di miglioramento intorno al 63%, un caso di decesso e una recrudescenza della sintomatologia alla sospensione del farmaco in circa il 32% dei 19 pazienti trattati in monoterapia con amantadina.
Cinquanta pazienti del campione hanno ricevuto bromocriptina in monoterapia ed è stata riportata in questo sottogruppo una efficacia del 94% (che scendeva all'88% se il farmaco veniva impiegato in combinazione). Nel sottogruppo trattato con bromocriptina in monoterapia la mortalità si riduceva del 50%; ciononostante, il 20% di questo sottogruppo andava incontro a un peggioramento alla sospensione del farmaco. Sempre nello studio di Davis et al. [12] il dantrolene si è rivelato efficace in 41 di 50 pazienti con SMN. Nonostante alcuni pazienti rispondano rapidamente e totalmente al dantrolene o alla combinazione dantrolene-bromocriptina, nella stragrande maggioranza dei casi si assiste a una modesta o tutt'al più buona risposta in tempi non rapidissimi, che in genere variano dai 2 agli 8 giorni; il 15% dei pazienti che

segue questa tipologia di trattamento inoltre va incontro a una ricaduta della sintomatologia dopo la sospensione, in più, una percentuale da non sottovalutare che oscilla dal 2 al 10%, va incontro *ad exitus*.
In letteratura sono riportati anche case report che descrivono pazienti con SMN/CM *responders* a trattamenti non ritenuti standard come levodopa, dopamina, calcio-antagonisti, corticosteroidi e antipsicotici atipici. Si tratta tuttavia di risposte parziali o ritardate e, considerate le percentuali di risposta alle BDZ e della TEC, il loro uso è per lo più limitato ai centri di ricerca e non è destinato a rientrare nella pratica clinica quotidiana. L'uso di farmaci anticolinergici (nell'ipotesi di una forma maligna di Parkinsonismo) non è raccomandato, in quanto questi farmaci bloccano la sudorazione, ostacolano la riduzione dell'iperpiressia e possono indurre un *delirium* febbrile. Per quanto concerne il sistema dopaminergico, la nostra esperienza suggerisce l'efficacia dell'apomorfina sottocutanea, agonista dopaminergico non selettivo, nei casi refrattari alla TEC e in cui non è possibile la somministrazione di una terapia per os [18].

Trattamento con BDZ e TEC

Le BDZ sono la classe di farmaci più comunemente utilizzata in pazienti catatonici nelle prime fasi di trattamento. I dati presenti in letteratura forniscono tassi di efficacia che si collocano intorno al 70% e che salgono fino al 79% quando la molecola impiegata è il lorazepam [4 19-21]. Alcune review [22 23] riportano una risposta completa nell'arco di 24-48 ore; in particolar modo gli Autori sottolineano che febbre e rigidità sono i primi sintomi a scomparire. Anche la TEC si è dimostrata efficace nel trattamento della SMN [24 25-28]. Per quanto concerne i tassi di risposta alla TEC Mann et al. [24] hanno riportato, su una casistica di 27 pazienti affetti da SMN, l'85% di risposta alla TEC entro due giorni con una significativa riduzione dei sintomi in tre giorni. Troller e Sachdev [28], sempre in pazienti con SMN trattati con TEC, hanno riportato tassi di remissione completa del 63%, a cui si aggiungeva un ulteriore 28% (complessivamente il 91%), che andava incontro a un recupero parziale (Tab. I).

Catatonia inibita ed eccitata

Secondo la nostra esperienza clinica, ma anche in base agli studi open-label e ai *case series* riportati in letteratura, il trattamento iniziale è quello con BDZ; in particolare il lorazepam è il farmaco più frequentemente utilizzato, nonostante alcuni case report riportino risposte positive con diazepam, clonazepam, oxazepam, midazolam [21 29-31]. Una review di un totale di 104 episodi catatonici trattati con BDZ in monoterapia riportava la remissione nel 70% dei casi (e nel 79% di quei 72 episodi trattati con lorazepam) [4]. Anche altre review riportano simili percentuali di risposta alla monoterapia con lorazepam che in conclusione oscillano tra il 60 e l'80% [32-34]. Nonostante l'amobarbital sia risultato più efficace del placebo in un trial randomizzato [35] la maggior parte degli Autori considera le BDZ come il farmaco di prima scelta per il trattamento della catatonia anche perché, a parità di efficacia, sono di più facile maneggevolezza e più sicure dei barbiturici. La loro sicurezza è inoltre ulteriormente garantita, in caso di sovradosaggio, dalla disponibilità dell'antagonista flumazenil. Per quei pazienti catatonici che non rispondono al trattamento con le BDZ, il trattamento di scelta è rappresentato dalla TEC. La TEC è inoltre l'opzione terapeutica più valida se la catatonia è associata a un disturbo dell'umore, oppure in quei casi in cui è necessario ottenere una risposta nel più breve tempo possibile. In base ai risultati degli studi retrospettivi, e ai *case series*, circa il 60% dei pazienti catatonici ottengono la remissione clinica dopo un ciclo di TEC, inclusi quelli che non avevano risposto alle BDZ [4 36 37].

TABELLA I.
Confronto tra i due principali approcci terapeutici nel trattamento della SMN/CM: dopaminoagonista-miorilassante e BDZ-TEC.
Comparison between the two main therapeutic approaches in the treatment of NMS/MC: dopamine agonist-muscle relaxant and BDZ-ECT.

Trattamento con dopaminoagonisti (DAA)-miorilassanti	Trattamento con BDZ-TEC
Vantaggi • Più studiato • Quando il dantrolene esercita il suo effetto questo è immediato e l'ipertermia migliora rapidamente	*Vantaggi* • Le BDZ sono farmaci di semplice utilizzo, di uso comune, più sicuri rispetto ad altri • In caso di TEC, il trattamento della condizione primitiva (es. disturbo dell'umore), nella maggior parte dei casi non deve essere sospeso • TEC e BDZ, se efficaci, possono essere continuati nel periodo di mantenimento per prevenire le ricadute • Se la TEC è somministrata come trattamento di prima linea, in particolare entro 5 giorni dall'insorgenza della sindrome, il rischio di mortalità si riduce drasticamente
Svantaggi • Il trattamento del disturbo primitivo (psichiatrico o somatico) generalmente deve essere interrotto • Uso rischioso nel paziente psicotico grave (DAA) o con disfunzione epatica (dantrolene) • Dosaggio e combinazione di ciascun farmaco da valutare caso per caso • Il 5-15% dei pazienti hanno una ricaduta alla sospensione del trattamento; il dantrolene non può essere somministrato a lungo (epatotossicità)	*Svantaggi* • La TEC richiede attrezzature specializzate e personale qualificato per la sua somministrazione • Necessità di un consenso informato scritto • Gli effetti della TEC sulle funzioni cognitive dei pazienti con SMN è sostanzialmente sconosciuto

Benzodiazepine

Le BDZ rappresentano una classe di farmaci sicura e ben tollerata nel trattamento della catatonia; tra l'altro le dosi utilizzate in questa sindrome, superiori a quelle comunemente utilizzate per la terapia di altre forme morbose, non sembrano associarsi a un maggior rischio di depressione respiratoria, come invece è osservabile negli adulti sani. È tuttavia opportuno che il clinico valuti con la dovuta attenzione la concomitante assunzione di farmaci che potrebbero potenziare la sedazione o indurre depressione respiratoria, come ad esempio gli oppiacei. Un attento monitoraggio delle condizioni generali del paziente in corso di trattamento è comunque sempre necessario: ad esempio, nella fase del miglioramento clinico, quando inizia la mobilizzazione spontanea, la comparsa di incoordinazione motoria – legata al trattamento con alti dosaggi di BDZ – può essere predittiva del rischio di cadute, soprattutto i pazienti più anziani [38].
Le modalità di somministrazione di questi farmaci sono molteplici: per via orale, intramuscolare o endovenosa (e.v.). Tuttavia la formulazione e.v. è da preferire per assicurare un rapido e completo assorbimento nonché la maggior aderenza al trattamento; in più, la reperibilità e il mantenimento di un accesso venoso consentono di idratare questi pazienti che, nella fase di miglioramento, possono passare alla formulazione orale. Il lorazepam è il farmaco più frequentemente utilizzato; la dose iniziale è quella di 1-2 mg, ripetuto per 3-4 volte nell'arco della giornata. Di solito si effettuano incrementi della dose giornaliera di 3-4 mg ogni 1-2 giorni, a seconda della gravità del quadro clinico, della risposta terapeutica e della eventuale comparsa di effetti collaterali. Dosi da 6 fino a 21 mg sono comunemente riportate come efficaci per la maggior parte dei pazienti, ma talora può essere necessario aumentare la dose giornaliera fino a 30 mg/die [39].
Per i pazienti affetti da catatonia eccitata la posologia è aumentata molto più rapidamente e dosi di 1-2 mg di lorazepam e.v. sono somministrate a intervalli più frequenti, fino al raggiungimento della sedazione; in particolare per i pazienti con febbre, ipertensione, tachicardia e tachipnea, è possibile somministrare 1-2 mg di lorazepam in bolo, fino a una dose massima di 6 mg ogni 2 ore.
Un approccio terapeutico meno aggressivo è necessario per quei pazienti a rischio di compromissione cardiorespiratoria o eccessiva sedazione (ad esempio i pazienti anziani, obesi, disidratati o defedati, i pazienti con patologie cardiocircolatorie o polmonari, i pazienti in trattamento con analgesici oppiacei). Per questo sottogruppo di pazienti alcuni Autori consigliano di ridurre la dose iniziale a 0,5 mg di lorazepam da ripetere fino tre volte al giorno con un più attento monitoraggio dei parametri vitali [20 40]. Di fondamentale importanza diagnostica risulta essere il *Lorazepam challenge test,* che si caratterizza per l'infusione endovenosa in bolo di 1 mg di lorazepam. Una risposta favorevole, con una temporanea, parziale risoluzione dei sintomi motori, di solito entro 5-10 minuti, è fortemente suggestiva di catatonia [34 39]. Se invece dopo l'infusione non si assiste ad alcuna modificazione del quadro sintomatologico ma il paziente rimane cosciente e i parametri vitali risultano stabili, si può ripetere una seconda somministrazione di 1 mg lorazepam e.v., seguita da un'ulteriore periodo di osservazione dei sintomi psicopatologici della durata di 5-10 minuti. La mancata modificazione del quadro sintomatologico (evenienza che ha luogo tra l'altro in circa il 20% o più dei pazienti catatonici) non è sufficiente a escludere a priori la diagnosi di catatonia. Il 90% dei pazienti che mostra una risposta positiva al *challenge test,* presenta poi una sensibile riduzione dei sintomi catatonici durante il trattamento continuativo con lorazepam, di solito con dosaggi giornalieri molto più elevati rispetto a quelli prescritti nei disturbi d'ansia [41-43]. Alcuni Autori suggeriscono di continuare con dosi di BDZ via via maggiori anche in caso di fallimento del *challenge test* [44 45]. Se dopo 48 ore di trattamento con BDZ non si assiste ad alcun tipo di risposta terapeutica sarebbe opportuno iniziare quanto prima la TEC, con la possibilità di applicazioni quotidiane durante la prima settimana, in particolare nei casi di CM/SMN [36]. La durata del trattamento con BDZ necessaria per ottenere la remissione è generalmente di 4-10 giorni. Dopo la risposta iniziale questi farmaci vengono assunti alla dose efficace per altri 3-6 mesi e successivamente ridotti lentamente ed eventualmente sospesi, anche se in certi casi può rendersi necessario un trattamento più lungo [46].

Fattori clinici associati alla risposta alle BDZ: La probabilità di risposta al trattamento con BDZ sembra maggiore nei pazienti con una significativa riduzione dei sintomi catatonici dopo la prima dose di lorazepam o altre BDZ (positività del *challenge test*) [3]. La risposta migliore alle BDZ sembra inoltre verificarsi negli stati catatonici acuti, in particolare quelli di tipo stuporoso, associati a un disturbo dell'umore, mentre le percentuali sono significativamente minori (20-30%) nei pazienti schizofrenici con catatonia di lunga durata, di 4 anni o più [41]. Anche i pazienti con diagnosi di catatonia secondaria a una condizione medica generale rispondono meglio al lorazepam rispetto ai pazienti con diagnosi di schizofrenia catatonica. L'età, il sesso e il numero dei sintomi catatonici non sembrano predire la risposta alle BDZ, mentre i dati in letteratura sono contraddittori per quanto riguarda la relazione tra durata o caratteristiche dei sintomi catatonici e risposta al trattamento con BDZ. Se i risultati di Ungvari et al. [47] e Narayanaswamy et al. [48] confermano l'associazione tra lunga durata di malattia e scarsa o assente risposta al trattamento con BDZ, per altri Autori [16] una lunga persistenza dei sintomi catatonici prima dell'inizio della terapia è associata solamente a una più lenta risposta terapeutica alle BDZ. Narayanaswamy et al. [48] inoltre hanno osservato l'associazione tra presenza di flessibilità *cerea* e risposta positiva al lorazepam, mentre caratteristiche quali mutismo e sintomi di I rango (in particolare fenomeni di passività e voci dialoganti) sono considerati dagli Autori predittivi di non-risposta al lorazepam.

Terapia elettroconvulsivante

Indicazioni assolute per il trattamento elettroconvulsivante sono la catatonia maligna, la SMN, i casi di catatonia refrattari al lorazepam e il sottotipo eccitato-confuso [49]. In particolare, in caso di forme "maligne" con febbre elevata, la maggiore probabilità di risposta si ottiene iniziando un ciclo di TEC nei primi 5 giorni di ricovero ospedaliero [6 24]. Per la catatonia eccitata e per la catatonia rallentata invece, considerato le alti percentuali di risposta positiva e la minor gravità del quadro clinico rispetto alle forme maligne, è preferibile iniziare con il *challenge test* per il lorazepam e, solo in caso di fallimento, procedere a un ciclo di TEC. Generalmente si effettuano due/tre sedute di TEC per settimana, a giorni alterni. Ciononostante, i pazienti più gravi (stupor catatonico a rischio di gravi complicanze somatiche; catatonia maligna; sottotipo eccitato-confuso con una grave componente di aggressività/impulsività) possono essere inizialmente sottoposti a sedute di TEC quotidiane, fino a una riduzione significativa della sintomatologia (che si ottiene generalmente dopo 2-5 sedute), per poi riprendere il trattamento con frequenza usuale. Pur non esistendo procedure standardizzate per effettuare la TEC, la nostra esperienza suggerisce l'impiego di elettrodi posizionati bilateralmente, con induzione di brevi impulsi di corrente. Le conoscenze attuali suggeriscono di trattare i pazienti catatonici con energie iniziali stimate a metà dell'età del paziente [43]; per esempio un paziente di 40 anni, inizierà con il 20% del massimo del dispositivo, uno di 60 anni con il 30%, e così via. Queste linee-guida sono per i dispositivi prodotti negli Stati Uniti, calibrati per garantire 100 mc con le impostazioni al massimo. Opportuni aggiustamenti sono necessari per i dispositivi impostati con un livello di energia doppia. In alcuni casi, se l'efficacia della convulsione risulta essere significativamente compromessa dall'aumento della soglia convulsiva indotta dalle BDZ, può essere somministrato, a scopo antagonista, il flumazenil (0,5 mg e.v.). Case report presenti in letteratura descrivono pazienti catatonici che rispondono alla TEC in associazione al lorazepam [50 51]. La decisione di continuare la somministrazione di una BDZ durante l'esecuzione della TEC dipende di solito dalla risposta iniziale del paziente al farmaco e dalla misura in cui la BDZ può interferire con l'efficacia della TEC, anche dopo le eventuali modifiche posologiche apportate. In generale, i pazienti con risposta incompleta al lorazepam continuano ad assumere il farmaco durante la TEC per mantenere comunque il parziale effetto terapeutico raggiunto. Nella nostra esperienza il trattamento con BDZ, anche se non del tutto efficace in prima battuta, viene proseguito durante il ciclo di TEC per scongiurare il rischio di un peggioramento della sintomatologia che può aver luogo soprattutto negli intervalli tra una seduta di TEC e l'altra. Se il quadro si risolve nel giro di due o tre sedute di TEC, i familiari spesso esprimono il desiderio di interrompere il trattamento; tuttavia deve essere correttamente precisato che un'interruzione prematura, prima della fine di un ciclo di almeno sei applicazioni, si associa con elevata frequenza al rischio di ricaduta. Per ciò che attiene la durata della TEC, la maggior parte dei pazienti risponde completamente a 6-12 sedute, anche se in certi casi possono essere necessarie 20 o più sedute [1]; Pontikes e Dinwiddie [52] hanno descritto un paziente con catatonia ricorrente sottoposto con beneficio a cicli ripetuti di TEC di mantenimento.

La maggior parte delle sindromi catatoniche sono secondarie a un disturbo bipolare o dello spettro psicotico: se la TEC ha un effetto positivo, in tempi rapidi, sul corteo dei sintomi psicomotori, la sua prosecuzione risulterà di solito efficace anche per la risoluzione del disturbo dell'umore o psicotico primitivo [53 54]. Molte domande poi vengono spesso sollevate circa la sicurezza della TEC in pazienti con una comorbidità internistica, che può essere associata alla sindrome catatonica o costituire di per sé la condizione primaria sottostante. A questo proposito è utile sottolineare che, con le moderne procedure affidate alle mani di operatori esperti, la TEC è molto sicura anche in pazienti compromessi dal punto di vista medico generale, negli anziani e in tutto il periodo della gravidanza [1 51 53]. In particolare, nelle pazienti al secondo e terzo trimestre, la TEC è sicura e rappresenta il trattamento preferenziale, quando è necessario ottenere un beneficio rapido o quando i farmaci non sono tollerati o risultano inefficaci o controindicati per la salute del feto [1 53]. Alcune patologie mediche generali limitano l'uso di BDZ od altri farmaci: ciò non avviene per la TEC, che risulta ancora il trattamento preferenziale per l'intero spettro delle sindromi catatoniche, di qualsiasi gravità, nella più ampia gamma di pazienti e praticamente con qualsiasi comorbidità [1 53-55]. È opportuno aggiungere a tal proposito che nella nostra esperienza clinica anche i pazienti catatonici immobilizzati da tempo, portatori di inevitabili danni muscolari, e quindi potenzialmente a rischio di sviluppo di iperkaliemia qualora venisse utilizzata la succinilcolina come miorilassante, possono essere trattati con la TEC in condizioni di sicurezza utilizzando un rilassante muscolare non-depolarizzante come l'atracurium.

Predittori di risposta: Pur non essendo possibile ricavare dalla letteratura predittori certi [56], sembra comunque che i pazienti catatonici acuti con disturbo dell'umore rispondano più favorevolmente alla TEC dei pazienti con schizofrenia; la TEC inoltre sembra scarsamente efficace nelle forme catatoniche croniche dei pazienti schizofrenici. Raveendranathan et al. [57] hanno recentemente riportato che una maggior gravità clinica (rilevata alla *Bush Francis Catatonia Rating Scale*, BFCRS), una più breve durata dei sintomi catatonici e la presenza di manifestazioni quali flessibilità *cerea* e paratonia *(gegenhalten)* predicevano una rapida risposta alla TEC (entro le prime 4 sedute), mentre la lunga durata di malattia e la presenza di ecofenomeni erano associati a una risposta tardiva alla TEC.

Altri trattamenti

In letteratura sono riportati casi di catatonia che non rispondevano alle BDZ o in cui era impossibile eseguire la TEC, trattati con altri presidi terapeutici, con un qualche beneficio, tra cui la stimolazione magnetica transcranica (SMTr) [58]. Anche gli antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato del glutammato (come memantina e amantadina) possono costituire un'alternativa in caso di resistenza o presenza di controindicazioni alle BDZ o alla TEC [59] mentre gli antiepilettici come topiramato e valproato possono essere impiegati, grazie alla loro azione GABA-ergica, nei casi di catatonia resistente alle BDZ [60 61]. Ad oggi il ruolo degli antipsicotici atipici o di seconda generazione (SGAs) nella sindrome catatonica rimane controverso: questa classe farmacologica, oltre a bloccare i recettori D2 della dopamina, possiede anche proprietà GABAergiche e un antagonismo serotoninergico 5-HT2, che, promuovendo il rilascio di dopamina nella corteccia orbito-frontale, potrebbe migliorare le manifestazioni catatoniche [62]. Nonostante molti case report sostengano l'utilizzo degli antipsicotici atipici nella schizofrenia catatonica e nelle forme con una predominante componente psicotica, altri Autori ne sconsigliano in toto l'utilizzo in quanto possono determinare l'evoluzione della sindrome catatonica nella sua temibile variante maligna, la SMN [63].

Dati recenti in letteratura [64] tuttavia sottolineano l'efficacia degli SGAs (olanzapina, risperidone, aripiprazolo, clozapina) nei quadri di catatonia con una prevalente componente psicotica; efficacia che sarebbe da ascrivere all'effetto diretto di queste molecole sul disturbo sottostante alle manifestazioni catatoniche. Tale efficacia inoltre sembra essere minore per molecole con un'alta affinità per il recettore dopaminergico (risperidone, aripiprazolo) e maggiore per molecole a bassa affinità, in particolare clozapina [65]. Da questo assunto deriverebbe un'indicazione degli SGAs solo nelle forme secondarie a disturbi psicotici, escludendone l'impiego, a priori, nelle forme secondarie a una condizione medica generale. Recentemente, Sasaki et al. [66] hanno riportato la risposta positiva di una paziente con schizofrenia catatonica, tipo stuporoso, resistente sia alla TEC che ad alcuni farmaci (olanzapina, risperidone e BDZ), a un trattamento a basse dosi di aripiprazolo (3 mg/die) ipotizzando in questo caso l'utilità del meccanismo di agonista parziale dopaminergico del farmaco.

Prognosi a lungo termine

Sebbene poco indagato con studi prospettici, l'esito a lungo termine della catatonia sembra avere una prognosi generalmente favorevole, soprattutto per il sottotipo inibito ed eccitato [33 67 68]. La prognosi a lungo termine sembra essere correlata, tra l'altro, al tipo e alla gravità del disturbo psichiatrico o alla gravità della condizione medica generale sottostante [3 56] il trattamento combinato della catatonia eccitata o inibita e del disturbo dell'umore o tossico-metabolico primitivo, di solito permette la risoluzione completa del quadro clinico. D'altra parte, in alcuni casi, la catatonia può persistere per anni, soprattutto in pazienti con diagnosi di schizofrenia [47]. Inoltre i pazienti con la forma maligna di catatonia, alla risoluzione del quadro acuto, possono continuare a presentare gravi sintomi residui con deficit permanenti (compromissione cognitiva, sindromi apatiche, contratture degli arti); sono riportate, infine, percentuali di decesso fino al 20% [3].

Conclusioni

Un corretto e tempestivo riconoscimento dei quadri catatonici, nonché l'identificazione della condizione

primitiva a essi associata, sia di pertinenza psichiatrica o medica generale, è il presupposto fondamentale per l'impostazione di una terapia efficace. Esistono infatti algoritmi terapeutici specifici per queste forme morbose, che permettono non solo di trattare i sintomi psicomotori di presentazione ma anche di ridurre significativamente i tassi di morbilità e mortalità legati alle complicanze somatiche di questa sindrome. Le strategie terapeutiche universalmente accreditate, e confermate dalla nostra esperienza clinica, si basano fondamentalmente sull'impiego di BDZ – in particolare lorazepam – ad alti dosaggi, per via parenterale, in monoterapia o in associazione alla TEC. L'opzione terapeutica principale è rappresentata dal trattamento con lorazepam e.v., con cui sono riportate percentuali di remissione intorno al 70%. In caso di mancata risposta al trattamento con BDZ o in presenza di forme maligne di catatonia, (tra cui la SMN), a rapida evolutività, è improcrastinabile il ricorso, in prima istanza, alla TEC, con la quale sono state osservate percentuali di risposta favorevoli fino all'85% dei casi.
L'appropriatezza della diagnosi e del trattamento, tra l'altro, oltre a evitare inutili sofferenze al paziente e ridurre il rischio delle complicanze somatiche, consente di evitare il ricorso agli antipsicotici, che possono favorire l'evoluzione della sindrome catatonica nella sua temibile variante maligna.

Bibliografia

1 American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2001.

2 NHS National Institute for health and clinical excellence. *Guidance on the use of Electroconvulsive Therapy*. Issued April 2003, last modified october 2009.

3 Fink M, Taylor MA. *Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2003.

4 Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, et al. *Somatic treatment of catatonia*. Int J Psychiatry Med 1995;25:345-69.

5 Stauder KH. *Die todliche Katatonie*. Arch Psychiatr Nervenkrank 1934;102:614-34.

6 Arnold OH, Stepan H. *Untersuchungen zur Frage der akuten todlichen Katotonie*. Wiener Zeitschrift fur Nervenheilkunde und Deren Grenzgebiete 1952;4:235-58.

7 Billig O, Freeman WT. *Fatal catatonia*. Am J Psychiatry 1994;100:633-8.

8 Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. *Lethal catatonia*. Am J Psychiatry 1986;143:1374-81.

9 Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al. *A non-phenotiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses*. Ann Med Psychol 1969;118:145-52.

10 Berardi D, Amore M, Keck P, et al. *Clinical and pharmacologic risk factors for NMS: a case-control study*. Biol Psychiatry 1998;44:748-54.

11 Susman VL. *Clinical management of NMS*. Psychiatric Quarterly 2001,72:325-36.

12 Davis JM, Caroff SN, Mann SC. *Treatment of neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatr Ann 2000;30:325-31.

13 Rosebush P, Stewart T. *A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 1989;146:717-25.

14 Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. *Catatonia, lethal catatonia, and neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatric Annals 2000;30:347-55.

15 White DA. *Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome--a single entity*? Br J Psychiatry 1992;161:558-60.

16 Birkhimer LJ, DeVane CL. *The neuroleptic malignant syndrome: presentation and treatment*. Drug Intellig Clin Pharm 1984;18:462-5.

17 Lazarus A. *Therapy of neuroleptic malignant syndrome*. Psychiatr Develop 1986;1:19-30.

18 Lattanzi L, Mungai F, Romano A, et al. *Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 2006;163:1450-1.

19 Ungvari GS, Leung CM, Wong MK, Lau J. *Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome*. Acta Psychiatr Scand 1994;89:285-8.

20 Koek RJ, Mervis JR. *Treatment refractory catatonia, ECT, and parenteral lorazepam*. Am J Psychiatry 1999;156:160-1.

21 Schmider J, Standhart H, Deuschle M, et al. *A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism*. Biol Psychiatry 1999;46:437-41.

22 Koch M, Chandragiri S, Rizvi S, et al. *Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome*. Comprehens Psychiatry 2000;41:73-5.

23 Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, et al. *Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome?* CNS Spectrums 2000;5:54-7.

24 Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. *Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome*. Convuls Ther 1990;6:239-247.

25 Addonizio G, Susman VL. *ECT as a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome*. J Clin Psychiatry 1987;48:102-5.

26 Sheftner WA, Shulman RB. *Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome*. Convulsive Ther 1992;8: 267-79.

27 Nisijima K, Ishiguro T. *Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases*. J ECT 1999;15:158-63.

28 Troller JN, Sachdev PS. *Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases*. Aust NZ J Psychiatry 1999;33:650-9.

29 Kumar R. *Acute severe catatonia in a young woman with chronic schizophrenia responding to parenteral clonazepam*. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:391.

30 Mishima T, Tsuboi Y, Higuchi MA, et al. *Diazepam-responsive malignant catatonia in a patient with an initial clinical diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: a case report*. Brain Nerve 2011;63:503-7.

31 Delisle JD. *Catatonia unexpectedly reversed by midazolam*. Am J Psychiatry 1991;148:809.

32 Northoff G. *Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology*. J Neural Transm 2002;109:1453-6.

33 Francis A. *Catatonia: diagnosis, classification, and treatment*. Curr Psychiatry Rep 2010;12:180-5.

34 Fink M, Taylor MA. *The many varieties of catatonia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251:8-13.

35 McCallWV. *The response to an amobarbital interview as a predictor of therapeutic outcome in patients with catatonic mutism*. Convulsive Ther 1992;8:174-8.

36 van Waarde JA, Tuerlings JH, Verwey B, et al. *Electroconvulsive therapy for catatonia: treatment characteristics and outcomes in 27 patients*. J ECT 2010;26:248-52.

37 Francis A, Fink M. *ECT response in catatonia*. Am J Psychiatry 1992;149:581-2.

38 Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, et al. *Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam*. J Clin Psychiatry 1990;51:357-62.

39 Fink M, Taylor MA. *The catatonia syndrome: forgotten but not gone*. Arch Gen Psychiatry 2009;66:1173-7.

40 Rosebush PI, Mazurek MF. *Catatonia and its treatment*. Schizophr Bull 2010;36:239-42.

41 Bush G, Fink M, Petrides G, et al. *Catatonia. I. Rating scale and standardized examination*. Acta Psychiatr Scand 1996;93:129-36.

42 Fink M. *Catatonia*. In: Trimble M, Cummings J, editor. *Contemporary Behavioural Neurology*. Oxford: Butterworth/Heinemann 1997, vol. 16, pp. 289-309.

43 Petrides G, Fink M. *Catatonia*. In: Andrade C, editor. *Advances in Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press 2000, pp. 26-44.

44 Rosebush PI, Mazurek MF. *Lorazepam and catatonic immobility*. J Clin Psychiatry 1991;52:187-8.

45 Rosebush P, Stewart T. *A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 1989;146:717-25.

46 Manjunatha N, Saddichha S, Khess CR. *Idiopathic recurrent catatonia needs maintenance lorazepam: case report and review*. Aust N Z J Psychiatry 2007;41:625-7.

47 Ungvari GS, Chiu HFK, Chow LY, et al. *Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study*. Psychopharmacology 1999;142:393-8.

48 Narayanaswamy JC, Tibrewal P, Zutshi A, et al. *Clinical predictors of response to treatment in catatonia*. Gen Hosp Psychiatry 2012;34:312-6.

49 Bhati MT, Datto CJ, O'Reardon JP. *Clinical manifestations, diagnosis, and empirical treatments for catatonia*. Psychiatry (Edgmont) 2007;4:46-52.

50 Petrides G, Divadeenam K, Bush G, et al. *Synergism of lorazepam and ECT in the treatment of catatonia*. Biol Psychiatry 1997;42: 375-81.

51 Espínola-Nadurille M, Ramírez-Bermúdez J, Fricchione GL. *Pregnancy and malignant catatonia*. Gen Hosp Psychiatry 2007;29:69-71.

52 Pontikes TK, Dinwiddie SH. *Electroconvulsive therapy in a patient with multiple sclerosis and recurrent catatonia*. J ECT 2010;26:270-1.

53 Abrams R. *Electroconvulsive therapy*. 3rd ed. New York: Oxford University Press 1997.

54 Fink M. *Electroshock: restoring the mind*. New York: Oxford University Press 1999.

55 Callari A, Lattanzi L, Bartolommei N, et al. *Electroconvulsive therapy in a case of catatonia with severe somatic complications*. Journal of Psychopathology 2012;18:164-9.

56 Zisselman MH, Jaffe RL. *ECT in the treatment of a patient with catatonia: consent and complications*. Am J Psychiatry 2010;167:127-32.

57 Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. *Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2012;262:425-30.

58 Vittorio DM, Bolino F. *A novel treatment option of bipolar depression with psychotic and catatonic features*. Gen Hosp Psychiatry 2006;28:364-5.

59 Gorforth H. *Amantadine in catatonia due to major depressive disorder in a medically ill patient*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007;19:480-1.

60 Yoshida I, Monji A, Hashioka S, et al. *Prophylactic effect of valproate in the treatment for siblings with catatonia: a case report*. J Clin Psychopharmacology 2005;5:504.

61 McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. *Topiramate effect in catatonia: a case series*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006;18:234-7.

62 Cassidy EM, O'Brien M, Osman MF, et al. *Lethal catatonia responding to high-dose olanzapine therapy*. J Psychopharmacology 2001;15:302-4.

63 Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. *Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs*. CNS Drugs 2009;23:477-92.

64 Hung YY, Yang PS, Huang TL. *Clozapine in schizophrenia patients with recurrent catatonia: report of two cases*. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:256-8.

65 England ML, Dost Ongur RN, Konopaske GT, et al. *Catatonia in psychotic patients: clinical features and treatment response*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23:223-6.

66 Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, et al. *Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole*. Ann Gen Psychiatry 2012;11:12.

67 Clark T, Rickards H. *Catatonia. 1: History and clinical features*. Hosp Med 1999;60:740-2.

68 Clark T, Rickards H. *Catatonia. 2: Diagnosis, management and prognosis*. Hosp Med 1999;60:812-4.

Humiliation: an excluded emotion

L'umiliazione: un'emozione "esclusa"

A. Collazzoni, C. Capanna, C. Marucci, M. Bustini, I. Riccardi, P. Stratta[1], A. Rossi

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie (DISCAB), Università de L'Aquila; [1] Dipartimento di Salute Mentale, ASL 1, L'Aquila

Summary

Objectives

Herein the authors review the literature on humiliation, focusing on the relationship with psychopathology and neuroscience.

Methods

A literature search was conducted on Pubmed and Google Scholar using "humiliation", "psychopathology", "social neuroscience" and "social neurobiology" as key words.

Results

Twenty-nine internationally published articles were found.

Conclusions

The paucity of studies demonstrate an overall lack of interest in Neuroscience and Psychopathology research for humiliation, even if several investigations have found humiliation to be an important risk factor that is linked to an increase in and maintenance of mental disorders. Further research on humiliation is encouraged.

Key words

Humiliation • Social emotions • Psychopathology and neuroscience

Introduction

Humiliation is a social emotion that has an important negative influence on the person and his social dynamics (family, school, work), and should therefore be considered as dangerous for mental health [1-3], although it has not been extensively studied from a clinical standpoint. Linda Hartling affirmed that the reason for this likely lies in the fact that several important psychological theories on human personality have minimised, omitted or negated certain forms of humiliating experiences since they were not explainable with theories of intrapsychic and individualistic personality matrices due to their interpersonal origin [2]. Other reasons for the lack of overall interest include the possibility to confuse humiliation with other emotions, and to not even consider it as an emotion [1-3]. An additional motivation is that some humiliating emotions are profoundly embedded in society and can be shared by all: the sufferer often does not react, and passively accepts humiliation, which is considered to be necessary for maintaining an equilibrium in the home, school or workplace [2 3]. Herein, following a definition of humiliation, the authors will explore its relationships with psychopathology and neuroscience, with the intention of stimulating greater interest in this "excluded" emotion.

What is humiliation?

It is possible to understand humiliation by referring to the underlying relational components. According to the hypothesis of Klein, there are at least three interpretations of the dynamics of humiliation: humiliator, witness and victim (humiliated). Between the humiliated and he who humiliates, there is a difference on a social level that favours the strongest, but which degrades, confuses and renders one vulnerable to humiliation; one feels helpless and deprived of identity. Statman has explored the characteristics of these two protagonists, defining the humiliated as one who is unable to render himself independent of others out of acceptance and respect for oneself. The person committing the act of humiliation has the intention to benefit from the humiliation of others. The intention of the latter is a fundamental requisite for the act of humiliation [4]. Gerson goes beyond the definition of Klein to consider the consequences of humiliation, which are not only at an individual level, but at a social level as well. He sustains, in fact, that it is not only the positive image of oneself that is injured, but also the positive image that the others have of the humiliated that is at the basis of the negative consequences that the humiliated fears [5]. The third component in the dynamics of humiliation, according to Klein, is that witnesses of the act of humiliation can flee for the fear to be humiliated as well; the fear of humiliation has a strong influence on human behaviour that can provoke avoidance in certain social situations considered at risk [3].

Leider affirms that the consequences of humiliation are more important when there is a greater difference between the bargaining power of the person who commits an act of humiliation and the humiliated and the number of witnesses [1]. Humiliating situations include, according to Klein, being made fun of, made to be submissive, insulted, harshly criticised, being unfairly excluded from activities, discrimination due to sex, race, age, religion or mental or physical disability. At a scholastic level, the most common form of humiliation is bullying, while that in the workplace is referred to as mobbing. Metzer specifies that bullying is not an act that has negative consequences only for childhood or adolescence, but that the experience of suffering a humiliation predisposes the individual to experience depression and hopelessness, which are factors for increased risk of suicide [6]. Duffy, considering the relation between mobbing and humiliation, describes the victim of mobbing as a person, who due to his competencies, work abilities, intelligence and dedication to work, is psychologically abused by peers and managers through isolation or being assigned degrading tasks. The consequences of psychological abuse are similar to those described by Klein, as long as the individual feels undervalued, degraded and without an identity in the workplace. Duffy, as does Klein, highlights that mobbing, considered as a humiliating dynamic, has the objective of maintaining a pre-existing hierarchy, and annihilating those who are perceived as a threat [7]. Silver, in contrast to the above-cited authors, affirms that the individual is humiliated not only if maltreated, ignored or controlled but also if he is helped or pitied by others, if this can diminish the personal value [8]. Both Klein and Silver share the idea that beyond a microsocial level, humiliation is also utilised to control social minorities as a form of oppression in international conflicts, where a recurrent humiliating dynamic can be considered as "mass" rape.

An additional reflection by Klein is on the relationship between humiliation and its social role, or the role that it has in social relations. According to Klein, maintaining a stable social role is part of human development and psychological well-being in moments of crisis. He adds, however, that our present social system is characterised by competition and humiliating relations between the winner and loser. These dynamics can negatively influence the social role and provoke sensations of social defeat. In this regard, Torres affirms that the loss or lack of reaching a social role within a community can render the humiliated a nullity within the community [9]. In fact, as reported by Gilbert, an individual without a proper social role in a community cannot continue to live without it, as there are fewer objectives and resources to allow for continuation [10]. Kendler adds that to be the recipient of humiliation in important social situations is the equivalent of receiving a lower position in the social hierarchy, provoking a sensation of entrapment without the possibility of resolution [11].

Lastly, humiliation must be distinguished from other emotions with which it shares some characteristics. According to the hypothesis of Klein, humiliation is often confused with shame. In both, an individual lives a situation as either humiliating or shameful, and in both cases the self pervades in its entirety resulting in similar responses such as the sensation of being helpless, as claimed by Leidner [1]. However, humiliation is more focused on the interaction between the individual who is constrained to an inferior position. In shame, there is greater negative self-reflection, while humiliation is completely dependent on interpersonal interactions. Even the evaluation that the individual makes about the emotion is different, since shame is felt when an individual has a behaviour that is not consistent with one's own ideals, as seen by both oneself and others, and in this case is perceived as being appropriate and egosyntonic. Meanwhile, during the humiliation dynamics, humiliated people feel humiliation as a undeserved and egodystonic emotion, because humiliated people undergo negative judgments on their person and not on their behavior. Klein stresses that humiliation and guilt seem to be linked by a causal relation. From an interpersonal standpoint, the two emotions share transgression against another person, which can negatively influence the relationship. Moreover, if an individual feels helpless following humiliation, it is likely that in the future he will feel guilty for not having been able to defend himself. This sense of guilt can negatively influence the ability of the individual to affront future humiliations [3]. Anger may be the ideal reaction to humiliation since the individual feels that the humiliation is not deserved, although anger requires an energy to react that the individual does not have, since he feels helpless, as in shame. It is likely that the sense of helplessness causes a delay in the reaction towards the individual causing the humiliation that may occur immediately in the anger as defined by Leidner, but which may manifest later as aggressiveness and violence, overcoming the intensity of the initial anger [1]. In individuals with paranoid personality disorders and in subjects with paranoid psychoses, anger represents one of the possible reactions in a situation that is perceived as dangerous and potentially humiliating (see

Correspondence
Alberto Collazzoni, Località Coppito II, 67100 L'Aquila, Italy • Tel. +39 0862433604 • E-mail: eddycollazzoni@hotmail.it

below). Table I lists several definitions and descriptions of humiliation.

Humiliation and psychopathology

Humiliation is a very powerful social emotion that can easily influence an individual. It is undeniable that there is a close relationship between humiliation and psychopathology, even if the available data is limited. In some cases, humiliation can be considered aetiopathological, while in other cases it can be considered as a consequence of a mental disorder [12]. Obviously, not everyone who is humiliated will develop a mental disorder, and various factors related and unrelated to the humiliation (e.g. frequency and intensity) must be considered such as the level of individual resilience, given that humiliation can be considered a social stress factor [13], while increased resilience is a protective factor [14].

Humiliating experiences are regarded as a source for depression in both men [15] and women [16]. In particular, individuals who are humiliated by people with higher social standing can perceive the loss of a social role and feel penalised. The consequent humiliation is linked to a strong risk of the onset of depressive episodes [9 11 16]. The onset of depression may be caused by the breakup of a love relationship decided by one's partner or caused by delinquent actions made by close relatives (other humiliation dynamics) [15 16]. A humiliating experience, present or past, for example bullying, can lead an individual to lose future hopes with an increased risk of suicide [2 3 6 9]. The fear of living a humiliating and embarrassing experience can influence the behaviour of people with social phobia. Indeed, some individuals tend to avoid situations considered at-risk for humiliation [17]. Avoidance of such situations can also be influenced by the fear of receiving humiliation [2 3].

TABLE I.
Primary definitions of humiliation. *Principali definizioni di umiliazione*.

Author	Year	Definition
Klein DC	1991	Humiliating dynamics: the collection of behaviour associated with the experience of humiliation (academic failure, mental disorder, family arguments, racism, rape, etc.)
Statman D	2000	Humiliation arises from the inability of the individual to be independent from others in accepting and respecting oneself. People who humiliate others take advantage of this situation and try to diminish the self-respect of the humiliated individual through rejection, exclusion and attempts at submission. The victim will be humiliated only if there is explicit intention to humiliate
Gerson S	2011	The humiliating experience is harmful to the humiliated in that he fears that his social image is negatively influenced
Leidner B, Sheikh H, Ginges J	2012	The term humiliation is used to explain a collection of interpersonal negative behaviour, caused by academic failures, family quarrels and psychological problems. The greater the difference in social status between the person who humiliates, the greater the suffering
Meltzer H, Vostanis P, Ford T, et al.	2011	Humiliating experiences at school during childhood can provoke a sense of entrapment and long-lasting desperation over the lifetime of an individual
Duffy M, Sperry L	2007	Mobbing is non-sexual abuse by colleagues or superiors at work who have the intention to eliminate an individual from the workplace. Mobbing provokes humiliation, devaluation, discredit and loss of professional reputation
Silver M, Conte P, Miceli M, et al.	1986	An instrument for social control, present in everyday life, which undermines the sense of identity of an individual. The individual is not humiliated only if maltreated, but also if helped and pitied
Torres WJ, Bergner RM	2010	An individual is humiliated when he attempts to maintain or reach a particular status through specific actions, but fails due to the intervention of people with a higher social status. The humiliation will be more damaging when the failure is rendered public to several people
Gilbert P, Irons C, Olsen K, et al.	2006	When an individual is humiliated he experiences a lowering in his social role, and thus both resources and objectives are at risk
Kendler KS, Hettema JS, Butera F, et al.	2003	A sense of devaluation on an individual and social levels, usually resulting from relationship rejection or a sense of failure in a social role

An explicative model of paranoia involves both embarrassment and humiliation. Paranoia can be considered as a defence mechanism against feelings of interiority and the fear of humiliation, in both paranoid personality disorder [18 19] and paranoid psychoses [20]. Paranoia is activated in situations in which the non-paranoid individual feels shame or responsibility for some negative performed actions, but instead of feeling these emotions, the paranoid individual interprets the situations as dangerous for one's own person because he is afraid that these situations may be the source of humiliating criticism [18 19]. It is possible that the paranoid individual confuses the emotion of shame (internal emotion) and humiliation (external emotion), and "chooses" the latter, reacting with anger and indignation towards others and the external world [3 18 19]. Paranoia is linked to previous emotional stress, and is characterised by former negative interpersonal experiences, isolation and bullying [20]. This type of experience conditions the belief of the individual regarding self (vulnerable), the others (potentially dangerous) and the world (malicious), thus facilitating the formation of suspicious thoughts [18 20]. In fact, the lack of trust in others, not wanting to share and discuss one's emotions and the onset of social isolation lead the individual to not communicate feelings of perceived threats to others; he broods and reflects on his own, thus preventing the disconfirmation of the origin of persecution. Such a condition can provoke formation of a cognitive biases like "jumping to conclusions" in psychotic paranoid subjects. In fact, this can lead the individual to draw the wrong conclusions about social situations as it does not allow sufficient information to be gathered [20]. The link between humiliation and psychosis is also related to the assessment that schizophrenic patients have with their disease. A severe mental disorder is seen as a loss of a social role and as a failure; events related to the disease, such as hospitalisation, are thus seen as humiliating. When taken together, such disease-related situations can be a source of depression [12].

To exposure to humiliating situations in public seems to be a central component in a "pathologic" narcissistic personality [21]. This type of personality is characterised by a feeling of grandiosity and vulnerability that the individual can express either together or individually in alternate phases. Grandiose narcissism is characterised by exhibitionism, arrogance and by feeling entitled to exploit others. In contrast to grandiose narcissism, vulnerable narcissism is characterised by feelings of inferiority, low self-esteem, desperation and an interpersonal tendency of submission [22 23]. Humiliation plays an important role in the response of individuals with pathologic forms of narcissism to negative events. Indeed, in grandiose narcissism, the strong desire for respect and admiration from others is linked to self-esteem. In this light, negative events such as failure and social rejection can be experienced very destructively since they threaten the respect and social prestige at the foundations of self-esteem. When confronted with humiliating events, an individual with grandiose narcissism can have a violent reaction towards those responsible for humiliation in order to preserve self-esteem [21]. Specifically, grandiose narcissism is associated with higher levels of humiliation following events that occur in public, while vulnerable narcissism is generally associated with higher levels of humiliation following events that transpire in private situations where only a few people, especially family members, are present.

Being exposed can be especially important to people with high levels of grandiose narcissism due to their desire to be respected and admired by others. In particular, grandiose narcissism can be associated with sensitivity to humiliating events that occur in public as they can undermine ones social reputation and admiration of others, which is so desperately needed. On the contrary, if humiliating events occur in a private setting they would not be seen as negative since there would be no threat to self-esteem by others.

Therefore, humiliation can be considered as a social construct of considerable importance in the pathophysiology and maintenance of mental disorders. Future research should hold greater consideration for this emotion in order to better understand various disorders in a clinical setting.

Neuroscientific perspectives in humiliation

During the last decades, the interest in humiliation has involved mostly clinical and social psychology. The overall interest in neural systems and neurobiology of social behaviour has created a new line of research in social neurosciences, allowing for better understanding of the link between neurobiology and social psychology. Even humiliation, and in particular the resulting "social pain', has been investigated. Some investigators hold that social pain can be defined as an emotional reaction to a humiliating situation, and that is has the same neurobiological basis as physical pain [24]. Physical pain has two components: sensory and affective. The former – or the intensity, duration and localisation – is processed by the primary somatosensorial cortex (S1), secondary somatosensorial cortex (S2) and the posterior insula. The affective component – or the suffering and anxiety provoked by pain – is processed by the dorsal part of the anterior cingulate cortex (dACC) and the anterior insula [25].

An initial study on social pain examined the reaction of a group of subjects to an experimental task involving social exclusion. In particular, subjects were scanned with functional magnetic resonance while playing a virtual ball tossing game (cyberball). People were made to believe that they were playing with other people via internet, but in reality were playing with the computer.

Participants played a round in which other "virtual participants" included them in the game. Subsequently participants played a round in which "virtual participants" excluded them from the game. Compared to the round in which participant were included in the game, when participants were excluded from the game, they were characterized by an increase in activity of the dACC and anterior insula, with results similar to those observed in a study on physical pain [26].

Social rejection is another dynamic of humiliation that has also been studied by functional magnetic resonance. In that investigation, subjects with a recent, unwanted break-up experience with their partners were involved in two exercises during a session of cerebral visualisation. In the first exercise, subjects were asked to look at a photograph of their ex-partner and think about the end of the relationship. In the second, subjects received painful stimulation. In both sessions, cerebral visualisation recorded an increase in the activation of the dACC at the anterior insula, in addition to an obvious activation S2 and the posterior insula during the second exercise [27].

Negative social feelings have also been investigated. Subjects were firstly subjected to an interview, and successively told that the interview would be evaluated by a third person. Subjects received three types of feedback: boring (negative), spontaneous (neutral) or intelligent (positive). After listening to the feedback, subjects were asked to express their level of self-esteem. Those receiving a negative feedback showed greater activation of the dACC and anterior insula, and individuals who had poorer self-esteem following a negative judgement showed greater cerebral activation of the same areas [28].

From an evolutionary standpoint, the idea that the loss or lack of social bonds creates pain is rational. In fact, as for other mammals, even humans are born immature and unable to procure food or defend themselves from external threats. Parents have the job of providing care and food. Because of this period of immaturity in the development of the ability to defend oneself and obtain food, the system of attachment has adopted the physical pain reaction system to prevent the harmful consequences of social separation. Pain is thus functional in avoiding threats to social relations by encouraging survival [29].

Conclusions

Humiliation can be considered as a factor that is linked with several mental disorders such as depression, anxiety, paranoia and narcissistic personality disorder. Notwithstanding, clinical research has been inadequate in this area. In particular, there is a lack of studies with instruments that measure the subjective experience of a humiliating episode and the relation with other personal and social constructs, risk and psychopathological protection. Additional investigations on humiliation could help to better understand the relationship dynamics that favour the onset of some mental disorders. Improved knowledge of the dynamics of humiliation may also be useful in order for its avoidance in a variety of situations (school, workplace, family) and to minimise the negative effects that it can have on an individual. Future studies on the neurobiological characteristics of the consequences of humiliation would be of interest through the use of tasks that probe a variety of humiliating situations to further evaluate the entity and areas of cerebral activation.

References

1 Leidner B, Sheikh H, Ginges J. *Affective dimensions of intergroup humiliation*. PLoS One 2012;7:e46375.

2 Hartling LM, Luchetta T. *Humiliation: assessing the impact of derision, degradation, and debasement*. J Prim Prev 1999;19:259-78.

3 Klein DC. *The humiliation dynamic: an overview*. J Prim Prev 1991;12:93-121.

4 Statman D. *Humiliation, dignity and self-respect*. Philos psychol 2000;13:523-40.

5 Gerson S. *Hysteria and humiliation*. Psychoanal Dialogues 2011;21:517-30.

6 Meltzer H, Vostanis P, Ford T, et al. *Victims of bullying in childhood and suicide attempts in adulthood*. Eur Psychiatry 2011;26:498-503.

7 Duffy M, Sperry L. *Workplace mobbing: individual and family health consequences*. The Family Journal 2007;15;398.

8 Silver M, Conte R, Miceli M, et al. *Humiliation: feeling, social control and the construction of identity*. J Theory Soc Behav 1986;16:269-83.

9 Torres WJ, Bergner RM. *Humiliation: its nature and consequences*. J Am Acad Psychiatry Law 2010;38:195-204.

10 Gilbert P, Irons C, Olsen K, et al. *Interpersonal sensitivities: Their links to mood, anger and gender*. Psychol Psychother 2006;79:37-51.

11 Kendler KS, Hettema JM, Butera F, et al. *Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:789-96.

12 Rooke O, Birchwood M. *Loss, humiliation and entrapment as appraisals of schizophrenic illness: a prospective study of depressed and non depressed patients*. Br J Clin Psychol 1998;37:259-68.

13 Bjorkqvist K. *Social defeat as a stressor in humans*. Physiol Behav 2001;73:435-42.

14 Hjemdal O, Friborg O, Stiles CT, et al. *Resilience predicting psychiatric symptoms: a prospective study of protective factors and their role in adjustment to stressful life events*. Clin Psychol Psychother 2006;13:194-201.

15 Farmer AE, McGuffin P. *Humiliation, loss and other types of life events and difficulties: a comparison of depressed subjects, healthy controls and their siblings*. Psychol Med 2003;33:1169-75.

16 Brown GW, Harris TO, Hepworth C. *Loss, humiliation and entrapment among women developing depression: a patient and non-patient comparison*. Psychol Med 1995;25:7-21.

17 den Boer JA. *Social anxiety disorder/social phobia: epidemiology, diagnosis, neurobiology, and treatment*. Compr Psychiatry 2000;41:405-15.

18 Nicolò G, Nobile MS. *Paranoid personality disorder: model and treatment*. In: Dimaggio G, Semerari A, Carcione A, et al., editors. *Psychotherapy of personality disorders: metacognition, states of mind and interpersonal cycles*. New York, NY: Routledge/Taylor and Francis 2007, pp. 188-220.

19 Dimaggio G, Catania D, Salvatore G, et al. *Psychotherapy of paranoid personality disorder from the perspective of dialogical self theory*. Counselling Psychology Quarterly 2006;19:69-87.

20 Freeman D, Garety P. *Helping patients with paranoid and suspicious thoughts: a cognitive-behavioural approach*. APT 2006;12:404-15.

21 Besser A, Zeigler-Hill V. *The influence of pathological narcissism on emotional and motivational responses to negative events: the roles of visibility and concern about humiliation*. J Res Pers 2010;44:520-34.

22 Gabbard GO. *Two subtypes of narcissistic personality disorder*. Bull Menninger Clin 1989;53:527–32.

23 Gabbard GO. *Transference and countertransference in the treatment of narcissistic patients*. In: Ronningstam E, ed. *Disorders of narcissism: Diagnostic, clinical, and empirical implications*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1998.

24 Eisenberger NI. *The neural bases of social pain: evidence for shared representations with physical pain*. Psychosom Med 2012;74:126-35.

25 Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, et al. *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. J Pain 2005;9:463-84.

26 Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. *Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion*. Science 2003;302:290-2.

27 Kross E, Berman MG, Mischel W, et al. *Social rejection shares somatosensory representations with physical pain*. P Natl A Sci 2011;108:6270-5.

28 Eisenberger NI, Inagaki TK, Muscatell KA, et al. T*he neural sociometer: brain mechanisms underlying state self-esteem*. J Cogn Neurosci 2011;23:3448-55.

29 Panksepp J. *Affective Neuroscience. The foundation of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press 1998.

I disturbi di pensiero sottosoglia: un *continuum* con il delirio paranoideo? Il possibile ruolo dei bias euristici attributivi nel mantenimento dell'autostima

Subthreshold thoughts disorder: a continuum with paranoid delusions? The role of attributional heuristic biases in maintaining self-esteem

P.L. Bandinelli[1,2], A. Zangrilli[1], G. Ducci[1], M.P. Penna[3]

[1] Dipartimento di Salute Mentale ASL Roma "E", SPDC Ospedale "S. Filippo Neri", Roma; [2] Dipartimento di Scienze Umane, Università LUMSA, Roma; [3] Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Cagliari

Summary

Objectives
Human reasoning originates both as in a propositional way following the inferential laws of formal logic, as analogically according to Johnson-Laird Theory of Mental Models (TMM), with the construction of the premises through a mental model (in the form of representation of a specific problem), and subsequent manipulations until the review of the premises through the selection and reduction (contextual restrictors) of these models in comparison with evidence to the contrary (counterarguments). The aim of the present paper is to better understand if delusional thought (mainly of paranoid type) is at the end of the spectrum of heuristic thinking biases (in particular of social and attributional biases), rather than regard it as a discontinuity from the form of thought shared among individuals.

Methods
Cochrane analysis of the literature with following key words: euristic biases, paranoid delusions, self-esteem, moral disengagement.

Results
Literature data are sufficiently unique in considering that among the factors that interfere with the process of restriction, favoring the onset of delusional thinking, as well as some mental states (anger, mood swings, emotional lability, fear, anxiety), might be considered heuristic biases that are intended to preserve the self-esteem (either an overt or deep).

Conclusions
The interest of our hypothesis is that what we consider to be clinically more severe (delusions) may in fact represent only the tip of the iceberg in a series of sub-threshold thinking disorders, which, just because it is very common and socially accepted, represent a more serious kind of human miscommunication, also justifying dangerous behaviour derived from moral disengagement. A unitary hypothesis that links sub-threshold thoughts disorder to delusions is that it serves to preserve our self-esteem, at least from a psychological point of view.

Key words
Euristic biases • Paranoid delusion • Self-esteem • Moral disengagement

Pensiero euristico e bias cognitivi

Svariate euristiche di giudizio possono produrre diverse tipologie di bias[1], in diverse forme di comunicazione molto diffuse e rilevanti, come quelle sociali, legali e politiche.
Un bias cognitivo consiste in una categoria di distorsioni di giudizio che possono presentarsi in molte situazioni sociali e che viola il criterio della confrontabilità (che coincide con l'ipotetico giudizio che persone estranee a una determinata situazione potrebbero darne, oppure con la presenza di una sorta di verificabilità oggettiva, o statistica, dell'accuratezza di certe valutazioni).
Alcuni bias cognitivi rappresentano convinzioni diffuse che potrebbero, a loro volta, essere responsabili di ulteriori successivi errori del pensiero.

Tali bias rappresentano il possibile errore di una funzione adattativa di una particolare forma di pensiero (detto appunto euristico) che è quella di esprimere giudizi in ambito sociale e velocizzare i processi decisionali in situazioni in cui dobbiamo operare scelte. Questa funzione, tuttavia, potrebbe rappresentare in alcuni casi la base di successive evoluzioni psicopatologiche, comportando l'insorgenza di disturbi del pensiero.
Esistono diversi bias cognitivi che possono essere suddivisi in quattro gruppi principali (*bias decisionali e comportamentali*, *bias probabilistici e di credenza*, *bias sociali meglio noti come di etichettamento e attributivi*, *errori di memoria*). Ci occuperemo principalmente dei bias sociali (attributivi), che sembrano essere i più verosimili precursori di idee di tipo paranoideo:

Correspondence
Pier Luca Bandinelli, Dipartimento di Salute Mentale ASL Roma "E", SPDC Ospedale "S. Filippo Neri", via G. Martinotti 20, 00135 Roma, Italia
• E-mail: pluc.band@libero.it

TABELLA I.
Bias attributivi. *Attibutional bias*.

Bias egocentrico [2]	Attribuzione di maggiore responsabilità a sé stessi per il risultato di una azione congiunta, di quanto non farebbe un osservatore esterno
Effetto di falso consenso [3]	Sovrastima del livello di accordo che si ritiene gli altri abbiano verso di sé
Errore fondamentale di attribuzione [4]	Tendenza, nell'analisi delle cause del comportamento altrui, a enfatizzare la personalità del singolo, sottostimando i fattori situazionali (è anche noto come bias attore-osservatore). Di contro, questa distorsione si presenta anche nell'analizzare il proprio comportamento, sovrastimando i fattori ambientali e sottostimando l'influenza di quelli personali
Errore di attribuzione al gruppo [5]	Tendenza dei membri di un gruppo ad attribuire le ragioni delle loro azioni a circostanze esterne ed a predisposizioni interne le azioni compiute da coloro che afferiscono ad altri gruppi
Bias auto-favorevole [6 7]	Maggiore disponibilità ad attribuirsi il merito dei successi piuttosto che la responsabilità dei fallimenti. Può anche manifestarsi con una tendenza a valutare le informazioni ambigue, incerte o incomplete, in maniera congrua ai propri interessi
Bias gruppo-favorevole [8]	I membri di un gruppo considerano la somma dei fattori comportamentali dello stesso come causa dei suoi successi e quelli situazionali come causa degli insuccessi. Esattamente il contrario avviene per i gruppi esterni. Probabilmente, la più elementare forma di bias gruppo-favorevole è quella intragruppale, ovvero la tendenza delle persone a riservare trattamenti preferenziali a coloro che esse percepiscono come facenti parte del loro stesso gruppo
Effetto negativo [9 10]	Tendenza ad attribuire i comportamenti positivi delle persone sgradite a fattori predisponenti legati alla situazione, mentre quelli negativi alla loro personale predisposizione. Viene anche talvolta chiamato *attribuzione di errore finale*, a causa del suo esplicito ruolo nella formazione del pregiudizio razziale. Sullo stesso filone, alcuni studi hanno inoltre dimostrato che le persone attribuiscono un peso maggiore a informazioni negative quando descrivono altri
Bias ottimistico [11]	Tendenza ad attribuire il comportamento positivo delle persone gradite alla loro attitudine, mentre quello negativo a fattori situazionali
Bias di etichettamento [12]	Tendenza a vedere sé stessi come relativamente mutevoli in caratteristiche di personalità, comportamento ed umore, mentre gli altri prevedibili quanto a caratteristiche personali. Questa tendenza potrebbe essere motivata dal fatto che i nostri stati interni sono molto più facilmente accessibili ed osservabili da parte nostra di quanto non lo siano quelli degli altri. Questo bias di attribuzione ricopre un ruolo chiave nella formazione e nel mantenimento del pregiudizio e dello stereotipo, insieme all'effetto negativo

I *bias sociali*, anche chiamati *bias attributivi*, sono distorsioni cognitive che influenzano *l'attribuzione*, ovvero il modo in cui noi stabiliamo chi o cosa sia responsabile di un evento o di una azione sia nostra che altrui. Queste distorsioni sono tipicamente legate alla differenza *attore/osservatore*, che è il modo in cui, di solito, chi è coinvolto in una azione e chi la osserva dall'esterno, discordano nell'interpretarla. Sono spesso generati da una "asimmetria di accessibilità" denominata anche "rilevanza", che consiste nel fatto che il comportamento di altre persone è più facile da ricordare, ad esempio, rispetto agli elementi del contesto, così come un nostro turbamento interiore è più facilmente riconoscibile da parte nostra di quanto non lo sia per gli altri.
Come risultato, i nostri meccanismi di attribuzione e i nostri giudizi vengono spesso distorti lungo questo *continuum*. È interessante il fatto che alcune evidenze sperimentali suggeriscono che le persone più intelligenti e socialmente meglio adattate tendono più delle altre a commettere errori di attribuzione. Il più rappresentativo e meglio noto esempio di bias attributivo è l'errore fondamentale di attribuzione. La Tabella I riporta i bias attributivi più comuni:

Il pensiero delirante nella prospettiva dei modelli mentali di Johnson-Laird

Gli studi sperimentali di Johnson-Laird [13 14] sul funzionamento cognitivo degli individui sani suggeriscono che, piuttosto che partire da alcune premesse e trarre conclusioni in base a modalità deduttive, la maggior parte delle persone trae informazioni da modelli mentali (ipotesi) coerenti con tali premesse e, successivamente e in maniera progressiva, *accomoda* (selezionando e riducendo numericamente) tali modelli nel confronto con evidenze contrarie [13 14]. Il lavoro di questo Autore ha mostrato che il semplice proporre controdeduzioni alle argomentazio-

ni di qualcun altro non è sufficiente a fornire obiezioni adeguate: le controdeduzioni devono innanzi tutto essere riconosciute per quello che sono, indipendentemente dal proprio punto di vista.

Coerentemente con la teoria dei modelli mentali, l'argomentare non dipende dalla semplice applicazione di regole formali, ma dalla costruzione e dall'utilizzo di rappresentazioni (modelli), attraverso cui vengono spiegati i diversi stati della mente. Essenzialmente, l'Autore introduce la possibilità che possano esistere elementi di tipo analogico all'interno del sistema della logica formale, in particolare in quello relativo alla costruzione delle premesse. Le persone, quindi, in base a tale teoria, non ragionano applicando solo leggi inferenziali, ma costruendo e poi modificando quelle rappresentazioni mentali di un problema che sono contenute nelle premesse, in modo prevalentemente analogico.

Secondo questa prospettiva, quindi, il ragionamento consiste in un processo semantico in base al quale i modelli mentali dei contenuti delle premesse subiscono un continuo rimaneggiamento e dove ogni ragionamento ipotetico implica la costruzione di un modello mentale attraverso tre fasi:

1. la comprensione delle premesse e la costruzione di un modello su di esse basato;
2. l'attivazione delle procedure di combinazione dei possibili modelli finalizzata all'ottenimento di un esito;
3. il riesame delle premesse attraverso l'analisi di ulteriori possibili modelli.

In base alla teoria di Johnson-Laird, dunque, gli individui costruiscono modelli mentali delle diverse situazioni (ad esempio quelli contesto-dipendenti) basandosi su alcune premesse e, successivamente, traggono conclusioni da tali modelli mentali. Un insieme di condizioni rende possibile la costruzione di più modelli e le conclusioni vengono accettate se coerenti con tutti quelli generati. I dettagli del modello, che si riferiscono al contesto, sono considerati irrilevanti (ad esempio se esso sia costituito o meno da immagini mentali).

In questa prospettiva, *il delirio può essere considerato come la conseguenza naturale di un difetto nel cogliere le rilevanze concettuali: le informazioni irrilevanti, in termini di esperienze disconnesse, vengono considerate determinanti fino al punto di suggerire falsi nessi causali, laddove invece le informazioni che potrebbero generare deduzioni contrarie vengono ignorate*. È interessante notare che esistono numerose evidenze a favore del fatto che i soggetti affetti da schizofrenia presentano problematiche simili nel discernere tra stimoli sensoriali rilevanti e irrilevanti [15 16].

Si potrebbe ipotizzare che la tendenza a considerare parti disparate e disconnesse di informazione come tutte egualmente importanti, associata a un quadro di amplificato senso di allarme, sia responsabile della possibile insorgenza di una ideazione delirante di tipo persecutorio. Garety [17] propone un modello simile a questo per spiegare il processo della formazione delle convinzioni.

Van Den Bosch [18] ha costruito un modello integrato per spiegare come un difetto nella sequenza dei meccanismi responsabili dell'elaborazione delle informazioni fornite dal contesto, possa essere alla base di un episodio delirante acuto. Secondo questo Autore, una disfunzione nei processi pre-attentivi comporta la perdita di controllo degli stimoli ambientali sull'informazione percettiva in entrata. Ciò causerebbe un'alterazione procedurale degli schemi cognitivi nei quali le conoscenze vengono rappresentate, influendo sull'adeguata progressione spazio-temporale dell'esperienza percettiva. Lo stimolo percettivo raggiunge quindi la coscienza senza tenere conto della sua contestualizzazione spazio-temporale: la frammentazione che ne risulta genera la soggettiva sensazione di "sovraccarico" cognitivo, *con un processamento di elaborazione, da parte del paziente, di informazioni irrilevanti* e una accentuata distraibilità dovuta alla presenza di informazioni in eccesso. Inoltre, il paziente smarrisce la capacità di integrare i singoli dettagli in una unica gestalt significativa, con il risultato di una disregolazione nei processi di integrazione percettiva di tipo automatico dall'alto verso il basso (*top-down*) e l'attivazione di quelli *bottom-up*, ovvero dal basso verso l'alto [19], che sono più lenti. La rallentata elaborazione dell'informazione è causa di un percepito disagio da parte del paziente e costituisce un ben noto motivo di malfunzionamento della cognizione sociale [20 21].

Inoltre, questa condizione causa una sindrome di disorganizzazione cognitiva accompagnata da sintomi psicotici e da alterazione dell'esame di realtà, con distorsioni percettive, allucinazioni (come risultato dell'elaborazione di dati percettivi frammentati e decontestualizzati, che raggiungono la sfera della coscienza) e deliri, che rappresentano l'umana tendenza verso il controllo cognitivo nelle situazioni ambigue e confuse, con lo scopo di dare un senso all'esperienza (in qualunque modo essa venga vissuta. A questo punto, l'ipercontrollo cosciente assume una funzione compensatoria, al fine di contenere e prevenire il sovraccarico cognitivo, con conseguente prevalenza delle procedure analitiche e sequenziali rispetto a quelle olistiche e parallele, proprie del funzionamento normale. Tuttavia, l'aumento di meccanismi compensatori basati sull'ipercontrollo consapevole, intensifica e soggettivizza l'esperienza, generando nuove problematiche dovute a una eccessiva focalizzazione sui propri fenomeni mentali da una parte, e conseguente perdita di esperienza di condivisione del senso comune dall'altra. Il senso comune si smarrisce tra i dettagli irrilevanti che vengono percepiti come "nuovi" ed evocano significati semantici che sono poi alla base del pensiero delirante. *In tali circostanze l'utilizzo di euristiche attributive auto-centrate potrebbe consentire un alleggerimento del sovraccarico cognitivo sopra descritto* e, quindi, una strategia esplicativa di maggiore immediatezza, ma che diventa tuttavia disfunzionale.

Mujica-Parodi et al. [22], hanno proposto una teoria rivisitata del *modello dell'accomodamento* (inteso come selezione e riduzione numerica dei diversi modelli mentali iniziali) per classificare le convinzioni come sintomi patologici o non patologici in funzione della loro violazione di controdeduzioni attuali (concrete) o contestuali (probabilistiche).

Il vantaggio di considerare il delirio nell'ambito del modello dell'accomodamento è che quest'ultimo ne provvede una cornice di riferimento coerente, dalla quale originano i primi tre criteri definitori del DSM (falsità, inferenza arbitraria e impermeabilità all'evidenza del contraddittorio). Per quanto invece riguarda il quarto criterio, ovvero quello relativo alla compatibilità con il contesto culturale di riferimento, possiamo comunque considerare valida la classificazione che distingue tra convinzioni a-razionali e irrazionali.

Le credenze "*a-razionali*" sono quelle mantenute in piedi in assenza di supporto razionale, in assenza, cioè, di informazioni sufficienti, ovvero quel genere di credenze che avrebbero potuto essere vere data una serie di premesse e per le quali non è ancora stata formulata alcuna spiegazione alternativa o controdeduzione. Un esempio potrebbe essere quel genitore che ritiene che il proprio figlio sia a scuola, poiché durante il giorno abitualmente si trova lì, inconsapevole del fatto che il bambino è stato invece portato all'ospedale.

Le credenze "*irrazionali*" sono invece quelle mantenute a dispetto dell'evidenza del contrario; il problema, in questo caso, non consiste in una mancanza di informazione, ma nel rifiuto di prenderne atto.

Tuttavia, una potenziale difficoltà del modello dell'accomodamento consiste nel fatto che molti deliri "bizzarri" (quelli il cui contenuto viene definito dal DSM come non fisicamente possibile), non sarebbero spiegabili su questo piano. Per un paziente che è convinto che il suo pensiero sia controllato da una fonte esterna, cosa potrebbe fungere da efficace controdeduzione? In questo caso il grado di assurdità di tale affermazione esclude la possibilità di trovare controdeduzioni adeguate, equivalendosi paradossalmente tale convinzione a quella di una credenza a-razionale e, quindi, non delirante. Questo accadrebbe solo nel caso in cui non considerassimo i confini contestuali.

Per molti tipi di delirio, infatti, il problema non consiste tanto nel fatto che esistano ragioni per credere che siano falsi, ma che non esistono ragioni per credere che siano veri.

Nel corso del nostro sviluppo, e con l'acquisizione di diverse esperienze di vita, comprendiamo come molte delle nostre ipotesi sul mondo possano essere contraddette perché impariamo a filtrarle attraverso una griglia di regole concettuali che automaticamente restringono i nostri schemi cognitivi. Queste regole possono includere massime probabilistiche del tipo: *il futuro è in parte una riproposizione del passato*; *l'informazione legata a più fonti ha maggiori probabilità di risultare vera di quella legata a una unica fonte*; *si dovrebbe assegnare maggiore credibilità agli eventi con intrinsecamente più alta probabilità e minore credibilità a quelli intrinsecamente meno probabili*; *alcune coincidenze dovrebbero essere considerate casuali piuttosto che causali, in quanto esse non possiedono caratteristiche predittivamente rilevanti; la probabilità che un evento si verifichi per ragioni contingenti è inversamente proporzionale al numero di volte in cui si verificherà per pure coincidenza*; e così via.

Il fatto che queste assunzioni siano considerate di "senso comune" non è casuale.

Esse costituiscono la base dell'esperienza condivisa che tutti noi abbiamo del mondo, e queste stesse premesse contestuali, provvedono già loro a costruire controdeduzioni preliminari che servono a restringere i nostri schemi, a un livello ancora più basilare di quanto non facciano le controdeduzioni empiriche. L'ipotizzato errore, da parte dei pazienti deliranti, nell'utilizzare adeguatamente i restrittori contestuali, risulta centrale sia negli studi che hanno dimostrato una loro tendenza a "saltare alle conclusioni" nella formazione di giudizi [23 24] sia nel meccanismo di focalizzazione sull'informazione attuale, con esclusione di esperienze passate rilevanti, anch'essa caratteristica di questi pazienti [25].

In un recente studio [26], che ha correlato le variabili relative a bias relativi allo stile attributivo, la tendenza al "jump to conclusion" e prove relative all'integrità della Teoria della Mente (ToM) e delle funzioni metacognitive, gli Autori hanno dimostrato che una tendenza generale all'insorgenza di ideazione delirante sarebbe correlata alle ultime due variabili, mentre il bias di tipo attributivo sarebbe correlato con una tendenza all'ideazione di tipo paranoide in maniera trasversale sia tra il gruppo di pazienti che in quello di controllo.

È stato provato che pazienti deliranti ricercano un numero minore di informazioni e sono più convinti della correttezza delle loro decisioni rispetto ai soggetti di controllo, quando eseguono compiti di formulazione di giudizi di probabilità astratta [23].

In questo senso Carolyn & Dodgson [27] hanno dimostrato che i soggetti deliranti da loro esaminati ricercavano un numero minore di informazioni prima di prendere una decisione, ed emettevano giudizi meno articolati, giungendo alla conclusione che esista in essi un deficit più profondo, indipendente dal compito o dal contesto.

I restrittori contestuali forniscono quindi la necessaria distinzione tra deliri bizzarri e credenze a-razionali comunemente accettate.

Ciò è attribuibile al fatto che le credenze a-razionali, pur se contrarie alle opinioni di un altro individuo, non

necessariamente costituiscono esempi di impermeabilità alle controdeduzioni contestuali, dal momento che le esperienze e le conclusioni degli altri possono risultare strumenti efficaci nel giudizio di realtà.
I deliri bizzarri, invece, per loro natura, violano non solo il criterio della "peer review", ovvero del confronto con l'altro, ma sono generati dalla mancata attivazione di meccanismi restrittivi sulle ipotesi ottenute rispetto ai limiti imposti da un particolare contesto. Tali limiti sono relativi alle leggi di causalità, costanza e casualità.
Ciò che appare particolarmente critico, in questo ambito, non è solo la circostanza che le convinzioni del paziente abbiano scarsa probabilità di essere veritiere, ma anche il fatto che il coinvolgimento emotivo che il paziente sperimenta in esse è sproporzionato rispetto alla probabilità che possano risultare tali.
È importante sottolineare che le considerazioni probabilistiche assumono rilevanza esclusivamente nel confronto con le convinzioni a-razionali, che vengono considerate deliranti o meno in base alla loro impermeabilità o meno alle controdeduzioni. Le convinzioni irrazionali, invece, sono sempre considerate deliri, in base ai modelli della logica formale e dei criteri classificatori del DSM-IV. Dato che il livello di misconoscimento delle controdeduzioni necessita, per essere testato, della presenza di due variabili valutate l'una rispetto all'altra, ovvero la presenza di controdeduzioni *vs.* il loro riconoscimento, ne segue che *la gravità di un delirio può essere descritta sulla base di questo continuum*, in cui gli estremi sono "poche controdeduzioni/alto riconoscimento", e, "molte controdeduzioni/nullo riconoscimento". Nel caso dei deliri bizzarri, la non efficacia delle molte controdeduzioni non dipenderebbe esclusivamente da prove di falsità della convinzione, ma anche dai restrittori contestuali più generici e basilari, misconosciuti dal paziente.
L'assenza di critica rispetto a una determinata convinzione non è chiaramente quantificabile nella maggior parte dei casi, poiché è difficile determinare la pregnanza delle controdeduzioni. In ogni caso, è possibile operare una intuitiva distinzione: la donna che crede che il suo vicino la odi è presumibilmente più delirante se basa il proprio giudizio su due interazioni coerenti con la sua convinzione e quindici discordanti, piuttosto che se lo basa su due coerenti e tre discordanti. Il nucleo critico consiste nella "decisione" di quanta informazione debba essere ignorata al fine di mantenere in piedi la convinzione, laddove la mole di informazioni da trascurare è direttamente proporzionale alla gravità del delirio.

Un *continuum* che va dai bias euristici al pensiero delirante: Ipotesi a confronto

Un modello cognitivista del delirio persecutorio ne spiega le anormalità, sottolineandone la formazione e il mantenimento, e caratterizzando tali processi in termini funzionali e neuro-anatomici. Le definizioni classiche di delirio assumevano che esso fosse qualitativamente diverso dalle comuni convinzioni, e i deliri venivano definiti come false credenze sostenute da convinzioni inusuali, la cui assurdità era palesemente manifesta agli altri, e considerate prive di ogni collegamento con la logica. Tuttavia, questa definizione monolitica è stata rivalutata alla luce dei più recenti studi che hanno dimostrato come una convinzione delirante non è immodificabile: le preoccupazioni e il senso di frustrazione collegati a un pensiero delirante fluttuano nel tempo e possono essere ridotti da specifici interventi cognitivo-comportamentali. *I deliri vengono di conseguenza concettualizzati come entità dimensionali piuttosto che categoriali, collocandosi a un estremo sul "continuum delle convinzioni"*. Le formulazioni psicologiche cognitiviste hanno messo in luce che i deliri persecutori spesso emergevano da scorrette interpretazioni di interazioni sociali o eventi, piuttosto che da accadimenti neutrali o impersonali: le persone che presentano deliri persecutori sono infatti preoccupate per le intenzioni degli altri e, quindi, tali distorsioni del pensiero possono rappresentare un malfunzionamento del processo psicologico preposto alla formazione e al mantenimento delle consuete credenze sociali (senso comune).
La loro costituzione dipende da:

1. una selezione degli input sociali presenti nel contesto significativo per la persona;
2. un processo inferenziale che utilizza questi dati per interpretare le intenzioni altrui e regolare di conseguenza il proprio comportamento [28].

Tale processo inferenziale si basa sull'accesso a quell'insieme di informazioni che costituisce lo "schema-del Sé, un contenitore di esperienze autobiografiche che comprende informazioni sulla persona come l'*insight* e l'*awareness* [29 30], le sue relazioni con gli altri e la comprensione delle situazioni sociali, e che determina che cosa venga registrato e come esso debba essere interpretato. Distorsioni o deficit in questi processi (*bias attenzionali*, *bias attributivi*, la *tendenza a saltare subito alle conclusioni*, *deficit delle funzioni metacognitive, della ToM e della cognizione sociale*) sembrano avere una rilevanza eziologica significativa nella formazione dei deliri persecutori.
Difatti il comportamento adattivo degli esseri umani si basa sul rapido monitoraggio degli input ambientali, come ad esempio quelli di minaccia, e le persone che presentano deliri persecutori sono sistematicamente più sensibili a segnali di pericolo e con maggiore frequenza richiamano alla coscienza episodi di minaccia. Il vantaggio evoluzionistico del sistema di attenzione verso la "minaccia-al-Sé", si sovraccarica in tal modo dell'effetto deleterio di tale ipervigilanza e della esasperata allerta verso il pericolo. Gli attuali modelli di spiegazione della paranoia ipotizzano che in situazioni ambigue, nelle quali indizi che riguardano le intenzioni degli altri sono carenti, possono essere percepiti come ostili da parte di pazienti affetti da deliri persecutori. In questo caso è presente un bias relativo alla cognizione sociale rispetto alla percezione dell'ostilità altrui che risulta più elevato nelle persone affette da paranoia [31].
In altri studi sperimentali, simili distorsioni sono state notate quando il contenuto del compito aveva a che fare con un pericolo di minaccia all'immagine della persona o al suo concetto di Sé.
Le persone con deliri persecutori prestano attenzione selettiva a stimoli di minaccia, giungono a conclusioni in assenza di sufficienti informazioni, attribuiscono la responsabilità degli eventi negativi a fattori esterni e manifestano difficoltà nell'interpretare le intenzioni degli altri, le loro motivazioni e i loro stati mentali [32]. La presenza del cluster di "distorsione della realtà" dei disturbi psicotici correla con un flusso ematico cerebrale nell'area laterale sinistra della corteccia prefrontale, nella parte ventrale dello striato, nei giri temporali superiori e nella regione paraippocampale. I processi cognitivi di tipo sociale (attenzione selettiva verso la minaccia, attribuzione di causalità o stati mentali) coinvolgono le medesime aree nei soggetti sani.
La sistematica distorsione nell'attribuzione di significato e il continuo richiamo a contenuti mentali particolarmente sensibili al tema delirante, la rinforzano, innescandosi una sorta di circolo vizioso per cui tali distorsioni sembrano dipendere sensibilmente dallo stato delirante e viceversa: accade infatti che venga rivolta un'attenzione eccessiva agli stimoli minacciosi durante la fase delirante acuta, mentre ciò avviene con minore intensità dopo la remissione sintomatologica.
La corrente letteratura non è univoca nel suffragare l'ipotesi di un legame causale tra stile attributivo e costruzione del pensiero delirante di tipo paranoideo. Di seguito si riportano una serie di dati della letteratura a sostegno o meno di questa ipotesi.
Alcuni Autori hanno suggerito come un esasperato bias auto-favorevole possa essere alla base della formazione della paranoia [33], indagando se una anomalia nello stile attributivo possa considerarsi tipica dei pazienti con delirio persecutorio, o estendibile anche ai pazienti privi di questo disturbo in atto. Inoltre, gli stessi Autori si sono posti il problema se i pazienti paranoici tendano maggiormente ad attribuire colpe a situazioni esterne, piuttosto che a persone. I risultati mostrano che mentre i soggetti sani manifestano un bias auto-favorevole significativo, i pazienti schizofrenici, sia paranoidei sia non paranoidei, si collocano a metà tra quelli sani e quelli depressi. A prescindere dalla tipologia dell'evento (positivo o negativo), i pazienti con deliri persecutori mostrano un bias attributivo imparziale, laddove altri gruppi se ne percepivano tendenzialmente come la causa. L'ulteriore scoperta riguarda il fatto che la paranoia acuta possa essere associata a un abbassamento del senso di efficacia personale, che potrebbe favorire la presenza di convinzioni come ad esempio quella di essere controllati dall'esterno o esperienze di passività.
Sempre in questo senso sono stati condotti studi su soggetti sani su possibili interpretazioni di tipo paranoide degli eventi, elicitate da una disregolazione di processi emozionali [34]. Tra i fattori predittivi dello sviluppo delle interpretazioni deliranti era evidente la presenza di un bias attributivo.
In un altro studio [35], gli Autori hanno dimostrato che un numero rilevante di distorsioni cognitive ha una particolare influenza sulla formazione del pensiero persecutorio (come ad esempio un ipertrofico bias auto-favorevole). Inoltre, le rilevazioni sul peggioramento dello stato dell'umore in associazione ad alti livelli di autostima, hanno contribuito alla formulazione di alcune teorie sull'ideazione persecutoria. In questo studio, a più gravi livelli di ideazione paranoidea, erano significativamente associati stati depressivi più intensi, ansia sociale, condotte di evitamento, stati di allerta, attenzione selettiva a elementi di disagio e bassa autostima, ma non sono state rilevate associazioni significative tra ideazione paranoidea e bias attributivi. Questi riscontri suggeriscono che alterazioni umorali e stati ansiosi, con la conseguente instabilità della percezione di Sé, sarebbero correlati all'ideazione paranoidea in campioni non clinici, ma sono comunque ridimensionati, nella loro portata, proprio dal fatto di essere stati rilevati attraverso misurazioni dell'ideazione paranoidea di tipo self-report, che potrebbero valutare diversi aspetti del pensiero paranoideo (ad esempio le idee di riferimento).
Anche McKay et al. [36] non hanno trovato conferma all'ipotesi che possa esistere un'associazione tra i deliri persecutori e l'errore fondamentale di attribuzione, e solo un limitatissimo riscontro nell'associazione tra deliri persecutori e bias di attribuzione a Sé degli eventi. Sempre secondo gli Autori, non è risultata alcuna evidenza di associazione tra bias attributivi e ideazione persecutoria subclinica.
Sempre a supporto dell'ipotesi che non esista una significativa correlazione tra queste due variabili, Devylder et al. [37] hanno analizzato, in un gruppo di giovani a rischio di sviluppo di psicosi, l'eventuale correlazione tra bias relativi a uno stile attributivo e l'ideazione paranoide (anche sottosoglia), disconfermando questo tipo di associazione. Questi risultati suggeriscono che il legame tra l'ideazione persecutoria e bias attributivi sarebbe incostante e in alcuni casi piuttosto debole, ed emergerebbe soltanto quando l'ideazione persecutoria è presente con una certa intensità, comunque confinata ai bias di personalizzazione (attribuzione a Sé).
Una meta-analisi di 266 studi, che ha valutato 503 interazioni tra variabili indipendenti, ha suggerito la presenza di un bias attributivo di tipo auto-favorevole in persone

con maggiore tendenza a una modalità di attribuzione interna, stabile e globale verso eventi positivi piuttosto che negativi [38]. Questo studio ha preso in considerazione l'ampiezza, l'ubiquità e la flessibilità di questa distorsione. La psicopatologia era associata a un bias significativamente attenuato, se paragonato a quello di campioni privi di psicopatologia. La distorsione era minore nei soggetti affetti da depressione, ansia e disturbi da deficit di attenzione/iperattività. I risultati confermano che i bias di attribuzione auto-favorevoli sono molto diffusi nella popolazione generale, ma si evidenzia significativa variabilità in base a età, cultura e sintomi psicopatologici manifestati.

Ipotesi sui meccanismi attraverso i quali i bias euristici influenzerebbero la strutturazione di un pensiero delirante: conclusioni

Kaney & Bentall [39] hanno studiato i bias attributivi auto-favorevoli in una coorte di pazienti che presentavano deliri persecutori, pazienti affetti da disordine affettivo maggiore e soggetti sani di controllo. Nel confronto con i soggetti sani e quelli psichiatrici di controllo, i soggetti deliranti mostravano un più accentuato bias auto-favorevole, come evidenziato dalla loro percepita maggiore influenza sugli esiti di situazioni favorevoli. Questi risultati sono stati letti come coerenti con l'ipotesi che i deliri persecutori funzionino come difesa nei confronti della bassa autostima. Le evidenze esaminate in questo articolo suggeriscono che la formazione delle convinzioni sociali persecutorie dipendono da: 1) il malfunzionamento di un filtro relativo alle informazioni sociali di minaccia; 2) una compromissione nel ragionamento inferenziale sulle ipotesi delle intenzioni dell'altro, come da deficit della funzione metacognitiva, dovuta alla scorretta raccolta delle informazioni associata a una difettosa capacità di rappresentarsi adeguatamente le intenzioni dell'altro; 3) una distorta risoluzione delle opzioni di attribuzione ambigue in favore di un preponderante bias auto-favorevole. È opportuno domandarsi se i bias attributivi rappresentino degli specifici indicatori di stato (che variano, dunque, al variare dei sintomi psicopatologici), oppure tratti stabili (presenti già prima del manifestarsi dei sintomi e, dunque, di probabile rilevanza causale). Sia i bias attenzionali che i deficit di mentalizzazione appaiono essere indicatori di stato, sebbene possano giocare un ruolo nel mantenimento dei deliri persecutori una volta che essi siano stati innescati [32]. Comunque, la dicotomia di "stato *versus* tratto" potrebbe risultare eccessivamente semplicistica, poiché i processi cognitivi e affettivi sottostanti alla formazione e al mantenimento del delirio, possono variare secondo modalità difficilmente prevedibili. Per esempio, tanto l'autostima quanto l'umore, nei disturbi bipolari a cicli rapidi, sembrano modificarsi in modo non lineare nel corso del tempo.

La teoria attributiva fornisce una cornice di riferimento per comprendere i nessi causali che le persone formulano per spiegare il proprio e l'altrui comportamento. È stato stimato che le persone sane stabiliscono un'attribuzione causale (una enunciazione che include o implica la parola "perché") ogni poche centinaia di parole. *I soggetti sani mostrano un considerevole numero di bias attribuzionali auto-favorevoli nello spiegare le cause degli eventi*. In questo senso essi tendono ad attribuirsi il merito dei successi (attribuzione interna degli accadimenti positivi: il bias "*auto-rafforzativo*") e a declinare le responsabilità dei fallimenti (attribuzione esterna degli eventi negativi: il bias "*auto-protettivo*"). *Tali distorsioni avrebbero il significato di mantenere e rafforzare l'autostima*.

Nello studio già citato di Martin & Penn [35], gli Autori si sono serviti di specifici questionari in cui veniva chiesto di inferire la possibile causa di ipotetici eventi positivi e negativi. *I pazienti con deliri persecutori* (con diagnosi di schizofrenia paranoidea o disturbo delirante) *mostravano una particolare enfatizzazione del bias auto-favorevole*. In studi trasversali [32], i pazienti esaminati attribuivano con eccessiva frequenza gli ipotetici eventi positivi a cause interne (a sé stessi), mentre gli ipotetici eventi negativi a cause esterne (circostanze o altre persone).

I pazienti che presentano deliri con contenuti non persecutori, non differiscono invece dai soggetti sani quanto a stile attributivo, suggerendo che il bias di attribuzione nei soggetti paranoici strutturi il contenuto delirante piuttosto che la sua forma. *I pazienti paranoici presentano inoltre un'esagerata attribuzione causale di eventi negativi alla cosciente malevolenza di altri* (attribuzione personale esterna), *piuttosto che al ruolo delle circostanze o del caso* (attribuzione situazionale esterna).

Bentall et al. [40] hanno suggerito che questo ipertrofico bias attributivo esterno abbia la funzione di preservare l'autostima, limitando l'accesso alla consapevolezza degli aspetti personali negativi conservati nella memoria semantica. In questa cornice di riferimento, quando tali rappresentazioni negative di Sé vengono attivate da eventi minacciosi, le attribuzioni personali esterne (etero-accusanti) vengono elicitate per prevenire la percezione di una discrepanza tra come la persona realisticamente si vede (rappresentazioni del Sé-attuale) e come invece vorrebbe essere (rappresentazioni del Sé-ideale). La consapevolezza di queste discrepanza porterebbe infatti a una perdita di autostima, troppo minacciosa per la stabilità e l'integrità della persona. Questa distorsione attributiva si attiva ovviamente al prezzo di alimentare le percezioni negative del paziente paranoico sulle intenzioni altrui. L'ipotesi di tale "delirio persecutorio difensivo" ci fa presumere che i deliri persecutori siano associati a:

1. normali livelli di autostima esplicita, manifesta (il ruolo della difesa è infatti quello di conservare l'autostima);
2. bassi livelli di autostima implicita, profonda (rilevati da test proiettivi in grado di eludere e riconoscere le difese e di attivare le discrepanze tra il "Sé attuale" e il "Sé ideale").

Studi trasversali [41] che hanno indagato i livelli di autostima manifesta e profonda in una coorte di pazienti affetti da deliri persecutori, pazienti depressi e soggetti di controllo, confermano ampiamente l'ipotesi che i deliri persecutori siano associati a livelli normali o alti di autostima esplicita e a discrepanze non molto significative tra il Sé ideale e quello attuale, ma a bassi livelli di autostima profonda.

Tuttavia, un precedente studio longitudinale [32] che ha analizzato una coorte di soggetti con deliri resistenti ai farmaci in un trial di terapia cognitivo-comportamentale, ha dimostrato che nella maggior parte dei pazienti, il disturbo del pensiero correlava prevalentemente con lo stato dell'umore e il funzionamento sociale. La bassa autostima, in questo gruppo, appariva infatti meglio spiegabile in termini di processi identificabili con la depressione, come ad esempio la disperazione o la gravità della malattia. Aspetto interessante di questo studio, è che i soggetti deliranti con normali livelli di autostima manifesta, mostravano convinzioni più radicate nei loro pensieri deliranti. La valutazione dell'autostima profonda è complessa e i differenti metodi di indagine per la valutazione della distanza tra Sé ideale e attuale hanno fornito risultati discordanti. Per esempio, una bassa autostima è normalmente associata a standard perfezionistici di autovalutazione, che sono stati riscontrati in pazienti paranoici, ma non depressi. Gli individui sani generano con maggiore rapidità giudizi di attribuzione interna per gli eventi positivi piuttosto che per quelli negativi, probabilmente perché le auto-rappresentazioni positive risultano cognitivamente più "accessibili" di quelle negative. Questa distorsione appare assente nei pazienti paranoici, suggerendo che essi conservino invece un eccesso (in gran parte implicito e quindi parzialmente inconsapevole) di rappresentazioni negative di Sé, associate a bassi livelli di autostima profonda.

Per collegarci all'ipotesi di partenza di questo lavoro, relativa ai processi di formazione del delirio rispetto all'ipotetico ruolo dei bias attribuzionali nel meccanismo di conservazione dell'autostima (nella cornice di riferimento dei modelli mentali di Johnson-Laird), si può ipotizzare che, dal momento che i modelli mentali coerenti con la disponibilità di informazioni che occorrono per la costituzione delle premesse di un ragionamento sono quasi sempre incompleti, la maggior parte delle "conclusioni" sarà più che altro una ipotesi realistica, che potrebbe essere confutata dal confronto con nuove evidenze e controdeduzioni. Questo modello ben si adatta a spiegare un concetto chiave del delirio, che non consiste tanto nella stranezza delle conclusioni raggiunte, quanto nella loro perseveranza a dispetto dell'evidenza del contrario [42]. In tal modo, per il paziente, il deficit consiste nella incapacità di riconoscere e applicare alle conclusioni ottenute delle controdeduzioni.

Coerentemente con la teoria dei modelli mentali, due sarebbero i meccanismi responsabili degli aspetti deficitari della flessibilità nel pensiero schizofrenico:

1. l'incapacità di operare una distinzione tra ciò che è rilevante e ciò che è irrilevante nelle premesse (ciò, in parte, a motivo dell'incongruità tra queste ultime e il contesto);
2. il deficitario riconoscimento e conseguente mancato utilizzo di controdeduzioni per la verifica delle conclusioni, che lascerebbe supporre che la disfunzione di questo meccanismo possa essere il risultato di un eccessivo "rumore" nel sistema cognitivo dovuto a rabbia, ansia, mania e depressione psicotica, con conseguente alterazione dei meccanismi di regolazione normalmente presenti.

La "matematica delle controdeduzioni" assumerebbe, a proposito della percezione umana, che i deliri bizzarri rappresentino il sintomo di una patologia molto più grave rispetto ai deliri non bizzarri. Per ciascuna credenza falsa, il numero delle controdeduzioni disponibili è relativamente ristretto, in quanto le possibilità di mettere alla prova la credenza stessa sono limitate dal suo contenuto. Per esempio, se sono convinto che il mio vicino di casa mi odi, le possibilità di cui dispongo di verificare ipotesi contrarie sono limitate al numero delle mie potenziali interazioni con quel vicino. Viceversa, le controdeduzioni probabilistiche (contestuali), essendo linee guida molto più generali di come funziona il mondo, la causalità e il caso, vengono rinforzate in una più ampia gamma di situazioni, che spaziano dalle spiegazioni di un avanzamento di carriera fino alle modalità attraverso cui si possa prendere un raffreddore: in altre parole, su come funziona il mondo. Dal momento che le possibilità di verifica di controdeduzioni risulta più vasta, poiché riferibile a regole di funzionamento generali, la violazione dei vincoli contestuali deve necessariamente ignorare una quantità enorme di informazioni. Conseguentemente, il delirio generato da tale violazione sarà presumibilmente molto più grave.

Da questo punto di vista, quindi, la distinzione tra delirio bizzarro e non bizzarro si pone in termini di livello, piuttosto che di tipologia. In entrambi, infatti, il meccanismo sottostante consiste in un difetto di accomodamento dei propri modelli mentali. Nel delirio bizzarro il deficit è ovviamente più pervasivo e influenza l'adeguato riconoscimento delle controdeduzioni non solo relative al modello stesso, ma anche di quelle probabilistiche. *La nostra ipotesi è che, tra i fattori che possono interferire con il processo di restrizione probabilistica dei nostri modelli mentali e, di conseguenza, favorire l'insorgenza del pensiero delirante, insieme ad alcuni stati mentali già noti che possono ostacolare tale meccanismo o peggiorarne il funzionamento (rabbia, oscillazioni dell'umore, labilità emotiva, ansia, ecc.), si possa includere anche il ricorso ai bias attributivi, che influenzano, come abbiamo visto, lo stato mentale della*

persona, con la finalità di mantenere integra l'autostima (sia manifesta che profonda), e/o attenuare il timore di perderla. Il ricorso a tale meccanismo, poiché centrato su di Sé, configura uno strumento acritico di interpretazione del mondo, responsabile del difetto iniziale nel processo di verifica delle controdeduzioni cui fa riferimento la teoria dei modelli mentali.

L'interesse per una cornice teorica di riferimento di questo tipo nasce dall'ipotesi che esista un *continuum* tra i disturbi di pensiero sottosoglia (derivati dai bias euristici attributivi) e il pensiero delirante.

I bias euristici sono socialmente più accettati, ma proprio per questo più insidiosi, a motivo della relativa comprensibilità e condivisibilità di tale distorsione del pensiero, mentre il pensiero delirante viene chiaramente percepito come un qualcosa di altro-da-sé e, quindi, solitamente, la conversazione si arresta nello stesso momento del suo presentarsi, senza generare ripercussioni e conseguenze sul comportamento.

Le persone tendono infatti a cercare nell'ambiente informazioni in linea con i loro pre-esistenti punti di vista e a interpretare tali informazioni nella direzione di una loro conferma, ricordando selettivamente le informazioni che li supportano (bias auto-favorevoli) e tendendo a una sorta di inconsapevolezza morale [43].

Questi sono i meccanismi responsabili della formazione dell'autoinganno che rappresenta la costruzione (o il mantenimento) di una credenza falsa sulla spinta di un pervasivo stato di motivazione a credere a quella proposizione. Rispetto al ruolo dei sistemi volitivi nella strutturazione dell'autoinganno, secondo la corrente degli "intenzionalisti" esso sarebbe volontario, mentre la corrente "anti-intenzionalista" presuppone processi in gran parte involontari con il prevalere del desiderio di assumere una diversa immagine di sé, rispetto ai meccanismi cognitivi di tipo razionale; nella versione dell'"intenzionalismo debole" sarebbe presente uno stato mentale che oscilla tra i due precedenti, e, l'incertezza cognitiva rappresentata da questa oscillazione, sarebbe alla base di una sorta di autorizzazione a credere in ciò di cui non si è profondamente convinti. Lo stato mentale della persona che si autoinganna viene descritto secondo diversi costrutti, per cui la persona può non credere alla sua "verità privata", può crederci, oppure più realisticamente, come già descritto prima, presenta una continua oscillazione tra i due stati. Le funzioni dell'autoinganno sono molteplici, dal credere che la realtà sia in un certo modo e il conseguente stato di benessere che ne deriva, dal preservare la propria autostima, alla possibilità di persuadere qualcuno di qualcosa in cui non si crede veramente..

Queste distorsioni comuni possono inconsciamente influenzare il nostro processo decisionale e condurre inconsapevolmente a conclusioni non etiche. La Tabella II ne mostra alcuni esempi [44].

Un concetto esemplificativo di questo problema è costituito dal crescente incremento di ciò che viene chiamato il "Disimpegno Morale" [45]. Tale definizione deriva dalla psicologia sociale e indica il processo attraverso il quale gli individui si autoconvincono che determinati standard etici non si applicano loro in certi particolari contesti, separando le implicazioni morali da alcune condotte inumane e inibendo il meccanismo dell'auto-condanna, fino alla autogiustificazione dei propri comportamenti. Generalmente, infatti, gli standard morali hanno la funzione di costituire una guida e un deterrente per la condotta. Una volta che si è sviluppato un controllo internalizzato in tal senso, gli individui regolano i comportamenti in base agli standard che applicano a sé stessi: fanno cose che gli recano soddisfazione e appagamento e si astengono dal mettere in atto comportamenti che possano violare i loro standard morali. L'auto-sanzionamento mantiene la condotta in linea con questi standard interni. Tuttavia, gli standard morali funzionano come regolatori interni stabili del comportamento esclusivamente quando i meccanismi di auto-regolazione sono attivi, ma esistono numerosi processi psicologici in grado di neutralizzare tale attivazione. *Tali processi rappresentano forme di disimpegno morale* [45].

TABELLA II.
Distorsioni comuni. *Common bias*.

Bias sul mondo	Bias sulle altre persone	Bias su se stessi
• Tendiamo a sottostimare le conseguenze negative del nostro comportamento ed i rischi a esso annessi • Formuliamo giudizi inadeguati sulle implicazioni causali • Ignoriamo indiscriminatamente gli eventi che hanno bassa probabilità di verificarsi • Rifiutiamo l'incertezza • Sottovalutiamo il futuro, assegnando sproporzionatamente maggiore peso alle conseguenze attuali piuttosto che a quelle potenziali future	• Attraverso l'etnocentrismo e gli stereotipi, crediamo erroneamente che i nostri valori e le nostre convinzioni siano superiori a quelle di persone appartenenti ad altri gruppi • Ci lasciamo sviare dalla nostra fiducia nella "euristica di autorità": ci fidiamo spesso della saggezza, della competenza, e dell'esperienza di figure autoritarie, ma talvolta questa fiducia è mal riposta e tale euristica diviene un bias potente	• Abbiamo un'illusione di superiorità (ci sentiamo moralmente migliori di altri), talvolta solo perché reinterpretiamo il passato a nostro favore • Abbiamo la percezione di un senso di giustizia auto-favorevole • L'eccessiva fiducia nelle nostre capacità ci provoca una alterata concezione dei nostri comportamenti etici

Alcuni meccanismi rendono accettabili condotte offensive che di norma sono condannabili tramite l'appello a principi superiori, il ricorso a eufemismi, il confronto con azioni ancor più riprovevoli:

- *giustificazione morale*. Danni arrecati ad altre persone possono essere giustificati facendo appello a scopi altamente morali o a principi superiori (ad esempio "Se lo è meritato è un ladro");
- *etichettamento eufemistico*. Attenuazione dei toni espressivi, facendo ricorso a termini che consentano di rendere più accettabili e rispettabili eventuali ostilità verso altre persone (ad esempio "Non l'ho picchiato, gli ho dato uno spintone");
- *confronto vantaggioso*. Azioni riprovevoli vengono "contrastate" attraverso il confronto con altre azioni ancor più riprovevoli (ad esempio "Gli ho solo dato uno spintone, mica un pugno");

Altri meccanismi assolvono alla stessa funzione di disinnesco morale tramite lo spostamento o la diffusione della responsabilità individuale:

- *dislocamento della responsabilità*. Il rinviare ad altri la responsabilità delle proprie azioni, in genere a persone potenti, porta il soggetto a offuscare il proprio coinvolgimento personale nella vicenda aggressiva (ad esempio "Marco mi ha detto di colpirlo");
- *diffusione della responsabilità*. L'estensione della responsabilità a una collettività di individui attenua la responsabilità individuale così che la colpa di tutti in definitiva risulta di nessuno (ad esempio "Non sono stato io, c'erano anche altri");
- *distorsione delle conseguenze*. La negazione o la minimizzazione del danno arrecato tranquillizza la coscienza (ad esempio "Ma non si è fatto niente!");

Bandura individua infine dei meccanismi che, tramite la deumanizzazione della vittima o l'attribuzione a essa di particolari colpe e responsabilità, consentono di violare il principio che vieta di fare agli altri ciò che non si vorrebbe fosse fatto a se stessi:

- *deumanizzazione della vittima*. I destinatari delle offese vengono privati della propria dignità umana e ridotti al rango di cose o animali (ad esempio Con soprannomi come verme, maiale ecc.); viene così meno un qualsiasi sentimento di identificazione, empatia e solidarietà (ad esempio "È inferiore a me, potevo farlo! È un albanese, uno zingaro" ecc.);
- *attribuzione della colpa alla vittima*. La responsabilità dell'azione aggressiva viene ribaltata sulla vittima che, per qualche ragione diventa meritevole dell'aggressione stessa (ad esempio "È stato lui a iniziare").

La ragione per la quale chi scrive ritiene che i disordini di pensiero sottosoglia comportino possibili importanti alterazioni sui meccanismi di comunicazione umana (e sui conseguenti comportamenti che ne possono derivare), si basa proprio sul fatto che ad esempio i bias attributivi amplificherebbero le forme di disimpegno morale su esposte. Inoltre, dal momento che rappresentano sistemi di pensiero socialmente accettati (e, quindi, più subdoli e meno visibili), entrano a far parte di tutto quel sistema comunicativo (soprattutto giuridico, sociale, lavorativo, familiare) che comporta delle possibili conseguenze, anche serie, per le persone che ne sono coinvolte. In virtù di questi errori di pensiero socialmente accettati, molte forme di comunicazione risultano essere predeterminate nella loro evoluzione (e nei loro esiti), in modo aprioristico, sia per vincoli di tipo contestuale (ad esempio di tipo sociale o legale), che di tipo relazionale (come nelle relazioni "perverse" in cui un membro della coppia è ad esempio un narcisista maligno). In questi ambiti comunicativi la funzione dei bias attributivi è quella di rinforzare l'inautenticità delle sequenze comunicative presenti in questi contesti o relazioni, che sempre di più appaiono essere governate da automatismi di pensiero come quello eurisitco.

Da questo punto di vista l'ideazione delirante (che rappresenterebbe l'estremo psicopatologico di questa dimensione di disturbo del pensiero), appare essere paradossalmente molto più innocua, in quanto, già nel momento del suo presentarsi ed essere riconosciuta immediatamente dall'interlocutore, proprio per la bizzarria dei suoi contenuti, cessa di presentare pericolosità comunicativa. In questo caso la persona che ne è affetta verrà progressivamente emarginata dal proprio contesto sociale.

Entrambi gli estremi dello spettro riconoscerebbero però una funzione comune di base, che è quella relativa al mantenimento della propria autostima.

Questo articolo è espressamente dedicato a tutti coloro che, pur capendolo pienamente, forse non riusciranno mai a comprenderlo.

Bibliografia

1. Tversky A, Kahneman D. *Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases*/ Science 1974;185:1124-31.
2. Ross M, Sicoly F. *Egocentric biases in availability and attribution*. J Pers Soc Psychol 1979;37:322-36.
3. Ross L, Greene D, House P. *The false consensus effect: an egocentric bias in social perception and attribution processes*. J Exp Soc Psychol 1977;13:279-301.
4. Ross L. *The intuitive psychologist and his shortcomings: Distortions in the attribution process*. In: Berkowitz L, editor. *Advances in experimental social psychology, vol. 10*. New York: Academic Press 1977.

5 Allison ST, Messick DM. *The group attribution error*. J Exp Soc Psychol 1985;21:563-79.

6 Miller DT, Ross M. *Self-serving biases in the attribution of causality: fact or fiction?* Psychol Bull 1975;82:213-25.

7 Babcock L, Loewenstein G. *Explaining bargaining impasse: the role of self-serving biases*. J Econ Perspect 1997;11:109-26.

8 Taylor DM, Doria JR. *Self-serving bias and group-serving bias in attribution*. J Appl Soc Psychol 1981;113:201-11.

9 Regan DT, Straus E, Fazio R. *Liking and the attribution process.* J Exp Soc Psychol 1974;10:385-97.

10 Vonk R. *The negativity effect in trait ratings and in open-ended descriptions of persons*. Pers Soc Psychol Bull 1993;19:269-78.

11 Taylor SE, Koivumaki JH. *The perception of self and others: acquantanceship, affect and actor-observer differences*. J Pers Soc Psychol 1976;33:403-8.

12 Kammer D. *Differences in trait ascriptions to self and friend: Unconscious founding intensity from variability*. Psychol Rep 1982;51:99-102.

13 Oakhill JV, Johnson-Laird PN. *Rationality, memory and the search for counterexamples*. Cognition 1985;20:79-94.

14 Johnson-Laird PN. *Mental models, deductive reasoning, and the brain*. In: Gazzaniga MS, ed. *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press 1995, pp. 999-1008.

15 Braff DL, Geyer MA. *Sensorimotor gating and schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:181-8.

16 Judd LL, McAdams L, Budwick B et al. *Sensory gating deficits in schizophrenia: new results*. Am J Psychiatry 1992;149:488-93.

17 Garety P. *Reasoning and delusions*. Br J Psychiatry 1991;159:14-18.

18 Van den Bosch RJ. *Attentional correlates of schizophrenia and relates disorders*. Lisse: Swets & Zeitlinger 1982.

19 John CH, Hemsley DR. *Gestalt perception in schizophrenia*. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 1992;241:215-21.

20 Morrison RL, Bellack AS, Mueser KT. *Deficit in facial-affect recognition in schizophrenia*. Schizophr Bull 1988;14:67-83.

21 Corrigan PW, Green MF. *Schizophrenic patient's sensitivity to social cues: the role of abstraction*. Am. J Psychiatry 1993;150:589-94.

22 Mujica-Parodi LR, Sackeim HA. *Information Processing as a neurobiologically preferable criterion*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13:403-9.

23 Huq SF, Garety PA, Hemsely DR. *Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects*. Q J Exp Psychol A 1988;40:801-12.

24 Garety PA, Hemsely DR, Wessely S. *Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid subjects: biases in performance on a probabilistic inference task*. J Nerv Ment Dis 1991;179:194-201.

25 Hemsley DR. *What have cognitive deficits to do with schizophrenia?* In: Huber G, ed. *Weissenauer Schizophrenia Symposium. No. 8*. Stuttgart-New York: Schattauer Verlag 1990.

26 Langdon R, Ward PB, Coltheart M. *Reasoning anomalies associated with delusions in schizophrenia*. Schizophr Bull 2010;36:321-30.

27 Carolyn J, Dodgson G. *Inductive reasoning in delusional thought*. J Ment Health 1994;3:31-49.

28 Galderisi S, Rocca P, Rossi A. *Il funzionamento nella vita reale delle persone con schizofrenia: nuove prospettive di ricerca*. Giorn Ital Psichopat 2012;18:1-4.

29 Vender S, Fraticelli C, Moalli M, et al. *Ampliamento del concetto di insight nella terapia del disturbo schizofrenico*. Giorn Ital Psychopat 2010;16:27-35.

30 Trevisi M, Talamo A, Bandinelli PL, et al. *Insight and awareness are related to psychopathology and cognition*. Psychopathology 2012;45:235-43.

31 Coombs DR, Penn DL, Michael CO, et al. *Perceptions of hostility by persons with and without persecutory delusions*. Cogn Neuropsychiatry 2009;14:30-52.

32 Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, et al. *Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions*. Am J Psychiatry 2001;158:527-39.

33 Moritz S, Woodward TS, Burlon M, et al. *Attributional style in schizophrenia: evidence for a decreased sense of self-causation in currently paranoid patients*. Cogn Ther Res 2007;31:371-83.

34 Green CE, Freeman D, Kulpers E, et al. *Paranoid explanations of experience: a novel sperimental study*. Behav Cogn Psychother 2011;39:21-34.

35 Martin JA, Penn DL. *Social cognition and subclinical paranoid ideation*. Br J Clin Psychol 2001;40:261-5.

36 McKay R, Langdon R, Coltheart M. *Paranoia, persecutory delusions and attributional biases*. Psychiatry Res 2005;136:233-45.

37 Devylder JE, Ben-David S, Kimhy D, et al. *Attributional style among youth at clinical risk for psychosis*. Early Interv Psychiatry 2012;7:84-8.

38 Mezulis AH, Abramson LY, Hyde JS, et al. *Is there a universal positivity bias in attributions: a meta-analytic review of individual, developmental, and cultural differences in the self-serving attributional bias*. Psychol Bull 2004;13:711-47.

39 Kaney S, Bentall RP. *Persecutory delusions and the self-serving bias. Evidence from a contingency judgment task*. J Nerv Ment Dis 1992;180:773-80.

40 Bentall RP, Kinderman P, Kaney S. *The self, attributional processes and abnormal beliefs: Towards a model of persecutory delusions*. Behav Res Ther 1994;32:331-41.

41 Valiente C, Cantero D, Váquez C, et al. *Implicit and explicit self-esteem. Discrepancies in paranoia and depression*. J Abnorm Psychol 2011;120:691-9.

42 Jones E, Watson JP. *Delusion, the overvalued idea and religious beliefs: a comparative analysis of their characteristics*. Br J Psychiatry 1997;170:381-6.

43 Hartman P. *Ethical Decision-Making: Processes and Frameworks*. Conference Presentation 2008.

44 Messick DM, Bazerman MH. *Ethical leadership and the psychology of decision making.* Sloan Manage Rev 1996;37:9-22.

45 Bandura A. *Moral disengagement in the perpetration of inhumanities*. Pers Soc Psychol Rev 1999;3:193-209.

Bounce back capacity in persons with mental disorders: a comparative study following a catastrophic event

Capacità di "Bounce back" in persone con disturbi mentali: un confronto dopo un evento catastrofico

P. Stratta[1, 2], S. de Cataldo[1], R.L. Bonanni[1], A. Marino[4], A. Collazzoni[4], G. Di Emidio[4], M. Ragusa[4], M. Bustini[3], C. Capanna[4], A. Rossi[4]

[1] National Mental Health Care Service (NMHCS), L'Aquila; [2] Ph.D. Program, Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa; [3] National Mental Health Care Service (NMHCS), Rieti; [4] Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila

Summary

Objective

"Bounce back" (i.e. ability to recover from stress and traumas) captures the essence of resilience. It may be particularly important for subjects who are already ill, and above all if suffering from mental disorders. This study assessed the capacity of "bounce back" of subjects with different mental disorders exposed to the L'Aquila (Italy) earthquake, in order to investigate its relationship with diagnosis and severity of mental disorders.

Method

One hundred people referred to mental health facilities, were evaluated using: i) Brief Resilience Scale; ii) a Visual Analogue Scale for subjective adjustment evaluation after the earthquake; iii) Clinical Global Impression scale. Thirty-seven non-exposed patients referring to mental health facilities in an area that was not involved in the earthquake have also been evaluated. All diagnoses were based on ICD-10.

Results

Subjects with a higher "bounce back" score showed better subjective adjustment. "Bounce back" ability is not function of different diagnoses, severity of mental disorder, sex, or age. Subjective adjustment only reflects "bounce back" capacity.

Conclusion

It is likely that multiple factors related to diagnosis and mental health features as well as factors related to social context intervened in enhancing personal resilience. The social meaning of care and rescue efforts offered to earthquake survivors could have had a role in enhancing personal resilience; thus, this could have conferred an advantage to stigmatized or isolated subjects.

Key words

Bounce back • Resilience • Natural disaster • Traumatic stress • Mental disorders

Introduction

Resilience is the process of negotiating, managing and adapting resources within one's individual life and environment, leading to adaptation in the face of adverse situations [1 2]. The ability to "bounce back" (i.e. to recover from stress and traumas, to adapt to stressful circumstances and to avoid illness despite significant adversities) captures the essence of resilience related to protection and reduction of harm, representing its conceptual core [2-4]. It may be particularly important for subjects who are already ill, above all if suffering from mental disorders or dealing with ongoing health-related stresses [5 6]. To the best of our knowledge, however, there have been no direct comparisons of "bounce back" abilities among people with different mental disorders exposed to the same stressful situation.

On April 6, 2009, at 3:32 a.m., an earthquake (Richter magnitude 6.3) struck L'Aquila, Italy: 309 people died, more than 1,000 people were injured and 66,000 were displaced.

In the aftermath of the catastrophe, individuals referring to the National Mental Health Care Service (NMHCS) facilities in L'Aquila were asked about subjective adjustment to the event [7]. Subjects with schizophrenia and mood disorders showed better subjective outcomes, while those presenting anxiety disorders felt worse. A substantial proportion of patients with schizophrenia and mood disorders even reported a feeling of improvement after the earthquake. It is likely that different capacities for adaptation and "bouncing back" following adversity may play a role in this observation. Unfortunately there was no data on assessment of resilience.

Correspondence
Paolo Stratta, Dipartimento di Salute Mentale, ASL 1 L'Aquila, via Bellisari, 67100 L'Aquila, Italy • Tel. +39 0862 433602 • Fax +39 0862 433523 • E-mail: psystr@tin.it

Following these observations, we investigated the ability to "bounce back" in subjects with mental disorders exposed to the earthquake using an established measure of resilience, namely the Brief Resilience Scale (BRS) [6 8]. A secondary aim was to compare exposed to unexposed individuals with mental disorders.

Methods

Study participants

100 subjects, consecutively referred to the NMHCS in L'Aquila, were evaluated 13–14 months after the earthquake (61 females and 39 males, mean age 47.15 ± 12.15 years). None suffered personal physical injury due to the earthquake. The sample population consisted of people living in the town of L'Aquila and the surrounding areas who received assistance in emergency conditions. All residents were directly "exposed" to the disaster, though this clearly introduces a broad range of possible individual exposures [9 10]. After the event, all subjects had been displaced in locations within a 150 km area from the town or in tents located in the urban area. One year after the earthquake only 25% of inhabitants could return to their homes. All experienced loss of property and damage to their home; 5% were trapped under rubble with minor physical consequences; 15% lost someone they knew.
Thirty-seven non-exposed individuals consecutively referred to the NMHCS of Rieti, an area outside that involved in the earthquake, 50 km away, were also evaluated.
We used a quasi-experiment where the treatment variable is manipulated, but the groups are not equated prior to manipulation of the independent variable. This type of study can be utilised, especially in situations where "true" experiments are not possible as is the case for comparison of a population exposed to a natural disaster, and the experimenter wants to infer causes and effects typically afterwards.

Assessments

All diagnoses were based on the Tenth Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) after interview by a senior psychiatrist. After complete description of the study, all subjects gave informed consent to participate, as approved by the Human Studies Committee.
The Brief Resilience Scale (BRS) [6], an outcome measure that assesses the ability to "bounce back" or recover face to adversities, was used. The scale has six items: items 1, 3, and 5 are positively-formulated, and items 2, 4, and 6 are negatively-formulated. Subjects are instructed to indicate the extent to which he/she agrees with each of the statements and scored accordingly: 1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = neutral, 4 = agree, 5 = strongly agree. The BRS is scored by reverse coding items 2, 4, and 6, and calculating the mean of the six items.
Subjects from the L'Aquila district were also evaluated by a Visual Analogue Scale (VAS) [7] with three anchor points ("better", "equal", "worse") in response to the question "How did you mentally feel after the earthquake?". The response was considered as categorical variable splitting the sample into two subgroups reporting "worse" and "equal/better" subjective adjustment. The Clinical Global Impression (CGI) scale measuring severity of illness was also used.

Statistical Analyses

Chi-square, and two- and three-way analyses of variance were used to examine BRS scores by subjective adjustment, diagnosis and gender. Pearson's r correlation coefficient was also used.

Results

In the L'Aquila sample, 33 persons were diagnosed with schizophrenia, 35 with affective disorders and 32 with anxiety disorders. Similarly, in the Rieti sample 32.4% (n = 12/37) of subjects were diagnosed with schizophrenia, 40% (n = 15/37) with affective disorders and 27.2% (n = 10/37) with anxiety disorders (X_2 = .45, df 2, NS).
Within the L'Aquila sample, 36.4% of subjects with schizophrenia (n = 12/33), 37.1% of those with affective disorders (n = 13/35) and 40.6% of those with anxiety disorders (n = 13/32) reported subjective "worse" outcome. The remaining reported "equal/better" outcome (n = 21/33, 63.6%; n = 22/35, 62.9% and n = 19/32, 59.4%, respectively) (X_2 = .14; d.f. = 2; p = NS).
The L'Aquila and Rieti samples showed higher severity of illness (CGI) for schizophrenia (two-way ANOVA diagnosis effect F = 42.14, d.f. 2,137, $p < 0.005$), but no difference between exposed and unexposed subjects (L'Aquila *vs*. Rieti, d.f. 1,137, F = 1.27, NS; Interaction F = 14.33, d.f 2,137, $p < 0.0005$).
BRS mean item scores by diagnosis and subjective adjustment evaluation through VAS of the L'Aquila sample are shown in Table I. Two-way ANOVA results showed that only subjective adjustment effect reached a significant difference (i.e. subjects reporting "worse" *vs*. those with "equal/better"). Gender effect was also explored in a three-way analysis, but no significant effect or interaction was observed.
When the Rieti sample was added as an unexposed subjects category in the two-way ANOVA, no diagnosis effect was observed. The subjective adjustment factor reached significant difference, showing L'Aquila subjects with worse adjustment lower BRS scores than non-exposed subjects (Table I).
No significant correlations were seen in either sample (L'Aquila and Rieti) between BRS and age (r = -0.14 and r = 0.05, NS) or CGI severity (r = -0.07 and r = -0.13, NS).

Discussion

Approaches to resilience in mental disorders have been poorly employed due to the lack of a common theoretical construct and other methodological pitfalls [2]. Moreover, no direct comparisons among different diagnoses of mental disorders have been reported.
Capacity for resilience in subjects with psychiatric disabilities does not end when a diagnosis of major mental disorder is made, even when struggling to recover from psychiatric disorders [11-13].
Several studies have suggested that even individuals with psychotic disorders do not clinically deteriorate and may actually improve after exposure to disasters or emergency situations [14]. A similar result was reported in our previous investigations [7]; in the present study, more than 60% of subjects referred feeling "equal" or even "better" than before the earthquake. For these reasons, we further used a Visual Analogue Scale as a general measure of distress [7], which is able to discriminate subjective adaptations to traumatic events, with the aim of investigating the relationship with other related variables.
We observed that subjects with the highest score of bounce back also displayed better subjective adjustment: "bounce back" ability was not a function of, or related to different diagnoses, severity of disorders, sex, or age. Subjective adjustment only reflected higher or lower "bounce back" capacity. While we had no a priori hypothesis of the magnitude of the BRS variation of any diagnostic group, it should be only underlined that diagnosis of "psychotic" disturbance, the most severe, does not limit a resilient response.
Using a quasi-experimental design, with a comparison of individuals exposed to an earthquake with pre-existing diagnoses to a sample of individuals with similar diagnoses who were not exposed to an earthquake, we observed that "bounce back", as evaluated by the BRS, dampened after stress in a proportion (38%) of the L'Aquila sample. This dampening, associated with poorer subjective adjustment, can be due to a lack of protective resilience activation [15]. On the other hand, more than 60% of the earthquake-exposed sample showed no differences in BRS scores compared to those who were not exposed. These observations are irrespective of diagnosis, age and severity of illness.
It is likely to implicate a role of multiple interrelated factors in diagnosis to help explain the present results. In fact, the social meaning of care and rescue offered to survivors may have had a role in enhancing personal resilience; thus, subjects who were most stigmatised or isolated could have received an advantage. Resilience mechanisms should not be restricted to the individual sphere, but should also be considered as the result of a variety and interactions of factors at the group level (e.g. community and culture). Individuals mature and thrive in a social context, which has profound effects on how they cope with stressful events [2 16-18].
Stigma and discrimination adversely affect subjects experiencing mental health problems, creating negative self-beliefs and leading to unemployment and loss of social relations. All these experiences, as well as other factors promoting a individual's resilience, are related to recovery from mental disorders [12 19-21]. These complex processes involve rebuilding one's life, self-esteem and hope for

TABLE I.
BRS evaluation by diagnosis and subjective adjustment in persons exposed and unexposed to the L'Aquila earthquake. *Valutazione diagnostica tramite il BRS e regolazione soggettiva in persone esposte e non esposte al terremoto de L'Aquila.*

	BRS score		
	Schizophrenia	**Affective Disorders**	**Anxiety Disorders**
L'Aquila sample (n = 100) Subjective adjustment [*, **]			
"Worse" (n = 38)	(n = 12) 2.50 ± 0.56	(n = 13) 2.49 ± .059	(n = 13) 2.54 ± 0.93
"Equal/Better" (n = 62)	(n = 21) 3.12 ± 0.60	(n = 22) 2.51 ± .074	(n = 19) 2.86 ± 0.74
Rieti Sample (n = 37) [§]	(n = 12) 2.92 ± 0.56	(n = 15) 3.09 ± 1.05	(n = 10) 3.07 ± 1.38

Analysis within the L'Aquila sample: [*] two-way ANOVA: d.f. 1.100; Diagnosis effect (A): F = 1.53; NS. Subjective adjustment effect (B): F = 4.94; $p < 0.05$. AxB effect: F = 1.39; NS; [**] three-way ANOVA (adding sex effect to the previous two-way ANOVA model): d.f. 1,100; Diagnosis effect (A): F = 1.51; NS. Subjective adjustment effect (B): F = 4.94; $p < 0.05$. Sex effect (C): F = 0.03; NS. AxB effect: F = 1.69; NS. AxC effect: F = 0.25; NS. BxC effect: F = 0.03; NS. AxBxC effect: F = 1.93; NS. Analysis including the Rieti sample (i.e. unexposed sample); [§] two-way ANOVA: d.f. 1,137; Diagnosis effect (A): F = .43; NS. Subjective adjustment (i.e. worse, equal/better adjustment and not exposed samples) effect (B): F = 3.94; $p < 0.05$. AxB effect: F = 1.10; NS. Scheffé test for post-hoc comparison: L'Aquila subjects with worse subjective adjustment *vs*. Rieti BRS scores mean difference 0.52 SD .18, $p < 0.05$.

a better future, which likely represent the different sides of a multi-faceted phenomenon.

Even though a unified methodology and definition is lacking in the field of resilience, we used the BRS [5]. This instrument has not yet been used in clinical samples of subjects with mental disorders; its authors suggest that one's individual ability to recover is important in the case of illness, encouraging its use in this specific field. Moreover, the scale received the highest rating for quality criteria in evaluation of psychometric properties among 15 measures of resilience [8].

Although of exploratory heuristic value, the present study has some limitations. Firstly, exposure levels to the earthquake were not evaluated. Moreover, a major issue related to possible psychiatric outcomes in the aftermath of mass trauma exposure is the impact of the trauma itself: for instance, we have no information whether the patients at L'Aquila lost a relative or close friend during the earthquake. We believe, however, that this can constitute a systematic bias and that the impact of the trauma was about the same among the diagnostic groups.

The sample size is relatively small so that subgrouping for disorders as a consequence of earthquake exposure (e.g. post-traumatic stress disorder) has not been made and no consideration was given to possible comorbidities. The use of self-rating instruments could also constitute a limitation. These issues need to be addressed in further investigations.

Acknowledgement

We wish to thank Drs. Anna Maria Allegro, Maurizio Cupillari and Sabatino Papola for their helpful clinical work. This study received no financial support. The authors report no conflicts of interest or financial relationships with commercial interests.

References

1 Bonanno GA. *Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events?* Am Psychol 2004;59:20-8.

2 Davydov DM, Stewart R, Ritchie K, et al. *Resilience and mental health*. Clin Psychol Rev 2010;30:479-95.

3 Carver CS. *Resilience and thriving: Issues, models, and linkages*. J Soc Iss 1998;54:245-66.

4 Tusaie K, Dyer J. *Resilience: a historical review of the construct*. Hol Nurs Pract 2004;18:3-8.

5 Smith BW, Dalen J, Wiggins K, et al. *The Brief Resilience Scale: assessing the ability to bounce back*. Int J Behav Med 2008;15:194-200.

6 Smith BW, Tooley EM, Christopher PJ, et al. *Resilience as the ability to bounce back from stress: a neglected personal resource?* J Posit Psychol 2010;5:166-76.

7 Stratta P, Rossi A. *Subjective adjustment of individuals with psychiatric disorders in the aftermath of the L'Aquila earthquake*. Am J Psychiatry 2010:167:352-3.

8 Windle G, Bennett KM, Noyes J. *A methodological review of resilience measurement scales.* Health Qual Life Outcomes 2011;9:8.

9 Galea S, Nandi A, Vlahov D. *The epidemiology of post-traumatic stress disorder after disasters*. Epidemiol Rev 2005;27:78-91.

10 Leon GR. *Overview of the psychosocial impact of disasters*. Prehosp Disaster Med 2004;19:4-9.

11 Harding CM, Zahniser JH. *Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment*. Acta Psychiat Scand 1994;90:140-6.

12 Ridgway P. *Resilience and recovery from psychiatric disabilities: links in concepts and research. A working paper*. Lawrence KS: University of Kansas 2004.

13 Wingo AP, Wrenn G, Pelletier T, et al. *Moderating effects of resilience on depression in individuals with a history of childhood abuse or trauma exposure*. J Affect Disord 2010;126:411-14.

14 Katz CL, Pellegrino L, Pandya A, et al. *Research on psychiatric outcomes and interventions subsequent to disasters: a review of the literature*. Psychiat Res 2002;110:201-17.

15 Luthar SS, Zelazo LB. *Research on resilience. An integrative view*. In Luthar SS ed. *Resilience and vulnerability: adaptation in the context of childhood adversities*. Cambridge: Cambridge University Press 2003, pp. 510-49.

16 Masten AS, Obradovic J. *Competence and resilience in development*. Ann NY Acad Sci 2006;1094:13-27.

17 Masten AS, Obradovic J. *Disaster preparation and recovery: lessons from research on Resilience in Human Development*. Ecol Society 2008;13:9 [online]. http://www.ecologyandsociety.org/vol13/iss1/art9/.

18 Shahar G. A *social-clinical psychological statement on resilience: introduction to the Special Issue*. J Soc Clin Psychol 2012;31:535-41.

19 Bellack AS. *Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: concordance, contrasts, and implications*. Schizophr Bull 2006;32:432-42.

20 Deegan P. *The importance of personal medicine: s qualitative study of resilience in people with psychiatric disabilities*. Scandinavian J Pub Health 2005;33:1-7.

21 Silverstein SM, Bellack AS. *A scientific agenda for the concept of recovery as it applies to schizophrenia*. Clin Psychol Rev 2008;28:1108-24.

Autism Rating Scale

Scala di Valutazione dell'Autismo

G. Stanghellini[1,2], M. Ballerini[3], P.H. Lysaker[4,5]

[1] "G. d'Annunzio" University, Chieti, Italy, [2] "D. Portales" University", Santiago, Chile; [3] Department of Mental Health, Florence, Italy; [4] Roudebush VA Medical Center, [5] Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

Summary

The autism rating scale (ARS) investigates the personal level of experience of individuals with schizophrenia in real-world social encounters. It originates from previous qualitative analyses based on in-depth interviews with persons with schizophrenia in clinical and research settings. The main purpose is to reliably collect "soft" phenomena that are traditionally not included in symptoms checklists, reflecting the subjective experiences of individuals with schizophrenia in the real world. These subtle, abnormal phenomena are reported by patients when asked about the way they experience and act in the world they actually live in. ARS includes 16 distinctive items grouped in 6 categories: hypo-attunement, invasiveness, emotional flooding, algorithmic conception of sociality, antithetical attitude toward sociality and idionomia. For each item and category, an accurate description and a list of examples are provided. Different intensities of phenomena are assessed through a Likert Scale by rating each item according to its quantitative features (frequency, intensity, impairment and coping). ARS may help to discriminate schizophrenia from other psychoses, and cluster A personality disorders from other personality disorders. This scale may also contribute to the assessment of features of clinical high risk or ultra high risk syndromes.

Key words

Autism • Phenomenology • Psychopathology • Schizophrenia • Social dysfunction • Subjective experience

Introduction

One of the basic features of schizophrenic phenotypes lies in a disturbance of social relationships. Social dysfunction (Criterion B) is a basic diagnostic criterion [1] and a specific and autonomous psychopathological dimension of schizophrenia. It is comprised of a set of related dysfunction that contribute and define course and outcome [2-4].

There are two main limitations of the concept of "social dysfunction": (1) it endorses a strictly behavioural-functionalist perspective in which deficits in social behaviour are emphasised; (2) these deficits are mainly defined and assessed in quantitative reduction of performance; (3) it encompasses too many heterogeneous domains of life, e.g. everyday functioning, social contacts, education, occupation and consequences of stigmatisation [5 6].

As a consequence of these limitations, it is difficult if not impossible to distinguish social dysfunction in schizophrenia from social dysfunction in general or social dysfunction that merely emerges in the face of adversity. The main shortcoming of most studies on social dysfunction in schizophrenia reflects these limitations since they do not properly investigate the personal level of experience in real-world functioning. Thus, there is a need to reliably collect data reflecting the subjective experiences of people with schizophrenia in the real world.

In classical psychopathology, "autism" is the most famous construct depicting both the detachment in schizophrenia from social milieu and their constitution of a private world either filled out by efflorescent imaginative inner life or emptied in a cold rarefaction leaving behind only odd and aloof simulacra. Introduced by Eugen Bleuler [7], autism was conceived as a defence mechanism for managing the conflicts between desires and reality testing. It was described as disengagement from everyday activities, emotional indifference, inappropriate behaviours and dereistic and overinclusive thinking. In a more phenomenological-experiential vein, Kretschmer [8] depicted autism in schizophrenia as an emotional paradox: a form of emotional ataxia whose main features are coldness, lack of affective contact with other persons combined with irritability and hypersensitivity to social stimuli, social anxiety and avoidant behaviour.

Modern phenomenological accounts of autism have mainly draw on Minkowski's [9] and Blankenburg's [10] conceptualisations. Minkowski assumed that autism in schizophrenia is a loss of vital contact with reality. Vital contact with reality provides a latent awareness of reality "mak-

Correspondence
Giovanni Stanghellini, DiSPUTer, "G. d'Annunzio" University, via dei Vestini 31, 66110 Chieti Scalo, Italy • E-mail: giostan@libero.it

ing us adjust and modify our behaviour in a contextually relevant manner but without distorting our overall goals, standards and identity" [11]. Blankenburg characterised autism as a crisis of "common sense": the lack of an implicit understanding of the axioms of everyday life (the background of tacit knowledge shared by a social group, through which its members conceptualise objects, situations, and other persons' behaviours) and of the natural attitude (being attuned to the world as it appears in everyday experience). The fundamental anomaly is understood to be in our preconceptual and precognitive grip on social situations, a kind of prereflexive "indwelling" in the social world [12].

The concept of "schizophrenic autism" (that has apparently vanished from mainstream psychiatry) addresses the core or essential and stable psychopathological nucleus characterising the quality of dyssociality in persons with schizophrenia. The concept of autism [5 6 13-17] is not limited to aspects of quantitative behavioural deficits, but it also includes phenomena qualitatively defined as anomalous emotional attunement, the tendency to rumination not oriented towards reality, adherence to idiosyncratic ideas, a unusual hierarchy of values, aims and ambitions [18]. In particular, the neglect of the value system of persons suffering from schizophrenia contributes to seeing them merely as people who behave inappropriately and who have pathological experiences and beliefs; this may have a stigmatizing effect on them and contribute to judge some of these people's actions as meaningless and incomprehensible.

The core feature of schizophrenic autism lies in a specific kind of disorganisation of the basic structures of social life - the qualitative disturbance of spontaneous and intuitive participation in social life, i.e. of the emotional-conative-cognitive human ability to perceive the existence of others as similar to one's own, make emotional contact with them and intuitively access their mental life. The phenomenon of autism concerns a fundamental aspect of existence: the ability to take part in social life, giving a sense to the others' behaviours and to one's existence according to the horizon of meanings of the world surrounding us. The phenomenon of autism implies a fracture in social life, which is therefore compromised in both: (1) the ability to recognise others as individuals endowed with complex and interrelated mental states (emotions, thoughts, feelings of affection which influence one another) having a structure basically similar to our own, and (2) the possibility to understand other people by means of prereflective and non-propositional attunement with the expressions of their mental life and by means of a keyboard of shared symbols and experiences. The emotional capability to view others as people like ourselves, to establish interpersonal relations with them intuitively and spontaneously, and the ability to communicate according to common codes: together, the social world as horizon of one's own initiatives and one's own plans for life, undergoes, through autism, a paradoxical distortion.

BOX 1
Principle dimensions of schizophrenic autism.

- *Cognitive-categorisation process*: Semantic drifting: deconstruction of the common symbolic register of meanings.
- *Social syntonisation process*: Emotional drifting: disturbed emotional participation in the social world.
- *Self setting-up process*: Ontological incompleteness: fragility of the tacit dimension of self-coherence that is at the base of both subjectivity and intersubjectivity.
- *Establishment of values process*: Antagonomic ethic option: choice to distance oneself from common sense and take an eccentric stand in the face of the phenomenon of existence.

Construction of the questionnaire

The autism rating scale (ARS) investigates the personal level of experience of people with schizophrenia in real-world social encounters [6 18]. Its main purpose is to reliably collect phenomena reflecting the subjective experiences of people with schizophrenia in the real world. It originates from previous qualitative analyses based on in-depth interviews with persons with schizophrenia in clinical and research settings [6 18-21]. These studies reported "soft" phenomena that are traditionally not included in symptom checklists including difficulties constructing integrated representations of the mental activities of others. These subtle, abnormal phenomena are reported by patients when asked about the way they experience and act in the world they actually live in. Since the patients' phenomenal universe is not confined to their symptoms, systematic explorations of anomalies in the patients' experience, e.g. of body, time, space, self and otherness, may provide a useful integration to the traditional symptom-oriented approach [22]. These abnormal phenomena can be used as pointers to the fundamental alterations of the structure of subjectivity characterising schizophrenia. Psychopathological assessment should neither be confined to determining the presence or absence of a given symptom, nor should it simply focus on surface symptoms picked for their reliability. Rather, it should look for deeper phenomena that may emerge only from careful phenomenological analysis. Especially in persons with severe mental disorders, which may affect their insight and/or capacity to correctly understand a given item of a rating scale, it is not advisable to assess abnormal phenomena using research tools based solely on yes-or-no answers [23].

As discussed in another paper [24], abnormal experiences in persons affected by schizophrenia cannot be reliably and validly assessed with scales reducing them to merely a matter of frequency or intensity [25-31]. Their assessment requires a precise characterisation of the phenomenal quality of the experience. We need an in-depth, fine-tuned characterization of the phenomenal quality of abnormal experiences that can only be provided by more flexible instruments. This characterisation can avoid diagnostic mistakes, e.g. overdiagnosis or underdiagnosis of schizophrenia.

In order to investigate autism, during clinical interviews patients were asked questions such as:

- Do you have strange feelings when you are with other people?
- Which thoughts and feelings do you experience when you are with them?
- Do you have any ideas about what they are thinking or feeling?
- What do you think of the thoughts and feelings you had when you were with other people?
- What do you think of the others? Are you interested in them?
- Do you think that being with other persons is important?
- Do you think that what they think is important?
- Do you feel attuned to them?
- Do you feel like them?

The result has been a rich and detailed collection of patients' self-descriptions related to emotional attunement/disattunement, self-other demarcation/non-demarcation, emotion recognition/non-recognition, emotional/cognitive attitude towards others, endorsement/refusal of social norms, etc. We created a database using patients' self-reports from which we later developed categories based on structural similarities among social abnormal phenomena. These categories fulfill three formal criteria: reliability (they must consent consistent findings), discriminant validity (for patients with different psychopathological features), sensibility (ability to depict different intensities of a phenomenon). This last criterion is achieved by rating each item according to its quantitative features (frequency, intensity, impairment and coping) using a Likert Scale (Table I).

ARS includes 16 distinctive items grouped in 6 categories: hypo-attunement, invasiveness, emotional flooding, algorithmic conception of sociality, antithetical attitude toward sociality and idionomia (Appendix 1). For each item and category, an accurate description and a list of examples are provided.

The interview may take about 30-60 minutes.

TABLE I.
Table of severity. *Tabella delle gravità.*

	Absent	Minimal	Mild	Moderate	Moderate severe	Severe	Extreme
Frequency	===	Questionable	Sporadic not recurrent	Light Recurrence weekly or less	Very recurrent more than weekly	Pervasive almost every days	Continuous (every day)
Intensity of subjective arousal or distress	===	The distress is present but tolerable	The distress is mildly intolerable	The distress is moderately intolerable	The distress is moderately severely intolerable	The distress is severely intolerable	The distress is extremely intolerable
Impairment	The patient is able to have regular social activities	Rare or infrequent need to avoid social exchange	Occasional avoidance of non-essential social activities	Frequent avoidance of non-essential social activities	Occasional avoidance of essential social activities	Frequent avoidance of most essential social activities	Complete avoidance of social activities
Poor coping	The patient is able to solve these problems rapidly	The patient is able to restructure his way of thinking	The patient actively avoids the problem (behavioural strategy)	The patient thinks he has problems most times he can passively avoid (ignore)	The patient knows there is a problem but there is nothing he can do for it	The patient has only an implausible version of the problem he has to cope this	The patient thinks there is no problem at all

The Autism Rating Scale (ARS)

Who: patients with schizophrenia, or suspected to have schizophrenia, or schizophrenia spectrum disorders.
This scale may help to discriminate schizophrenia from other psychoses, and cluster A personality from other personality disorders.
It may help to clarify features of clinical high risk or ultra high risk syndromes.
To complete the assessment, the patient should be compliant, motivated and have sufficient linguistic ability and introspective attitude.
This scale is not exhaustive of careful clinical assessment, and other scales should be employed, e.g. PANSS for symptomatology, quality of life (QoL) for social functioning, SPI-A or Psychosis Proneness Scales for comprehensive evaluation of schizophrenic vulnerability.

What: this scale assesses "What it is like" to be a person with schizophrenic autism in the social world.
It explores the subjective experience of inter-personal relationships, contacts, social situations as they present to patients in daily life

Where: this scale focuses on all kinds of "real-life social situations", e.g. home, work, school, leisure, friendship, people encountered in streets, bars, nightlife, buses, metro, trains, airports, cinemas, concerts, sport events, supermarkets, shops, libraries, offices, etc.

When: this scale assesses these features during the last three months before the interview.

How: the interviewer should employ the prompts selected for each item to elicit spontaneous narratives.
The patient's narratives should be written verbatim.
Note that patients often use metaphors to illustrate their subjective experience.
Behaviours are also explored. Some behaviours may be suggestive of qualitatively and quantitatively altered social experience, e.g. diminished social interests, interactions, refuse to experiment novel activities or contacts, reduced intimate relationships with significant mutual caring and sharing, reduced interpersonal involvement, neglect of activities of interest and initiative, loss of naturalness in social contacts, refusal of interpersonal bonds, new or unusual preoccupation with existential, metaphysical, religious, philosophical, or psychological themes, social naiveté, lack of delicacy or tact in social contexts, etc.

Assessing quantity (severity) of phenomena

Rate severity addressing questions about:
a) frequency;
b) subjective charge/impairment;
c) coping/ impairment in daily interpersonal relationships, activities, transactions, situations;

Hold the highest level reached (Table I).
If the patient shows different degrees of impairment in different domains, rate the higher score of impairment.

Prompts

Can you tell me how much time you spent with people during the last months?
What sort of things do you do with them?
Could you please describe this to me as much as you can?
What is it like for you when you are with other people?
What thoughts and feelings do you experience when you are with them?
Do you have any ideas about what they were thinking or feeling?
What do you think of the thoughts and feelings you had when you were with other people?
What do you think of the others? Are interested in them?
Do you feel attuned to them?
Do you feel like them?

Items and categories of ARS

A1. Hypo-attunement

The immediate feeling of reduced attunement, i.e. emotional contact with other persons.
The pervasive feeling of inexplicability/incomprehensibility of people's behaviours and social situations.
Patients may feel hypo-attuned to flesh-and-blood others or to others as impersonal entities (mankind, society, one's own life context, the common sense world, social milieu, etc.).
Hypo-attunement may emerge also as the inability to grasp the immediate meaning and implicit rules of specific every-day life situations.

Discriminate from:
- complaints or concerns about world-view (social, political or religious issues) or about social, economic, personal status, love affairs, etc.;
- active and deliberate withdrawal coming from political religious or biographical reasons;
- active and deliberate withdrawal underpinned by antagonomia (the explicit refusal of social contacts);
- feeling of detachment linked to the loss of vitality (as in depressive states);
- consequence of a persecutory paranoid delusion or fear;
- derealisation (it is predominantly the environment that appears changed for the subject).

A1.1 Immediate feeling of distance detachment or lack of resonance

The immediate feeling of distance and detachment, a sense of barrier between oneself and the other.

The immediate feeling of lacking natural and spontaneous engagement, complaints of not being properly present in the world.
Patients may complain about the absence of the naturalness of the world and other people.
This may sometimes be expressed as lack of resonance, a pervasive sense of not being affected, incited, moved, motivated, touched, attracted or stimulated by the external world and the others.
Examples:
- it is as if there were two worlds;
- I cannot associate with other persons;
- it is as if my matter were separating from the world;
- I always felt as if I belonged to another race;
- when I am with other persons a veil drops down that severs me from the others.

A1.2 Immediate feeling of inexplicability or incomprehensibility of other people and/or inability to grasp the meaning of social situations

The inability to grasp or decipher the intentions, emotions, believes, desires or needs of other people.
The lack of intuitive "grip" on social situations, of automatic, pre-reflexive grasp of the meaning of everyday events, matters, situations, people and the implicit rules of human conduct or interactions.
Examples
- I feel unable to take part to things and situations as the others do;
- I simply cannot grasp what the others do;
- when I am with others I cannot express myself. I don't lack words: I lack a piece of the situation;
- I lack the backbone of the rules of social life.

A1.3 Ego-syntonic feelings of radical uniqueness and exceptionality

The exaltation of one's feelings of radical uniqueness and exceptionality.
On occasion, all this is claimed as the result of a free choice, the effect of a "diverse will". Other times it is felt as a destiny, not as a deliberate choice.
The patients' claim to feel "radically different from all other people" (category 1) is seemingly rooted in a profound metamorphosis of self-awareness.
It seems to be grounded in anomalous sensations, feelings of disconnectedness from commonly shared reality, and solipsistic experiences.
Examples:
- I've always thought to be radically different from all other people, perhaps an alien. It depended on all my strange thoughts that surprised me;
- I wake up very early in the morning and in the afternoon I go to sleep. In my head, there is another time zone;
- I am very sensible. I feel strange energies. This does not happen to everyone;
- I live from the reality I am able to build;
- I don't perceive what I feel, but what I imagine.

A2. Invasiveness

Feeling oppressed and invaded by the others, from without.

Discriminate from:
- delusional perception;
- depressive feeling of indignity guilt or inadequateness;
- social phobia coming from hypersensibility to judgment or difficulties to be assertive;
- feelings of shame.

A2.1 Immediate feeling of hostility or oppression coming from the others

Immediate feeling to be somewhat invaded, overrun, flooded, constrained, threatened by the external world or by the other people, or to be somehow in a passive, dangerously exposed position, at the mercy of the world or other people.
Immediate and oppressive feeling of being at the centre of the world (self-reference, or centrality experiences)
Examples:
- I feel driven by the human flood. It is a feeling of danger, as if I were invaded;
- people oppress me;
- I feel as if I were the ego-centre of society;
- we, the abnormals, are more sensitive to things. We feel much more than normal;
- getting in touch with others scares me. They can harm me.

A2.2 Immediate feeling of lack of self-other boundaries

immediate feeling of being somehow "too open or transparent", or of having extraordinarily "thin skin", no "barriers", etc.
Immediate feeling to be physically invaded or penetrated by other people's gestures, speech, actions, or glances**.**
A feeling of extreme anxiety or unease when standing close to or being touched by another (even by a close person), or when being hugged.
Examples:
- it's like I had a hole ... sometimes it's like they enter inside me through it;
- I feel people entering inside me;
- people oppress me even if they just move their head;
- what happens around me gets into me directly as cerebral perception;
- I always try to avoid physical contacts since when people even touch me I feel they penetrate inside me.

A.2.2.3 Hyper-empathic experiences

The inability to take distance from other people determined by immediate feelings of merging with other persons, hyper-empathy, direct mindreading of others, fusional or mimetic experience where one's mental phenomena are intermingled with the others'.
Examples:
- I suffer from acute empathy and identification;
- I feel the mental states of others and I can no longer find myself;
- sometimes I vibrate with things around me;
- when I watch a person or a thing, I become part of it.

A3. Cenesthopathic/Emotional flooding

Feeling oppressed and submerged from within by paroxysms of one's emotions and bodily sensations evoked by interpersonal contacts.

Discriminate from:
- emotional flooding must be differentiated from invasiveness (see above) since in the first case distressing feelings and emotions are experienced as coming from the inside, whereas in the second the person feels violated from without;
- panic attacks as fear to lose emotional self-control;
- social phobia coming from hypersensibility to judgment or difficulties to be assertive;
- feelings of shame.

A3.1 Emotional paroxysms

Feeling overloaded by one's distressing emotions in form of paroxysms when in front of others.
Strange bodily sensations, central-vegetative disturbances, anxiety or other distressing emotions.
Examples of bodily sensations are acceleration of heart rate, breath rate, muscles tension or stiffness, etc.
Examples of distressing feelings are tension, nervousness, hostility, strain, weakness, etc.
Examples:
- when people get too close to me I feel tension inside;
- when I am at work and a client approaches me, I start trembling;
- I start to feel a weakness in myself;
- it's like an internal block, a block of feelings.

A3.2 Coenesthetic paroxysms

Feelings of being oppressed by uncanny and incomprehensible bodily sensations evoked by interpersonal contacts.
Examples are strange sensations of morphological change, pseudo-movements of part of the body or inside of the body, motor block, interference, proprioceptive or cenesthetic experiences, etc.
Examples:
- when I look someone straight in the eyes I feel strange vibrations inside;
- when I meet with people, it depends on the situation, I am taken by obscurity;
- it is something in my head, not a pain, I feel suffocated, my mind repressed, like psychic pain;
- when I look people in the eyes I feel a kind of heat in my head, in my back.

A4. Algorithmic conception of sociality

The conceptual, analytic, hyper-cognitive, hyper-rationalist, hyper-reflective stance toward sociality.
Patients may endorse a mechanistic, strategic and in some way "mathematisable" (as in a chess game) conceptualisation of interpersonal transactions in everyday life.
They try to make sense of the mental states of others that lie behind their behaviour and/or to understand the meaning of social situations and everyday life transactions by observing other people.
It is a sort of empirical study into the others' transactions, or a kind of theoretical study (sociological, philosophical, etc.) of published accounts and researches.
This is meant to discover an explicit algorithm to make sense of the others' behaviour, and to build up a method to take part in social interplay.

Discriminate from:
- obsessive doubts about daily life activities or regarding what to do with others.

A4.1 Observational (ethological) attitude

The attempt to make sense of the mental states of others that lie behind their behaviour and/or to understand the meaning of social situations through empirical observations of other people in everyday life transactions, or from the "scientific" analysis of the workings of "intelligent" mechanisms.
Patients may display an authentic interest, wonder, curiosity about the humans' way of life and toward the intimate workings of the others' mind, but sometimes may be driven by feelings of mistrust and suspect.
Examples:
- I study people. I am curious. I want to understand how they are inside;
- they are not what they appear to be. One must go beyond appearances not to be cheated;
- I am like an anthropologist;
- others know the rules: I have to study them;
- I study persons, I want to get inside them to understand how they are inside;
- I spent my afternoons in the gardens watching how they manage to interact with each other;
- during my adolescence, I used to watch others to see what the right moment to be happy or to be sad.

A4.2 Pragmatical (need-for-interplay oriented) attitude

Attempts to develop or build up an explicit personal method or algorithm to take part in specific social transactions.
Patients try to get in touch with other persons, and are concerned with learning how to effectively interact with the others.
Sometimes these attempts are conducted via recurrent, systematic and pervasive "scientific" or "philosophical" analysis and personal in-depth studies.
These attempts may appear idiosyncratic, hyper-elaborated and not properly fitting the implicit meanings and modes of interpersonal relationships.
Examples:
- I am very interested in linguistics, I speak many languages. I thought it was necessary to know the origin of words to achieve better communication with others;
- I should make the algorithms to talk with him!;
- I have studied a system to intervene at the right moment in conversations;
- it's some mechanism, like a watch; I know it because it's always the same;
- people have a system. I try to understand it. But then I don't understand anything;
- I would like to insert a file for discourse in my memory to be used at the right moment.

A4.3 Theoretical (principles oriented) attitude

The purely theoretical, conceptual interest toward the phenomenon of sociality and possibly toward reality as a whole.
Patients are concerned with the exact mechanisms of self-world relation and try to study it through compulsive reflections, analyses, speculations, etc.
Examples:
- I am more interested in the way it works than in making it work;
- I need to reflect upon every single aspect of existence so that this is the purpose of my existence;
- I am keen to find key rules;
- When I watch a game, say a football match, I am more interested in understanding the rules than in enjoying the game.

A5. Antithetic attitude towards sociality

Antithetic attitude toward sociality is comprehensive of antagonomia and abstract idealisation of sociality.
Antagonomia is the feeling to be vulnerable to the influx coming from the external world and claim one's independence as the most important value.
Conventional (common sense) assumptions, social-shared knowledge, common ways of thinking and behaving and immediate (empathic) relationships and emotional attunement are evaluated as dangerous sources of loss of individuation.
Abstract idealisation of sociality is replacing the engagement with "real" persons by a marked utopian interest in mankind or abstract humanitarian values.

Discriminate from:
- diminished social attunement (where impaired ability to intuitively make sense of others' behaviour is predominant);
- suspiciousness (where the need to read others' minds stems from the idea that the other can be intentionally malignant);
- sexual ethic, political, religious, socio-cultural, orientation diversities.

A5.1 Antagonomia as the refusal of social shared knowledge and assumptions

A skeptical and reflecting attitude towards common sense, conventional knowledge and socially shared values, and an attempt at bracketing them.
An explicit repugnance to common ways of thinking and behaving, a disdainful refusal of the ordinary way of being and the taken-for-granted understanding of reality.
The choice to distance oneself from common sense rules conventional meanings, values, beliefs and ordinary ways to convey them and take an eccentric stand in the face of commonly shared assumptions.
Sometimes a skeptical attitude may involve a critique attitude toward conventional semantics. Its main characteristics are criticising the usual object-meaning pairing allowed for by common sense and the attempt to devise better tools to express one's own idiosyncratic experiences.
Examples:
- My aversion to common sense is stronger than my instinct to survive;
- what I detest more is being persuaded by others;
- I don't want to be trapped in their way of thinking;
- I feel a deep aversion to the world, for the way others manage to live in it;
- I will use my left hand for writing in order to activate a new part of my brain;
- It is not enough for me to take things as others do. They are happy with that. I need endless explanations of all that happens. "Why does that happen?" "What does that mean?" "How to explain it?"

A5.2 Antagonomia as distrust toward attunement with others

The overall distrust towards emotional attunement with other people, the refusal of intimate interpersonal con-

nections, a deliberate choice to distance oneself from the here and now other.
Immediate (empathic) relationships and interpersonal bonds are rejected and one's own tendency to identify with the others is especially feared.
The contact with other human beings may be felt as a dangerous source of loss of identity and individuation or original thought.
Examples:

- interpersonal bonds have no reason to exist;
- I cannot reach them [other people], but I also don't want to reach them;
- I am strange … I am not interested in having relationships with other person;
- loneliness allows you to be yourself because nobody influences you and you only think what you want.

A5.3 Abstract Idealisation

The endorsement of a kind of spiritual or intellectual utopian ideology, detached from concrete everyday interpersonal life. The engagement with single flesh-and-blood persons is replaced by an interest towards mankind as a whole or abstract humanitarian values.
Examples:

- I love Mankind, but I detest humans;
- in the world and among people there is a new culture, the culture of the encounter… the encounter between different races or between men and women… we must be courageous;
- I feel more bound to mankind in an abstract sense than to single persons;
- I believe in friendship that cannot accept falsehood.

A6. Idionomia

Idionomia (from classic Greek, *idios,* private and *nomos,* law) is characterised by an existential re-orientation driven by the exaltation of one's own principles, interrogations, or world-view. This exalted existential standpoint does not allow integration or compromise with the other's point of view or with common sense.
Idionomia is comprehensive of metaphysical concerns (they are skeptical about the face value of phenomena) and charismatic concerns (they are convinced that they have a mission to accomplish).

Discriminate from:

- professional or amateur engagement in theoretical disciplines; if this is the case, people maintain the shared tenets and methodology of the discipline;
- to be adept of political, religious, spiritual group. Idionomic people may join one of these groups, but are unable to adopt for values and assumptions shared by the members of the group for a lengthy period of time;
- antagonomia;
- immediate feeling of radical uniqueness and exceptionality. Idionomia is originally given in these kind of experiences (e.g. disconnection from commonly shared reality, or quasi-solipsistic feelings of being the creator of one's own reality) and tied up with emotions like exaltation and fascination. In idionomia, cognitive elaborations and strange and uncanny experiences prevail.

A6.1 Charismatic concerns

Feeling gifted (*charisma* originally means "gift") with superior spiritual powers or chosen for an important eschatological (eschatos means "ultimate") task.
Examples:

- through suffering, from God I will have the power over the planet;
- I have this spiritual level. I have this privilege, I was given this task from God;
- mine is not an illness, it is an experiment. I was chosen for this. Something extremely important;
- I knew that I was given some powers from God to penetrate the deep sense of reality;
- I have been chosen for the experiment. It's a privilege.

A6.2 Metaphysical concerns

Concern with metaphysical questions (e.g. what is real *vs*. what is just appearance). Feeling captivated by the perplexing metaphysical complexity of existence and by "what is going on in the backstage" of the ordinary appearances, state of affairs, nature and human world.
Examples:

- I must test the reality of reality;
- it is not enough for me to take things as the others do;
- I don't understand why this has to be called a table, and if the sun's out why we have to say it's a nice day;
- I will use the left hand for writing in order to activate a new part of my brain.

References

1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013.

2 Lezenweger MF, Dworkin RH. *The dimensions of schizophrenia phenomenology. Not one or two, at least three, perhaps four*. Br J Psychiatry 1996;168:432-40.

3 Strauss JS, Carpenter WT, Bartko J. *The diagnosis and understanding of schizophrenia. III. Speculations on the process that underlies schizophrenic symptoms*. Schizophr Bull 1974;11:61-75.

4 Sobin C, Blundell ML, Conry A, et al. *Early, non-psychotic deviant behavior in schizophrenia: a possible endophenotypic marker for genetic studies*. Psychiatry Res 2001;25:101-13.

5 Stanghellini G, Ballerini M. *What is it like to be a person with schizophrenia in the social world? A first-person perspective study on schizophrenic dissociality – Part 1: State of the art.* Psychopathology 2011;44:172-82.

6 Stanghellini G, Ballerini M. *What is it like to be a person with schizophrenia in the social world? A first-person perspective study on schizophrenic dissociality – Part 2: methodological issues and empirical findings.* Psychopathology 2011;44:183-92.

7 Bleuler E. *Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien*. Leipzig: Deuticke 1911.

8 Kretschmer E. *Korperbau und Charakter*. Berlin: Springer 1921.

9 Minkowski E. *La schizophrenie*. Paris: Desclée de Brouwer 1927.

10 Blankenburg W. *Der verlust der naturalichen selbverstandlickeit*. Stuttgart: Enke 1971.

11 Urfer A. *Phenomenology and psychopathology of schizophrenia: the views of Eugene Minkowski.* Philos Psychiatry Psychol 2001;8:279-89.

12 Parnas J, Bovet P. *Autism in schizophrenia revisited.* Compr Psychiatry 1991;32:1-15.

13 Gundel H, Rudolf GAE. *Schizophrenic autism. 2. Proposal for a nomothetic definition.* Psychopathology 1993;26:304-12.

14 Stanghellini G, Ballerini M. *Autism: disembodied existence*. Philos Psychiatry Psychol 2004;11:259-68.

15 Stanghellini G, Ballerini M. *Criterion B (social dysfunction) in persons with schizophrenia: the puzzle*. Curr Opin Psychiatry 2007;20:582-7.

16 Stanghellini G, Ballerini M. *Dis-sociality: the phenomenological approach to social dysfunction in schizophrenia.* World Psychiatry 2002;1:102-6.

17 Stanghellini G. *Psicopatologia del senso comune*. Milano: Cortina 2008.

18 Stanghellini G, Ballerini M. *Values in persons with schizophrenia*. Schizophr Bull 2007;33:131-41.

19 Lysaker PH, Carcione A, Dimaggio G, et al. *Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: associations with insight, neurocognition, symptom and function.* Acta Psychiatr Scand 2005;112, 64-71.

20 Lysaker PH, Davis LW, Lysaker JT. *Enactment in schizophrenia: capacity for dialogue and the experience of the inability to commit to action.* Psychiatry 2006;69:81-93.

21 Lysaker PH, Bob P, Pec O, et al. *Metacognition as a link which connects brain to behavior in schizophrenia.* Translational Neuroscience 2013;4:368-77.

22 Stanghellini G, Rossi R. *Pheno-phenotypes: a holistic approach to the psychopathology of schizophrenia.* Curr Opin Psychiatry 2014;27:236-41.

23 Stanghellini G, Langer AI, Ambrosini A, et al. *Quality of hallucinatory experiences: differences between a clinical and a non-clinical sample*. World Psychiatry 2012;11:110-3.

24 Stanghellini G, Ballerini M, Cutting J. *Abnormal Bodily Phenomena Questionnaire*. Journal of Psychopathology 2014;20:138-43.

25 Stanghellini G. *The puzzle of the psychiatric interview*. J Phenomenological Psychol 2004;35:173-95.

26 Stanghellini G. *The grammar of psychiatric interview: a plea for the second person mode of Understanding*. Psychopathology 2007;40:69-74.

27 Stanghellini G. *Embodiment and schizophrenia*. World Psychiatry 2009;8:56-9.

28 Stanghellini G. *The meanings of psychopathology*. Curr Opin Psychiatry 2009;22:559-64.

29 Stanghellini G. *A hermeneutic framework for psychopathology*. Psychopathology 2010;43:319-26.

30 Stanghellini G. *Philosophical resources for the psychiatric interview*. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps R, et al., editors. *Oxford handbook of philosophy and psychiatry*. Oxford/New York: Oxford University Press 2013, pp. 320-55.

31 Stanghellini G, Ballerini M. *Qualitative analysis. Its use in psychopathological research*. Acta Psychiatr Scand 2008;117:161-3.

APPENDIX 1. ARS - Autism Rating Scale.

AUTISM RATING SCALE			Frequency	Intensity of Arousal or distress	Impairment	Poor Coping	
			Classify in: (1) Absent; (2) Minimal; (3) Mild; (4) Moderate; (5) Moderate severe; (6) Severe; (7) Extreme				NAME: _____ CODE: _____ DD/MM/YYYY: ___/____/_____
A1. Hypo-attunement	1.1	Distance, detachment or lack of resonance					The immediate feeling of distance and detachment, a sense of barrier between oneself and the other. The immediate feeling of lacking natural and spontaneous engagement, complaints of not being properly present in the world. Patients may complaint of absence of the naturalness of the world and of other people. Sometimes this may be expressed as lack of resonance, a pervasive sense of not being affected, incited, moved, motivated, touched, attracted or stimulated by the external world and the others.
	1.2	Inexplicability or incomprehensibility					The inability to grasp or decipher the intentions, emotions, believes, desires or needs of other people. The lack of intuitive "grip" on social situations, of automatic, pre-reflexive grasp of the meaning of everyday events, matters, situations, people and of the implicit rules of human conduct or interactions.
	1.3	Radical uniqueness and exceptionality					The exaltation of one's feelings of radical uniqueness and exceptionality. Sometimes, all this is claimed as the result of a free choice, the effect of a "diverse will". Other times it is felt as a destiny, not as a deliberate choice. The patients' claim to be "radically different from all other people" (category 1) is seemingly rooted in a profound metamorphosis of self-awareness. It seems to be grounded in anomalous sensations, feelings of disconnectedness from commonly shared reality, and solipsistic experiences.
A2. Invasiveness	2.1	Immediate feeling of hostility or oppression coming from the others					Immediate feeling to be somewhat invaded, overrun, flooded, constrained, threatened by the external world or by the other people, or to be somehow in a passive, dangerously exposed position, at the mercy of the world, or other people. Immediate and oppressive feeling of being at the center of the world (self-reference, or centrality experiences).
	2.2	Immediate feeling of lack of self/other boundaries					Immediate feeling of being somehow "too open or transparent", or of having extraordinarily "thin skin", no "barriers", etc. Immediate feeling to be physically invaded or penetrated by other people's gestures, speech, actions, glances. A feeling of extreme anxiety or unease when standing close to or being touched by another (even by a close person), or when being hugged.
	2.3	Hyper-empathic experiences					The inability to take distance from other people determined by immediate feelings of merging with other persons, hyper-empathy, direct mindreading of others, fusional or mimetic experience where one's mental phenomena are intermingled with the others'.
A3. Emotional flooding	3.1	Emotional paroxysms in front of others					Feeling overloaded by one's distressing emotions in form of paroxysms when in front of others. Strange bodily sensations, central-vegetative disturbances, anxiety or other distressing emotions. Examples of bodily sensations are acceleration of heart rate, breath rate, muscles tension or stiffness, etc. Examples of distressing feelings are tension, nervousness, hostility, strain, weakness, etc.
	3.2	Coenesthetic paroxysms in front of others					Feelings of being oppressed by uncanny and incomprehensible bodily sensations evoked by interpersonal contacts. Examples are strange sensations of morphological change, pseudo-movements of part the body or inside of the body, motor block, interference, proprioceptive or coenesthetic experiences, etc.
A4. Algorithmic conception of sociality	4.1	Observational – ethologically oriented – attitude					The attempt to make sense of the mental states of others that lie behind their behaviour and/or to understand the meaning of social situations through empirical observations of other people in everyday life transactions, or from the "scientific" analysis of the workings of "intelligent" mechanisms. Patients may display an authentic interest, wonder, curiosity about the humans' way of life and toward the intimate workings of the others' mind, but sometimes may be driven by feelings of mistrust and suspect.
	4.2	Pragmatic – need-for-interplay oriented – attitude					Attempts to develop or build up an explicit personal method or algorithm to take part in specific social transactions. Patients try to get in touch with other persons and are concerned with learning how to effectively interact with the others. Sometimes these attempts are conducted via recurrent, systematic and pervasive "scientific" or "philosophical" analysis and personal in-depth studies. These attempts may appear idiosyncratic, hyper-elaborated and not properly fitting the implicit meanings and modes of interpersonal relationships.
	4.3	Speculative – theoretically oriented – attitude					The purely theoretical, conceptual interest toward the phenomenon of sociality and possibly toward reality as a whole. Patients are concerned with the exact mechanisms of self-world relation and try to study it through compulsive reflections, analyses, speculations, etc.

(continues)

APPENDIX 1. ARS - Autism Rating Scale *(continued)*.

AUTISM RATING SCALE			Frequency	Intensity of Arousal or distress	Impairment	Poor Coping	
			Classify in: (1) Absent; (2) Minimal; (3) Mild; (4) Moderate; (5) Moderate severe; (6) Severe; (7) Extreme				NAME: _____ CODE: _____ DD/MM/YYYY: ___/____/_____
A5. Antithetical attitude toward sociality	5.1	Antagonomia as refuse of social shared knowledge and assumptions					A skeptical and reflecting attitude towards common sense, conventional knowledge and socially shared values, and an attempt at bracketing them. An explicit repugnance to common ways of thinking and behaving, a disdainful refusal of the ordinary way of being and the taken-for-granted understanding of reality. The choice to distance oneself from common sense rules conventional meanings, values, beliefs, and ordinary ways to convey them and take an eccentric stand in the face of commonly shared assumptions. Sometimes a skeptical attitude may involve a critique attitude toward conventional semantics. Its main characteristics are criticizing the usual object-meaning pairing allowed for by common sense and the attempt to devise better tools to express one's own often idiosyncratic experiences.
	5.2	Antagonomia as distrust toward attunement with others					The overall distrust towards emotional attunement with other people, the refusal of intimate interpersonal connections, a deliberate choice to distance oneself from the here and now Other. Immediate (empathic) relationships and interpersonal bonds are rejected and one's own tendency to identify with the others is especially feared. The contact with other human beings may be felt as a dangerous source of loss of identity and individuation or original thought.
	5.3	Abstract idealization					The endorsement of a kind of spiritual or intellectual utopian ideology, detached from concrete everyday interpersonal life. The engagement with single flesh-and-blood persons is replaced by an interest towards the whole mankind or abstract humanitarian values.
A6. Idionomiaa	6.1	Charismatic Concerns					Concern with metaphysical questions (e.g., what is real *vs*. what is just appearance). Feeling captivated by the perplexing metaphysical complexity of existence and by "what is going on in the backstage" of the ordinary appearances, state of affairs, nature and human world.
	6.2	Metaphysical Concerns					Feeling gifted (charisma originally means "gift") with superior spiritual powers or chosen for an important eschatological (eschatos means "ultimate") task.

Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011

AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011

C. Hiemke[1], P. Baumann[2], N. Bergemann[3], O. Dietmaier[4], K. Egberts[5], M. Fric[6], M. Gerlach[5], C. Greiner[7], G. Gründer[8], E. Haen[9], U. Havemann-Reinecke[10], E. Jaquenoud Sirot[11], H. Kirchherr[12], G. Laux[6], U.C. Lutz[13], T. Messer[14], M.J. Müller[15], B. Pfuhlmann[16], B. Rambeck[17], P. Riederer[16], B. Schoppek[17], J. Stingl[18], M. Uhr[19], S. Ulrich[20], R. Waschgler[21], G. Zernig[22], A. Conca[23]
(il Gruppo TDM all'interno dell'AGNP)

Altri componenti del gruppo TDM all'interno dell'AGNP: K. Broich[7], J. Deckert[16], M. Dobmeier[24], G. Eckermann[25], U. Jürgens[18], C. Mehler-Wex[26], M. Riedel[27], M. Schwarz[28]

[1] Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Magonza, Germania; [2] Dipartimento di Psichiatria, Università Lausanne, Prilly-Lausanne, Svizzera; [3] Ospedale psichiatrico, Bad Arolsen, Germania; [4] Ospedale psichiatrico, Weinsberg, Germania; [5] Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; [6] Kliniken des Bezirks Oberbayern (kbo) Salzach-Inn-Klinikum, Wasserburg am Inn, Germania; [7] Istituto Nazionale del Farmaco e del Presidio Medico, Bonn, Germania; [8] Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Aquisgrana, Germania; [9] Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Ratisbona, Germania; [10] Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Gottinga, Germania; [11] Ospedale psichiatrico, Königsfelden, Brugg, Aargau, Svizzera; [12] Laboratorio medico di Bremen, Brema, Germania; [13] Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Tubinga, Germania; [14] Ospedale psichiatrico, Pfaffenhofen, Germania; [15] Ospedale psichiatrico di Marburg e Gießen, Germania; [16] Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; [17] Centro di riferimento per l'epilessia, Bielefeld, Germania; Ospedale psichiatrico di Haar, Germania; [18] Dipartimento di Farmacologia dei Prodotti Naturali e Farmacologia Clinica, Università di Ulm, Germania; [19] Istituto Max Planck di Psichiatria, Monaco, Germania; [20] Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania; [21] Ospedale psichiatrico di Feldkirch, Austria; [22] Unità di Psichiatria Sperimentale presso il Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Innsbruck, Austria; [23] Ospedale psichiatrico, Bolzano, Italia; [24] Ambulatorio psichiatrico, Cham, Germania; [25] Ospedale psichiatrico di Kaufbeuren, Germania; [26] Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Università di Ulm, Germania; [27] Ospedale psichiatrico, Rottweil, Germania; [28] Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Monaco, Germania

Summary

Therapeutic drug monitoring (TDM), i.e., the quantification of serum or plasma concentrations of medications for dose optimization, has proven a valuable tool for the patient-matched psychopharmacotherapy. Uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, non-response at therapeutic doses, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical situations when measurement of medication concentrations is helpful.

Patient populations that may predominantly benefit from TDM in psychiatry are children, pregnant women, elderly patients, individuals with intelligence disabilities, forensic patients, patients with known or suspected genetically determined pharmacokinetic abnormalities or individuals with pharmacokinetically relevant comorbidities. However, the potential benefits of TDM for optimization of pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated into the clinical treatment process. To promote an appropriate use of TDM, the TDM expert group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) issued guidelines for TDM in psychiatry in 2004. Since then, knowledge has advanced significantly, and new psychopharmacologic agents have been introduced that are also candidates for TDM. Therefore the TDM consensus guidelines were updated and extended to 128 neuropsychiatric drugs. 4 levels of recommendation for using TDM were defined ranging from "strongly recommended" to "potentially useful".

Evidence-based "therapeutic reference ranges" and "dose related reference ranges" were elaborated after an extensive literature search and a structured internal review process. A "laboratory alert level" was introduced, i.e., a plasma level at or above which the laboratory should immediately inform the treating physician. Supportive information such as cytochrome P450 substrateand inhibitor properties of medications, normal ranges of ratios of concentrations of drug metabolite to parent drug and recommendations for the interpretative services are given. Recommendations when to combine TDM with pharmacogenetic tests are also provided. Following the guidelines will help to improve the outcomes of psychopharmacotherapy of many patients especially in case of pharmacokinetic problems.

Thereby, one should never forget that TDM is an interdisciplinary task that sometimes requires the respectful discussion of apparently discrepant data so that, ultimately, the patient can profit from such a joint effort.

Correspondence
Andreas Conca, Servizio Psichiatrico di Bolzano, Italia, Università ausiliaria di Innsbruck-A • Tel. +39 0471 909800 • E-mail: andreas.conca@asbz.it.

Introduzione

La psichiatria dispone oggi di ca. 130 farmaci scoperti e sviluppati negli ultimi 60 anni [54] che si sono rilevati efficaci ed essenziali per il trattamento di molti disturbi e sintomi psichiatrici. Nonostante gli enormi benefici clinici ed economici, gli outcome terapeutici sono ancora tutt'altro che soddisfacenti per molti pazienti [5 6 396 661]. La ricerca clinica si era focalizzata negli ultimi 50 anni principalmente sullo sviluppo di nuovi farmaci [521 522], ma l'evidenza scientifica attuale sta dimostrando che migliorare le modalità di somministrazione dei farmaci già disponibili può portare grandi vantaggi per i pazienti [45]. Nell'ultimo decennio sono state pubblicate delle linee guida basate sull'evidenza, relative alla possibile ottimizzazione dei trattamenti [23 46 101 204 205 221 254 276 284 582 585 748].

Uno strumento valido per garantire un dosaggio farmacologico su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche individuali è il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM). Il motivo principale per il TDM in psicofarmacoterapia è la forte variabilità interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche dei pazienti: uno stesso dosaggio può correlare con una variazione interindividuale di più di 20 volte nella concentrazione steady-state del farmaco nel corpo, a causa delle diverse capacità di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed escrezione dei farmaci tra pazienti diversi, a seconda del tipo di malattia attuale, dell'età, di altri farmaci concomitanti o di peculiarità genetiche [61 310 311 334 335 374]. Inoltre, formulazioni diverse dello stesso farmaco possono pure incidere sul grado e sulla durata dell'assorbimento e dunque sulla concentrazione del farmaco nel corpo. Il TDM usa la quantificazione della concentrazione del farmaco nel plasma o nel siero per definire il dosaggio ideale per il singolo paziente, in modo tale da garantire la concentrazione farmacologica con la maggiore probabilità di risposta e di tollerabilità e con un basso rischio di tossicità. Al di là di questo, il TDM comporta un ampio potenziale – peraltro ancora tutto da scoprire – per migliorare il rapporto costi-benefici in psicofarmacoterapia [660]. Per molti psicofarmaci, quantificare la concentrazione del farmaco nel sangue è ormai una routine clinica e la base di eventuali aggiustamenti del dosaggio. Oggi esistono evidenze scientifiche sui benefici del TDM per gli antidepressivi triciclici, diversi antipsicotici vecchi e nuovi, e per i classici stabilizzatori dell'umore [51 459 505]. Per il litio, l'uso del TDM è ormai standard, proprio a causa del suo *range* terapeutico molto ristretto.

Peraltro, i benefici del TDM nell'ottimizzazione della farmacoterapia si ottengono soltanto a condizione di una sua corretta integrazione nel processo di trattamento clinico. Attualmente, l'utilizzo del TDM in psichiatria è certamente subottimale [134 700 742]. Come per altre discipline mediche, numerosi studi sistematici hanno dimostrato che un uso inappropriato del TDM è assai diffuso, con conseguente spreco di risorse per i laboratori e con il rischio di risultati fuorvianti che potrebbero condizionare negativamente le decisioni cliniche [122]. Uno studio sull'uso clinico del TDM per antidepressivi triciclici in diverse cliniche psichiatriche universitarie ha dimostrato che tra il 25 e il 40% delle richieste di TDM erano inappropriate, e che l'interpretazione dei risultati ha comportato un 20% ca. di aggiustamenti terapeutici inappropriati [700 742]. Altri errori tipici erano l'assenza delle condizioni di steady-state ed errori di trascrizione sul modulo di richiesta [700 743]. Altri studi sul TDM per antidepressivi e stabilizzatori dell'umore hanno descritto in modo ancora più dettagliato gli usi scorretti del TDM [420 421].

Su questa base, il gruppo TDM all'interno del gruppo di lavoro *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) ha redatto nel 2004 delle linee guida di *best practice* per il TDM in psichiatria [51], poi ampiamente accettate da molti laboratori e clinici. Sono state citate oltre 160 volte nella letteratura scientifica e tradotte in tedesco [312] e francese [50]; inoltre, è stato elaborato un riassunto per il TDM nel trattamento della depressione [52]. Le linee guida della consensus conference dell'AGNP-TDM sono state inoltre implementate in linee guida recenti internazionali sul trattamento dei disturbi psichiatrici [582]. Dal 2004 in poi, le conoscenze sul TDM sono molto aumentate. Sono stati introdotti nuovi farmaci psicotropi potenzialmente candidati al TDM. Per questo motivo, il gruppo di lavoro TDM dell'AGNP ha deciso di elaborare una versione aggiornata delle proprie linee guida.

Gli obiettivi del documento della consensus conference

Il presente documento affronta tematiche legate alla teoria e alla pratica del TDM in psichiatria. Nella prima parte saranno discussi alcuni aspetti teorici del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci. La seconda parte contiene indicazioni per il TDM e propone concentrazioni plasmatiche di riferimento per ottimizzare il dosaggio. La terza parte infine descrive la migliore pratica del TDM, iniziando dalla richiesta fino alla decisione clinica se continuare o cambiare la farmacoterapia pre-TDM.

Per ottimizzare il TDM sono stati affrontati i seguenti temi:

- le indicazioni d'uso per il TDM in psichiatria;
- i diversi livelli di raccomandazioni relative all'uso del TDM;
- i *range* terapeutici di riferimento ("finestre terapeutiche") e i *range* di riferimento dose-correlati come guida per laboratori e clinici nella psicofarmacoterapia;
- le soglie di allerta per i laboratori, affinché possano avvertire i medici curanti quando le concentrazioni plasmatiche risultano troppo alte o potenzialmente dannose;

- raccomandazioni e aiuti per gli operatori addetti all'interpretazione dei risultati;
- raccomandazioni sulla combinazione tra TDM e test farmacogenetici.

La preparazione del documento della consensus conference

Le linee guida aggiornate sono frutto del lavoro del gruppo interdisciplinare per il TDM all'interno dell'AGNP, di cui fanno parte medici clinici, esperti di farmacologia, biochimici, farmacisti e chimici di ospedali universitari e non, e altre istituzioni della Germania, della Svizzera, dell'Austria e dell'Italia, coinvolti da molti anni nello sviluppo e nell'implementazione del TDM per farmaci psicotropi nella pratica clinica quotidiana. Questi esperti hanno raccolto informazioni dalla letteratura scientifica, per poi elaborare le presenti linee guida di *best practice* allo scopo di incentivare un uso corretto del TDM in psichiatria. Dato l'uso molto diffuso del TDM per antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore nella pratica clinica, questi tre gruppi farmacologici sono ampiamente rappresentati nelle linee guida, ma sono possibili "candidati" per il TDM e dunque oggetto delle linee guida anche ansiolitici, farmaci ipnotici, farmaci contro la demenza, farmaci per il trattamento di disturbi correlati all'abuso di sostanze e altri farmaci psicotropi. In alcune situazioni particolari, il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche può essere utile praticamente per tutti i farmaci, e per questo motivo nelle linee guida aggiornate si trovano anche informazioni su anticonvulsivi e agenti antiparkinsoniani, per i quali esiste ormai un uso abbastanza consolidato del TDM [481 499]; di conseguenza, il numero dei farmaci psichiatrici inclusi nelle linee guida è aumentato da 65 nel 2004 [51] a 128 nella versione aggiornata.

Come base del presente aggiornamento, sono stati usati i dati pubblicati dalle linee guida consensus dell'AGNP nel 2004 [51] e altre linee guida e raccomandazioni per il TDM, principalmente relative ad antidepressivi e antipsicotici [317 400 488-490 504 505]. Inoltre, è stata realizzata un'ampia ricerca bibliografica – principalmente in MEDLINE – alla ricerca di informazioni sul TDM a proposito dei 128 farmaci neuropsichiatrici studiati. La ricerca si è focalizzata sui concetti di "concentrazione plasmatica ottimale", "concentrazioni plasmatiche del farmaco dose-correlate", "proprietà di substrato e inibizione del citocroma P450" e "rapporto tra concentrazioni dei metaboliti dei farmaci e del farmaco progenitore". Oltre alla ricerca in Medline, sono stati analizzati e valutati a mano oltre 1000 articoli sul TDM in riviste farmacologiche, cliniche e chimiche. I dati ottenuti sui *range* di riferimento sono stati raccolti in tabelle da 7 autori (CH, EH, CG, BR, PR, HK). I risultati della ricerca bibliografica e delle analisi sono stati sottoposti a un processo di revisione da parte di 20 componenti del gruppo TDM, in aggiunta a una checklist con indicazioni su come estrarre e analizzare i dati. È stata anche istituita una piattaforma Internet – protetta con password – per garantire ai *reviewer* l'accesso agli articoli. I verbali e commenti dei *reviewer* sono stati distribuiti a tutti gli autori di queste linee guida, prima di arrivare – durante due consensus conference e tramite numerosi contatti e-mail – alle decisioni finali sui dati raccolti in questo documento. Il processo di consenso riguardava anche le definizioni di *range* di riferimento, soglie di allerta e livelli diversi di raccomandazione per l'utilizzo del TDM.

Aspetti teorici del TDM in psichiatria

Aspetti farmacocinetici, metabolici e farmacogenetici dei farmaci neuropsichiatrici

Quasi tutti i farmaci psicotropi presentano determinate caratteristiche farmacocinetiche:

- un buon assorbimento nel tratto gastrointestinale con concentrazioni plasmatiche che raggiungono livelli massimi entro 1-6 ore;
- un metabolismo *first-pass* molto variabile (la biodisponibilità sistemica varia tra il 5 e il 90%);
- passaggio rapido dal plasma al sistema nervosa centrale con concentrazioni nel cervello da 2 a 40 volte più alte rispetto al sangue;
- alto volume apparente di distribuzione (ca. 10-50 L/kg);
- concentrazione plasmatica minima bassa in fase di steady-state (ca. 0,1-500 ng/mL per farmaci psicoattivi e fino a 20 μg/mL per farmaci neurologici);
- lento processo di eliminazione dal plasma (emivita di 12-36 ore) principalmente tramite il metabolismo epatico;
- proprietà farmacocinetiche lineari a dosaggi terapeutici con il conseguente raddoppio del livello plasmatico in seguito a un raddoppio della dose quotidiana;
- ridotta escrezione renale con effetti limitati di un'insufficienza renale sulla concentrazione plasmatica del farmaco progenitore e di metaboliti attivi;
- citocroma P450 (CYP) e UDP-glucuronosiltranferasi come principali sistemi metabolici-enzimatici.

Va ricordato peraltro che esistono numerose eccezioni: la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone, la tranilcipromina, la moclobemide, la quetiapina, la rivastigmina e lo ziprasidone presentano emivite brevi (2-10 ore), a differenza dell'aripiprazolo e della fluoxetina con emivita lunga (72 ore per l'aripiprazolo e 3-15 giorni per la fluoxetina, considerando il suo metabolita attivo norfluoxetina). L'amisulpride, il milnacipran, la memantina, la gabapentina o la sulpiride non vengono (o soltanto molto poco) metabolizzati nel fegato, ma l'escrezione avviene principalmente a livello renale. La paroxetina presenta proprietà farmacocinetiche non-lineari a causa dell'inibizione del suo metabolismo da parte di un metabolita irreversibilmente legato all'enzima (inibizione del meccanismo di base) che lo disattiva [69].

Molti farmaci psicotropi sono utilizzati come composti racemici con enantiomeri che si distinguono nettamente nelle loro proprietà farmacologiche, metaboliche e farmacocinetiche [53 605]. Al momento attuale, il metadone, il metilfenidato e il flupentixolo sono gli unici composti racemici psicotropi per i quali è stato introdotto il TDM degli enantiomeri [39 189]. I principi attivi del metadone e del flupentixolo racemico sono (R)-metadone e cis-flupentixolo. Per progetti di ricerca e altre situazioni specifiche sarebbe utile pensare ad un'analisi stereoselettiva, ad esempio per i metaboliti di citalopram, paroxetina, reboxetina, venlafaxina, paliperidone o amitriptilina.

Per la maggior parte dei farmaci psicotropi, il metabolismo di fase 1 è caratterizzato da reazioni ossidative (ad es. idrossilazione, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, S-ossidazione a solfossidi o solfoni), riduttive (ad es. riduzione del carbonile ad alcoli secondari) o idrolitiche, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, riduzione del carbonile ad alcoli secondari oppure S-ossidazione a solfossidi o solfoni. Queste reazioni di fase 1 sono catalizzate principalmente da enzimi del citocroma P450 (CYP), che comprendono oltre 200 isoenzimi; i più importanti per i farmaci psicotropi sono gli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5 (Tab. I) [745-747]. In generale, le reazioni di fase 1 introducono un gruppo funzionale polare come base per una reazione di coniugazione con molecole altamente polari (come acido glucuronico o acido solforico) in fase 2. Per i composti psicotropi con gruppi funzionali nel composto progenitore, la via metabolica principale potrebbe essere rappresentata dalla glucuronidazione di un gruppo idrossilico (ad es. oxazepam o lorazepam) o di un gruppo N-H (ad es. olanzapina). Inoltre, si possono coniugare gruppi amminici terziari con la formazione di glucuronidi di ammonio quaternario. Gli enzimi di fase 2 presentano peraltro una bassa specificità di substrato, con molte sovrapposizioni tra gli isoenzimi nella loro affinità per i substrati [143].

Possono essere coinvolti anche altri sistemi enzimatici, ad esempio ossidasi di chetoaldeidi [43] che riducono lo ziprasidone ai suoi diidroderivati [58] o il naltrexone a naltrexool [92], o MAO-A e MAO-B, con deaminazione stereoselettiva del citalopram a un metabolita acidico apparentemente inattivo [562].

La metabolizzazione dei farmaci avviene principalmente nel fegato e, in misura minore, in tessuti extraepatici come nella mucosa intestinale o nel cervello [59 238 444]. Le differenze inter- e intraindividuali nelle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi – e dunque la variabilità farmacocinetica – sono da ricondurre a differenze nell'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci. L'attività enzimatica può calare con l'età [374] o essere modificata da patologie renali ed epatiche. Alcuni autori sottolineano differenze di genere per i farmaci psicotropi, ma i risultati sono inconsistenti e la rilevanza clinica dubbia [7-9 608].

I metaboliti di numerosi farmaci psicotropi contribuiscono attivamente all'effetto clinico del composto progenitore, e per questo motivo il TDM deve sempre includere una quantificazione dei metaboliti attivi, ad esempio nel caso della clomipramina (norclomipramina), della doxepina (nordoxepina), della fluoxetina (norfluoxetina) o del risperidone (9-idrossirisperidone). La rilevanza clinica dei metaboliti della sertralina o della clozapina (e dunque norsertralina e norclozapina) è ancora controversa. In ogni caso, un'analisi dei metaboliti farmacologicamente inattivi può fornire informazioni utili sullo stato metabolico del paziente o sulla sua compliance [105 569]. La Tabella II indica i "normali" rapporti tra concentrazioni di metaboliti e farmaci progenitori. I range calcolati contengono il 68% dei rapporti attesi con dosaggi standard, ovvero rapporti che rientrano nel range della media ± 1 deviazione standard, presumendo una distribuzione normale. Un rapporto inferiore o superiore al "rapporto normale" (Tab. II) può essere indicatore di problemi relativi alla compliance [546] o di anomalie metaboliche a causa di una variazione genetica [157 159 350 592], o ancora di un'interazione tra farmaci diversi. Spina et al. [618] hanno dimostrato proprio questo a proposito della conversione di 2-idrossidesipramina a desipramina. Per quanto riguarda l'interazione tra farmaci, i rapporti aumentano se la conversione enzimatica del farmaco progenitore è indotta da farmaci psicotropi o non psicotropi "concorrenti" o da attività rilevanti dal punto di vista farmacocinetico, come il fumo di sigaretta (Tab. III). Altri farmaci e cibi inibenti gli enzimi metabolici possono ridurre il rapporto. La Tabella III riassume i farmaci che inibiscono o inducono gli enzimi CYP e che potrebbero dunque causare delle interazioni farmacocinetiche tra farmaci clinicamente rilevanti.

Aspetti farmacogenetici

Negli ultimi anni, è aumentata l'attenzione per l'importanza clinica dei fattori farmacogenetici nella farmacocinetica e farmacodinamica di farmaci psicotropi [199 457]. Gli enzimi che metabolizzano i farmaci, e tra questi soprattutto gli isoenzimi CYP, presentano una variabilità genetica [745-747]. Se una deviazione negli alleli è presente in almeno l'1% della popolazione, si parla di polimorfismo genetico. In effetti, il numero di alleli attivi in un gene determina quanto dell'enzima viene espresso (fenotipo). Ai metabolizzatori lenti (PMs) mancano alleli funzionali. I metabolizzatori intermedi invece (IMs) sono o geneticamente eterozigoti – e dunque portatori di un allele attivo e uno inattivo (o ad attività ridotta) – oppure presentano

TABELLA I.
Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Acamprosato	Non coinvolti (non metabolizzati)	578
Acido valproico	**Glucuronosiltransferasi,** CYP2B6, CYP2C9, **beta-ossidazione**	641
Agomelatina	**CYP1A2**, CYP2C19	78
Amantadina	Coinvolgimento marginale (il 90% viene escreto senza essere metabolizzato)	24
Alprazolam	CYP3A4/5	17 496
Amisulpride	Coinvolgimento marginale (oltre il 90% viene escreto dai reni senza essere metabolizzato)	566
Amitriptilina e ossido di amitriptilina (amitriptilina, nortriptilina)	CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**, **CYP2D6**, CYP3A4	90 650 713
Aripiprazolo (deidroaripiprazolo)	CYP2D6, CYP3A4,	306 701
Asenapina	Glucuroniltransferasi e CYP1A2	707
Atomoxetina	CYP2D6	446
Benperidolo	Incerti	589
Benserazide	**Idrossilazione,** COMT	347
Biperidene	Idrossilazione	628
Bromocriptina	CYP3A4	513
Bromperidolo	CYP3A4	230 633 645
Brotizolam	CYP3A4	655
Buprenorfina (norbuprenorfina)	CYP2C8, **CYP3A4**	79 454
Bupropione (idrossibupropione)	CYP2B6	309
Buspirone	CYP3A4	416
Cabergolina	**Idrolisi,** CYP3A4	167
Carbidopa	Vie metaboliche sconosciute 1/3 non metabolizzato	575
Carbamazepina, CBZ (CBZ-10,11-eposside)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, **CYP3A4/5**	360 497
Clorpromazina	CYP1A2, CYP2D6	725
Citalopram	**CYP2C19**, CYP2D6, CYP3A4	227 739
Clomipramina (norclomipramina)	CYP1A2, **CYP2C19, CYP2D6,** CYP3A4	244
Clometiazolo	CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4	116
Clozapina	**CYP1A2**, **CYP2C19,** CYP3A4	334 487
Desipramina	CYP2D6	244
Diazepam (nordazepam, oxazepam, temazepam)	CYP2B6, **CYP2C19,** CYP3A4	228 704
Diidroergocriptina	CYP3A4	19 162
Difenidramina	CYP2D6	13
Disulfiram	CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	412
Donepezil	**CYP2D6**, CYP3A4	681
Dotiepina = dosulepina	**CYP2C19**, CYP2D6	740
Doxepina (nordoxepina)	**CYP2C9, CYP2C19**, **CYP2D6**	295 365
Duloxetina	**CYP1A2**, CYP2D6	405
Entacapone	Glucuroniltransferasi	387

(continua)

TABELLA I (*segue*).
Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Escitalopram	**CYP2C19**, CYP2D6, CYP3A4	662 697
Fluoxetina (norfluoxetina)	CYP2B6, **CYP2C9**, **CYP2C19, CYP2D6**	404 588
Flupentixolo	CYP2D6	148 365
Flufenazina	CYP2D6	746
Fluvoxamina	**CYP2D6**, **CYP1A2**	354 450
Galantamina	CYP2D6, CYP3A4	34
Gabapentina	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Aloperidolo	CYP2D6, **CYP3A4**	93 645
Iloperidone	**CYP2D6**, CYP3A4	106
Imipramina (desipramina)	**CYP1A2**, **CYP2C19**, **CYP2D6**, CYP3A4	244 413
Lamotrigina	Glucuroniltransferasi, CYP2A6	121
Levodopa	**Dopadecarbossilasi**, COMT, MAO	575
Levomepromazina	CYP1A2, CYP2D6	36
Levometadone	CYPC19, CYP2B6, **CYP3A4**, CYP2D6	145
Lisuride	CYP3A4, CYP2D6	539
Litio	Non rilevante (nessun metabolismo, clearance renale)	256 619
Lorazepam	Glucuroniltransferasi	164 196
Maprotilina	**CYP2D6**, CYP1A2	86
Melatonina	CYP1A2	296
Memantina	Metabolizzazione marginale	251
Metadone	**CYP2B6**, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	145
Metilfenidato	Carbossilesterasi 1	468
Mianserina	**CYP2D6**, CYP1A2, CYP3A4	379
Midazolam	CYP3A4	220
Milnacipran	Nessun metabolismo CYP-correlato	495 533
Mirtazapina	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	397 630
Moclobemide	**CYP2C19**, CYP2D6	255
Modafinil	Idrolisi ammidica, CYP3A4	561
Naltrexone	Aldochetoriduttasi AKR1C4	92
Nortriptilina	CYP2D6	385 485 687
Olanzapina	N-glucuroniltransferasi, monossigenasi flavinica, **CYP1A2,** CYP2D6	107
Opipramolo	Incerto	
Paliperidone (= 9-Idrossi-risperidone)	Il 60% viene escreto senza essere metabolizzato, vie differenti	161
Paroxetina	CYP1A2, **CYP2D6**, CYP3A4	209 349 691
Perazina	CYP1A2, **CYP2C19,** CYP3A4, monossigenasi flavinica	629 725
Pergolide	CYP3A4	731
Perfenazina	CYP1A2, CYP2C19, **CYP2D6**, CYP3A4	12 77 168 486
Pregabalin	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Piribedil	demetilazione, p-idrossilazione, e N-ossidazione	168
Pimozide	CYP1A2, **CYP3A4**	171

(continua)

TABELLA I (*segue*).
Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Pramipexolo	Non metabolizzato	62
Promazina	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	726
Prometazina	CYP2D6	465
Quetiapina	CYP3A4	38
Rasagilina	CYP1A2	277
Reboxetina	CYP3A4	307 716
Risperidone, RIS (9-idrossi-RIS)	**CYP2D6**, CYP3A4	732
Ropinirolo	CYP1A2	357
Rotigotina	Glucuroniltransferasi, diverse altre vie sconosciute	115
Selegilina	CYP2B6	60
Sertindolo	**CYP3A4**, **CYP2D6**	729
Sertralina	**CYP2B6, CYP2C19**, CYP2C9, CYP2D6	482 705
Tioridazina	**CYP1A2**, CYP2C19, **CYP2D6**, CYP3A4	648 714
Tiapride	Principalmente non metabolizzato	477
Tolcapone	Glucuroniltransferasi	387
Trimipramina (nortrimipramina)	**CYP2C19, CYP2D6,** CYP2C9	187
Tranilcipromina	Monoaminossidasi, incerti	37
Trazodone	**CYP3A4,** CYP2D6	268 567
Venlafaxina	**CYP2C19, CYP2D6**, CYP2C9, CYP3A4	217 434
Zaleplon	**Aldeide ossidasi**, **CYP3A4**	554
Ziprasidone	CYP3A4, aldeide ossidasi	58 519
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, **CYP3A4**	698
Zopiclone	CYP2C8, **CYP3A4**	57 659
Zotepina	**CYP1A2**, CYP2D6, **CYP3A4**	596
Zuclopentixolo	CYP2D6	330

L'inibizione degli enzimi segnati in grassetto aumenta in modo significativo le concentrazioni plasmatiche del farmaco; l'induzione porta a concentrazioni plasmatiche ridotte (vedi Tab. II).

due alleli ad attività ridotta. I metabolizzatori estensivi a loro volta (EMs) sono *wild-type* con due alleli attivi, mentre i metabolizzatori ultrarapidi (UMs) presentano un'amplificazione di alleli funzionali [66]. L'importanza del polimorfismo genetico degli enzimi che metabolizzano i farmaci potrebbe derivare dal fatto che nei metabolizzatori lenti potrebbero insorgere tossicità e reazioni avverse impreviste a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, mentre nei metabolizzatori ultrarapidi non ci potrebbe essere nessuna risposta al farmaco di fronte a concentrazioni plasmatiche subterapeutiche. Il metabolismo attiva i profarmaci: il profarmaco codeina ad esempio viene trasformato nel metabolita attivo morfina tramite l'enzima CYP2D6, o il clopidogrel tramite il CYP2C19. I pazienti PM (metabolizzatori lenti) non saranno in grado di produrre metaboliti farmacologicamente attivi. Anche altri sistemi enzimatici come l'UDP-glucuronosiltransferasi presentano un polimorfismo genetico, ma il loro significato clinico in psichiatria è ancora incerto.

Oggi sono sempre più disponibili metodi di genotipizzazione del CYP, oltre a linee guida per il loro uso nella pratica clinica [675]. Il significato funzionale di molti genotipi resta peraltro incerto. Per alcuni enzimi non è stato dimostrato un polimorfismo genetico, e questo nonostante una forte variabilità interindividuale nella loro attività. Per questo motivo potrebbe essere opportuno utilizzare metodi di fenotipizzazione con farmaci sperimentali, come la caffeina per il CYP1A2, l'omeprazolo per il CYP2C19, il destrometorfano per il CYP2D6, o il midazolam per il CYP3A4/5 [403 643]. Con la fenotipizzazione si misura lo sta-

TABELLA II.
Rapporti metabolita-composto progenitore degli psicofarmaci. I range indicati includono il 68% dei rapporti determinati in condizioni "normali" nel sangue di pazienti o di soggetti sani. *Ranges of metabolite-to-parent concentration ratios for psychopharmacologic medications. Reported ranges contain 68% of ratios determined under "normal" conditions in the blood of patients or healthy subjects.*

Farmaco	Metabolita	Rapporti delle concentrazioni metabolita: composto progenitore (Media-DS - Media+DS)	Riferimento
Amitriptilina	Nortriptilina*	0,2-1,8 (n = 83)	545
Aripiprazolo	Deidroaripirazolo†	0,3-0,5 (n = 283) PM di CYP2D6: 0,2 (n = 8)	306 368 452
Bromperidolo	Bromperidolo ridotto	0,11-0,51 (n = 31)	609 633
Buprenorfina	Norbuprenorfina	0,8-2,0 (n = 5)	383
Bupropione	Idrossibupropione	5-47 (24 h, n = 9) 6-30 (12 h, n = 9)	152 253
Buspirone	6-Idrossibuspirone	25-53 (n = 20)	178
Carbamazepina	Carbamazepina-10,11-eposside	0,07-0,25 (n = 14)	338
Citalopram	N-desmetilcitalopram	0,31-0,60 (n = 2330)	549
Clomipramina	Norclomipramina*	0,8-2,6 (n = 115)	545
Clozapina	Norclozapina	Non fumatori (n = 98) 0,5-0,6 Fumatori (n = 198) 0,4-0,7	308 500
Dotiepina	Nordotiepina	0-1,4 (n = 50)	325
Doxepina	Nordoxepina	0,6-1,6 (n = 12) PM CYP2C19: 1,8 (n = 4) PM CYP2D6: 0,8 (n = 6)	172 363
Escitalopram	N-Desmetilescitalopram	0,3-1,0 (n = 243)	548
Fluoxetina	Norfluoxetina*	0,7-1,9 (n = 334)	545
Fluvoxamina	Acido di fluvoxamina	0-1,2 (n = 49)	237
Aloperidolo	Aloperidolo ridotto	Media 0,6	673
Imipramina	Desipramina	0,6-3,2 (n = 14) PM CYP2D6 4,1 (n = 2)	95 96 632
Maprotilina	Desmetilmaprotilina	1,1-3,7 (n = 76) PM CYP2D6 4,9	699
Mianserina	N-Desmetilmianserina	0,5-0,8 (n = 182)	545
Mirtazapina	N-Desmetilmirtazapina	0,2-1,2 (n = 100)	591
Moclobemide	Moclobemide N-ossido	0,8-2,5 (n = 6)	291
Olanzapina	N-Desmetilolanzapina	Non fumatori: 0,1-0,3 (n = 76) Fumatori: 0,2-0,4 (n = 69)	602
Perazina	Desmetilperazina	1,1-3,3 (n = 27)	91
Perfenazina	N-Dealchilperfenazina	0,6-2,8 (n = 54)	637
Quetiapina	Norquetiapina	0,1-3,8 (n = 25)	723
Reboxetina	O-Desetil-reboxetina	< 0,1	484
Risperidone	9-Idrossirisperidone*	EM o IM CYP2D6: 1,5-10,0 PM CYP2D6: ≤ 1	159 677
Risperidone depot	9-Idrossirisperidone*	EM: 1,2-4,3	469
Sertindolo	Diidrosertindolo	1,1-2,7 (n = 6) 1,0 nei PM di CYP2D6	729
Sertralina	Norsertralina	1,7-3,4 (n = 348)	546
Trazodone	m-clorofenil-piperazina (mCPP)	0,04-0,22 (range totale)	328
Trimipramina	Nortrimipramina*	0,26-0,56 (n = 17)	191
Venlafaxina	O-Desmetil-venlafaxina* N-Desmetilvenlafaxina	EM o IM CYPD26: 0,3-5,2 PM CYP2D6: ≤ 0,3 UM CYP2D6: > 5,2 0,46-1,48	592

* Metabolita farmacologicamente attivo; † Metabolita attivo *in vitro*, ma attività incerta *in vivo*. Quando nella letteratura non sono stati indicati le deviazioni standard dei *range* dei rapporti (SD *ratio*), queste SD *ratio* sono state calcolate in base ai principi gaussiani di propagazione dell'errore: SD *ratio* = [(SD farmaco progenitore x media del metabolita) + (SD del metabolita x media del farmaco progenitore)]/(media metabolita)^2.

TABELLA III.
Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci. *Inhibitors and inducers of enzymes involved in the metabolism of drug*.

Farmaci inibitori	Enzimi inibiti	Farmaci induttori	Enzimi indotti
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Carbamazepina	CYP1A2, CYP2B6,
Bupropione	CYP2D6	Desametasone	CYP2C9, CYP3A4
Bromocriptina	CYP3A4	Efavirenz	CYP2C9, CYP3A4
Chinidina	CYP2D6	Etanolo	CYP2B6, CYP3A4
Cimetidina	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2E1
Ciprofloxacina	CYP1A2	Isoniazide	CYP2C19
Claritromicina	CYP3A4	Iperico	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6	Ossibutinina	CYP2C19, CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Fenobarbital	CYP3A4
Duloxetina	CYP2D6	Fenitoina	CYP2C9, CYP2C19,
Enoxacina	CYP1A2	Primidone	CYP3A4
Eritromicina	CYP3A4	Fumo	CYP2B6, CYP2C9,
Esomeprazolo	CYP2C19	Rifabutina	CYP2C19, CYP3A4
Felbamato	CYP2C19	Rifampicina	CYP2C9, CYP2C19,
Fluconazolo	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Ritonavir	CYP3A4
Fluoxetina e norfluoxetina	CYP2D6, CYP2C19		CYP1A2
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		CYP3A4
Indinavir	CYP3A4		CYP1A2, CYP2B6,
Isoniazide	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		CYP2C9, CYP2C19
Itraconazolo	CYP2B6, CYP3A4		CYP3A4, CYP2C9,
Ketoconazolo	CYP3A4		CYP3A4 (dose alta)
Levomepromazina	CYP2D6		
Melperon	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Miconazolo	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepristone	CYP3A4		
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		
Norfloxacina	CYP1A2		
Omeprazolo	CYP2C19		
Paroxetina	CYP2D6		
Perazina	CYP1A2, CYP2C19		
Pergolide	CYP2D6		
Perfenazina	CYP2D6		
Propafenone	CYP1A2, CYP2D6		
Propranololo	CYP2D6		
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4		
Saquinavir	CYP3A4, CYP2C9		
Troleandomicina	CYP3A4		
Valproato	CYP2C9		
Verapamil	CYP3A4		
Voriconazolo	CYP2C9, CYP3A4		

La combinazione di farmaci psicoattivi con questi inibitori o induttori può causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (www.mediq.ch o www.psiac.de).

to metabolico del paziente al momento del test e si ha la possibilità di seguire l'evoluzione dei valori. Bisogna però ricordare che i valori potrebbero essere influenzati da fattori ambientali come il fumo o l'assunzione di altri farmaci [201 601 749]. La genotipizzazione presenta il vantaggio di essere un "marcatore di tratto" e di non essere influenzato da fattori ambientali; inoltre, può essere eseguito in tutte le situazioni, e il risultato è valido una volta per tutte. Studi recenti indicano che anche il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp) nella mucosa intestinale e nella barriera emato-encefalica incide sulla variabilità farmacocinetica dei farmaci psicotropi [1]: questa proteina, che appartiene alla famiglia ABC delle proteine trasportatrici ATP-dipendenti, è codificata dal gene della resistenza multipla ai farmaci (*MDR1*; *ABCB1*). Benché presenti un polimorfismo genetico, si utilizza per ora di più la genotipizzazione e non la fenotipizzazione, ad esempio con digoxina [129 183 210 389]. Il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe avere la stessa rilevanza clinica degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Per gli antidepressivi substrati di P-gp, è stata dimostrata una correlazione tra genotipo e risposta al farmaco [668]. Per quanto riguarda la quetiapina, sia la concentrazione plasmatica sia la sua efficacia clinica dipendono dal genotipo P-gp di pazienti affetti da schizofrenia [470]. Inoltre, secondo alcuni studi il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe influenzare anche la comparsa di effetti clinici desiderati o indesiderati dei farmaci psicoattivi [279 560]. Servono però ulteriori studi per valutare la rilevanza clinica dei polimorfismi genetici di trasportatori di farmaci.

Il dosaggio e la concentrazione del farmaco nel sangue

Di solito, quando si utilizza il TDM per ottimizzare il dosaggio, i farmaci vengono somministrati in una serie di dosi ripetute per arrivare a una concentrazione di steady-state entro un dato *range* di riferimento terapeutico. Lo steady-state c'è quando il tasso di input del farmaco corrisponde al tasso di perdita dello stesso, ovvero dopo ca. quattro volte il tempo dell'emivita. Per oltre il 90% dei farmaci psicoattivi, questo steady-state si raggiunge entro una settimana di dose di mantenimento. Il dosaggio necessario per ottenere una concentrazione di steady-state del farmaco nel plasma può essere calcolato se si conoscono l'intervallo di dosaggio (τ), la *clearance* (Cl) e la biodisponibilità (F) di un farmaco in un dato paziente. Il calcolo si basa sulla correlazione diretta tra il dosaggio del farmaco D_e (dose costante/giorno a uno stato di *steady-state*) e la sua concentrazione nel sangue c con la clearance totale del farmaco (Cl_t). Il coefficiente di correlazione è il seguente:

$$D_e = DxF / \tau = c \times Cl_t$$

In base a questa informazione si riesce a calcolare la concentrazione plasmatica dose-correlata di un farmaco prevista nel campione di sangue di un paziente che assume il farmaco con un dato dosaggio [285]:

$$c = D_e/Cl_t$$

Questi dati relativi ai farmaci psicoattivi derivano da studi in cui si erano misurate le concentrazioni plasmatiche di farmaci in volontari sani o pazienti trattati con dosaggi fissi. Partendo dalla *clearance* come media aritmetica ± deviazione standard da studi clinici sul farmaco, diventa possibile calcolare un *range* di riferimento dose-correlato [285].

DEFINIZIONE
Il "*range* di riferimento dose-correlato" riportato nelle presenti linee guida è calcolato come range di concentrazione del farmaco all'interno del quale è attesa una concentrazione del farmaco in base a studi farmacocinetici su campioni di sangue umano di persone in trattamento con un dato dosaggio farmacologico. Contiene il 68% di tutte le concentrazioni del farmaco stabilite in condizioni normali nel sangue di un paziente o soggetto "normale". Il concetto di "normalità" si definisce in base alla popolazione del rispettivo studio clinico. Solitamente sono persone tra 18-65 anni di età senza comorbilità rilevanti, altri farmaci assunti e anomalie genetiche nel metabolismo del farmaco.

La Tabella IV contiene un elenco dei fattori per il calcolo dei *range* di riferimento dose-correlati relativi ai farmaci psicoattivi più importanti. Questi *range* di riferimento sono calcolati moltiplicando C/D_{low} e C/D_{high} per la dose quotidiana. Bisogna considerare peraltro che molti pazienti trattati in un contesto clinico non soddisfano le condizioni sopra indicate.

La concentrazione del farmaco nel sangue e nel cervello

L'attività farmacologica di un farmaco psicotropo dipende dalla sua disponibilità nell'organo bersaglio, ovvero nel cervello, separato dal sangue da due barriere che il farmaco deve superare: la barriera emato-encefalica (BBB) e la barriera emato-fluido cerebrospinale [154]. Quasi tutti i farmaci psicoattivi entrano nel cervello grazie alla loro elevata solubilità lipidica con un processo di diffusione passivo, attraversando le barriere. La barriera BBB è una barriera fisica che separa il sangue circolante e il sistema nervoso centrale. È formata da cellule endoteliali intorno ai capillari tenuti insieme da giunzioni strette [154]. Limita in modo efficace lo scambio di liquidi tra il sangue e il fluido extracellulare cerebrale e protegge il cervello da sostanze chimiche potenzialmente dannose. Come ricordato sopra, alcuni farmaci psicoattivi come il risperidone, l'aripiprazolo o la venlafaxina sono substrati di P-gp [180 370 668]. Di conseguenza, i rapporti tra concentrazione nel cervello e concentrazione plasmatica possono differire fortemente per farmaci psicotropi con proprietà

TABELLA IV.
Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t-SD - Cl_t+SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Antidepressivi							
Amitriptilina	8	198-373	0,5	24	0,83	1,75	165
Ossido di amitriptilina	12	331-539	0,8	24	1,03	1,68	384
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Citalopram	8	367-545	0,8	24	1,02	1,51	616
Clomipramina	9	583-933	0,5	24	0,37	0,60	198
Desipramina	12	1633-2333	0,5	24	0,15	0,21	2
Desvenlafaxina	7	233-396	1,0	24	1,75	2,98	520
Dotiepina = dosulepina	22	674-3960	0,3	24	0,05	0,31	740
Doxepina	85	769-2644	1,0	24	0,18	0,27	100
Duloxetina	12	610-1733	0,5	24	0,20	0,57	600
Escitalopram	24	360-960	0,8	24	0,58	1,54	607
Fluoxetina	n.r.	600-833	0,7	24	0,60	0,83	18
Fluvoxamina	6	807-1960	1,0	24	0,35	0,86	163
Imipramina	n.r.	791-1029	0,4	24	0,28	0,37	100
Maprotilina	6	503-1747	0,8	24	0,32	1,10	415
Mianserina	n.r.	843-1948	0,3	24	0,11	0,25	137
Mirtazapina	10	455-945	0,5	24	0,37	0,85	651
Nordoxepina	85	504-2738	1,0	24	0,25	1,38	445
Nortriptilina	n.r.	300-1117	0,5	24	0,31	1,16	664
Paroxetina	9 (EM) 8 (PM)	400-111 200-683	1,0 1,0	24 24	0,68 1,02	1,74 3,47	213
Reboxetina	n.r.	22-51	1,0	24	12,55	31,10	141
Sertralina	11 (m) 11 (f)	1313-2213 (m) 793-2357 (f)	1,0 1,0	24 24	0,31 0,29	0,53 0,88	565
Trazodone	8	73-103	1,0	24	6,72	9,47	473
Trimipramina	12	898-1215	0,40	24	0,23	0,31	165 364
Venlafaxina	18	747-1540	1,0	24	0,45	0,93	372
Antipsicotici							
Amisulpride	78	520-693	0,5	24	0,50	0,67	566
Asenapina	n.r.	867	0,35	24	0,28		707
Aripiprazolo	6	47-70	0,9	24	8,63	12,85	417
Benperidolo	14	1073-2240	0,5	24	0,15	0,31	589
Bromperidolo	14	3570-7938	1,0	24	0,09	0,19	390
Clorpromazina	11	1043-1510	0,1	24	0,05	0,07	738
Clorprotixene	3	918-1448	0,2	24	0,10	0,15	534
Clozapina	16	258-728	0,5	24	0,40	0,80	128 176 332
Flupentixolo	3	440-490	0,6	24	0,78	0,87	348
Flufenazina decanoato	12	2380-3940	1,0	24	0,18	0,29	197

(continua)

TABELLA IV (*segue*).
Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t-SD - Cl_t+SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Aloperidolo	6	420-680	0,6	24	0,61	0,99	123
Aloperidolo decanoato		420-680	1,0	336 672	0,073 0,036	0,118 0,059	123
Melperone	6	1484-2898	0,6	24	0,14	0,28	83
Levomepromazina	8	913-4737	0,5	24	0,07	0,38	149
Olanzapina	491	233-637	0,8	24	0,87	2,38	67
Paliperidone	n.r.	31-98	0,3	24	1,99	6,31	161
Perfenazina	8	1009-2566	0,4	24	0,11	0,28	195
Pimozide	7	21-553	0,5	24	0,64	16,53	581
Quetiapina	54	1244-1455	1,0	24	0,48	0,56	7 435
Risperidone, orale	8	91-171	0,7	24	3,50 Parte attiva	14,00 Parte attiva	159
Risperidone, depot	n.r.	91-171	1,0	336	0,29 Parte attiva	0,55 Parte attiva	606
Sertindolo	6	133-600	1,0	24	1,16	5,22	728
Sulpiride	6	331-499	0,25	24	0,35	0,52	717
Tiordazina	11	404-982	0,60	24	0,42	1,03	117
Zotepina	14	467-10267	1,0	24	0,07	1,49	642
Ziprasidone	12	303-397	0,6	24	1,05	1,36	SPC
Zuclopentixolo	8	867-2300	0,4	24	0,13	0,35	337
Anticonvulsivi stabilizzatori dell'umore							
Carbamazepina	n.r.	58-74	1,0	24	9,40	11,93	SPC
Felbamato	10	29,1-33,3	1,0	24	20,85	23,86	556
Lamotrigina	129	22-49	1,0	24	14,09	31,28	118
Levetiracetam	216	52-72	1,0	24	9,65	13,35	535
Litio	n.r.	10-40	1,0	24	17,36	69,44	706
Oxcarbazepina	7	1703-5063	1,0	24	0,14	0,41	319 694
Primidone	8	30-47	1,0	24	14,78	23,15	423
Topiramato	6	21-31	1,0	24	22,47	33,55	179
Acido valproico	9	4,5-9,8	1,0	24	71,23	154,32	682
Ansiolici e ipnotici							
Alprazolam	6	34-83	0,8	24	6,73	16,53	496 604
Bromazepam	10	50-91	1,0	24	7,67	13,95	352
Brotizolam	8	85-141	0,7	24	4,93	8,17	341
Buspirone	41	1260-2702	0,04	24	0,01	0,02	41
Clonazepam	9	63-90	0,8	24	6,17	8,82	259
Diazepam	48	10-43	0,9	24	14,53	62,50	264
Lorazepam	15	36-109	0,8	24	5,10	15,43	266

(continua)

TABELLA IV (*segue*).
Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t-SD - Cl_t+SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Oxazepam	18 (m) 20 (w)	36-167 29-109	0,8 0,8	24 24	3,33 5,12	15,22 18,90	260
Triazolam	13	326-584	0,9	24	1,01	1,81	263
Zaleplon	10	868-1330	0,3	24	0,16	0,25	265
Zolpidem	10	266-364	0,67	24	1,28	1,75	265
Zopiclone	10	250-883	1	24	0,79	2,78	411
Farmaci antidemenza							
Donepezil	14	112-217	1,0	24	3,20	6,20	463
Galantamina	8	268-400	1,0	24	1,74	2,59	744
Rivastigmina	20	29-64 (cerotto)	0,5	24	0,18	0,74	391
Farmaci per il trattamento di disturbi da abuso di sostanze							
Acamprosato	24	1741-4221	1,0	24	0,16	0,40	287
Buprenorfina	6	356-947	0,4	24	0,29	0,78	
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Metadone	12	139-225	1,0	24	4,46	8,80	474 727
Naltrexone 6β-naltrexolo	453	2077-2590 928-1242	1,0	24	0,27 0,56	0,33 0,75	182
Vareniclina	1878	170-176	1,0	24	3,95	4,08	540

SPC: *Summary of Product Characteristics* (sintesi delle caratteristiche del prodotto).
I *range* dose-correlati si ottengono moltiplicando C/D_{low} e C/D_{high} per il dosaggio. I farmaci contenuti nella Tabella V non sono stati inclusi in questa tabella se dalla letteratura non risultavano dati sulla *clearance*. Prima stesura di EH e CG, revisione e integrazioni di CH.

fisico-chimiche simili. Studi su cavie animali hanno dimostrato rapporti tra 0,22 per il risperidone [29] e 34 per la flufenazina [27]. Nonostante questi rapporti molto variabili dei diversi farmaci psicoattivi, gli studi hanno anche dimostrato una forte correlazione tra le concentrazioni plasmatiche steady-state di farmaci psicoattivi e le concentrazioni nel cervello (più che con i dosaggi). Questo vale per gli antidepressivi triciclici [249], il trazodone [173] o l'olanzapina [28]. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco possono essere considerate dunque un marcatore valido delle concentrazioni nel cervello.

La concentrazione del farmaco nel sangue e la sua presenza nelle strutture bersaglio cerebrali

La tomografia a emissione di positroni (PET) permette di analizzare l'occupazione recettoriale del sistema nervoso centrale *in vivo* [207 274]. L'azione terapeutica dei farmaci antipsicotici è dovuta principalmente al bloccaggio dei recettori D2-like della dopamina, riducendo il legame dei ligandi-PET radioattivi [207 272]. Utilizzando questo approccio e quantificando lo spostamento dei radioligandi del recettore di dopamina, si è visto che le concentrazioni plasmatiche degli antipsicotici correlano fortemente con l'occupazione dei recettori. In accordo con l'alta variabilità delle concentrazioni del farmaco nel plasma per uno stesso dosaggio, è stata dimostrata una maggiore correlazione delle concentrazioni plasmatiche con l'occupazione dei recettori che non con i dosaggi giornalieri [313]. Una risposta ottimale si ottiene a un tasso di occupazione recettoriale del 70-80%; in effetti, un'occupazione dell'80% è stata definita come soglia per l'insorgenza di effetti collaterali extrapiramidali [207 480]. La PET è stata usata anche per definire *in vivo* l'occupazione del trasportatore di serotonina da parte degli SSRIs [442 443]. Utilizzando un radioligando del trasportatore di serotonina è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di citalopram, paroxetina, fluoxetina e sertralina presentano un'elevata correlazione con l'occupazione del trasportatore di serotonina. Per un risultato clinico ottimale si dovrebbe arrivare a un'occupazione di almeno l'80% [442 443]. Concludendo, grazie alla PET si sono ottenute informazioni altamente significative per la determinazione della concentrazione plasmatica ottimale di molti farmaci psicotropi, come risulta dalla revisione di Gründer et al. citata in questo allegato [274].

"La finestra terapeutica". Il range di riferimento terapeutico

Il TDM si basa sull'assunto che esista un rapporto tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici (miglioramento terapeutico, effetti collaterali e effetti avversi). Inoltre, si presume un *range* di concentrazioni plasmatiche del farmaco che garantisce massima efficacia e massima sicurezza, la cosiddetta "finestra terapeutica". Dagli anni sessanta, numerosi studi sulla relazione tra concentrazione plasmatica e miglioramento dell'effetto clinico hanno confermato questa ipotesi per il litio, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici classici. Diverse revisioni sistematiche e metaanalisi di studi con design scientificamente corretti hanno confermato l'evidenza di una relazione significativa tra outcome clinici e concentrazioni plasmatiche di nortriptilina, imipramina e desipramina, associate a un'alta probabilità di risposta [51]. Per l'amitriptilina come composto modello, una metaanalisi di 45 studi ha evidenziato risultati quasi identici per approcci statistici diversi [672 674]. Anche per i nuovi antipsicotici come aripiprazolo [612], olanzapina [509] o risperidone [737] è stata dimostrata la correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica.
Esistono diversi sinonimi del termine "finestra terapeutica", come "*range* di riferimento terapeutico", "*range* terapeutico", "concentrazione plasmatica ottimale", "concentrazione plasmatica efficace", "*target range*", "concentrazione *target*", o anche "*orienting therapeutic range*", termine utilizzato nel primo documento consensus [51]. Il presente documento parla di "*range* di riferimento terapeutico", come nelle linee guida sul TDM per gli antiepilettici [499]. Il "*range* di riferimento terapeutico" per i farmaci neuropsichiatrici è stato definito per le presenti linee guida nel modo seguente:

DEFINIZIONE
Il "*range* di riferimento terapeutico" riportato nelle presenti linee guida (Tab. V) definisce dei range di concentrazioni plasmatiche situate tra un valore soglia inferiore al di sotto del quale è abbastanza improbabile che ci sia una risposta terapeutica a un farmaco, e un valore soglia superiore al di sopra del quale si riduce la tollerabilità o è comunque molto improbabile che si ottenga un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico.
Il range di riferimento terapeutico è un range di orientamento basato sulla popolazione, non necessariamente applicabile a tutti i pazienti. In definitiva, la terapia psicofarmacologica dovrebbe basarsi sull'identificazione della "concentrazione terapeutica individuale" del singolo paziente.

I *range* di riferimento terapeutici consigliati dal gruppo TDM all'interno dell'AGNP sono riportati nella Tabella V. Sono basati sulle migliori evidenze e sulla letteratura scientifica e dunque il risultato di un processo di *review* strutturato come descritto in precedenza. Dai dati della letteratura sono emersi dei *range* di riferimento terapeutico basati su studi clinici randomizzati solo per 15 farmaci neuropsichiatrici. Per la maggior parte dei farmaci, i *range* di riferimento sono stati ottenuti in base a studi con dosi terapeutiche efficaci. Servono dunque ulteriori studi per definire i rispettivi *range* terapeutici.
I *range* di riferimento contenuti nella Tabella V si riferiscono generalmente alla prima indicazione, ma molti farmaci sono utilizzati per più di un'indicazione: gli antidepressivi ad esempio sono anche impiegati per il trattamento di stati d'ansia, e gli antipsicotici vengono usati sempre più spesso per trattare la mania. Al momento attuale si hanno ancora poche informazioni sulle concentrazioni plasmatiche ottimali in quelle situazioni, con l'eccezione della carbamazepina, della lamotrigina e dell'acido valproico, che sono dunque elencati due volte nella Tabella V. Inoltre, sono in arrivo studi per valutare i *range* di riferimento terapeutici per bambini o adolescenti e per pazienti anziani.

La stima della soglia inferiore del range di riferimento terapeutico

Per definire il *range* di riferimento terapeutico (TRR) è necessario definire un valore soglia inferiore e uno superiore della concentrazione di un farmaco nel plasma. Non esiste peraltro un metodo di calcolo generale per definire questi limiti. Il valore inferiore del *range* terapeutico di un farmaco dovrebbe basarsi il più possibile su studi sul rapporto tra la concentrazione plasmatica del farmaco e l'efficacia clinica. Al di sotto di quel limite, non c'è differenza statisticamente significativa tra gli effetti del farmaco e un placebo. Il design ottimale per valutare il valore soglia inferiore del *range* terapeutico è quello di studi prospettici a doppio cieco con pazienti trattati con dosaggi che comportano un *range* definito di concentrazioni plasmatiche del farmaco. Un tale design era stato utilizzato da Van der Zwaag et al. per pazienti in trattamento con clozapina [678]. I pazienti sono stati classificati in base a tre livelli diversi di concentrazioni plasmatiche dell'antipsicotico, con risultati significativamente migliori per i pazienti con concentrazioni plasmatiche medie e alte di clozapina rispetto a quelli con concentrazioni basse. Un design simile è stato usato anche per uno studio sui livelli sanguigni di imipramina e mirtazapina [98]. Peraltro, gli studi di questo tipo rappresentano una sfida logistica notevole, e per questo motivo si preferiscono dosaggi fissi per valutare il valore soglia inferiore del *range* di riferimento terapeutico [672 674].

TABELLA V.
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Antidepressivi							
Agomelatina	7-300 ng/mL 1-2 ore dopo 50 mg	1-2 h	600 ng/mL	4	4,11	[78]	A causa dell'eliminazione rapida, le concentrazioni minime del farmaco non sono misurabili nei trattamenti permanenti. Le determinazioni, possibilmente dei valori Cmax, dovrebbero limitarsi ad indicazioni specifiche
Amitriptilina più nortriptilina	80-200 ng/mL	10-28 h 30 h	300 ng/mL	1	3,41 3,61	[282 502 672]	
Bupropione più idrossibupropione	225-1500 ng/mL	8-26 h 17-47	2000 ng/mL	3	4,17 3,91	[151 152 636]	Il bupropione, e in misura minore anche il suo metabolita, sono instabili; il plasma o il siero devono essere congelati per la conservazione (-20°C)
Citalopram	50-110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2	3,08	[42 73 111 339 388 442 471 491 549 598]	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica
Clomipramina più norclomipramina	230-450 ng/mL	16-60 h 36 h	450 ng/mL	1	3,18 3,32	[239]	
Desipramina	100-300 ng/mL	15-18 h	300 ng/mL	2	3,75	[502]	Nei PM, eliminazione ritardata di CYP2D6
Desvenlafaxina	100-400 ng/mL	11 h	800 ng/mL	2	3,80	[520]	
Dosulepina = dotiepina	45-100 ng/mL	18-21 h	200 ng/mL	2	3,39	[102 325 414 541]	
Doxepina più nordoxepina	50-150 ng/mL	15-20 h	300 ng/mL	2	3,58 3,77	[172 321 393 445]	
Duloxetina	30-120 ng/mL	9-19 h	240 ng/mL	2	3,36	[21 640 703]	Non ci sono metaboliti attivi
Escitalopram	15-80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2	3,08	[409 679]	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica. La soglia inferiore del range di riferimento è stata calcolata in base a uno studio PET (80% occupazione di 5HTT) [409], la soglia superiore dall'SPC
Fluoxetina più norfluoxetina	120-500 ng/mL	4-6 days 4-16 days	1000 ng/mL	2	3,23 3,39	[84 187 410 442 545]	Emivita lunga della norfluoxetina (in media14 giorni) e forte inibizione duratura di CYP2D6
Fluvoxamina	60-230 ng/mL	20 h	> 500 ng/mL	2	3,14	[353 587 631 634 639]	Inibizione di CYP1A2, CYP2C19
Imipramina più desipramina	175-300 ng/mL	11-25 h 15-18 h	300 ng/mL	1	3,57 3,75	[72 229 245 510 538]	Metaboliti idrossilati
Maprotilina	75-130 ng/mL	20-58 h	220 ng/mL	2	3,60	[231 321 384]	Metabolita attivo N-desmetil-maprotilina

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Mianserina	15-70 ng/mL	14-33 h	140 ng/mL	3	3,78	[191 192 453]	
Milnacipran	50-110 ng/mL	5-8 h	220 ng/mL	2	2,24	[206 315]	
Mirtazapina	30-80 ng/mL	20-40 h	160 ng/mL	2	3,77	[257 367 397 440 552 591]	Il metabolita N-demetilato non contribuisce alle azioni farmacologiche
Moclobemide	300-1000 ng/mL	2-7 h	2000	3	3,72	[225 291 327]	I metaboliti sono farmacologicamente inattivi
Nortriptilina	70-170 ng/mL	30 h	300 ng/mL	1	3,80	[30 31 504 506 510]	Metaboliti idrossilati
Paroxetina	30-120 ng/mL	12-44 h	240 ng/mL	3	3,04	[242 243 410 443]	
Reboxetina	60-350 ng/mL	13-30 h	700 ng/mL	3	3,19	[483 484]	
Sertralina	10-150 ng/mL	26 h	300 ng/mL	2	3,27	[15 49 258 281 410 443 545 696]	Il metabolita N-demetilato ha un'emivita due volte maggiore rispetto alla sertralina, ma soltanto un ventesimo dell'attività della sertralina
Tranilcipromina	≤ 50 ng/mL	1-3 h	100 ng/mL	4	7,51	[103 329]	A causa dell'inibizione irreversibile della monoaminossidasi, le concentrazioni plasmatiche non correlano con l'azione farmacologica
Trazodone	700-1000 ng/mL	4-11 h	1200 ng/mL	2	2,69	[250 262 268 447 590]	
Trimipramina	150-300 ng/mL	23 h	600 ng/mL	2	3,40	[142 187 223 326]	Metabolita attivo N-desmetiltrimipramina
Venlafaxina più O-desmetil-venlafaxina	100-400 ng/mL	5 h 11 h	800 ng/mL	2	3,61 3,80	[85 241 316 443 545 592 684 696]	Nella maggior parte dei pazienti, il principio attivo in vivo è O-desmetilvenlafaxina; la venlafaxina N-demetilata non contribuisce all'azione farmacologica. A concentrazioni basse, il farmaco agisce principalmente come un SSRI
Farmaci antipsicotici							
Amisulpride	100-320 ng/mL	12-20 h	640 ng/mL	1	2,71	[64 89 441 461 531 613, 690]	Non ci sono metaboliti
Aripiprazolo	150-500 ng/mL	60-80 h	1000 ng/mL	2	2,23	[33 273 306 368 452 612]	Il metabolita deidroaripiprazolo è attivo *in vitro*, ma non è chiaro in che misura contribuisca agli effetti clinici
Asenapina	2-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	4	3,50	[707]	
Benperidolo	1-10 ng/mL	5 h	20 ng/mL	3	2,62	[472 589]	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento
Bromperidolo	12-15 ng/mL	20-36 h	30 ng/mL	2	4,38	[609 656 735]	

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clorpromazina	30-300 ng/mL	15-30 h	800 ng/mL	2	3,14	127 559	
Clorprotixene	20-300 ng/mL	8-12 h	400 ng/mL	3	3,17	542	
Clozapina	350-600 ng/mL	12-16 h	1000 ng/mL	1	3,06	175 507 493 507 678	L'azione antipsicotica del metabolita principale N-desmetilclozapina è dubbia
Flupentixolo	0,5-5 ng/mL (cis-Isomer)	20-40 h	15 ng/mL	2	2,30	40 543 564	
Flufenazina	1-10 ng/mL	16 h	15 ng/mL	1	2,29	564 680	
Fluspirilene	0,1-2,2 ng/mL	7-14 gg	4,4 ng/mL	2	2,10	611	
Aloperidolo	1-10 ng/mL	12-36 h	15 ng/mL	1	2,66	74 214 480 494 508 674 680	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento.
Iloperidone	5-10 ng/ml	18-33 h	20 ng/ml	3	2,34	476 576	
Levomepromazina	30-160 ng/mL	16-78 h	320 ng/mL	3	3,04	656	
Melperone	30-100 ng/mL	4-6 h	200 ng/mL	3	3,80	83 324	Inibitore di CYP2D6
Olanzapina	20-80 ng/mL	30-60 h	150 ng/mL	1	3,20	32 56 63 208 240 418 478 509 602 711	Nel trattamento con olanzapina pamoato, i pazienti presentavano una sindrome post-iniezione con concentrazioni farmacologiche superiori a 150 ng/mL
Paliperidone	20-60 ng/mL	23 h	120 ng/mL	2	2,35	26 70 131 466	Paliperidone = 9-idrossirisperidone, il metabolita attivo del risperidone
Perazina	100-230 ng/mL	8-16 h	460 ng/mL	1	2,95	91	
Perfenazina	0,6-2,4 ng/mL	8-12 h	5 ng/mL	1	2,48	564 637 680	
Pimozide	15-20 ng/mL	23-43 h	20 ng/mL	3	2,17	649	
Pipamperone	100-400 ng/mL	17-22 h	500 ng/mL	3	2,66	82 517	
Protipendile	5-10 ng/mL	2-3 h	20 ng/mL	4	3,35	436 SPC	
Quetiapina	100-500 ng/mL	7 h	1000 ng/mL	2	2,61	112 212 236 299 498 603 627 689 723	Se il paziente ha assunto il farmaco a rilascio prolungato la sera, e il prelievo di sangue è stato effettuato al mattino, le concentrazioni plasmatiche attese sono state due volte più alte dei livelli minimi

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Risperidone più 9-idrossi-risperidone	20-60 ng/mL	3 h 24 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	150 406 426 437 469 475, 553 557 6 17 729 737	
Sertindolo	50-100 ng/mL	55-90 h	200 ng/mL	2	2,27	71 109 110 653 728 729	Metabolita attivo: deidrosertindolo (concentrazione a dosaggi terapeutici 40-60 ng/mL); aumento dell'intervallo QT dipendente dalla concentrazione, a causa del blocco dei canali del potassio
Sulpiride	200-1000 ng/mL	8-14 h	1000 ng/mL	2	2,93	460 656	Non ci sono metaboliti, eliminazione renale
Tioridazina	100-200 ng/mL	30 h	400 ng/mL	1	2,70	190 656	Controindicato nei metabolizzatori lenti di CYP2D6
Ziprasidone	50-200 ng/mL	6 h	400 ng/mL	2	2,55	126 419 427 688 695	Il farmaco dovrebbe essere assunto ai pasti, altrimenti si riduce l'assorbimento e la concentrazione plasmatica sarà inferiore ai livelli attesi
Zotepina	10-150 ng/mL	13-16 h	300 ng/mL	3	3,01	376 642	
Zuclopentixolo	4-50 ng/mL	15-25 h	100 ng/mL	3	2,49	330 371 692	
Stabilizzatori dell'umore							
Carbamazepina (metabolita attivo carbamazepina-10,11-eposside)	4-10 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,23	512	Il metabolita attivo 10,11-eposside contribuisce agli effetti clinici
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	30 µg/mL	2	3,90	455 558	Per ora non esiste un *range* di riferimento specifico per l'effetto stabilizzatore; il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Litio	0,5-1,2 mmol/l (4-8 µg/mL)	24 h	1,2 mmol/l (8 µg/mL)	1	125,8	593 721	Aumento dell'emivita dipendente dall'età
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16 216 301 683	In casi individuali, sono tollerati anche 120 µg/mL nella mania acuta
Anticonvulsivi							
Carbamazepina	4-12 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,25	87 338 499	Il metabolita attivo 10,11-epoxide contribuisce agli effetti clinici
Clobazam N-Desmetil-clobazam	30-300 ng/mL 300-3000 ng/mL	18-42 h 71-82 h		2	3,33 3,49	278 499	Il metabolita attivo N-demetilato contribuisce agli effetti clinici

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clonazepam	20-70 ng/mL	40 h	80 ng/mL	2	3,17	44 464 499	Il metabolita 7-amino conserva una certa attività
Etosuccimide	40-100 µg/mL	33-55 h	120 µg/mL	2	7,08	88 499	
Felbamato	30-60 µg/mL	15-23 h	100 µg/mL	2	4,20	290 343 499	
Gabapentina	2-20 µg/mL	6 h	25 µg/mL	3	5,84	75-77 343 398 499	
Lacosamide	1-10 µg/mL	13 h	20 µg/mL		2,66	47	
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	20 µg/mL	2	3,90	88 343 455 456 499 610	Il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Levetiracetam	10-40 µg/mL	6-8 h	100 µg/mL (morning levels)	2	3,87	88 343 430 499	
Mesuccimide più N-desmetil-mesuccimide	10-40 µg/mL	1-3 h 36-45 h	45 µg/mL	2	4,92 e 5,29	88	Il metabolita è il principio attivo *in vivo*
Oxcarbazepina più 10-idrossi-carbazepina	10-35 µg/mL	5 h 10-20 h	40 µg/mL	2	3,96 e 3,73	88 343 428 499	
Fenobarbital	10-40 µg/mL	80-120 h	50 µg/mL	1	4,31	88 499	
Fenitoina	10-20 µg/mL	20-60 h	25 µg/mL	1	3,96	88 380 499	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	68 77 88 343 432 499	
Primidone (metabolita attivo fenobarbital)	5-10 µg/mL	14-15 h	25 µg/mL	2	4,58	88 499	I dati indicati si riferiscono solo al primidone; le concentrazioni plasmatiche raccomandate per il metabolita attivo fenobarbital sono di 10-40 µg/mL
Rufinamide	5-30 µg/mL	7 h	40 µg/mL	2	4,20	511	
Stiripentolo	1-10 µg/mL	4-13 h	15 µg/mL	2	4,27	503	
Sultiame	2-8 µg/mL	3-30 h	12 µg/mL	2	3,46	88 375 429	
Tiagabina	20-200 ng/mL	7-9 h	300 ng/mL	2	2,66	88 235 343 499	
Topiramato	2-8 µg/mL (livelli mattutini)	21 h	16 µg/mL	3	2,95	88 226 343 431 499	
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16 88 216 301 499 682, 683	
Vigabatrin	2-10 µg/mL	5-8 h	20 µg/mL	4	7,74	88 342 398 499 719	
Zonisamide	10-40 µg/mL	60 h	40 µg/mL	2	4,71	247 448 449	

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomanda-zione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Ansiolitici/ipnotici							
Alprazolam	5-50 ng/mL	12-15 h	100 ng/mL*	4	3,22	586 686	Nei pazienti che fanno uso permanente di benzodiazepine, le concentrazioni plasmatiche effettive possono essere notevolmente più alte rispetto ai non consumatori
Bromazepam	50-200 ng/mL	15-35 h	300 ng/mL*	4	3,16	218 286 586	
Brotizolam	4-10 ng/mL (Cmax)	3-6 h	20 ng/mL	4	2,53	341 669	
Buspirone (metabolita attivo 6-idrossi-buspirone)	1-4 ng/mL	2-3 h	8 ng/mL†	3	2,59 2,49	178 580 586	
Clordiazepossido	400-3000 ng/mL	5-30 h	3500 ng/mL	4	3,48	408 586	
Clonazepam	4-80 ng/mL	19-30 h	100 ng/mL	4	3,17	181 467 586	
Diazepam e metaboliti	200-2500 ng/mL	24-48 h	3000 ng/mL	4	3,51	224 261 264 586	I metaboliti attivi sono nordazepam, oxazepam e temazepam
Flunitrazepam	5-15 ng/mL	10-30 h	50 ng/mL	4	3,20	80 425	
Lorazepam	10 bis 15 ng/mL	12-16 h	30 ng/mL	4	3,20	164 196 218 267	
Lormetazepam	2-10 ng/mL	8-14 h	100 ng/mL	4	2,98	3 515	
Midazolam	6 bis 15 ng/mL Cmax: 60-80 ng/mL	1-3 h	1000 ng/mL	4	3,06	35 261 323	
Nitrazepam	30-100 ng/mL	18-30 h	200 ng/mL	4	3,56	467 586	
Nordazepam	20-800 ng/mL	50-90 h	1500 ng/mL	4	3,69	586	
Opipramolo	50-500 ng/mL	11 h	1000 ng/mL	3	2,87	386	
Oxazepam	200-1500 ng/mL	4-15 h	2000 ng/mL	4	3,49	586	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	76 77	
Temazepam	20-900 ng/mL	5-13 h	1000 ng/mL	4	3,51	586	
Triazolam	2-20 ng/mL	1-5 h	40 ng/mL*	4	4,12	586	
Zolpidem	80-150 ng/mL	1-4 h	300 ng/mL	4	3,23	586	
Zopiclone	10-50 ng/mL	5 h	150 ng/mL	4	3,48	586	Instabile a temperatura ambiente
Farmaci antidemenza							
Donepezil	30-75 ng/mL	70-80 h	75 ng/mL	2	2,64	492 563 652	
Galantamina	30-60 ng/mL	8 h	90 ng/mL	3	3,48	322 333 734	
Memantina	90-150 ng/mL	60-100 h	300 ng/mL	3	5,58	251 378	

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Rivastigmina	Orale 8-20 ng/mL (1-2 h dopo il dosaggio) Cerotto 5-13 ng/mL (1 h prima dell'applicazione di un nuovo cerotto)	1-2 h	Non ci sono dati disponibili	3	4,00	597 147 391	
Farmaci per il trattamento dei disturbi da abuso di sostanze							
Acamprosato	250-700 ng/mL	13 h	1000 ng/mL	3	8,68	287 288 424	
Buprenorfina	0,7-1,6 ng/mL Cmax: < 9 ng/mL dopo 24 mg	2-5 h	10 ng/mL (Cmax)	2	2,38	120 130 383	
Bupropione più idrossibupropione	550-1500 ng/mL	20 h 20 h	2000 ng/mL	2	4,17 3,91	345	Il bupropione è instabile, il plasma o siero dev'essere congelato per la conservazione (-20°C) dopo il prelievo del sangue. In uno studio clinico, la dose più efficace è stata di 300 mg, con concentrazioni plasmatiche come indicate
Clometiazolo	100-5000 ng/mL dopo 4-8 h	2-5 h	300 ng/mL*	4	6,19	672	Nei pazienti dipendenti da alcol potranno essere tollerate delle concentrazioni plasmatiche molto più alte che nei soggetti sani
Disulfiram	50-400 ng/mL	7 h	500 ng/mL	3	3,37	203 344 586	Il disulfiram (DSF) è un profarmaco, il suo metabolita attivo dietiltiometilcarbamato (DDTC-Me) è stato indicato come possibile marcatore per la titolazione del dosaggio corretto di disulfiram (Johansson, 1992). In uno studio farmacocinetico, le concentrazioni steady state di DSF di fronte a 300 mg media ± SD sono state di 170 ± 10 ng/mL, quelle di DDTC-Me sono state di 290 ± 20 ng/mL
Levometadone	250-400 ng/mL	14-55 h	400 ng/mL 100 ng/mL*	2	3,23	146	Nei pazienti che non consumano oppiacei, le concentrazioni plasmatiche efficaci o tossiche sono significativamente più basse rispetto ai consumatori. Pazienti che fanno uso permanente di oppiacei potrebbero avere persino bisogno di concentrazioni "tossiche" nel sangue per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza
Metadone	400-600 ng/mL	24-48 h	600 ng/mL 300 ng/mL*	2	3,23	146 188 595	

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Naltrexone più 6β-naltrexolo	25-100 ng/mL	4 h 13 h	200 ng/mL	2	3,06 3,04	99 211 252 424	
Vareniclina	4-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	3	4,73	202 532	
Antiparkinsoniani							
Amantadina	0,3-0,6 µg/mL	10-14 h	1,2 µg/mL	3	5,98	320	
Biperidene	1-6,5 ng/mL Cmax 0,5-2 h dopo 4 mg	18-24 h	13 ng/mL	3	3,21	270	
Bornaprina	Max 0,7-7,2 ng/mL 1-2 h dopo 4 mg	30 h	14 ng/mL	3	3,04	433	
Bromocriptina	Dose bassa (2,5 mg): 0,1-0,3 ng/mL Dose massima (25 mg): max 1,0-4,0 ng/mL	38 h	8 ng/mL	3	1,53	168	
Cabergolina	58-144 pg/mL Cmax, a 0,5-4 h dopo assunzione del farmaco per 4 settimane	63-68 h	390 pg/mL	3	2,21	168	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Carbidopa	20-200 ng/mL 2 h dopo	2 h	400 ng/mL	3	4,42	574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Levodopa O-metil-dopa (metabolita attivo)	Cmax 0,9-2,0 µg/mL 0,6-0,9 h dopo 250 mg in combinazione con 25 mg carbidopa 0,7-10,9 µg/mL	1-3 h	5 µg/mL	3	5,07	4 135 479 574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C) L'emivita di eliminazione e le concentrazioni plasmatiche aumentano se si assumono contemporaneamente anche carbidopa o beserazide

(continua)

TABELLA V (*segue*).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (*consensus*)	CF (nmol/l = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Entacapone	Cmax 0,4-1,0 µg/mL	0,5 h	2 µg/mL	3	3,28	304 570	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Pramipexolo	0,39-7,17 ng/mL	8-12 h	15 ng/mL	3	4,73	730	
Ropinirolo	0,4-6,0 ng/mL	3-10 h	12 ng/mL	3	3,84	657	
Tiapride	Cmax 1-2 µg/mL	3-4 h	4 µg/mL	3	3,05	108	
Tolcapone	Cmax 3-6 µg/mL	2 h	12 µg/mL	3	3,66	177 346	
Altri farmaci							
Atomoxetina	200-1000 ng/mL 60'-90 min dopo assunzione di 1,2 mg/kg/giorno	4 h	2000 ng/mL	3	3,91	233 302 446 583	I range di riferimento raccomandati indicano valori di Cmax misurati in pazienti in fase di remissione. L'emivita è di 21 h nei PM di CYP2D6
Dex-metilfenidato	13-23 ng/mL 4 h dopo 20 mg	2	44	2	4,29	663	5,2-5,5 ng/mL sono associati a un bloccaggio del 50% del trasporatore di dopamina [Spencer et al. 2006]
Metilfenidato	13-22 ng/mL d-metil-fenidato 2 h dopo 20 mg a rilascio immediato o 6-8 h dopo 40 mg a rilascio prolungato	2 h	44 ng/mL	2	4,29	331 422 614	Il metilfenidato è instabile a temperatura ambiente, il range di riferimento raccomandato indica Cmax
Modafinil	1000-1700 ng/mL dopo 200 mg/die	10-12 h	3400 ng/mL	3	4,21	733	

* Le concentrazioni plasmatiche indicate in unità di massa possono essere convertite in unità molari moltiplicandole per il fattore di conversione (CF) nmol/l = ng/mL x CF.
† Il metabolita attivo contribuisce agli effetti desiderati e indesiderati. I *range* di riferimento indicati e le soglie di allerta per il laboratorio sono riferiti solo al composto progenitore.
Per il bupropione, la carbamazepina, la lamotrigina e l'acido valproico, i *range* di riferimento raccomandati sono stati elencati due volte per rispettare le due indicazioni diverse.
Prima stesura di CH, PB, SU, BR e HK, revisione di AC, OD, KE, MF, MG, CG, GG, EH, UH-R, CH, EJS, HK, GL, UL, TM, BP, BS, MU, SU, GZ.

Un metodo utile per la stima dei valori soglia del range di riferimento terapeutico è la cosiddetta analisi delle curve ROC (*receiver operating characteristic*) [289] che permette di identificare il valore cut-off che separa i *responder* dai *non-responder* e di stimare la sensibilità e specificità del parametro "concentrazione plasmatica del farmaco". L'utilità dell'analisi ROC è stata dimostrata per numerosi antipsicotici e antidepressivi [461 505 510 703].

La stima della soglia superiore del range di riferimento terapeutico

Il primo studio sul TDM in psichiatria [31] aveva descritto una relazione a U tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico della nortriptilina. L'inefficacia a concentrazioni alte era stata attribuita al meccanismo d'azione dell'antidepressivo triciclico sui neuroni monoaminergici; secondo le conoscenze attuali sembra peraltro più probabile che questa inefficacia sia dovuta agli effetti collaterali. Di conseguenza, il valore soglia superiore del *range* terapeutico è definito anche nelle presenti linee guida in base all'insorgenza di effetti collaterali. L'ipotesi secondo cui quasi tutti gli effetti collaterali (reazioni avverse di tipo A) sono una funzione della dose e della concentrazione del farmaco nel sangue [335] è stata confermata per gli effetti collaterali motori degli antipsicotici [536] e per gli effetti indesiderati degli antidepressivi triciclici [153 282]. Per la paroxetina è stata riscontrata una correlazione positiva tra concentrazione del farmaco nel plasma e i sintomi della sindrome serotoninergica [303]. In presenza di dati di questo tipo, l'analisi ROC permette di calcolare la soglia superiore del *range* terapeutico [461]. Per molti dei farmaci psicotropi contenuti nella Tabella V mancano peraltro dati convalidati sulle concentrazioni plasmatiche e sull'incidenza degli effetti collaterali. Anche ai case report su problemi di tollerabilità o intossicazioni mancano spesso indicazioni sulla concentrazione del farmaco nel plasma, e il valore di report sporadici su decessi e intossicazioni è piuttosto limitato. Di fatto, quasi tutte le concentrazioni del farmaco nel sangue che hanno portato al decesso del paziente sono molto superiori alle concentrazioni con il maggiore effetto terapeutico [544 622]. Una redistribuzione *post mortem* dei farmaci dal o nel sangue può cambiare profondamente i livelli sanguigni [382 518], e questo cambiamento non segue una regola generale [359]. Stimare una soglia superiore al di sopra della quale si riduce la tollerabilità o aumenta il rischio di intossicazione è dunque più difficile che stimare la soglia inferiore, soprattutto per farmaci con ampio indice terapeutico come gli SSRI.

Stima e definizione di una soglia di allerta per il laboratorio

Come detto precedentemente, le concentrazioni plasmatiche con un aumentato rischio di tossicità sono solitamente molto più alte delle soglie superiori dei *range* di riferimento terapeutico, e questo vale per quasi tutti i farmaci psicotropi indicati nella Tabella V. Per queste linee guida abbiamo dunque definito un limite superiore di concentrazione plasmatica al di sopra del quale è improbabile che ci sia un miglioramento degli effetti terapeutici, e abbiamo aggiunto una "soglia di allerta per il laboratorio" definita nel seguente modo:

DEFINIZIONE
Le "soglie di allerta per il laboratorio" riportate in queste linee guida (Tab. V) si riferiscono alle concentrazioni plasmatiche che superano il range di riferimento consigliato e che sono motivo di segnalazione immediata al medico curante da parte del laboratorio.
Le soglie di allerta si basano su resoconti di intolleranza o intossicazione e sulle concentrazioni plasmatiche. Nella maggioranza dei casi, sono state definite arbitrariamente come concentrazione plasmatica due volte superiore al limite superiore del range di riferimento terapeutico.
La soglia di allerta per il laboratorio dovrebbe portare a ridurre la dose quando il paziente presenta segni di intolleranza o tossicità. Se la concentrazione alta è invece ben tollerata dal paziente e se ridurre la dose comporta il rischio di esacerbare i sintomi, la dose non andrebbe modificata. Ogni decisione clinica – soprattutto nel caso in cui la dose non viene modificata – va documentata nella cartella clinica.

Da valori di riferimento basati sulla popolazione a valori di riferimento basati sul soggetto individuale

Tutti i *range* di riferimento terapeutico indicati nella Tabella V sono dei *range* di orientamento basati sulla popolazione; rappresentano valori statistici descrittivi non necessariamente applicabili a tutti i pazienti. Alcuni pazienti potrebbero presentare una risposta terapeutica ottimale con una concentrazione farmacologica diversa dal *range* di riferimento terapeutico. Di conseguenza, la psicofarmacoterapia dovrebbe orientarsi nel trattamento a una "concentrazione terapeutica individuale" per ogni singolo paziente [61 523]. Si sa ad esempio che il *range* di concentrazione plasmatica consigliato per il litio varia a seconda che si tratti di una fase maniacale acuta o di una terapia di mantenimento [593]. Per la clozapina, Gaertner e i suoi colleghi [232] in uno studio sulla prevenzione delle ricadute hanno determinato le concentrazioni plasmatiche ottimali necessarie per una remissione duratura dei sintomi di singoli pazienti in terapia di mantenimento.

Raccomandazioni per misurare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi

L'utilità del TDM varia in base alla situazione clinica e al farmaco. Di fronte a un sospetto di *non-compliance* nell'assunzione del farmaco o di intossicazione, la quan-

tificazione delle concentrazioni plasmatiche è uno strumento ampiamente riconosciuto per tutti i farmaci e per tutti i tipi di pazienti. Una questione ancora discussa è peraltro se il TDM vada implementato nella routine clinica. In base alle evidenze empiriche, le linee guida del 2004 avevano definito 5 livelli di raccomandazione per l'uso del TDM a proposito di 65 farmaci psicotropi. Queste definizioni sono state riviste e ridotte a quattro livelli di raccomandazioni, da "fortemente raccomandato" a "potenzialmente utile":

DEFINIZIONE

Livello 1: Fortemente raccomandato

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate sono ormai consolidate e corrispondono a range di riferimento terapeutico validati. Studi clinici controllati hanno dimostrato effetti benefici del TDM. Esistono rapporti su intolleranze o intossicazioni in presenza di concentrazioni plasmatiche alte.
Raccomandazione: Il TDM è fortemente raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni speciali. Per il litio, il TDM è lo standard nel trattamento.
Conseguenze cliniche: A concentrazioni plasmatiche terapeutiche si ha la maggiore probabilità di risposta o remissione; a concentrazioni plasmatiche "subterapeutiche", il tasso di risposta è simile al placebo nel trattamento delle acuzie e al rischio di ricaduta nel trattamento cronico; a concentrazioni plasmatiche "sovraterapeutiche", c'è rischio di intolleranza o intossicazione.

Livello 2: Raccomandato

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate si basano su concentrazioni plasmatiche a dosaggi terapeuticamente efficaci e con effetti clinici; esistono rapporti sulla ridotta tollerabilità o intossicazioni a concentrazioni plasmatiche "sovraterapeutiche".
Raccomandazione: Il TDM è raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.
Conseguenze cliniche: Il TDM aumenterà la probabilità di risposta nei non-responder. A concentrazioni plasmatiche "subterapeutiche", esiste il rischio di bassa risposta; a concentrazioni plasmatiche "sovraterapeutiche", il rischio di intolleranza o intossicazione.

Livello 3: Utile

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate sono state calcolate in base alle concentrazioni plasmatiche a dosaggi efficaci ottenuti da studi farmacocinetici. Concentrazioni plasmatiche relative a effetti farmacodinamici o non sono ancora disponibili, oppure sono basate su analisi retrospettive di dati sul TDM, su singoli case reports o su esperienza clinica non sistematica.
Raccomandazione: Il TDM è utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.
Conseguenze cliniche: Il TDM può essere usato per verificare se le concentrazioni plasmatiche sono plausibili di fronte a un determinato dosaggio, o se ci possa essere un miglioramento clinico aumentando il dosaggio nei non-responder con concentrazioni plasmatiche troppo basse.

Livello 4: Potenzialmente utile

Evidenza: Le concentrazioni plasmatiche non sono correlate a effetti clinici a causa della farmacologia specifica del farmaco, come un blocco irreversibile di un enzima, oppure il dosaggio è facile da impostare in base ai sintomi clinici, ad esempio induzione del sonno con un ipnotico.
Raccomandazione: Il TDM non è raccomandato per la titolazione della dose, ma può essere potenzialmente utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.
Conseguenze cliniche: Il TDM va limitato a indicazioni specifiche.

In base ai risultati della nostra ricerca in letteratura, il TDM è stato valutato come "fortemente raccomandato" per 15 dei 128 psicofarmaci considerati, "raccomandato" per 52, "utile" per 44 e "potenzialmente utile" per 19 farmaci (Tab. V).

Il TDM è fortemente raccomandato per la maggior parte degli antidepressivi triciclici. Riduce il rischio di intossicazioni [103 459 510 718], e per molti antidepressivi triciclici è stata dimostrata una correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica. Per gli SSRI, il significato clinico del TDM nella pratica clinica è ridotto [6 537 644]. Per questi antidepressivi, la tossicità è bassa rispetto alla maggior parte degli antidepressivi pre-SSRI [166 314 646 715]. Secondo dati svedesi, il TDM degli SSRI è invece efficace dal punto di vista dei costi per pazienti anziani, promuovendo un utilizzo di dosi efficaci minime [410]. Per il citalopram, uno studio osservazionale recente ha dimostrato che le concentrazioni plasmatiche misurate il 7° giorno di trattamento sono predittive di un'eventuale successiva non-risposta [491]. I pazienti con concentrazioni plasmatiche di citalopram sotto i 50 ng/mL presentavano un miglioramento significativamente ridotto sulla scala Hamilton per la depressione. Per gli antidepressivi tetraciclici maprotilina, mianserina e mirtazapina, come pure per il trazodone, la reboxetina e gli inibitori della monoaminossidasi moclobemide e tranilcipromina, mancano evidenze di una relazione statisticamente significativa tra concentrazione del farmaco e risultato terapeutico.
Il TDM è fortemente raccomandato per gli antipsicotici tipici aloperidolo, perfenazina e flufenazina, nonché per gli antipsicotici atipici amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone (Tab. V). Un dosaggio troppo alto può causare effetti collaterali extrapiramidali. Per quanto riguarda la clozapina, esiste una forte correlazione tra i livelli plasmatici di clozapina e l'incidenza di convulsioni. Per la maggior parte dei pazienti, evitare dosaggi eccessivi di antipsicotici tipici grazie al TDM è più una questione di qualità della vita che di sicurezza [136]. Il TDM degli antipsicotici è utile anche nel passaggio da un'assunzione orale alla somministrazione depot o viceversa.
Per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore e/o i farmaci antimania litio, acido valproico e carbamazepina, i *range* di riferimento terapeutico e i livelli tossici sono oggi definiti con molta chiarezza; di conseguenza, il TDM è fortemente raccomandato per questi farmaci (Tab. V). Per il litio, il TDM è oggi standard terapeutico [170 185 280 593 706 721]. Per un uso a lungo termine sono indicate concentrazioni plasmatiche di 0,5-0,8 nmol/L, mentre per il trattamento delle acuzie con il litio, è giustificabile aumentare le concentrazioni fino a 1,2 mmol/L.
Il donepezil, la rivastigmina, la galantamina e la memantina sono composti di cui è stato dimostrato l'effetto antidemenza. Nel trattamento della demenza, il TDM viene usato solo raramente, anche se ci sono evidenze di una sua utilità. Per il donepezil, è stato dimostrato un miglioramento significativo dei pazienti con concentrazioni plasmatiche superiori ai 50 ng/mL rispetto ai pazienti con concentrazioni più basse [563].
Quasi tutti gli ansiolitici e gli ipnotici appartengono alla classe delle benzodiazepine. Sono farmaci ad effetto rapido, per cui ci si può basare sull'impressione clinica immediata piuttosto che sul TDM. Se peraltro con i dosaggi usuali non si riscontrano effetti terapeutici, il TDM può indicare se questa non-risposta sia dovuta a un abuso del farmaco, causando una tolleranza, o ad anomalie farmacocinetiche. Nella somministrazione dell'alprazolam, il TDM può essere utile contro gli attacchi di panico [722].
Gli agonisti oppioidi metadone, R-metadone (levometadone), buprenorfina, l-α-acetilmetadolo (LAAM) e preparati a lento rilascio di morfina sono utilizzati per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Il TDM è indicato per pazienti in trattamento con metadone o R-metadone. Una recente review ha studiato l'utilità del TDM nel monitoraggio di trattamenti con farmaci *anti-craving* come acamprosato o naltrexone, impiegati per il disturbo da abuso di alcol [99]. Il TDM è stato raccomandato per promuovere l'efficacia moderata di questi farmaci.
Per gli anticonvulsi, il TDM è ampiamente utilizzato, soprattutto per i farmaci di vecchia generazione, tipicamente più tossici di quelli nuovi [499].
Per i farmaci antiparkinsoniani, il TDM non è ancora diffuso: per i dopamino-agonisti, mancano dati sufficienti sui *range* di riferimento, e per L-dopa è stata riscontrata una correlazione imperfetta tra concentrazioni plasmatiche e risposta clinica a breve termine [479]. Nonostante ciò, abbiamo preso in considerazione anche le proprietà farmacologiche di questi farmaci neurologici (Tabb. I, V), visto che i pazienti psichiatrici potrebbero assumere anche farmaci antiparkinsoniani con possibili interferenze con i farmaci psicotropi. Per la maggior parte di questi farmaci, sono indicati i valori Cmax.

Indicazioni per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi

La Tabella VI riporta diverse indicazioni per il TDM in psichiatria, la cui validità va sempre studiata su base individuale e valutata per ogni singolo paziente. Analogamente ad altri test diagnostici, il TDM dovrebbe essere richiesto soltanto se ci sono evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda ben definita.
Per i farmaci con *range* di riferimento terapeutico ben definito o con un indice terapeutico ristretto è indicato misurare i livelli plasmatici per titolare il dosaggio dopo la prima prescrizione o dopo un cambiamento della dose. Anche in assenza di problemi specifici esistono ormai molte evidenze che sottolineano gli effetti positivi del TDM per i pazienti trattati con questi farmaci, ovvero per il litio, gli antidepressivi triciclici, diversi antipsicotici o

TABELLA VI.
Indicazioni tipiche per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci utilizzati in psichiatria. *Typical indications for measuring plasma concentrations of medications in psychiatry*.

Ottimizzazione del dosaggio dopo la prescrizione iniziale o dopo un cambiamento del dosaggio
Farmaci per i quail il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza (ad es. litio)
Sospetto di non-compliance totale o parziale nell'assunzione del farmaco
Assenza di miglioramenti clinici alle dosi raccomandate
Effetti avversi e miglioramento clinico alle dosi raccomandate
Trattamento di combinazione con un farmaco noto per il suo potenziale di interazione o sospetto di interazione farmacologica
Il TDM nei programmi di farmacovigilanza
Prevenzione delle ricadute nei trattamenti di mantenimento
Insorgenza di una ricaduta a dosaggi adeguati
Presenza di un'anomalia genetica nel metabolismo del farmaco (carenza genetica, moltiplicazione genetica)
Pazienti incinte o che allattano
Bambini e adolescenti
Pazienti anziani (> 65 anni)
Persone con deficit intellettivo
Pazienti con comorbilità farmacocineticamente rilevanti (insufficienza epatica o renale, patologie cardiovascolari)
Pazienti giudiziari
Problemi dopo lo *switch* da un preparato originale a un generico (e viceversa)

anticonvulsivi (Tab. V). Per il litio, il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza.
Se c'è il sospetto di non-adesione alla terapia o se il quadro clinico non migliora con le dosi consigliate, il TDM è uno strumento valido per tutti i farmaci presi in considerazione in queste linee guida. In effetti, nei trattamenti a lungo termine l'adesione alla terapia è un problema rilevante [10 55 401]: tra i pazienti schizofrenici [55 351] e tra i pazienti con disturbo uni- o bipolare, il tasso di non-aderenza oscilla tra il 10 e il 69% [401 439]. Tra i metodi utilizzati per verificare l'aderenza ricordiamo il conteggio del numero di pillole, l'esame di referti, le interviste ai pazienti o il giudizio clinico del medico curante in merito all'adesione [11 355 685 708]. Diversi studi hanno peraltro dimostrato che i clinici non sono in grado di prevedere in modo affidabile l'adesione dei loro pazienti [104 579]. Il TDM presenta vantaggi, essendo un metodo oggettivo che indica al medico curante se il farmaco è contenuto nel sangue a una concentrazione potenzialmente sufficiente per ottenere la risposta clinica attesa. Deviazioni dai *range* di riferimento dose-correlati previsti (Tab. IV) ci dicono se il paziente ha preso il farmaco, e la determinazione contemporanea dei metaboliti è un altro approccio per capire se il farmaco è stato assunto con la continuità necessaria. Per l'interpretazione dei risultati, è fondamentale considerare possibili interazioni con altri farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. III). Reis et al. [546] hanno analizzato la *compliance* di pazienti trattati con sertralina con misurazioni ripetute delle concentrazioni del farmaco nel siero, riferite sia al composto progenitore sia al metabolita. Variazioni nel rapporto tra concentrazione di norsertralina e sertralina si sono rivelate altamente indicative di una non-adesione nascosta o parziale. Per permettere di utilizzare questo approccio, le presenti linee guida sono state integrate con dati sui rapporti di concentrazione di 32 farmaci psicoattivi (Tab. II). Prendendo diversi campioni di sangue al giorno e calcolando le concentrazioni plasmatiche alle diverse ore del giorno, osservate e previste, si capisce se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una biodisponibilità ridotta, a una degradazione aumentata o a una scarsa *compliance*. I modelli farmacocinetici della concentrazione plasmatica prevista alle diverse ore prendono dunque in considerazione le proprietà farmacocinetiche di base di un farmaco [4 78 340 626 654].
Nei casi di insufficiente miglioramento clinico in pazienti trattati con le dosi raccomandate e di buona tollerabilità del farmaco, il TDM indica se la concentrazione del farmaco è troppo bassa e se sarebbe utile aumentare la dose.
Se un miglioramento clinico con la dose raccomandata è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica aiuta a capire se gli effetti collaterali siano dovuti a livelli del farmaco nel sangue eccessivamente alti, o se sia necessario ridurre la dose.
Se si combinano farmaci inibitori o induttori degli enzimi che metabolizzano il farmaco (Tab. I), potrebbero presentarsi interazioni farmacocinetiche se la co-medicazione è un substrato dell'enzima inibito o indotto (Tab. III). Ogni adeguamento della dose dovrebbe essere controllato con il TDM in combinazione con un inibitore o induttore, evitando al contempo una riduzione dell'azione del farmaco, una bassa tollerabilità o un'intossicazione a causa di un'interazione farmacocinetica tra diversi farmaci [215 244 594]. Il fumo è di grande importanza clinica per i farmaci che sono substrati del CYP1A2 (Tab. I); l'induzione dell'isoenzima è dose-dipendente e avviene a causa dei componenti del fumo di sigarette (idrocarburi policiclici aromatici, non nicotina). L'attività aumenta di 1,2, 1,5 o 1,7 volte rispettivamente per 1-5, 6-10 e > 10 sigarette fumate al giorno [201]. Dall'altra parte, l'attività del CYP1A2 cala immediatamente fino al quarto giorno quando si smette di fumare [200]. Per tutti questi motivi, gli effetti del fumo vanno sempre presi in considerazione quando si parla di pazienti in terapia con un substrato del CYP1A2 (Tab. I) come clozapina [81 676], duloxetina [222] o olanzapina [749]. Inoltre, bisogna ricordare che molte interazioni farmacocinetiche tra farmaci sono state scoperte grazie al TDM (casualmente o grazie ad analisi retrospettive di banche dati sul TDM) [112 537].
Nei programmi di farmacovigilanza, la sicurezza dell'uso dei farmaci è controllata in condizioni naturalistiche [271 285]. Di fronte a effetti avversi, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche è di grande aiuto [335].
Un obiettivo principale dei trattamenti di mantenimento è la prevenzione delle ricadute. Ridurre il tasso di ricadute con il TDM è molto vantaggioso in termini di costi, considerando che le ricadute possono comportare la necessità di un ricovero [377]. Per i pazienti schizofrenici si è visto che le fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di clozapina sono predittori di ricadute [232 670] e ricoveri [627], e per questi pazienti, il TDM può essere utile per ridurre il rischio di ricadute, aumentando la *compliance* nell'assunzione dei farmaci. Un'unica giornata di ricovero in ospedale costa da 4 a 16 volte di più della misurazione della concentrazione di un farmaco in laboratorio.

RACCOMANDAZIONE
Anche se le evidenze cliniche sono ancora poche, consigliamo comunque un monitoraggio regolare delle concentrazioni plasmatiche nelle terapie di mantenimento (almeno ogni 3-6 mesi) per prevenire ricadute o ricoveri. La frequenza del TDM potrebbe essere aumentata se i pazienti sono notoriamente non-complianti o se cambiano le co-medicazioni o le abitudini di fumo che incidono sulla farmacocinetica del farmaco.

Nei pazienti con peculiarità genetiche degli enzimi che metabolizzano i farmaci, è necessario adattare le dosi. Kirchheiner et al. [362 365] hanno calcolato le dosi per i PM o gli UM del CYP2D6 sulla base di studi farmacocinetici e farmacodinamici. In ogni caso, il TDM è raccomandato anche nei casi di genotipo CYP anomalo, visto che la genotipizzazione non è in grado di prevedere con certezza fino a che punto cambierà la concentrazione plasmatica nel singolo paziente [496 497 625].
Il TDM è fortemente raccomandato per alcuni gruppi di pazienti, come donne incinte o che allattano, bambini o adolescenti [373 194], persone con deficit intellettivi, oppure pazienti anziani (soprattutto oltre i 75 anni di età) [374].
Nei trattamenti farmacologici di donne in stato di gravidanza o che allattano è fondamentale che la concentrazione plasmatica dei farmaci sia all'interno del *range* di riferimento terapeutico per minimizzare il rischio di ricaduta della madre e contemporaneamente minimizzare i rischi di un'esposizione al farmaco del nascituro o del bambino [169 174]. Durante la gravidanza aumentano la *clearance* renale e l'attività degli isoenzimi del CYP 3A4, 2D6 e 2C9, come pure l'uridina 5'-difosfoglucuroniltransferasi, mentre cala l'attività del CYP1A2 e 2C19 [21]. Nelle donne in stato di gravidanza e/o nelle madri, il TDM va eseguito almeno ogni tre mesi nonché entro 24 ore dal parto [65].
Molti farmaci psicoattivi non sono ammessi per bambini e adolescenti [248]. La farmacocinetica e la farmacodinamica possono cambiare durante lo sviluppo [194 438 514 516]. Tra gli adolescenti con disturbi psicotici è molto frequente un abuso di sostanze, e la *compliance* di fronte a un trattamento con antipsicotici è solitamente bassa [318]. Per questo motivo, il TDM è consigliato per questi pazienti. Per raccogliere dati sull'efficacia e sulla tollerabilità di farmaci psicoattivi in condizioni normali, è stato fondato un gruppo di lavoro TDM specifico per bambini e adolescenti [v. http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html].
Nei pazienti anziani che sono spesso ipersensibili ai farmaci, il TDM è utile per distinguere tra fattori farmacocinetici e farmacodinamici nel caso di effetti avversi [666]. Con l'invecchiamento, la riserva funzionale di molti organi peggiora [407], soprattutto la secrezione renale, e anche la composizione del corpo cambia in modo significativo [361 374]. La *clearance* epatica può ridursi fino al 30%. Il peggioramento riguarda più probabilmente le reazioni di fase I rispetto a quelle di fase II, mentre l'attività dell'isoenzima CYP non cambia con l'età [374]. I cambiamenti fisiologici e farmacocinetici legati all'età rendono la terapia farmacologica degli anziani più complicata, come pure un alto tasso di comorbilità e di polifarmacoterapia [125]. Di conseguenza, si raccomanda per questi pazienti l'uso del TDM per migliorare la sicurezza e la tollerabilità della psicofarmacoterapia.
Per persone con disabilità intellettive si usano spesso antipsicotici di nuova generazione, e delle linee guida recenti consigliano il TDM per questi pazienti, almeno se trattati con risperidone o olanzapina [158]. Per motivi etici e legali, i pazienti con deficit intellettivo sono esclusi dai trial clinici, ma allo stesso tempo, molti di loro hanno bisogno di farmaci. Spesso può essere difficile distinguere se un aggravamento dei sintomi sia dovuto alla malattia stessa o alla farmacoterapia. Anche se le evidenze scientifiche sono poche, si raccomanda comunque l'uso del TDM per accompagnare la terapia farmacologica di questi pazienti [158].
In psichiatria giudiziaria, lo scopo principale della terapia farmacologica – solitamente con antipsicotici – è la riduzione del comportamento pericoloso [458 462]. Per un'effettiva riduzione del rischio di atti violenti e aggressioni, l'adesione al trattamento è fondamentale [658], e per questo si raccomanda l'uso del TDM per questi pazienti, anche se non è chiaro se le loro concentrazioni plasmatiche efficaci siano identiche a quelle dei pazienti psichiatrici in generale. Castberg e Spigset [113] hanno analizzato i dati di uno studio effettuato in un reparto giudiziario di alta sicurezza, trovando dosi più alte nei pazienti giudiziari rispetto a un gruppo di controllo: le concentrazioni plasmatiche dose-correlate sono risultate significativamente più basse per l'olanzapina, ma più alte per la quetiapina. L'indicazione "problemi dopo lo switch da un prodotto originale a un generico (e viceversa)" è ancora poco studiata e mancano dati a questo proposito [124 139].
Un'altra potenziale indicazione per il TDM, non contenuta nella Tabella VI, è la crescente disponibilità di farmaci contraffatti disponibili su Internet [599]. Nel 2006, l'OMS ha iniziato un programma per combattere questo mercato illegale. Attualmente, non esistono dati pubblicati sul mercato illegale di farmaci psicotropi, ma alcuni pazienti potrebbero assumere oltre alla terapia "ufficiale" anche farmaci provenienti da queste fonti in automedicazione, e questi farmaci contraffatti potrebbero non corrispondere agli standard – nella purezza e nei dosaggi –, aumentando in questo modo il rischio di interazioni.

Aspetti pratici del TDM in psichiatria

Un aspetto centrale per l'efficacia del TDM è la disponibilità di metodi analitici adeguati che forniscano risultati in tempi ragionevoli, ovvero entro 48 ore, oltre al consiglio di esperti in questioni farmacocinetiche e terapeutiche [184]. Dalla Figura 1 emerge come un processo di TDM inizi con una richiesta e si concluda con la decisione su come aggiustare il regime terapeutico di un dato paziente da parte del medico curante.

La richiesta di una quantificazione della concentrazione plasmatica

Come ricordato poc'anzi, il TDM andrebbe richiesto soltanto se esistono delle evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda specifica: se la do-

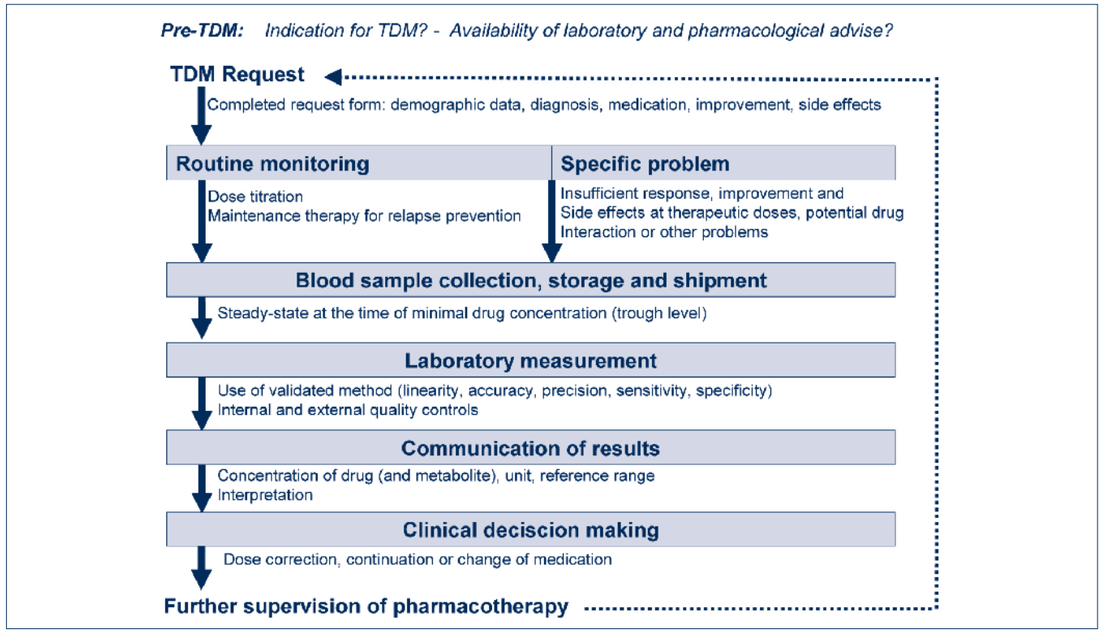


FIGURA 1.
Rappresentazione schematica del processo di TDM nella psicofarmacoterapia. Di routine, il TDM è utilizzato per farmaci con indice terapeutico ristretto e *range* di riferimento terapeutici ben definiti. In ogni caso, il TDM è utile per tutti i farmaci psicotropi quando si tratta di affrontare problemi terapeutici specifici, come la "refrattarietà alla terapia" o l'insorgenza di effetti collaterali alle dosi consigliate. *Schematic representation of TDM process in psychopharmacotherapy. Routinely, the TDM is used for drugs with narrow therapeutic index and well-defined therapeutic target range. In any case, the TDM is useful for all the psychotropic drugs when it comes to face problems specific therapeutic, such as the "refractory to therapy" or the onset of side effects at the recommended doses.*

manda non è chiara, la risposta è di solito poco indicativa. Le indicazioni tipiche sono riportate nella Tabella VI. Una misurazione singola spesso non basta per risolvere il problema, e potrebbe ad esempio essere necessario effettuare una serie di misurazioni a intervalli adeguati per capire se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una scarsa *compliance*, a una biodisponibilità ridotta o a un'eliminazione insolitamente rapida.

La richiesta di TDM va fatta con un modulo di richiesta compilato in tutte le sue parti (Fig. 2), fondamentale per la misurazione efficace della concentrazione del farmaco e per un'interpretazione adeguata dei risultati [501 635]. Il modulo dovrebbe contenere il nome o codice del paziente, i suoi dati anagrafici, la diagnosi, i farmaci assunti, i motivi della richiesta, il nome commerciale e generico del farmaco e il suo dosaggio, la formulazione galenica, la data dell'ultimo cambiamento del dosaggio e il momento del prelievo di sangue. Inoltre, si dovrebbe aggiungere un breve commento sulla situazione clinica del paziente per l'interpretazione del risultato. Noi consigliamo di usare un rating oggettivo dei sintomi – ad esempio la scala CGI (*Clinical Global Impression*) [283] – per valutare il grado di severità della malattia e il miglioramento terapeutico. La versione riassuntiva della scala UKU è utile per valutare l'insorgenza e la severità di effetti collaterali [402]. Peraltro, numerose risposte a indagini effettuate tramite questionari indicano che i clinici spesso NON vogliono compilare i moduli con così tante informazioni, e inoltre le informazioni riportate sono spesso errate. In alternativa, si potrebbe offrire ai medici interessati un feedback via telefono.

Di fronte a una richiesta di interpretazione dei risultati, è assolutamente fondamentale che i moduli di richiesta siano compilati correttamente in tutte le loro parti, e in questo senso è vantaggioso lavorare con richieste computerizzate che costano poco e portano il medico richiedente a inserire le informazioni importanti per l'interpretazione. Nonostante questo, le richieste computerizzate non sono ancora molto utilizzate, ma a breve saranno disponibili pacchetti molto efficaci (ad es. www.konbest.de).

MEDICO
STRUTTURA
Tel.
Fax

DATI DEL PAZIENTE	Nome o codice: _____	☐ Ricoverato ☐ Esterno	Data e ora del prelievo: _____
Data di nascita: ___/___/_____	Sesso ☐ M ☐ F	Diagnosi / Sintomi: _____	
☐ sieropositività HIV	Peso (kg) _____	Fumatore ☐ No ☐ <10 sig/giorno ☐ >10 sig/giorno Genotipo da considerare (ad es. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): _____	

MOTIVO DELLA RICHIESTA
(possibile barrare più di una casella)
☐ controllo dell'aderenza
☐ adattamento dosaggio
☐ miglioramento insufficiente
☐ effetti collaterali (specificare sotto)
☐ interazioni farmacologiche
☐ controllo terapia di mantenimento
☐ altre ragioni (specificare): _____

GRAVITÁ DELLA MALATTIA *(CGI-S)*
Quanto è ammalato il paziente, in questo momento, dal punto di vista psichico?
☐ non è stato valutato (0)
☐ normale (senza malattia psichica) (1)
☐ solo marginalmente ammalato (2)
☐ lievemente ammalato (3)
☐ moderatamente ammalato (4)
☐ notevolmente ammalato (5)
☐ gravemente ammalato (6)
☐ è tra i pazienti più gravi (7)

MIGLIORAMENTO CLINICO *(CGI-I)*
In che misura sono cambiate le condizioni del paziente rispetto all'inizio del trattamento?
☐ non è stato valutato (0)
☐ molto migliorate (1)
☐ moderatamente migliorate (2)
☐ lievemente migliorate (3)
☐ nessun cambiamento (4)
☐ lievemente peggiorate (5)
☐ moderatamente peggiorate (6)
☐ molto peggiorate (7)

EFFETTI COLLATERALI *(UKU)*
☐ assenti (0) ☐ lievi (1) ☐ moderati (2) ☐ gravi (3)
☐ difficoltà di concentrazione ☐ astenia ☐ sonnolenza/sedazione
☐ tensione/irrequietezza ☐ disturbi del sonno ☐ indifferenza emotiva
☐ distonia ☐ rigidità ☐ ipocinesia/acinesia ☐ ipercinesia ☐ tremore
☐ acatisia ☐ crisi epilettiche ☐ parestesie ☐ cefalea
☐ disturbi dell'accomodazione visiva ☐ scialorrea ☐ secchezza delle fauci
☐ nausea/vomito ☐ diarrea ☐ stipsi ☐ disturbi urinari
☐ poliuria/polidipsia ☐ aumento sudorazione ☐ galattorrea ☐ aumento di peso
☐ disfunzioni sessuali ☐ altro (specificare): _____
Relazione causale: ☐ improbabile ☐ possibile ☐ probabile

Farmaco(i) da dosare	**Formulazione**	**Dose quotidiana**	**Data di inizio**	**Ora dell'ultima somministrazione**

Altri farmaci/medicinali assunti (inclusi prodotti di erboristeria, farmaci da banco, ecc.)

N.B.: per il TDM *il sangue dovrebbe essere prelevato in condizioni di steady state, preferibilmente al mattino prima dell'assunzione della prima dose di farmaco.*

FIGURA 2.
Modulo di richiesta per il TDM in psichiatria. *Request form for therapeutic drug monitoring in psychiatry.*

Il prelievo dei campioni di sangue

Di norma, il TDM si basa su campioni di plasma o siero, mentre non si usa più – per il TDM in psichiatria – l'analisi del sangue intero, per molto tempo standard per gli immunosoppressivi con l'uso dell'*immunoassay* [693]. Una questione ancora aperta è se sia preferibile usare il plasma oppure il siero; mancano dati sperimentali che indichino differenze nelle concentrazioni del farmaco tra plasma e siero. Dai pochi confronti disponibili emerge una sostanziale parità tra valori ottenuti con il plasma piuttosto che con il siero [308]. Quasi tutti i farmaci psicoattivi sono strettamente legati alle proteine plasmatiche delle cellule ematiche. Le concentrazioni dei farmaci neuropsichiatrici riportate in queste linee guida si riferiscono alla frazione totale del farmaco in accordo con i dati della letteratura scientifica. Per l'imipramina, è stata dimostrata una *clearance* rapida e quasi totale del farmaco dal cervello, attraverso un unico passaggio per il sistema microvascolare [555], e questa estrazione non è influenzata in maniera significativa dalla presenza di albumina, lipoproteine o eritrociti. Per quanto riguarda la nortriptilina, non c'è una relazione statisticamente significativa tra il livello circolante del farmaco e la risposta clinica [506], ed è dunque probabile che la risposta dipenda dalla frazione totale del farmaco. Un'analisi di farmaci psicotropi in altri campioni biologici come urina, liquido spinale, lacrime, capelli o latte materno non è prevista per il TDM, e non esistono dati validati sulle rispettive concentrazioni terapeutiche. La saliva presenta il grande vantaggio di una raccolta non-invasiva [20 25 356], ma in ogni caso, la concentrazione del farmaco nella saliva corrisponde alla frazione libera (ovvero non legata a una proteina) del farmaco nel sangue, che corrisponde a sua volta, per la maggioranza dei farmaci psicofarmacologici, soltanto al 10% o meno del-

la concentrazione totale. Per questo motivo, l'uso della saliva potrebbe essere problematico rispetto al plasma o al siero, e in ogni caso servirebbero più dati sulla saliva come matrice di misurazione delle concentrazioni farmacologiche.
Tranne poche eccezioni, il TDM si basa su concentrazioni plasmatiche steady-state, e per questo motivo, il sangue va raccolto dopo almeno quattro emivite di eliminazione del farmaco dopo l'inizio o un cambiamento del dosaggio e durante la fase di β-eliminazione finale. L'emivita della maggior parte dei farmaci psicotropi varia tra le 12 e le 36 ore (Tab. V); eccezioni importanti sono la quetiapina, il trazodone o la venlafaxina con tempi di emivita intorno alle 6 ore. La fluoxetina e l'aripiprazolo hanno delle emivite più lunghe. Nella pratica clinica, il momento giusto per la raccolta del campione per la maggior parte dei farmaci psicoattivi è a una settimana dopo l'impostazione stabile del dosaggio e subito prima dell'assunzione della dose mattutina, solitamente 12-16 ore dopo l'ultima assunzione (o 24 ore se il farmaco viene somministrato una volta al giorno, sempre al mattino). Se, per motivi logistici, il sangue può essere raccolto soltanto in tarda mattinata, si dovrebbe evitare di somministrare al paziente il farmaco prima del prelievo. In un *setting* ambulatoriale, è fondamentale indicare l'ora esatta di somministrazione dell'ultima dose, per garantire un'interpretazione corretta. I livelli minimi saranno estrapolati tramite modelli farmacocinetici.
Per i pazienti trattati con un farmaco depot o con un antipsicotico, il sangue andrebbe raccolto subito prima della prossima iniezione. Le formulazioni degli antipsicotici come aloperidolo decanoato o risperidone microsfere sono caratterizzate da un assorbimento lento dopo la somministrazione intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche massime degli antipsicotici depot di prima generazione vengono raggiunte dopo 1-14 giorni dopo l'iniezione, con un'emivita apparente di 2-3 settimane [647]. Il paliperidone palmitato, farmaco recentemente introdotto sul mercato, presenta delle caratteristiche simili [131]. Per il risperidone microsfere, le concentrazioni massime si raggiungono in media dopo 4 settimane, con un'emivita plasmatica di 4-6 giorni [647]. Per altri farmaci con formulazioni a rilascio prolungato come il paliperidone [70] o la quetiapina [212], il momento esatto dell'assunzione del farmaco è particolarmente importante per un'interpretazione corretta (Tab. V). In queste formulazioni, la massima concentrazione plasmatica si raggiunge più tardi, mentre l'emivita di eliminazione rimane essenzialmente invariata. L'olanzapina pamoato a rilascio lento è una nuova formulazione depot [399]. Il sale rilascia lentamente olanzapina dal punto di iniezione nel tessuto muscolare, per poi dissolversi rapidamente una volta entrato in contatto con il sangue o con il plasma. Di conseguenza si ottengono delle concentrazioni plasmatiche molto alte che possono portare a forte sedazione e anche delirio, la cosiddetta "sindrome post-iniezione" [399 647]. Per questo motivo, potrebbe essere utile controllare le concentrazioni plasmatiche dell'olanzapina a breve termine (ovvero dopo due ore) dopo l'iniezione intramuscolare, per vedere se le concentrazioni plasmatiche aumentano. In ogni caso, questo approccio presuppone una quantificazione rapida dell'olanzapina.
Ovviamente, il TDM può essere effettuato in qualsiasi momento dopo l'assunzione del farmaco se insorgono effetti collaterali inaspettati. Non è necessario misurare i livelli minimi, ma bisogna indicare il regime di dosaggio per l'interpretazione.

La conservazione e il trasporto dei campioni di sangue

Se i campioni devono essere conservati e inviati in forma congelata, è necessario preparare il siero o il plasma prima del congelamento, dato che non è possibile preparare il siero o il plasma da sangue congelato. Con poche eccezioni, i campioni di siero o di plasma possono essere conservati al buio (a una temperatura di 4°C) per almeno 24 ore, e quasi tutti i campioni farmacologici possono essere inviati senza essere congelati [305], a eccezione di sostanze sensibili alla luce o all'ossigeno. Per il bupropione o il metilfenidato, peraltro, i campioni di siero devono essere congelati o estratti e stabilizzati subito dopo il prelievo di sangue e la centrifugazione (Tab. V). L'olanzapina va conservata in forma congelata (-20°C), se non viene analizzata entro 72 ore [305]. Il laboratorio dovrebbe indicare la modalità di raccolta (volume plasmatico, etichettatura dei campioni), di conservazione e di invio del campione sul proprio sito Internet o sul modulo di richiesta.

Le analisi di laboratorio

Un fattore decisivo per la riuscita del TDM è la disponibilità di metodi analitici selettivi e sensibili per una valutazione quantitativa dei farmaci e dei loro metaboliti. Devono essere dei metodi validati che includano tutte le procedure atte a dimostrare che un determinato metodo usato per la misurazione quantitativa degli analiti in una certa matrice biologica è affidabile e riproducibile per lo scopo indicato. I parametri fondamentali di questa valutazione sono (1) l'accuratezza, (2) la precisione, (3) la selettività, (4) la sensibilità, (5) la riproducibilità e (6) la stabilità. La validazione include un'accurata documentazione – attraverso esami di laboratorio specifici – dell'adeguatezza e affidabilità del metodo usato per quella specifica applicazione analitica. L'accettabilità dei dati analitici dipende direttamente dai criteri usati per la validazione del metodo [114 219].
Per i farmaci psicoattivi, sono da preferire tecniche cromatografiche (la gascromatografia GC, e la cromatografia liquida ad alta prestazione HPLC) in combinazione con metodi di rilevamento adeguati [186]. Sono delle tecniche sufficientemente precise, accurate e affidabili e adatte per analizzare un alto numero di farmaci. Uno svantaggio è la necessità di preparare il campione prima della separazione cromatografica, e dunque un numero limitato di campioni esaminati per unità di tempo; questo aspetto può essere migliorato con una preparazione automatica dei campioni prima della GC o dell'HPLC. Alcuni laboratori hanno introdotto l'HPLC con *switch* di colonna che permette un'iniezione diretta del plasma o siero nel sistema HPLC. Queste procedure sono disponibili per molti antidepressivi [269 292-294 297 298 702 710] e antipsicotici [368 369 571 572 711]. Un altro metodo cromatografico ad alta prestazione è la cromatografia liquida combinata con la spettroscopia di massa (LC/MS), soprattutto MS tandem (LC/MSMS). I metodi LC/MSMS sono applicabili per quasi tutti i farmaci psicotropi, inclusi i metaboliti [577]. Sono altamente sensibili e selettivi e possono essere usati senza una lunga preparazione del campione. Inoltre, permettono un'analisi contemporanea di molti composti. Un ottimo esempio del metodo LC/MS-MS è stato descritto da Kirchherr e Kühn-Felten [366]; si tratta di un metodo validato per oltre 50 farmaci psicoattivi. Lo svantaggio principale dei metodi LC/MS sono i costi molto alti, oltre a eventuali problemi di quantificazione a causa della soppressione di ioni nonché la disponibilità di standard di calibrazione adeguati, possibilmente analoghi deuterati [584].
In caso di sospetta intossicazione, i metodi di TDM dovrebbero permettere un'analisi del farmaco entro 1-2 ore [215]. A questo scopo, sono utili metodi automatizzati.
Il laboratorio non dovrebbe analizzare soltanto il farmaco, ma anche i suoi metaboliti attivi, ad esempio bupropione e idrossibupropione, clomipramina e desmetilclomipramina, fluoxetina e norfluoxetina, naltrexone e naltrexolo, risperidone e 9-idrossirisperidone o venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (Tab. V). Per alcuni farmaci, si consiglia una determinazione anche di quei metaboliti che non contribuiscono all'effetto clinico generale (ad es. deidroaripiprazolo, norclozapina, norsertralina, normirtazapina, norcitalopram) per valutare la *compliance* del paziente [546], per ottenere informazioni sulla sua capacità di metabolizzare i farmaci o per interpretare eventuali interazioni farmacologiche se sono coinvolti farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. II). I rapporti di concentrazione metabolita-farmaco progenitore "normali" previsti nel 68,3% dei pazienti, sono elencati nella Tabella III. Ogni rapporto situato al di fuori del *range* "normale" andrebbe considerato un segnale di eventuali anomalie individuali a causa di un'interazione tra farmaci, di un polimorfismo genetico, di un'alterata funzione epatica, di non-adesione al trattamento o di un'assunzione del farmaco poche ore prima del prelievo. Il rilevamento degli enantiomeri dei composti chirali richiede o una derivatizzazione stereoselettiva dei farmaci prima della quantificazione, o la loro separazione tramite GC cromatografica chorale o colonne HPLC. Il metodo di prima scelta potrebbe essere l'LC/MS. Un esempio: se per il TDM degli enantiomeri del metadone si usa un metodo di rilevamento classico (ad es. a base di fluorescenza o luce UV), c'è il rischio di interferenze causate da altri farmaci o dal consumo di sostanze di abuso. Questo problema potrebbe essere evitato utilizzando uno spettrometro di massa, se possibile tandem.
All'interno del range di riferimento terapeutico, la variabilità inter- e intragiornata non dovrebbe eccedere il 15% (coefficiente di variazione), e l'accuratezza dovrebbe rimanere entro il 15% del valore nominale [114 219].
Per garantire la qualità e l'affidabilità delle misurazioni delle concentrazioni plasmatiche, sono obbligatorie procedure di controllo della qualità interna ed esterna. I campioni devono contenere standard interni adeguati, e ogni serie di campioni deve includere campioni di controllo interni. Se non ci sono degli standard disponibili in commercio, vanno preparati da operatori diversi da quelli che eseguono la misurazione e con pesatura separata del materiale di riferimento. Per la comunicazione dei risultati è necessario che i risultati dei controlli di qualità siano all'interno del range atteso; in caso contrario, vanno ricercati e documentati i motivi di queste deviazioni.
Il laboratorio deve sottoporsi a un controllo esterno della qualità, anche se non tutti i paesi prevedono questo obbligo legale. Per i farmaci neuropsichiatrici, il primo programma di controllo esterno della qualità fu introdotto dalla Cardiff Bioanalytical Services Ltd nel 1972 [720], e attualmente vi partecipano centri di 36 paesi (www.heathcontrol.com). Un altro fornitore di controllo esterno consigliato è la Instand e.V. (www.instanddev.de/ringversuche/), il cui schema di controllo esterno della qualità è stato ultimamente esteso a campioni multipli di farmaci psicoattivi. Inoltre, sono disponibili materiali di riferimento dalla chimica forense (http://www.pts-gtfch.de/).

La comunicazione dei risultati

La concentrazione del farmaco psicoattivo e quella dei metaboliti attivi coinvolti nell'azione terapeutica andrebbero riportati con i *range* di riferimento (Tab. V) in unità di massa o molari. Consigliamo l'uso di unità di massa per correlare la concentrazione alla dose. I laboratori si distinguono nella modalità di presentazione dei risultati. Il clinico dovrebbe fare attenzione alle unità di misura con cui sono indicati i risultati dell'analisi (ad es. ng/mL, µg/L, µmol/L o nmol/L), e questo vale soprattutto se si confrontano i valori di TDM di laboratori diversi o per confronti con i dati della letteratura. I fattori di conver-

sione per trasformare le unità molari in unità di massa (e viceversa) sono riportati nella Tabella V.
Se le concentrazioni del farmaco sono al di sotto del limite di quantificazione (LOQ) – ovvero la concentrazione più bassa della curva standard misurabile con un'accuratezza e precisione minima del 20% –, questo limite andrebbe indicato.
I risultati dovrebbero essere disponibili entro tempi ragionevoli per agevolare le scelte cliniche; sarebbe auspicabile ottenere i dati entro 24 ore, ma anche 48 ore sono sufficienti nella maggior parte dei casi. Di fronte a un sospetto di intossicazione, è fondamentale ricevere i risultati entro poche ore [215]. Per permettere un intervento rapido nei pazienti a rischio di tossicità o scarsa tollerabilità, è importante informare subito il medico curante (tramite chiamata al telefono) ogni volta che le misurazioni delle concentrazioni del farmaco riportano valori al di sopra delle "soglie di allerta" definite (v. sopra) nelle presenti linee guida della consensus conference (Tab. V).

L'interpretazione dei risultati

Consigliamo di aggiungere a tutte le relazioni anche un'interpretazione dei risultati e consigli farmacologici; in effetti, per garantire il massimo vantaggio clinico del TDM, l'interpretazione qualificata della misurazione effettuata e l'uso adeguato dell'informazione sono fondamentali. Tutte le relazioni sui risultati con raccomandazioni sui dosaggi e altri commenti devono basarsi sulle migliori evidenze disponibili. Le conoscenze degli esperti potrebbero essere necessarie per eventuali correzioni dei dosaggi o per l'analisi delle interazioni farmacologiche. Per questo motivo, è utile scegliere un laboratorio che offra questo servizio; altrimenti, saranno il medico curante, un farmacista clinico o un esperto appositamente formato a dover interpretare i risultati. La consulenza di un esperto è necessaria inoltre nei casi in cui dal TDM emerge l'utilità di una genotipizzazione [335].
La diagnosi e l'esatta dose farmacologica sono informazioni importanti per l'interpretazione, dato che permettono di valutare la plausibilità di un risultato. Inoltre, bisogna controllare che i campioni di sangue siano stati raccolti nelle condizioni consigliate, soprattutto quando, in un paziente trattato a livello ambulatoriale, si riscontrano concentrazioni plasmatiche inaspettatamente alte. Se il farmaco era stato assunto poche ore prima del prelievo, la concentrazione del farmaco può essere notevolmente più alta del livello minimo.
Per l'interpretazione dei risultati non bisognerebbe considerare soltanto il fatto che la concentrazione plasmatica del farmaco sia o no all'interno del "*range* di riferimento terapeutico" (Tab. V), ma anche se sia coerente con la dose (Tab. IV). Una concentrazione plasmatica potrebbe essere al di fuori del *range* di riferimento terapeutico anche semplicemente perché era stata assunta una dose bassa o alta. Inoltre, va considerato il livello di evidenza del *range* di riferimento terapeutico di un dato farmaco (Tab. V), oltre al fatto che la dose quotidiana sia stata somministrata come dose singola o multipla.
In molti casi, per una corretta interpretazione dei risultati è necessario considerare le proprietà farmacocinetiche, come la via metabolica, gli enzimi coinvolti e le proprietà di substrato e inibitore di tutti i farmaci assunti dal paziente. Per questo motivo, le presenti linee guida contengono informazioni aggiuntive – basate sui dati della letteratura scientifica – sulle proprietà di substrato (Tab. I), inibizione o induzione (Tab. III) dei farmaci, per gestire eventuali interazioni tra farmaci.
Ogni concentrazione farmacologica che non corrisponda al *range* di riferimento dose-correlato (Tab. V) dovrebbe indurre il laboratorio TDM a ricercare attivamente l'eventuale presenza di una disposizione farmacocinetica anomala del paziente, interazioni farmacologiche, polimorfismi genetici come causa di un metabolismo ridotto o ultrarapido, una funzione alterata del fegato e dei reni, cambiamenti nella farmacocinetica del paziente a causa dell'età e/o di una malattia, problemi di *compliance*, una risposta di tipo "non-steady state" o addirittura interferenze di segnale causate da altri farmaci di cui il paziente potrebbe non aver parlato (ad es. iperico). Il calcolo del *range* di riferimento dose-correlato (Tab. IV) potrebbe essere utile anche quando la concentrazione del farmaco è al di fuori del *range* di riferimento terapeutico consigliato (Tab. V) [285].
Nell'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche bisogna sempre tenere in mente la situazione clinica. I consigli più frequenti riguardano cambiamenti del dosaggio. Altre informazioni utili per il medico riguardano eventuali polimorfismi genetici, rischi di interazioni farmacocinetiche nel caso di polipragmasia e le proprietà farmacocinetiche del farmaco in gruppi di pazienti "particolari", come anziani o pazienti con insufficienza epatica o renale. Per il trattamento antidolorifico potrebbero bastare concentrazioni plasmatiche relativamente basse di antidepressivi triciclici che potrebbero rientrare nel "*range* di riferimento dose-correlato" (Tab. IV), ma non nel "*range* di riferimento terapeutico" secondo le indicazioni della Tabella V, definite per la depressione.
Il laboratorio potrebbe consigliare di effettuare un altro prelievo dopo un certo periodo di tempo, visto che nei casi di concentrazioni plasmatiche insolitamente alte o basse, le misurazioni ripetute potrebbero aiutare a decidere se ci sia un'aderenza incostante al trattamento da parte del paziente (assunzione irregolare del farmaco), o se il paziente sia un metabolizzatore anomalo.
L'interpretazione dei risultati del TDM si basa su rapporti

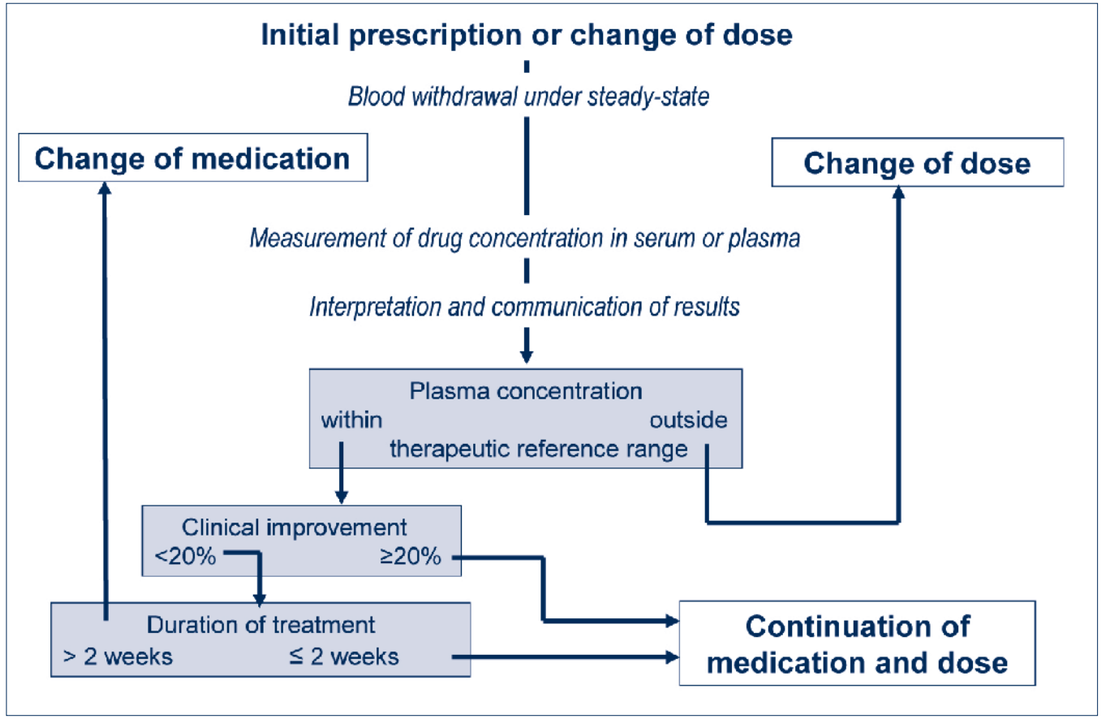


FIGURA 3.
Impostazione del dosaggio di antidepressivi o antipsicotici TDM-guidato (adattato da Hiemke [311]). Ogni decisione clinica deve tenere conto del miglioramento clinico, della durata del trattamento e della concentrazione *steady-state* del farmaco nel plasma o nel siero. Lo *steady-state* si raggiunge dopo quattro emivite del farmaco o dei suoi metaboliti attivi (Tab. V). *TDM-guided dose titration of antidepressant or antipsychotic drug treatment (adapted from Hiemke [311]). Clinical decision making has to consider the clinical improvement, the duration of treatment, and steady-state concentration of the drug in plasma or serum. The steady-state is reached by 94% after 4 elimination half-lives of the drug or active metabolites (see Table V).*

quantitativi complessi, e per questo motivo è essenziale una buona preparazione in psicofarmacologia clinica e farmacocinetica. Di grande aiuto per il processo di apprendimento sono conferenze regolari con discussione dell'interpretazione di casi reali; inoltre, è consigliabile che psichiatri giovani interpretino i risultati sotto la supervisione di un esperto.

Il processo di decisione clinica

I risultati del TDM sono una guida per una corretta impostazione del dosaggio per ogni singolo paziente. Il medico deve sapere che – in condizioni ottimali – la relazione sui risultati con consigli sulla dose indicata e altri commenti del laboratorio si basa comunque sulla migliore evidenza disponibile [310]. Il laboratorio ha conoscenze soltanto limitate sulla situazione clinica, mentre quasi tutti i medici curanti hanno conoscenze farmacocinetiche limitate. Per questo motivo non bisogna mai dimenticare che il TDM, per funzionare in maniera ottimale, è un compito interdisciplinare che richiede una stretta comunicazione tra il laboratorio e gli esperti clinici.
Se la concentrazione plasmatica del farmaco rientra nel *range* di riferimento terapeutico, adattare la dose sarà ovviamente consigliabile soltanto in presenza di motivi clinici fondati, come effetti avversi o una mancata risposta. Sarà il medico curante a decidere se modificare o no la strategia di trattamento. Quando non ci si attiene alle raccomandazioni contenute nella relazione sul TDM, il motivo di tale decisione va spiegato, per permettere una valutazione della decisione medica nel caso ci fossero dei danni per il paziente. Recentemente sono state pubblicate dal gruppo TDM-AGNP apposite raccomandazioni per una tale valutazione di fronte a un tribunale [741].
Nei pazienti con un'eliminazione insolitamente rapida,

potrebbe essere utile prescrivere una dose superiore alla dose massima raccomandata, dato che si potrebbero avere concentrazioni plasmatiche al di sotto del *range* di riferimento con dosaggi standard. In ogni caso, la terapia farmacologica andrebbe cambiata se un paziente presenta concentrazioni farmacologiche sufficientemente alte per un periodo sufficientemente lungo – ovvero per almeno due settimane –, senza migliorare almeno del 20%.
Se un miglioramento clinico alle dosi raccomandate è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica potrebbe chiarire se gli effetti collaterali siano dovuti a livelli eccessivamente alti del farmaco nel sangue. In questi casi, il dosaggio può solitamente essere ridotto senza rischio di peggiorare l'effetto.
Per il trattamento con antidepressivi o antipsicotici ci sono delle buone evidenze che un mancato miglioramento clinico nella seconda settimana è altamente predittivo del tipo di risposta e remissione successiva [119 138 392 620 621 638]; soprattutto un mancato miglioramento precoce appare essere un predittore molto affidabile di una mancata risposta successiva [358]. Per questo motivo consigliamo di includere una valutazione dei sintomi da parte del medico curante al momento iniziale e alla seconda settimana (in aggiunta alle misurazioni della concentrazione del farmaco) nell'impostazione del dosaggio di antidepressivi e antipsicotici [138]. La Figura 3 riassume le raccomandazioni sopra citate in un diagramma di flusso.
Quando si consigliano misurazioni aggiuntive della concentrazione plasmatica di fronte a un cambiamento del dosaggio e dopo aver prescritto un farmaco aggiuntivo noto per inibire o favorire il metabolismo del farmaco da misurare, il prossimo TDM dovrebbe essere effettuato soltanto quando saranno nuovamente raggiunte delle condizioni di steady-state, e per questo bisogna considerare l'emivita finale del farmaco (Tab. V).

Test farmacogenetici aggiuntivi al TDM

Una possibile causa di concentrazioni che non rientrano nel *range* di riferimento sono polimorfismi genetici che determinano i cosiddetti metabolizzatori lenti o rapidi; per questo motivo, il laboratorio potrebbe consigliare di effettuare un test farmacogenetico [14 144 158 193 335 362 365 377 623 675]. Peraltro, la genotipizzazione non è disponibile in tutti i laboratori TDM; consigliamo dunque di consultare laboratori specializzati per l'interpretazione dei risultati.
Jaquenoud Sirot descrive nel suo supplemento [335] quelle situazioni e quei casi in cui potrebbe essere vantaggioso combinare al TDM dei test farmacogenetici. Alcune delle indicazioni più importanti per combinare il TDM alla genotipizzazione sono:

- i pazienti trattati con un substrato il cui metabolismo presenta un'ampia variabilità interindividuale;
- i farmaci con indice terapeutico ristretto con il rischio di tossicità nel caso di un metabolismo geneticamente danneggiato, o, dall'altra parte, il rischio di mancata risposta a causa di un metabolismo ultrarapido e l'incapacità a raggiungere livelli terapeutici del farmaco;
- i pazienti con concentrazioni plasmatiche insolite del farmaco o del/dei suo/suoi metabolite/i, quando si sospetta che la causa siano fattori genetici;
- i pazienti con malattie croniche che richiedono un trattamento per tutta la vita.

Per i pazienti classificati come PM o UM al test di genotipizzazione, il farmaco non dovrebbe automaticamente essere sostituito da un altro, come suggeriscono alcuni autori, ma spesso è anche possibile adattare il dosaggio in base al giudizio clinico e al TDM.

Conclusioni e prospettive

Ogni scelta di un trattamento farmacologico dovrebbe tenere conto della situazione clinica del paziente, della psicopatologia e della storia farmacologica. Se usato correttamente, il TDM è uno strumento valido per ottimizzare la farmacoterapia. Negli ultimi decenni, le conoscenze sui processi metabolici e sulle azioni dei farmaci psicotropi sono aumentate notevolmente. Sono stati identificati fattori farmacogenetici e ambientali riassunti nella prima parte di questa revisione. Le linee guida aggiornate dell'AGNP descrivono le migliori pratiche del TDM in psichiatria per promuovere un uso corretto dello stesso.
Nonostante una mole ormai consistente di dati sulle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi, e nonostante i tanti miglioramenti delle nostre conoscenze sulla relazione quantitativa tra concentrazioni plasmatiche e risposta terapeutica, c'è ancora bisogno di ulteriori studi controllati e randomizzati sulla relazione tra concentrazione e risposta, per migliorare la qualità dei dati sui *range* di riferimento terapeutici. Consigliamo inoltre l'inclusione di misurazioni farmacocinetiche durante gli studi di fase III e IV. Le informazioni sui prodotti dovrebbero contenere anche dati sul TDM per migliorare l'efficacia terapeutica dei farmaci psicoattivi. Da analisi di descrizioni tedesche [671] e francesi [568] delle caratteristiche dei prodotti (SPC) è emerso che molti SPC non contengono informazioni sul TDM, nonostante la disponibilità di evidenze clinico-scientifiche valide. Un altro campo di ricerca ancora da approfondire è il rapporto qualità-costo del TDM, a condizione che questo sia utilizzato correttamente. In psichiatria, l'assunzione contemporanea di più farmaci è molto frequente, mentre praticamente tutte le raccomandazioni sul TDM si basano su studi relativi a un solo farmaco. Di conseguenza, l'efficacia delle combinazioni farmacologiche è un campo ancora poco studiato. Infine, non si dovrebbe dimenticare che il TDM è un compito interdisciplinare che richiede in alcuni casi una discussione costruttiva di dati apparentemente discrepanti, in modo tale che questo lavoro comune vada comunque e sempre a vantaggio del paziente.

Conflitti d'interesse
Christoph Hiemke ha percepito compensi per attività di relatore o consulente dalle seguenti ditte farmaceutiche: Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly e Servier. È amministratore delegato della psiac GmbH che fornisce un programma online sulle interazioni farmacologiche nell'ambito della psicofarmacoterapia. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Pierre Baumann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da quasi tutte le ditte farmaceutiche che vendono farmaci psicotropi in Svizzera. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Niels Bergemann, Mirjam Fric, Christine Greiner, Hartmut Kirchherr, Ulrich C Lutz, Bernhard Rambeck, Bernd Schoppek, Julia C Stingl, Manfred Uhr e Roland Waschgler dichiarano che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Otto Dietmaier ha percepito compensi per attività di relatore e consulente da Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly e Lundbeck. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Ursula Havemann-Reinecke ha percepito compensi per attività di relatore e consulente, o sponsorizzazioni per formazione da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough e Wyeth. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Ekkehard Haen è stato consulente e ha percepito compensi per attività di relatore da Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier e Südmedica GmbH. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Karin Egberts ha percepito compensi per attività di relatore o travel grants da Wyeth e Medice. Ha partecipato alla realizzazione di trial clinici per AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly e Shire. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Gerhard Gründer è stato consulente per Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson e Otsuka. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier e Wyeth. Ha percepito grants da Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly e Johnson & Johnson. È cofondatore della Pharma-Image – Molecular Imaging Technologies GmbH. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Eveline Jaquenoud Sirot è amministratrice delegata della mediQ, che vende un programma online per le interazioni farmacologiche in psichiatria. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Gerd Laux ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi per formazione non vincolati da AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier e Wyeth. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Bruno Pfuhlmann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da AstraZeneca, Janssen e Pfizer. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Manfred Gerlach ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi vincolati per ricerca da Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Desitin Arzneimittel GmbH, Jansen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH e Merz Pharmaceuticals GmbH. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Thomas Messer ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck e Bayer Vital Health Care. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Matthias J. Müller ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da Janssen, Servier, Pfizer e Astra-Zeneca. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Sven Ulrich è un collaboratore della Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Gerald Zernig ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer e Wyeth. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.
Andreas Conca è stato consulente per Lilly, BMS e Pfizer. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Lilly, BMS, Astra Zeneca, Lundbeck, Italfarma e Janssen. Dichiara che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ringraziamenti
Gli autori ringraziano Sonja Brünen, Elnaz Ostad Haji, Christiane Knoth e Viktoria Stieffenhofer per il prezioso aiuto nel calcolo dei rapporti di concentrazioni plasmatiche di metaboliti e composti progenitori indicati in Tabella II. Ringraziamo Michaela Jahnke, Christiane Kobelt e Nina Wenzel per il loro importante aiuto editoriale, specialmente nell'organizzazione della lunga lista di riferimenti bibliografici.

Bibliografia, disponibile online: http://www.gipsicopatol.it/

Anxiety and benzodiazepines. A Delphi method-based survey of knowledge on their pharmacology and clinical use

Ansia e benzodiazepine. Il metodo Delphi basato sulle conoscenze della loro farmacologia e del loro uso clinico

C. Vampini,[1] L. Gallelli[2]

[1] 2° Servizio di Psichiatria, Ospedale Civile Maggiore e Dipartimento per la Salute Mentale, Verona; [2] Department of Health Science, School of Medicine, University of Catanzaro

Summary

Objectives
To evaluate the knowledge of specialists on the pharmacological properties and clinical use of benzodiazepines (BDZs) in anxiety.

Methods
A 16-item online questionnaire, produced using the Delphi method, was submitted to a panel of 300 psychiatrists and neurologists.

Results
The specialists showed poor knowledge regarding the pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of BDZs, but good knowledge on the mechanisms of interactions of these drugs and their co-administration in polytherapy. Patients receiving prolonged treatment with BDZs can develop "psychological attachment" to the drug. The phase of tapering down the dose of BDZ that is easiest for patients is the initial, intermediate or final phase, but not an undetermined phase. The optimal withdrawal strategy should take 2-4, 4-6 or 8-12 weeks. All patients are at risk of using BDZs poorly, and the doctor must "educate" the patient on correct administration of BDZs. It is prudent to advise patients to not use BDZs during pregnancy and lactation. The ideal pharmacokinetic profile of a BDZ in elderly subjects is one with a short half-life either without active metabolites or with one or more active metabolites, or an intermediate half-life with no active metabolites. Lorazepam has the best risk/benefit ratio for "acute" use in psychomotor agitation in cases of dementia. Treatment with BDZs should be withdrawn gradually when the symptoms requiring treatment disappear, with the awareness that it can be re-introduced if needed. The specialists indicated an even shorter treatment time than the those reported in the prescribing information for BDZs data sheets.

Conclusions
This shows that the use of BDZs is empirical and based only poorly on clinical and pharmacological knowledge about these compounds.

Key words
Anxiety • Benzodiazepines • Delphi method

Introduction

Benzodiazepines (BDZs) are the most commonly-prescribed class of drugs worldwide due to their anxiolytic, hypnotic, sedative, muscle relaxant and anticonvulsant effects [1 2].

BDZs act by potentiating the gamma-aminobutyric acid (GABA) pathway through binding to the GABA-A receptor, increasing permeability to chloride ions [3]. Once bound to the receptor, BDZs act as positive allosteric modifiers, altering the spatial conformation of the protein complex and increasing the receptor's affinity for GABA [4] and the frequency of channel opening. In this way, BDZs have an inhibitory effect on the central nervous system at the level of the limbic system, the reticular formation of the brain stem and the cerebral cortex [5].

The pharmacokinetic properties of BDZs, and in particular their absorption and metabolism, influence their clinical applicability, since they determine the speed of onset and duration of pharmacological effects [6]. In addition to the chemical characteristics of these drugs, another important factor that influences their absorption is the route of administration [7].

The oral route of administration is most commonly used in the treatment of anxiety, since BDZs administered orally are almost completely absorbed in the gastrointestinal tract, although there are differences in terms of speed of onset. Other factors can also influence the rate of absorption when the drugs are administered orally, and, for example, concomitant administration of anticholinergic drugs can slow gastric emptying. A valid alternative to oral administration is a rectal route, which ensures faster absorption than an intramuscular route, while intravenous administration is reserved for emergency treatment of epilepsy (diazepam) or for use in the setting of anaesthesiology (lorazepam and midazolam) since they have an immediate effect when given intravenously [8]. The intramuscular route of administration, characterized by slower and less complete absorption, is used less frequently.

Once in the circulation, 97-99% of BDZs binds to albumin at the BDZs binding site, which ensures a large distribution [6 9]. The duration of the pharmacological effect of BDZs following the administration of a single dose depends on the rate and degree of tissue distribution, hepatic metabolism and the presence of active metabolites [8].

BDZs are metabolised in the liver and excreted in urine [6]. On the basis of their metabolism, the BDZs are divided into those with a long half-life (> 48 h), an intermediate half-life (24-48 h), a short half-life (< 24 h) and a very short half-life (1-7 h). This differentiation has enabled compounds to be classified into those with a predominant anxiolytic and/or sedative effect, as indicated in the British National Formulary [10]. Age, smoking, comorbid conditions and multiple treatments influence the pharmacokinetic parameters of BDZs and the choice of these drugs in various patients.

BDZs are very well tolerated, despite the fact that their chronic use is associated with tolerance, dependence and symptoms of abstinence. The efficacy of BDZs at relieving symptoms of anxiety is well established and has been repeatedly confirmed since their earliest use in clinical practice [11]. Nevertheless, there is a body of contradictory, out-of-date and often only anecdotal literature which hampers the correct and homogeneous use of BDZs in daily clinical practice in the different medical disciplines in which they are commonly used.

The aim of this study was to evaluate, using the Delphi method, the degree of knowledge that a group of psychiatrists and neurologists had about the pharmacological properties and clinical use of BDZs in anxiety.

Materials and methods

Using the Delphi method, an on-line questionnaire consisting of 16 items was prepared and submitted to a group of 300 psychiatrists and neurologists who answered the questions in an anonymous manner. Each item could be answered with a score from 1 to 5 (although not all questions received an answer from all participants). Scores 1 and 2 indicated some degree of disagreement, while scores 3, 4 and 5 indicated progressive levels of agreement. The Delphi technique considers the presence of a positive consensus when > 66% of those interviewed give a score of 3, 4 or 5, while a negative consensus was defined by > 66% of the responses scored as 1 or 2.

The Delphi technique is a widely used and accepted method for gathering data from respondents within their domain of expertise. The technique is designed as a group communication process that aims to achieve a convergence of opinion on a specific real-world issue.

This technique is designed as a group communication process that aims at conducting detailed examinations and discussions of a specific issue for the purpose of goal setting, policy investigation, or predicting the occurrence of future events; while common surveys try to identify "what is," the Delphi technique attempts to address "what could/should be".

The Delphi technique is well suited as a means and method for consensus-building by using a series of questionnaires to collect data from a group of selected subjects; it employs multiple iterations so that this feedback process allows and encourages Delphi participants to reassess their initial judgments about the information provided in previous iterations.

From a practical point of view, the Delphi method consists of a collection of forecasts, operational decisions, or a questionnaire that focuses on a very specific problem recommended by experts in order to achieve, through successive approximations, a "consensus" decision. To achieve this goal, the experts who ignore each other and together act distant, are consulted individually on the same questions; these questions are gathered and their degree of reliability depends on the percentage of consent obtained. The questions with less "consensual" agreement go through a second collection of opinions that implies plenary discussion of the experts interviewed. This original technique has been adapted and transformed with new applications. Among the best known is its use in the medical world to reach a "Consensus" that is very often found in scientific journals.

The questionnaire was developed by a panel of experts who formulated the questions and possible answers according to different topics and clinical situations.

Results

Pharmacodynamics of BDZs

Effect on the limbic system

The specialists interviewed agreed that the BDZs that act on the limbic system are: lorazepam (88% of those interviewed), oxazepam (85%), bromazepam (88%), triazolam (83%) and clonazepam (90%). Furthermore, there was positive consensus that all the abovementioned BDZs act on the limbic system (79%) (Tab. I).

Hypnotic effects

The specialists interviewed agreed that the BDZs with the

Correspondence
Claudio Vampini, 2° Servizio di Psichiatria, Ospedale Civile Maggiore, piazzale Stefani 1, 37126 Verona, Italy • Tel. +39 045 8122715 • Fax +39 045 8123299 • E-mail: claudio.vampini@gmail.com

TABLE I.
Responses to the question on whether a given BDZ acts on the limbic system. *Risposte al quesito se una data BDZ agisce sul sistema limbico.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Lorazepam	11	34	111	30	187	**373**
	12%		88%			**100%**
Oxazepam	40	17	227	60	29	**373**
	15%		85%			**100%**
Bromazepam	11	32	230	41	59	**373**
	12%		88%			**100%**
Triazolam	16	48	146	30	133	**373**
	17%		83%			**100%**
Clonazepam	11	28	153	108	73	**373**
	10%		90%			**100%**
All the above	62	16	24	48	223	**373**
	21%		79%			**100%**

greatest hypnotic effect are: flurazepam (96% of those interviewed), triazolam (92%), nitrazepam (73%), diazepam (74%) and lorazepam (80%). There was no consensus on the statement that aprazolam is a BDZ with a major hypnotic effect (Tab. II).

Pharmacokinetics of the BDZs

Half-life

The specialists indicated that brotizolam (68%), chlordesmethyldiazepam (94%) and lorazepam (75%) have the longest half-lives. A consensus was not reached considering alprazolam, oxazepam and triazolam are the BDZs with the longest half-lives (Tab. III).

Metabolism

The specialists interviewed agreed that alprazolam (74%), oxazepam (74%) and lorazepam (67%) are not metabolised by CYP450. Consensus was not reached on the statement that bromazepam, prazepam and diazepam are not metabolised by CYP450 (Tab. IV).

TABLE II.
Responses to the question on whether a given BDZ has a hypnotic effect. *Risposte al quesito se una data BDZ ha un effetto ipnotico.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Flurazepam	12	3	66	35	257	**373**
	4%		96%			**100%**
Triazolam	22	9	60	44	238	**373**
	8%		92%			**100%**
Nitrazepam	31	68	26	216	32	**373**
	27%		73%			**100%**
Alprazolam	40	192	40	76	25	**373**
	62%		38%			**100%**
Diazepam	55	43	208	29	38	**373**
	26%		74%			**100%**
Lorazepam	46	30	217	55	25	**373**
	20%		80%			**100%**

TABLE III.
Responses to the question on whether a given BDZ has a long half-life. *Risposte al quesito se una data BDZ ha una lunga emivita.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Alprazolam	37	195	37	70	34	**373**
	62%		38%			**100%**
Brotizolam	86	34	199	41	13	**373**
	32%		68%			**100%**
Chlordesmethyldiazepam	6	16	61	109	181	**373**
	6%		94%			**100%**
Lorazepam	70	24	212	46	21	**373**
	25%		75%			**100%**
Oxazepam	76	101	140	36	20	**373**
	47%		53%			**100%**
Triazolam	202	19	65	50	37	**373**
	59%		41%			**100%**

Pharmacological interactions of BDZs

Interactions with alprazolam

There was positive consensus regarding the statement that the dose of alprazolam should be reduced in the case of concomitant administration of fluvoxamine (86% of those interviewed), ketoconazole (87%) or erythromycin (68%).

In contrast, 70% stated that the dose of alprazolam did not need to be decreased in the case of concomitant administration of escitalopram.

Finally, consensus was not reached on the need to reduce the daily dose of alprazolam in the case of concomitant administration of fluoxetine or pravastatin (Tab. V).

Toxicity

The specialists considered that the toxicity of BDZs increases in the case of concomitant administration of amitriptyline (87%), alcohol (100%), phenobarbital (94%) or cetirizine (80%).

There was no consensus on the statement that toxicity increases in the case of concomitant administration of pregabalin or theophylline (Tab. VI).

TABLE IV.
Responses to the question on whether a given BDZ is metabolised by CYP450. *Risposte al quesito se una data BDZ è metabolizzata dal CYP450.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Alprazolam	53	41	80	141	45	**360**
	26%		74%			**100%**
Bromazepam	36	89	140	63	32	**360**
	35%		65%			**100%**
Prazepam	70	57	188	39	6	**360**
	35%		65%			**100%**
Oxazepam	40	54	138	25	103	**360**
	26%		74%			**100%**
Lorazepam	61	57	182	41	19	**360**
	33%		67%			**100%**
Diazepam	66	76	188	24	6	**360**
	39%		61%			**100%**

TABLE V.
Responses to the question on which drugs alprazolam interacts with. *Risposte al quesito su con quali farmaci interagisce alprazolam.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Fluvoxamine	36	15	97	147	65	**360**
	14%		86%			**100%**
Fluoxetine	40	147	81	45	47	**360**
	52%		48%			**100%**
Ketoconazole	14	38	18	163	127	**360**
	14%		87%			**100%**
Pravastatin	36	191	26	81	26	**360**
	63%		37%			**100%**
Escitalopram	44	207	22	65	22	**360**
	70%		30%			**100%**
Erythromycin	35	80	151	43	51	**360**
	32%		68%			**100%**

Dependence on BDZs: the size of the problem

Most of the specialists interviewed (89%) agreed in considering that the problem of dependence (in particular on BDZs) can be summarised as a complex syndrome with somatic and/or psychological manifestations, caused by the prolonged assumption of some compounds, such as BDZs, which have a strong psychoactive potential. Furthermore, 82% of those interviewed considered that patients receiving prolonged treatment with BDZs develop a "psychological attachment" to the substance, which is rarely identified as a real, true dependence. Thus, deciding to stop BZDs and succeed in doing so, without having troublesome symptoms, is particularly complicated.
Considering the problem of dependence, consensus was not reached on the following statements:

- a condition of functional addiction is possible, essentially due to problems of receptor sensitivity;
- it seems possible to exclude that phenomena of metabolic addiction develop due to increased activity of liver enzymes;
- a true picture of dependence, characterized by a compulsive search for the substance, rapid development of tolerance, and the need for progressively increasing doses to obtain the same benefit, has almost never been found with BDZs;
- the risk of developing a real, true dependence on BDZs is defined as very low by various authors who have reviewed international literature (Tab. VII).

TABLE VI.
Responses to the question on which substances increase the toxicity of BDZs when taken concomitantly. *Risposte al quesito su quali sostanze incrementino la tossicità delle BDZ se assunte in concomitanza.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Amitriptyline	8	39	97	156	60	**360**
	13%		87%			**100%**
Alcohol	1	0	22	78	259	**360**
	0%		100%			**100%**
Phenobarbital	5	16	40	51	248	**360**
	6%		94%			**100%**
Cetirizine	27	45	139	118	31	**360**
	20%		80%			**100%**
Pregabalin	34	205	15	68	38	**360**
	66%		34%			**100%**
Theophylline	67	148	79	38	28	**360**
	59%		41%			**100%**

The strategy of preventing BDZs withdrawal syndrome

The most easily tolerated stage of tapering of BDZs

The specialists interviewed stated that the stage of gradual reduction of the dose of BDZs that is easiest to tolerate for patients is, without difference, the initial (76%), intermediate (76%) or final (80%) stage.
The group interviewed reached a negative consensus (76%), considering the statement that the easiest phase to reduce the dose of BDZs is undetermined.
Finally, consensus was not reached on the items according to which the phase of reduction that is easiest to tolerate is, indifferently, the initial, intermediate or final one, and that the phase is determined by somatic comorbidity (Tab. VIII).

Optimal duration of a BDZs withdrawal strategy

The participants in the survey agreed in stating that, for most patients, the optimal duration of a withdrawal strategy is 2-4 weeks (70% of those interviewed), 4-6 weeks (76%), or 8-12 weeks (82%). Thus, the overall evaluation does not appear to discriminate between different clinical practices. However, a more detailed analysis of the responses, considering the numbers agreeing on each of the proposed options, did reveal some differences. For the responses "2-4 weeks" and "4-6 weeks", the sum of scores 4 and 5 (strongest agreement) was high (174 and 249 respondents, respectively), while for "8-12 weeks" more participants chose score 3 (216 respondents), half way on the scale between negative and positive consensus. There was agreement (74%) that the withdrawal strategy should not last 20-40 weeks, whereas agreement was not reached on the options 12-16 weeks and 16-20 weeks (Tab. IX).

The psychological profile associated with excessive use of BDZs

With regards to the psychological profile associated with excessive use of BDZs, the specialists interviewed agreed on the following points:

- all patients are constantly at risk of using BDZs poorly (80%);
- not all patients are at risk of using BDZs poorly (78%);
- it is the duty of the doctor to identity, each time, spe-

TABLE VII.
Responses to statements on dependence on BDZs. *Risposte alle affermazioni sulla dipendenza da BDZ.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Dependence on a substance is a complex syndrome with somatic and/or psychological manifestations, caused by the prolonged assumption of some compounds, such as BDZs, which have a strong psychoactive potential	26	14	30	27	259	**356**
	11%		89%			**100%**
A condition of functional addiction is possible, essentially due to problems of receptor sensitivity	47	117	111	45	36	**356**
	46%		54%			**100%**
It is known that patients receiving prolonged treatment with BDZs can develop a "psychological attachment" to the substance, which is rarely identified as a real, true addiction, so deciding to stop taking them and succeed doing so, without having troublesome symptoms, is particularly complicated	47	17	18	231	43	**356**
	18%		82%			**100%**
It seems possible to exclude that phenomena of metabolic addiction develop due to increased activity of liver enzymes	19	193	24	84	36	**356**
	60%		40%			**100%**
A true picture of dependence, characteriszed by a compulsive search for the substance, rapid development of tolerance, and the need for progressively increasing doses to obtain the same benefit, has almost never been found with BDZs	90	123	70	50	23	**356**
	60%		40%			**100%**
The risk of developing a real, true dependence on BDZs is defined as very low by various authors who have reviewed international literature	67	143	92	75	29	**356**
	59%		41%			**100%**

TABLE VIII.
Responses to statements on the most easily tolerated phase of tapering BDZs. *Risposte alle affermazioni sulla fase di riduzione graduale delle BZD più facilmente tollerata.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Initial phase	66	18	43	23	206	**356**
	24%		76%			**100%**
Intermediate phase	43	43	81	180	9	**356**
	24%		76%			**100%**
Final phase	32	39	28	32	225	**356**
	20%		80%			**100%**
Indifferently considering the initial, intermediate, or final phases	128	23	122	46	37	**356**
	42%		58%			**100%**
Undetermined	238	33	47	25	13	**356**
	76%		24%			**100%**
Determined by somatic comorbidity	47	145	82	49	33	**356**
	54%		46%			**100%**

cific characteristics of the patient and "educate" him or her on the correct use of BDZs (96%);
- patients who use BDZs poorly have specific characteristics (84%);
- the risk of using BDZs poorly is increased mainly in patients who have already shown dependence on other substances and/or addiction to alcohol (92%);
- patients with a tendency to use BDZs incorrectly have three characteristic features: (i) intake of a dose four times higher than the recommended one, (ii) maintenance of treatment for more than 12 months, (iii) history of concomitant intake of alcohol or other drugs (90%) (Tab. X).

Clinical risks of BDZs during pregnancy and breastfeeding

The majority of the specialists who participated in the survey agreed on the following statements concerning the use of BDZs during pregnancy and breastfeeding:
- definitive data on the teratogenic potential of BDZs are lacking despite the fact that these drugs have been on the market for more than 30 years (82%);
- some data in the literature suggest that malformations (cleft lip and palate) can occur in association with prolonged use of BDZs, but do not seem to be significant, given the methodological weaknesses involved in the observations (86%);
- it seems prudent to not use BDZs during pregnancy, and in particular during the first trimester (100%);
- BDZs cross the placental barrier and affect the foetus; it has been seen that the foetal heart rate is altered by the administration of diazepam given to alleviate labour pain (92%);
- diazepam passes freely into breast milk: since neonates are particularly sensitive to the toxic and paradoxical effects of the drugs, great care must be taken to avoid phenomena of sedation because the infant could develop problems with suction and, therefore, interfere with normal body growth (96%).

In contrast, a consensus was not reached on the statement that BDZs must not be taken during pregnancy (Tab. XI).

TABLE IX.
Responses to statements on the optimal duration of a BDZs withdrawal strategy. *Risposte alle affermazioni sulla durata ottimale di una strategia di sospensione da BDZ.*

	1	2	3	4	5	Tot.
2-4 weeks	57	50	75	125	49	**356**
	30%		70%			**100%**
4-6 weeks	40	44	23	231	18	**356**
	24%		76%			**100%**
8-12 weeks	21	43	216	40	36	**356**
	18%		82%			**100%**
12-16 weeks	9	183	68	42	54	**356**
	54%		46%			**100%**
16-20 weeks	45	146	49	92	24	**356**
	54%		46%			**100%**
20-40 weeks	51	213	24	50	18	**356**
	74%		26%			**100%**

TABLE X.
Responses to statements on the psychological profile of patients misusing BDZs. *Risposte alle affermazioni sul profilo psicologico dei pazienti che abusano di BDZ.*

	1	2	3	4	5	Tot.
All patients are constantly at risk of using BDZs poorly	28	43	30	156	95	**352**
	20%		80%			**100%**
Not all patients are at risk of using BDZs poorly	40	38	81	35	158	**352**
	22%		78%			**100%**
It is the duty of the doctor to identity, every time, specific characteristics of the patient and "educate" him or her on the correct use of BDZs	11	3	50	42	246	**352**
	4%		96%			**100%**
Patients who use BDZs poorly have specific characteristics	11	45	144	96	56	**352**
	16%		84%			**100%**
The risk of using BDZs poorly increases mainly in patients who have already shown dependence on other substances and/or addiction to alcohol	21	8	26	54	243	**352**
	8%		92%			**100%**
Patients with a tendency to use BDZs incorrectly have three characteristic features: (i) intake of a dose 4 times higher than the recommended one, (ii) maintenance of treatment for more than 12 months, (iii) history of contemporaneous intake of alcohol or other drugs	16	19	51	32	234	**352**
	10%		90%			**100%**

The risk-benefit ratio of BDZs in the elderly

Pharmacokinetics of the ideal BDZs for the elderly patient

According to the specialists interviewed, the ideal BDZ for elderly patients should have the following pharmacokinetic profile: a short half-life and no active metabolites (92% of those interviewed), a short half-life and one or more active metabolites (74%), or an intermediate half-life and no active metabolites (79%).
The participants in the survey agreed in considering that a BDZ with an intermediate half-life and one or more active metabolites (75%), a long half-with no active metabolites (84%) or a long half-life with one or more active metabolites (88%) was not ideal for elderly patients (Tab. XII).

The BDZ which, administered intramuscularly, has the best risk/benefit ratio for "acute" use in psychomotor agitation in dementia

Most specialists interviewed (72%) considered that lorazepam is the BDZ that, administered intramuscularly, has the highest risk/benefit ratio for "acute" use in psychomotor agitation in dementia.
Consensus was not reached on diazepam, chlordiazepoxide, chlordesmethyldiazepam, midazolam or any other BDZs available for intramuscular injection (Tab. XIII).

General principles of the management of duration of treatment with BDZs

Management of the duration of treatment with BDZs

With regards to the management of the duration of treatment with BDZs, the specialists who participated in the survey responded that the following aspects should be taken into consideration:
- since anxiety is a state of sufferance that is often episodic and related to transient conditions, it is a good

TABLE XI.
Responses to statements on the clinical risks of taking BDZs during pregnancy and breastfeeding. *Risposte alle affermazioni sui rischi clinici nell'assumere BDZ durante la gravidanza e l'allattamento.*

	1	2	3	4	5	Tot.
BDZs must not be taken during pregnancy	45	132	20	47	108	**352**
	50%		50%			**100%**
Although BDZs have been on the market for more than 30 years, definitive data on their teratogenic potential are lacking	19	44	218	40	31	**352**
	18%		82%			**100%**
Some data in the literature suggest that malformations (cleft lip and palate) can occur in association with prolonged use of BDZs, but do not seem to be significant given the methodological weaknesses involved in the observations	9	40	224	34	45	**352**
	14%		86%			**100%**
It seems prudent to not use BDZs during pregnancy, and in particular during the first trimester	0	1	60	44	247	**352**
	0%		100%			**100%**
BDZs cross the placental barrier and affect the foetus; it has been seen that the foetal heart rate is altered by the administration of diazepam given to alleviate labour pain	6	21	25	220	80	**352**
	8%		92%			**100%**
Diazepam passes freely into breast milk: since neonates are particularly sensitive to the toxic and paradoxical effects of the drugs, great care must be taken to avoid phenomena of sedation because a sleepy baby could develop problems with suction and, therefore, interfere with normal body growth	8	6	35	221	82	**352**
	4%		96%			**100%**

idea to withdraw treatment (gradually in all cases) as soon as the anxiety disappears, with the awareness that the treatment can be re-introduced if needed again (83%);
- it is sometimes useful to warn the patient that dependence (mainly psychological) on the drug can develop and it is not, therefore, clinically useful to continue treatment indefinitely because it could then become difficult to stop (96%);
- a precautionary approach should be adopted for patients who can exploit it best and should not be used indiscriminately (79%);

TABLE XII.
Responses to statements on the pharmacokinetic profile of the ideal BDZ for elderly patients. *Risposte alle affermazioni sul profilo farmacocinetico della BDZ ideale per i pazienti anziani.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Short half-life, no active metabolites	17	12	43	23	257	**352**
	8%		92%			**100%**
Short half-life, one or more active metabolites	66	25	82	142	37	**352**
	26%		74%			**100%**
Intermediate half-life, no active metabolites	40	34	49	207	22	**352**
	21%		79%			**100%**
Intermediate half-life, one or more active metabolites	45	219	24	43	21	**352**
	75%		25%			**100%**
Long half-life, no active metabolites	52	244	12	34	10	**352**
	84%		16%			**100%**
Long half-life, one or more active metabolites	236	74	13	13	16	**352**
	88%		12%			**100%**

TABLE XIII.
Responses to statements on the BDZs which, administered intramuscularly, have the highest risk/benefit ratio for "acute" use in psychomotor agitation in dementia. *Risposte alle affermazioni sulle BDZ che, somministrate per via intramuscolare, hanno il miglior rapporto rischio/beneficio per l'impiego "acuto" nell'agitazione psicomotoria.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Diazepam	71	149	70	38	20	**348**
	63%		37%			**100%**
Chlordiazepoxide	35	192	37	33	51	**348**
	65%		35%			**100%**
Lorazepam	54	44	26	35	189	**348**
	28%		72%			**100%**
Chlordesmethyldiazepam	46	117	33	36	56	**348**
	47%		53%			**100%**
Midazolam	46	180	33	33	56	**348**
	65%		35%			**100%**
Any other BDZ available for intramuscular injection	216	12	36	27	57	**348**
	66%		34%			**100%**

- psychological strategies of strong reassurance and progressive «exposure» to some anxiety-inducing stimuli should be used to give the patient a conscious comfort of working towards symptomatic improvement, but also towards psychological growth supported by the drug (85%);
- it is important to use a personalized and extremely flexible dose and check that the patient does not increase the prescribed dose on his or her own initiative (96%).

In contrast, consensus was not reached on the option that a patient should be informed at the start of the treatment that the therapy cannot be continued for too long, and that it must follow rules that should be established in advance (Tab. XIV).

Treatment times reported in the product data sheets

With regards to the treatment times reported in the product data sheets for BDZs, the specialists interviewed reached a positive consensus on the following statements:
- 2 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders (74%);
- 4 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders (79%);
- 4 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders (90%);
- 8 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders (67%).

However, 68% of those interviewed did not agree that the times reported in the product data sheets are 10 weeks for insomnia and 20-24 weeks for anxiety disorders.

Finally, consensus was not reached on the option that the times reported in the BDZs data sheets are 6 weeks for insomnia and 18-20 weeks for anxiety disorders (Tab. XV).

Variables related to the treatment times reported in the data sheets

The participants in the survey agreed in stating that the duration of treatment with BDZs must take into account the clinical response (98%), severity of the anxiety (94%), whether triggering factors are still present (94%), the patient's personality (94%), psychoactive drug history (92%) and patient preference (75%) (Tab. XVI).

Discussion and conclusions

This study was designed to evaluate the level of knowledge on the use of BDZs in a group of psychiatrists and neurologists.

With regards to the pharmacodynamics of the drugs, specialists were asked which of the following BDZs, lorazepam, oxazepam, bromazepam, triazolam, or clonazepam, has an effect on the limbic system and which out of flurazepam, triazolam, nitrazepam, alprazolam, diazepam and lorazepam has a hypnotic effect. The specialists agreed that all the BDZs indicated have an effect on the limbic system, whereas they did not consider that alprazolam to have hypnotic effects. This is partially in agreement with the data from the literature. On this subject, Nelson and Chouinard [12] documented that lorazepam, oxazepam and bromazepam have a marked effect

TABLE XIV.
Responses to statements on the management of duration of treatment with BDZs. *Risposte alle affermazioni sulla gestione della durata del trattamento con BDZ.*

	1	2	3	4	5	Tot.
The patient should know from at start of treatment that the therapy cannot be continued for too long, but that it must follow rules that should be established in advance	1	16	26	37	268	**348**
	49%		51%			**100%**
Since anxiety is a state of sufferance that is often episodic and related to transient conditions, it is a good idea to withdraw treatment (gradually in all cases) as soon anxiety disappears, with the awareness that the treatment can be re-introduced if needed again	39	21	8	233	47	**348**
	17%		83%			**100%**
It is sometimes useful to warn the patient that dependence (mainly psychological) on the drug can develop and it is not, therefore, clinically useful to continue treatment indefinitely because it could become difficult to stop	8	6	56	232	46	**348**
	4%		96%			**100%**
A precautionary approach should be adopted for patients who can exploit it best and should not be used indiscriminately	20	54	25	89	160	**348**
	21%		79%			**100%**
Psychological strategies of strong reassurance and progressive «exposure» to some anxiety-inducing stimuli should be used to give the patient the conscious comfort working towards a symptomatic improvement, but also towards psychological growth supported by the drug	20	33	15	211	69	**348**
	15%		85%			**100%**
It is important to use a personalized and extremely flexible dose and ensure that the patient does not increase the prescribed dose on his or her initiative	7	7	12	64	258	**348**
	4%		96%			**100%**

on the limbic system, explaining their anxiolytic action. In contrast, triazolam acts predominantly on the brain stem, which justifies its hypnotic property and its suitability for short-term treatment of insomnia. Clonazepam acts mainly on the reticular formation, the midbrain and the cerebral cortex, and is thus more indicated for the treatment of epilepsy in adults and for the treatment of focal seizures [12].

TABLE XV.
Responses to statements on the duration of BDZs treatment indicated in the product data sheets. *Risposte alle affermazioni sulla durata del trattamento con le BDZ indicata nelle schede tecniche di prodotto.*

	1	2	3	4	5	Tot.
2 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders	57	33	16	46	196	**348**
	26%		74%			**100%**
4 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders	53	20	207	44	24	**348**
	21%		79%			**100%**
4 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders	16	19	207	45	61	**348**
	10%		90%			**100%**
6 weeks for insomnia and 18-20 weeks for anxiety disorders	19	186	13	57	73	**348**
	59%		41%			**100%**
8 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders	91	25	111	92	29	**348**
	33%		67%			**100%**
10 weeks for insomnia and 20-24 weeks for anxiety disorders	153	85	22	64	24	**348**
	68%		41%			**100%**

TABLE XVI.
Responses to statements on whether certain variables should be taken into consideration when determining the duration of treatment with BDZs. *Risposte alle affermazioni sul fatto che alcune variabili dovrebbero essere tenute in considerazione nel determinare la durata del trattamento con BDZ.*

	1	2	3	4	5	Tot.
Clinical response	7	0	21	67	253	**348**
	2%		98%			**100%**
Severity of the anxiety state	7	14	19	225	83	**348**
	6%		94%			**100%**
Persistence of triggering factors	7	14	36	98	193	**348**
	6%		94%			**100%**
Patient's personality	7	14	38	101	188	**348**
	6%		94%			**100%**
Psychoactive drug history	8	20	30	101	189	**348**
	8%		92%			**100%**
Patient preference	66	20	193	24	45	**348**
	25%		75%			**100%**

Concerning the pharmacokinetics of BDZs, the specialists indicated that those with a longer half-life are brotizolam, chlordesmethyldiazepam and lorazepam, compared to alprazolam, oxazepam and triazolam, which were identified as BDZs with a shorter half-life. Considering the half-life of these drugs, the only BDZ with a long half-life is chlordesmethyldiazepam (50-140 hours), while lorazepam (10-20 hours) and brotizolam (3-5 hours) have a short and ultrashort half-life, respectively. The participants correctly indicated that alprazolam (6-12 hours), oxazepam (5-24 hours) and triazolam (2-5 hours) do not have a long half-life.

Alprazolam, oxazepam and lorazepam were identified by specialists as BDZs that are not metabolised by cytochrome P450 (CYP450), in contrast to bromazepam, prazepam and diazepam. However, alprazolam and prazepam are in fact metabolised by CYP450 and in particular by CYP3A4, while diazepam is metabolised by CYP3A4 and CYP2C19. In contrast, oxazepam and lorazepam are metabolised by glucuronyl-transferase, while the route of metabolism of chlordiazepoxide has not yet been determined.

Adverse drug reactions and drug-drug interactions are responsible for increased health costs and admissions to hospital [13-15]. Thus, early recognition of the adverse drug reactions and correct prescriptions could improve adherence with pharmacological treatments and reduce health costs. For this reason, the participants in the study were asked which drugs interact with BDZs. The specialists correctly indicated that the toxicity of BDZs increases in the case of concomitant administration of amitriptyline, alcohol and phenobarbital, but not in the case of concomitant administration of pregabalin or theophylline. However, 80% of those interviewed considered that there could be interaction between cetirizine and BDZs. Griffin et al. reported interactions between BDZs and inducers or inhibitors of CYP3A4, and between BDZs and substances that depress the respiratory system, such as antidepressants, barbiturates and alcohol [16]. Although cetirizine is able to induce sedation [17], no cases of interactions between cetirizine and BDZs have been reported to date. Alprazolam is metabolised by CYP3A4 [16], as correctly indicated by the specialists participating in the survey, and fluvoxamine, ketoconazole and erythromycin, which are inhibitors of CYP3A4, are able to increase the plasma concentrations of alprazolam, while escitalopram, fluoxetine and pravastatin do not interact with alprazolam.

With regards to the problem of dependence on BDZs, the specialists reached a consensus on only two of the six items proposed. They consider that this problem can be summarised as a complex syndrome with somatic and/or psychological manifestations, caused by the prolonged assumption of these drugs, which have a strong psychoactive potential. Furthermore, patients receiving prolonged treatment with BDZs can develop a "psychological attachment" to the substance, which is rarely identified as a real, true dependence, and therefore it is decisions to interrupt its administration and to succeed in doing so without having troublesome symptoms, are particularly complicated.

According to the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), depend-

ence on BDZs is characterized by biological features, such as the onset of tolerance and rebound symptoms at drug withdrawal and/or an abstinence syndrome, and by psychosocial features, such as a persistent desire for the substance (craving), interrupted, reduced, or compromised social and working activities, and continued use of the substance despite the presence of psychophysical disorders and complications contraindicating its use [18].

Laux and Puryear evaluated numerous series and identified three types of dependence on BDZs: (i) primary high-dose, when the dose used is more than five times higher than the therapeutic dose, (ii) primary low-dose, when the dose taken is a therapeutic one, and (iii) secondary, related to abuse of several drugs, in particular in association with dependence on alcohol [19].

It was recently seen that individuals who become dependent on BDZs have particular psychological and situational characteristics. Examining the psychological profile of 120 subjects, 60 patients with a diagnosis of dependence on BDZs and an equally-sized control group formed of past users of BDZs who had not developed dependence, it was found that dependence on these drugs was associated with higher levels of neuroticism and introversion and with a prevalence of emotional rather than task-based mechanisms for coping with stressful situations [20]. Furthermore, significant correlations were found between dependence and negative or traumatic experiences before the treatment or prior to inadequate therapy with BDZs (e.g., use without medical prescription). The psychological and situational factors that were identified could, therefore, be considered as potential risk factors for addiction to BDZs. Greater awareness among specialists of the various risk factors for dependence could lead to improved strategies for managing treatment [20]. Concerning the problem of dependence on BDZs, it is important to emphasize that a consensus was not reached on the options related to: the establishment of a state of functional addiction; the absence of phenomena of metabolic addiction; the lack of a real picture of addiction understood as craving for the substance, the rapid development of tolerance and the need for progressively increasing doses to obtain the same effect; and the almost total absence of a real physical dependence on BDZs. These results suggest scarce information and/or experience of this clinical aspect of the use of BDZs among the specialists interviewed.

With regards to strategies to prevent BDZ withdrawal syndrome, the specialists who were asked to reply to two questions. The first concerned the phase of gradual dose reduction of the BDZs that is easiest for patients to tolerate. There was a positive consensus on each of the options: the initial, intermediate, or final phase. Thus, the overall evaluation did not seem to discriminate between different clinical periods. Further analysis of the responses, examining the number of responses to each option, did however reveal some differences. The sums of participants choosing scores 4 and 5 (maximum agreement) for the "initial phase" and "final phase" were high, whereas most of the scores for the "intermediate phase" were 4 (n = 180) and 3 (n = 81), indicating a globally weaker consensus and showing, ultimately, stronger belief in the idea that patients tolerate the initial and final phases of BDZ withdrawal better than the intermediate one. There did not, however, seem to be clear information and/or experience about this clinical aspect among the participants of the survey. The interruption of treatment with BDZs or an abrupt reduction in dose after 4-6 weeks of continuous intake can lead to the development of both psychological and physical withdrawal symptoms in about 15-30% of patients [21]. The most common symptoms are insomnia, agitation, anxiety, altered perception, dysphoria and gastrointestinal disturbances. More rarely, severe reactions may occur, such as *petit mal* or *grand mal* seizures, coma and psychotic states. The symptoms of BDZ withdrawal can usually be avoided or controlled by gradual reduction in the dose of the drug in order to allow re-adaptation of the GABA-A receptors and to minimise the rebound effect [8 22 23]. In a broad review of the use of BDZs in clinical practice, it was reported that the early phases of treatment withdrawal are usually easier to tolerate than the subsequent or final stages, so the specialist must remain alert to the possible development of withdrawal symptoms, particularly when continuing the tapering-down process [10].

With regards to the second question about the optimal duration of the withdrawal of BDZs, the overall evaluation of the specialists interviewed, on which a consensus was reached, did not discriminate between the three different periods proposed (2-4 weeks; 4-6 weeks; 8-12 weeks). Re-analysis of the results, examining the scores for each option, did show some differences. In particular, for "2-4 weeks" and "4-6 weeks" the sum of number of scores 4 and 5 (strongest agreement) was higher (174 and 249, respectively), while for the option "8-12 weeks" essentially equal numbers of specialists disagreed (scores 1 and 2) or strongly agreed (scores 4 and 5), with most choosing score 3. Some authors have highlighted the lack of data supporting an optimal strategy for the duration of the withdrawal phase of BDZs, which still remains undetermined. It is generally recommended that the tapering down takes place over a period of 8-12 weeks and is completed within 6 months [24 25]. The importance of flexibility in the administration of BDZs during the withdrawal phase, with personalised management, should be emphasized. This is also true with regards to the duration of treatment and the possible slowing of the tapering in the case that withdrawal symptoms are too distressing [26].

Concerning identification of a psychological profile associated with excessive use of BDZs, the specialists agreed on all the items proposed. It is worth commenting on the first two points, "All patients are constantly exposed to the risk of using BDZs poorly" - "Not all patients are at risk of using BDZs poorly", since the overall evaluation on which a consensus was reached appears to be contradictory with regards to the specific content of the items themselves, which are in contrast. This seems to reflect an underlying ambivalence that the specialists have concerning treatment with BDZs, particularly with regards to the potential risk of their inappropriate use. Even a deeper analysis of the responses, considering the degree of consensus on the two options, does not help much in resolving this ambivalence. The number of participants who chose scores 4 or 5 (strongest agreement) for the item "All patients are constantly exposed to the risk of using BDZs poorly" was 251, while that for the item "Not all patients are at risk of using BDZs poorly" was 193.

The excessive use of BDZs, in terms of dose and/or duration, includes the phenomena of over-prescription and habitual self-medication under the "control" or, better still, with the complicity of the physician, in a doctor-patient relationship in which the responsibilities seem to be broadly shared [27 28]. Furthermore, a substantial proportion of BDZs are obtained without a medical prescription [29].

There are numerous reasons why overuse of BDZs has been increasing in recent years, and all are related to the positive, general characteristics of these drugs: (i) risk/benefit ratio strongly in favour of the latter; (ii) good tolerability even in the long-term; (iii) few contraindications; (iv) little toxicity even in the elderly and patients with chronic diseases; (v) easy to manage and/or can be associated with other drugs; (vi) low cost. These qualities have contributed to the large-scale use of BDZs with underestimation and poor prediction of the phenomena resulting from their overuse: misuse and abuse/dependence [27 28].

Misuse is the use of a drug that is mistaken, incorrect or inappropriate considering its indications, dose, duration or methods of treatment for the subject and/or circumstances. It is a characteristic feature of patients predisposed to abuse/dependence, who generally take doses more than four times higher than the recommended ones, are under treatment for more than 12 months and have a positive history of associated use of alcohol or other psychoactive drugs [30]. Furthermore, an increasing number of people with problems of alcohol dependency are misusing BDZs, since the association of these two substances increases the sensation of inebriation [10 31]. These literature data are in agreement with the last two items proposed, over which very high percentages of specialists participating in the survey (92% and 90%, respectively) reached a positive consensus and which concerned the excessive use of these drugs in patients dependent on alcohol and other substances and in subjects who, besides being dependent, take doses more than four times higher than recommended and who have been receiving therapy for more than 12 months. On the basis of these results it can be stated that the specialists interviewed have a good knowledge on the psychological profile of the subjects most at risk of incorrect use of BDZs. This knowledge is fundamental for correct management of the treatment, minimising the risk of both dependence and an abstinence syndrome on withdrawal of the drug.

Considering the possible clinical risks related to taking the drug during pregnancy or breastfeeding, the specialists reached a consensus on five of the six items proposed, whereas they did not reach a consensus on the statement that BDZs must not be taken during pregnancy (first item). The lack of consensus on this point deserves some comment, particularly if compared with the opinion about the prudence of not advising the use of BDZs during pregnancy, especially during the first trimester (fourth item). There was 100% agreement over this item and the sum of the respondents giving a score of 4 or 5 (strongest agreement) to this item was 291. Although the two items do not express the same concept – the former, in particular, reveals uncertainty about an "all or nothing" approach to prescribing BDZs in pregnancy, while the latter reflects an opinion on the "non-utility" of using the drugs – it does appear that there is some ambivalence underlying the two responses.

With regards to the problem of the teratogenic potential of BDZs, the specialists' opinions are more or less in agreement with the data in the literature. In fact, some authors have found significant associations between the use of BDZs in the first trimester of pregnancy and the development of specific (cleft lip and palate) or major (pulmonary, cardiac, renal and skeletal) malformations and dysmorphic phenomena (epicanthus, high-arched palate, webbed neck, wide-spaced nipples), whereas these findings were not confirmed by subsequent studies, thus preventing a definitive conclusion on the teratogenic risk of this class of psychoactive drugs [32 35]. Two meta-analyses [36 37] evaluated the relationship between the assumption of BDZs in the first trimester and the development of congenital anomalies. Despite the evident methodological problems of the various studies considered (heterogeneity and size of the groups studied, type of BDZs used, method of classifying the malformations, exposure to other potentially teratogenic drugs, bias in collection of information related to recall), both meta-analyses showed significant increases in specific malformations such as cleft lip and cleft palate in case-control studies. These increases were not, however, significant when only the cohort studies were analysed [37]. Enato et al. recently updated the meta-analysis by Dolovich et al. [37] including another three cohort studies: they did not find any association between the use of BDZs in pregnancy and the risk

of teratogenesis [38]. Another study compared the use of different BDZs during pregnancy, demonstrating that diazepam and chlordiazepoxide have a good safety profile, unlike clonazepam, alprazolam and lorazepam, which were associated with a high risk of teratogenesis when used in pregnancy [39]. These results suggest that the safety profile of each BDZ is important when choosing a drug to prescribe in the early stages of pregnancy [40]. The administration of BDZs during labour and particularly during the last stage of gestation is associated with symptoms of overdose in the neonate, such as sedation, flaccidity, difficulty in sucking, cyanosis, periods of apnoea and defects in thermoregulation. Furthermore, neonates of mothers who were taking BDZs on a chronic basis were found to develop symptoms resembling those occurring in abstinence, such as tremors, hypertonia, hyperreflexia, diarrhoea, vomiting and tachypnoea [41]. Only a few studies have tried to evaluate the long-term consequences of BDZs use. With the exception of the study by Viggedal et al. [42] which showed a delay in mental development up to 18 months of age in babies exposed in utero to BDZs, neurobehavioural abnormalities or impaired intelligence have not been reported [41 43].

The evaluation of the risk of exposure to BDZs during breastfeeding is based exclusively on the analysis of some case-reports. The available studies have shown that BDZs are excreted in breast milk, but at fairly low concentrations. The possibility of toxic effects would, therefore, be higher in premature babies or neonates exposed to higher concentrations during pregnancy or at the time of delivery [44]. The most thoroughly studied BDZs are clonazepam, diazepam and temazepam. Regarding clonazepam, there is a report of some episodes of apnoea, which resolved completely 10 months after birth (neurological development normal after 5 months) in a baby exposed both during pregnancy and while being breastfed [45]. These symptoms were not subsequently found in a second case of a baby whose mother was receiving treatment with clonazepam and phenytoin during both pregnancy and lactation [46]. Contrasting data have also been reported on the toxic effects (cyanosis, apnoea, hypotonia and jaundice) in neonates being breastfed by mothers treated with diazepam [47-49].

In conclusion, treating pregnant women with psychoactive drugs is a complex therapeutic problem [50]. On the one hand it is essential to consider the possible risks to the foetus due to exposure to the drugs, on the other the potential consequences of not treating a serious mental disorder that develops or worsens during pregnancy must be taken into account [50]. The choice of treating a mother affected by mental disorders with psychoactive drugs during puerperium is fairly similar and must, therefore, be based on an evaluation of the individual risk-benefit ratio that breastfeeding involves [50]. Collaboration between the doctor (whether psychiatrist, paediatrician or gynaecologist) and the patient is essential, in that the former is responsible for choosing the most appropriate treatment, and the latter for promptly recognizing the appearance of any adverse effects in the baby [50].

Discussion about the risk-benefit ratio of using BDZs in the elderly is very relevant both because of the progressive ageing of the population and because the elderly tend to have a low level of education and concomitant physical disorders, constitute the subpopulation in which the consumption of these drugs is highest, together with women [51]. The pharmacokinetic characteristics of BDZs of primary importance in the treatment of the elderly are plasma half-life ($T_{½}$) and type of metabolism, and in particular the presence of metabolic pathways involving or not hydroxylation and any formation of active metabolites [52]. Concerning the volume of distribution, for BDZs, as for other lipid-soluble drugs, an increase in the ratio between body mass and muscle tissue, together with a reduction in body mass and total body water, causes an increase in the volume of distribution and, therefore, a decrease in the elimination rate. Furthermore, if the plasma concentration decreases because of dilution in peripheral tissues, a smaller proportion of the drug reaches the central nervous system and the pharmacological effects may be attenuated. Ageing is accompanied by a reduction in plasma albumin, which can lead to an increase in the unbound fraction of drugs and, therefore, an increase in their pharmacological effects. In elderly subjects there is also a significant reduction in the metabolic capacity of the hepatic oxidative system, through which many psychoactive drugs are metabolised, whereas the glucuronic conjugation pathways do not show obvious age-related differences. Finally, the elimination of drugs can be affected in the elderly as a result of possible reductions in renal blood flow, glomerular filtration and tubule function. Alterations in metabolic processes in the liver and kidney can contribute to a significant increase in the plasma steady-state level and prolong the elimination half-life of the various compounds [52].

Considering the ideal pharmacokinetic profile of a BDZ for elderly subjects, most of the specialists interviewed considered that the BDZs should have a short half-life, either without active metabolites or with one or more active metabolites, or an intermediate half-life and no active metabolites. This opinion seems to be essentially correct, considering that ageing is characterized by the above-described pharmacokinetic alterations, which increase the bioavailability of BDZs. One exception is alprazolam, since the volume of distribution of this drug, for reasons that have not been clarified, decreases slightly in elderly males and remains unchanged in elderly females, with the advantage that the duration of effect of this drug is closer to that in young adults [53]. Furthermore, the pharmacokinetic parameters of various compounds can be altered by the presence of somatic disorders and/or by interaction with other drugs, which it is nowadays highly likely that an elderly person will be taking [54]. A short/intermediate half-life and as simple a metabolism as possible are, therefore, desirable pharmacological characteristics for BDZs being used in a geriatric setting, and the specialists essentially reached a positive consensus on these concepts. It should be noted that the specialists strongly disagreed that BDZs with a long half-life are suitable for use in the elderly. This opinion is clearly supported by the literature, which shows a higher probability of drug accumulation in the elderly and, therefore, of side effects, especially psychomotor and cognitive, independently of the doses used. In BDZs with a short half-life, such effects are only evident when high doses are used [55 56]. Finally, Hemmelgarn et al. reported a significant increase in road traffic accidents in the elderly in association with the use of BDZs with a long half-life, but not in those with a short half-life [57].

Short-term use of intramuscular BDZs is indicated in the pharmacological management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) in cases of severe, acute agitation [58]. With regards to the question on which BDZs has the highest risk/benefit ratio when given intramuscularly for “acute” use in psychomotor agitation of dementia, the specialists reached consensus on indicating lorazepam. This opinion is supported by pharmacological and clinical data in the literature as well as by the main guidelines, which propose lorazepam as a drug of first choice in the treatment of anxiety since it is the only BZD with constant, complete and fast absorption by an intramuscular route, unlike compounds such as diazepam and chlordiazepoxide, which are less water soluble [59-61]. Furthermore, as already shown, lorazepam has a particularly favourable pharmacokinetic profile even in frail elderly subjects because it has a single metabolic step, glucuronidation, which does not give rise to active metabolites, and it does not tend to accumulate in the body.

Finally, the specialists who participated in the survey were asked to give their opinion on the main principles to consider when deciding the duration of treatment with BDZs. Most of specialists believed that, since anxiety is transient state, when the symptoms disappear it is wise to interrupt treatment gradually, with the knowledge that it can be re-introduced if it is needed again and that sometimes it can be useful to explain to the patient that dependence (mainly psychological) can develop in the case of prolonged use of these drugs.

On this subject, according to the latest guidelines from the National Institute of Clinical Excellence (NICE) on the treatment of anxiety (including panic attacks, with or with agoraphobia, and generalised anxiety disorder), in the setting of general medicine, BDZs should be used in adults for only brief periods, and no longer than 2-4 weeks. The long-term interventions supported by clinical evidence include cognitive-behavioural psychotherapy, treatment with antidepressants, or self-help therapy [62]. However, given the broad margin of therapeutic safety, the limited occurrence of serious adverse events and the low probability of creating physical dependence [63], long-term treatment with BDZs can be observed [64], and has been reported to be more common in women and in subjects concomitantly using other psychotropic drugs [65].

NICE recommends that treatment with combinations of drugs should only be prescribed by doctors with experience in the psychological and pharmacological treatment of anxiety disorders, and who should discuss the possible advantages and disadvantages of the treatments proposed with the patient [62].

Given their characteristics, BDZs are predominantly symptomatic drugs, acting on the effects and not the causes of the anxiety. This concept, which must be explained carefully and thoroughly when prescribing a BDZ, is essential in order to determine the risk-benefit ratio for treatment of any form of anxiety. In fact, the need for pharmacological treatment can only be evaluated and discussed with the patient in this context.

Despite the evidence of good clinical effects [66-68], the opinion that BDZs were among the safest drugs in the pharmacopeia began to weaken in the 1970s with the first descriptions of cases of abuse and dependence, although these reports, ever more frequent and well documented, failed to limit the prescription and widespread use of these drugs [29].

Concerning the problem of dependence, a first distinction should be made between patients who need chronic treatment with anxiolytics (patients with disabling chronic anxiety, possibly concomitant with organic or psychiatric pathologies) and patients who, on the other hand, although having suffered in the past from manifestations of anxiety or insomnia, have continued to take the BDZs repeatedly. In the former group of patients, consideration can be given to replacing BDZs with other drugs with an anxiolytic effect or directing the patient towards non-pharmacological treatment, while the aim in the latter group must be withdrawal of the treatment. Appreciating that treatment with BDZs, even following chronic usage, can be stopped is a key point in the correct management of the problem by both the physician (e.g. when discussing the reason for continued treatment with a patient on the occasion of a request for a repeat prescription) and the patient (who must be informed of this possibility). It can be sufficient to send a letter advising progressive reduction of BDZs to patients who are found to be chronic users to obtain substantial results [69 70]. Indeed, since various strategies have equal efficacy, simply tackling the problem in some way decreases the prescription rate [71].

In any case, the patient should be encouraged to report any need to increase the dose to maintain the same clinical effects and, also during consultations for other reasons, a search should be made for signs and symptoms suggestive of a dependence syndrome.

The opinions of the specialists interviewed were mainly in agreement with published data regarding the patients' involvement in some aspects of pharmacological treatment with BDZs. However, it is important to point out that a consensus was not reached on whether patients should be informed at the start of treatment that this cannot be continued in the long-term and that precise rules must be followed, suggesting that the specialists lacked clear information and/or experience on this clinical aspect.

The specialists who participated in the survey correctly considered that personalised and extremely flexible dosing must be used when establishing treatment, and that it must be ensured that the patient does not increase the dose on his or her own initiative. The specialists also agreed that the duration of treatment with BDZs must take into account clinical response, severity of the anxiety state, continued presence of triggering factors, patient's personality, psychotropic drug history, and patient preferences.

In this regard, given the variety of compounds within the pharmacological class of BDZs, the specific treatment can be tailored to meet the needs of an individual patient [10]. The evidence that has accumulated in the first 50 years of the clinical use of these drugs enables reasonably precise indications on the appropriate use of BDZs, optimising the ratio between efficacy and tolerability [10]. In fact, respecting some general principles, such as using the minimum effective dose, personalising the treatment in relation to the particular features of the underlying psychopathological picture (e.g., an intermittent treatment in forms of resistant insomnia and anxiety) and the pharmacological properties of the compound taken, as well as gradual withdrawal of the treatment [64], undoubtedly facilitate the use of this class of drugs in the treatment of anxiety disorders [8].

With regards to the question of duration of treatment reported in the BDZs data sheets, the overall evaluation of the responses to the four items on which a consensus was reached did not seem to make a net distinction between the presented options, which are based on regulatory factors. However, a closer analysis of the responses, considering the degree of agreement on each of the proposed options, did reveal some qualitative differences: for the option "2 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders", 242 participants selected a score of 4 or 5 (strongest agreement); for the option "4 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders" the sum of the participants choosing score 3 or 4 (not maximum agreement) was 251; and for the option "4 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders" 252 people chose score 3 or 4 (not maximum agreement). Thus, there was stronger agreement on the fact that the treatment durations indicated in the BDZs data sheets are 2 weeks for insomnia and 4-6 weeks for anxiety disorders. In fact, the data sheets for BDZs on the Italian market report "normal" treatment durations as 4 weeks for insomnia and 8-12 weeks for anxiety disorders, including the period of gradual withdrawal. On the other hand, it is common belief that BDZs are normally used for longer periods than indicated in the respective data-sheets. It can be hypothesised that those interviewed, aware of not prescribing these drugs in perfect adherence with their indications, paradoxically indicated an even shorter time than the real one.

In conclusion, from an analysis of the data it can be stated that although not all specialists were fully aware of the pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of the BDZs, those interviewed did know the fundamental safety features of these drugs, perhaps due to their experience in clinical practice. As far as the clinical use of BDZs is concerned, specialists showed limited information and/or experience regarding some aspects of dependence on BDZs and on withdrawing treatment. For the remaining clinical aspects, overall, the participants showed a certain competence, in this case, too, probably derived from their clinical experience.

Conflict of Interest

Claudio Vampini has received grant/research and/or has collaborated as consultant and/or speaker in symposia for Angelini, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Lilly, Lundbeck, Pfizer, Otsuka, Sanofi, Servier.

Luca Gallelli has received research grants from Abbott and Pfizer.

References

1 Papoutsis II, Athanaselis SA, Nikolaou PD, et al. *Development and validation of an EI-GC-MS method for the determination of benzodiazepine drugs and their metabolites in blood: applications in clinical and forensic toxicology*. J Pharm Biomed Anal 2010;52:609-14.

2 Vrzal R, Kubesova K, Pavek P, et al. *Benzodiazepines medazepam and midazolam are activators of regnane X receptor and weak inducers of CYP3A4: investigation in primary cultures of human hepatocytes and hepatocarcinoma cell lines*. Toxicol Lett 2010;193:183-8.

3 Mehta AK, Ticku MK. *An update on GABA receptors A*. Brain Res Brain Res Rev 1999;29:196-217.

4 Reynolds DS. *The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABAA receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines*. Pharmacol Biochem Behav 2008;90:37-42.

5 Carter CR, Kozuska JL, Dunn SM. *Insights into the structure and pharmacology of GABA(A) receptors*. Future Med Chem 2010;2:859-75.

6 Curry SH, Whelpton R. *Pharmacokinetics of closely related benzodiazepines*. Br J Clin Pharmacol 1979;8:15-21.

7 Lader M. *Clinical pharmacology of benzodiazepines*. Annu Rev Med 1987;38:19-28.

8 Aguglia E, Minutolo G, Cannavò D. *Current clinical drug on benzodiazepine*. J Psychopathol 2012;18;177-82.

9 Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, et al. *Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management*. J Res Med Sci 2013;18:600-9.

10 Lader M. *Benzodiazepines revisited-will we ever learn?* Addiction 2011;106:2086-109.

11 López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. J Anxiety Disord 2011;25:554-62.

12 Nelson J, Chouinard G. *Main clinical action of benzodiazepines*. Can J Clin Pharmacol 1999;6:69-83.

13 Scicchitano F, Giofrè C, Palleria C, et al. *Pharmacovigilance and drug safety 2011 in Calabria (Italy): adverse events analysis*. J Res Med Sci 2012;17:872-5.

14 Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, et al. *Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation*. Ann Pharmacother 2008;42:434-8.

15 Giofrè C, Scicchitano F, Palleria C, et al. *Pharmacovigilance and drug safety in Calabria (Italy): 2012 adverse events analysis*. J Pharmacol Pharmacother 2013;4(Suppl. 1):S55-60.

16 Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. *Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects*. Ochsner J 2013;13:214-23.

17 Tzanetos DB, Fahrenholz JM, Scott T, et al. *Comparison of the sedating effects of levocetirizine and cetirizine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:517-22.

18 American Psychiatric Association DSM-IV. *Manuale diagnostico and statistico dei disturbi mentali*. Milano: Masson 1995.

19 Laux G, Puryear DA. *Benzodiazepines-misuse, abuse and dependency*. Am Fam Physicians 1984;30:139-47.

20 Konopka A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, et al. *Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;40:229-35.

21 Lader M. *Withdrawal reactions after stopping hypnotics in patients with insomnia*. CNS Drugs 1998;10:425-40.

22 O'Brien CP. *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*. J Clin Psychiatry 2005;66 (Suppl. 2):28-33.

23 Vkander B, Koechling UM, Borg S, et al. *Benzodiazepine tapering: a prospective study*. Nord J Psychiatry 2010;64:273-82.

24 Lader M, Tylee A, Donoghue J. *Withdrawing benzodiazepines in primary care*. CNS Drugs 2009;23:19-34

25 Susman J, Klee B. *The role of high-potency benzodiazepines in the treatment of panic disorder*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005;7:5-11.

26 Voshaar RC, Couvee JE, van Balkom AJ, et al. *Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis*. Br J Psychiatry 2006;189:213-20.

27 Volterra V, Ruggeri M. *La dipendenza da benzodiazepine. Un allarmismo eccessivo per un problema mal affrontato*. In: Vella G, Siracusano A, eds. *Volti dell'ansia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1990, pp. 103-12.

28 Conte M. *Psicofarmaci. Usi e abusi, verità e falsi miti, caratteristiche ed effetti collaterali*. Firenze: Eclipsi 2008.

29 Lugoboni F, Quaglio G. *Exploring the dark side of the moon: the treatment of benzodiazepine tolerance*. Br J Clin Pharmacol 2014;77:239-41.

30 Singh AN. *A clinical picture of benzodiazepine dependence and guidelines for reducing dependence*. In: *Current observations on benzodiazepine therapy*. Amsterdam: Excerpta Medica 1983, pp. 14-8.

31 Bond AJ, Silveira JC, Lader MH. *Effects of single doses of alprazolam alone and alcohol alone and in combination on psychological performance*. Hum Psychopharmacol 1991;6:219-28.

32 Patel DA, Patel AR. *Clorazepate and congenital malformations*. JAMA 1980;244:135-6.

33 Shiono PH, Mills JL. *Oral cleft and diazepam use during pregnancy*. N Engl J Med 1984;311:919-20.

34 Laegreid L, Olegard R, Conradi N, et al. *Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study*. Dev Med Child Neurol 1990;32:432-41.

35 Pastuszack A, Milich V, Chan S, et al. *Prospective assesment of pregnancy outcome following first trimester exposure to benzodiazepines*. Can J Clin Pharmacol 1996;3:171-6.

36 Altshuler L, Cohen L, Szuba LP, et al. *Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy; dilemmas and guidelines*. Am J Psychiatry 1996;153:492-606.

37 Dolovich L, Addis A, Vaillancourt JMR, et al. *Benzodiazepine use in pregnancy and malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies*. BMJ 1998;317:839-43.

38 Enato E, Moretti M, Koren G. *The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis*. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:46-8.

39 Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. *Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant*. Psychiatr Serv 2002;53:39-49.

40 Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, et al. *Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical review*. Gen Hosp Psychiatry 2013;35:3-8.

41 McElhatton PR. *The effect of benzodiazepine use during pregnancy and lactation*. Reprod Toxicol 1994;8:461-75.

42 Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, et al. *Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines-a prospective study*. J Child Psychol Psychiatry 1993;34:295-305.

43 Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, et al. *Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality*. N Engl J Med 1975;292:726-8.

44 Llewellyn A, Stowe N. *Psychotropic medication and lactation*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl. 2):41-52.

45 Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, et al. *Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report*. Obstet Gynecol 1985;66:34S-5S.

46 Soderman P, Matheson I. *Clonazepam in breast milk*. J Pediatr 1987;147:212-3.

47 Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. *Diazepam and breastfeeding*. Lancet 1972;1:542-3.

48 Cole AP, Haley DM. *Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate*. Arch Dis Child 1975;50:741-2.

49 Dusci LJ, Good SM, Hall RW, et al. *Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam*. Br J Clin Pharmacol 1990;33:204-6.

50 Imperadore G, Goss C, *Bellantuono C. L'uso degli psicofarmaci in gravidanza e nel puerperio*. Nooς 2002;1:109-31.

51 Veronese A, Garatti M, Cipriani A, et al. *Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation*. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:867-73.

52 Brunton L, Parker K, Blumenthal D, et al. *Goodman & Gilman: le basi farmacologiche della terapia - il manuale*. Milano: Mcgraw Hill 2008.

53 Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, et al. *Alprazolam kinetics in the elderly*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:287-90.

54 Vampini C, Bellantuono C. *L'ansia negli anziani. Aspetti clinici e farmacoterapici*. Ital J Psychopathol 2000;6:1-13.

55 Foy A, O' Connel D, Henry D, et al. *Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 995;50A:M99-106.

56 Rummans TA, Davis LJ, Morese RM, et al. *Learning and memory impairment in older, detoxified, benzodiazepine-dependent patients*. Mayo Clin Proc 1993;68:731-7.

57 Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. *Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly*. JAMA 1997;278:27-31.

58 Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, et al. *Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms*. Ageing Res Rev 2012;11:78-86.

59 Shorr RI, Robin DW. *Rational use of benzodiazepines in the elderly*. Drugs Aging 1994;4:9-20.

60 Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. *Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam*. J Pharm Sci 1982;71:248-52.

61 Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. *Benzodiazepines in epilepsy; pharmacology and pharmacokinetics*. Acta Neurol Scand 2008;118:69-86.

62 NICE. *Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. Management in primary, secondary and community care*. January 2011.

63 Pirnay S, Ricordel I, Libong D, et al. *Sensitive method for the detection of 22 benzodiazepines by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry*. J Chromatogr A 2002;954:235-45.

64 Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. *Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis*. Addiction 2008;104:13-24

65 Bell JS, Lavikainen P, Korhonen M, et al. *Benzodiazepine discontinuation among community-dwelling older people: a population-based cohort study*. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:105-6.

66 Biggio G. *Le benzodiazepine nel nuovo millennio: un contributo per una più razionale terapia a breve e a lungo termine dei disturbi d'ansia*. Medicina Psicosomatica 2004;49:1-8.

67 Shader RI, Greenblatt DJ. *Use of benzodiazepines in anxiety disorder*. N Engl J Med 1993;328:1398-405.

68 Berney P, Halperin D, Tango R, et al. *A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders*. Psychopharmacol Bull 2008;41:39-47.

69 Cormack MA, Owens RG, Dewey ME. *The effect of minimal interventions by general practitioners on long term benzodiazepine use*. J R Coll Gen Pract 1989;39:408-11.

70 Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, et al. *Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice*. Br J Gen Pract 1994;44:5-8.

71 Holm M. *Intervention against long-term use of hypnotics/sedatives in general practice*. Scand J Prim Health Care 1990;8:113-7.

18° Congresso della Società Italiana di Psicopatologia

Torino 12-15 febbraio 2014

Poster vincitori - 13 febbraio 2014

Impatto della durata di malattia non trattata (DUI) sulla risposta ai trattamenti nel disturbo ossessivo-compulsivo (DOC): studio osservazionale su 210 pazienti

F. Barbaro, A. Aguglia, D. De Cori, G. Maina, U. Albert
Servizio per i disturbi depressivi e d'ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione: L'intervallo temporale tra l'esordio di un disturbo psichiatrico e la somministrazione del primo trattamento adeguato (durata di malattia non trattata - DUI), è un predittore di non risposta ai farmaci nei pazienti affetti da shizofrenia [1] e depressione maggiore [2]. Nel DOC, la DUI è mediamente lunga (circa 8 anni) [3 4], ma esiste un solo studio che ha analizzato il suo impatto sulla risposta ai trattamenti. In questo lavoro la relazione tra DUI e risposta è risultata significativa solo dividendo il campione (66 pazienti) in due gruppi a seconda della lunghezza della DUI: la DUI breve (DUI ≤ 24 mesi) è risultata predittiva della risposta (OR = 0,27, p = ,03) (4). Il nostro studio, si propone di: a) stimare l'entità della DUI in un ampio campione di pazienti affetti da DOC; b) valutare l'impatto della DUI sulla risposta al trattamento attuale; c) valutare l'impatto della DUI sulla risposta al primo trattamento adeguato lifetime.
Metodologia: Sono stati inclusi 210 pazienti con diagnosi di DOC (SCID-I, DSM-IV-TR). Di questi, 200 sono stati trattati con un farmaco antiossessivo, adeguato (per almeno 12 settimane). Per le caratteristiche socio-demografiche è stata somministrata un'intervista semi-strutturata. La risposta è stata definita come riduzione di almeno il 25% del punteggio Y-BOCS dopo 12 settimane di trattamento, ed è stata valutata prospetticamente rispetto al trattamento attuale, retrospettivamente per alcuni pazienti per il primo trattamento adeguato lifetime.
Risultati: Nel campione totale, il valore medio di DUI era pari a 107.04 mesi (±119,81). Il valore medio dell'intervallo tra l'esordio e il primo contatto medico era 87.71 mesi (±117,75), quello tra il primo contatto e il primo trattamento adeguato era 19.34 mesi (±46,81). Nei 200 pazienti che hanno assunto il trattamento impostato da noi per almeno 12 settimane, il valore medio di DUI era più breve nei responder rispetto ai non responder, ma la differenza non era statisticamente significativa (p = 0,410). Invece, nei 203 pazienti in cui è stata valutata la risposta al primo trattamento adeguato lifetime, la differenza dei valori medi di DUI tra responder e non responder è risultata statisticamente significativa. Considerando, la DUI come variabile categoriale (DUI ≤ 24 mesi *vs*. DUI > 24 mesi), è risultata una differenza statisticamente significativa tra responder e non responder sia al trattamento attuale sia al primo trattamento lifetime.
Conclusioni: I risultati confermano quelli degli studi esistenti (3,4): la DUI è risultata pari a circa 9 anni. Questa lunga durata sembra dovuta alla difficoltà dei pazienti ad accedere alle cure mediche (7 anni tra l'esordio del disturbo e il primo contatto medico dovuto ai sintomi o-c), e all'attesa di circa un anno e mezzo tra il primo contatto medico e il primo trattamento adeguato. Per quanto riguarda l'influenza della DUI sulla risposta ai trattamenti farmacologici, anche i nostri risultati riportano come una DUI lunga sia predittiva di una scarsa risposta e tale relazione è ancor più evidente per il primo trattamento adeguanto lifetime assunto dai pazienti.

Bibliografia

1 Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. *Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis*. Am J Psychiatry 2005;162:1785-804.

2 de Diego-Adeliño J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. *A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episode*. J Affect Disord 2010;120:221-5.

3 Dell'Osso B, Camuri G, Benatti B, et al. *Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder*. Early Interv Psychiatry. 2013 In press

4 Dell'Osso B, Buoli M, Hollander E, et al. *Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder*. World J Biol Psychiatry 2010;11:59-65.

Caratteristiche di personalità e stili difensivi in pazienti obesi con o senza *Binge Eating Disorder*: differenze e potenziali implicazioni terapeutiche

L. Orsolini, S. Giacomoni[1], M.G.Oriani[2], M.P. Rapagnani[1], C. Bellantuono[1]
[1] Clinica Psichiatrica, Az. Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona; [2] Dipartimento Salute Mentale, ASUR Marche

Scopo dello studio è investigare gli stili difensivi (SD) e le caratteristiche di personalità in soggetti con BMI>25 comparando il sottogruppo con *binge eating disorder* (BED) e senza BED (s-BED). Abbiamo arruolato 33 pazienti dell'ambulatorio per i disturbi del comportamento alimentare (DCA) – Clinica Psichiatrica di Ancona: 19 s-BED e 14 BED a cui abbiamo somministrato DMI (*Defense Mechanism Inventory*), EDI-2 (*Eating Disorder Inventory-2*) e SCID-II (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II*). I risultati ottenuti, analizzati statisticamente mediante T-test e test di correlazione di Pearson, evidenziano: nel BED elevazioni significative alla scala TAS (p < ,001), 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-punititivo (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.

Autismo ad alto funzionamento e sindrome di Asperger nell'adulto: una questione ancora aperta nel DSM-5

F. Magnano San Lio, B. Petrosino, E. Battaglia, R. Benanti, E. Aguglia

A.O.U. Policlinico 'G. Rodolico', Vittorio Emanuele II, Catania; U.O.P.I. di Psichiatria

Introduzione: La sindrome di Asperger (SA) è un disturbo neuro-evolutivo definito da deficit sociali e interessi ristretti analoghi a quelli dell'autismo con relativa preservazione delle competenze cognitive e del linguaggio. Il DSM-5 ha eliminato la SA inserendola nel DSA (Disturbo dello Spettro Autistico). Obiettivo dello studio è la rivalutazione della diagnosi secondo i criteri del DSM-5, in un campione di soggetti con DSA-Sindrome di Asperger e la valutazione delle loro capacità adattive per stimare la possibilità di autonomia individuale.
Materiali e metodi: Lo studio di tipo osservazionale è composto da un campione di 12 soggetti con diagnosi di DSA-SA e QI≥75. Sono somministrate un'intervista semistrutturata per la valutazione della presenza di DSA, secondo i criteri del DSM-5 e le scale *Vineland adaptive behavior scales* (VABS) per la valutazione delle capacità adattive.
Risultati: La diagnosi di DSA secondo il DSM-5 è confermata solo nel 16,6% dei soggetti inclusi, l'83,4% è stato escluso perché non soddisfacente il criterio della comunicazione sociale e l'età richiesta per l'insorgenza della sintomatologia specifica; deficitarie su tutto il campione le sottoscale VABS delle abilità quotidiane e della socializzazione.
Conclusioni: La nostra ricerca mostrerebbe come i criteri del DSM-5, sebbene più specifici, potrebbero escludere i soggetti affetti da SA dallo spettro autistico, comportando la perdita di accesso a interventi specialistici.

Poster vincitori - 14 febbraio 2014

Efficacia a lungo termine della stimolazione del nervo vago nella depressione maggiore resistente

A. Aguglia[1], F. Barbaro[1], D. De Cori[1], G. Maina[2], A. Vitalucci[1], C. Fronda[3], A. Ducati[3], M. Lanotte[3], U. Albert[1]

[1] Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino; [2] SCDU Psichiatria, AO San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); [3] Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione: Secondo le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la depressione maggiore diventerà nel 2020 la seconda causa di morbilità nel mondo, pertanto costituisce un problema di salute pubblica di primaria importanza. Questa condizione clinica non è da sottovalutare per molteplici motivi: prevalenza e differenze di genere, aumentati tassi di mortalità rispetto la popolazione generale, costi sia diretti che indiretti. In aggiunta, il trattamento della depressione maggiore rimane ancora una problematica di difficile risoluzione: solo il 50-60% risponde in maniera ottimale alla convenzionale terapia farmacologica con antidepressivi. La stimolazione del nervo vago (*Vagus Nerve Stimulation*, VNS) rappresenta una tecnica di potenziamento efficace nei casi di Depressione Maggiore resistente [1]. Gli studi clinici hanno dato risultati incoraggianti con tassi di risposta fino al 57% nel lungo termine, non in acuto: i dati non eccedono i due anni di osservazione clinica [2 3]. Lo scopo del presente studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità della VNS in una casistica di pazienti selezionati con un follow-up a 5 anni.
Metodi: Abbiamo reclutato individui con diagnosi principale di DDM o DB che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: a) attuale EDM cronico (durata > a due anni) o ricorrente (almeno 4 pregressi EDM in anamnesi); b) età compresa tra i 18 e i 75 anni; c) per l'EDM in corso, fallimento di almeno due trials con antidepressivi; d) HDRS ≥ 20 al baseline; e) terapia farmacologica stabile da almeno 4 settimane. I pazienti venivano sottoposti ad uno screening medico e psichiatrico prima dell'impianto; successivamente erano sottoposti alla procedura chirurgica di impianto del pacemaker sul nervo vago di sinistra con attivazione iniziale a 0,25 mA. La valutazione testistica comprendeva la somministrazione delle seguenti scale: HAM-D, MADRS, YMRS e CGI-I, ogni 15 giorni nella fase acuta (primi 3 mesi) sino al raggiungimento di almeno 1 mA, nel follow-up ogni tre mesi per i primi due anni, poi annualmente per i restanti tre anni.
Risultati: Sono stati inclusi nello studio 5 pazienti, di cui 2 affetti da disturbo bipolare. L'età media dei pazienti era 56,6 ± 7,3 anni. Dei 5 pazienti inclusi, 4 sono stati valutati a 24 mesi e 3 hanno terminato la valutazione a 5 anni. Ad un anno dall'impianto i tassi di risposta e di remissione erano rispettivamente del 40%; a due anni, tre pazienti presentavano una remissione sintomatologica. Infine dei tre pazienti che hanno completato lo studio naturalistico, due hanno avuto una ricaduta depressiva dopo 48 mesi mentre il terzo non ha avuto alcuna ricorrenza per tutto il periodo di follow-up.
Conclusioni: Sebbene si tratti di risultati preliminari, i dati ottenuti sono sovrapponibili a quelli presenti in letteratura; il profilo di tollerabilità di tale metodica invasiva è stato nel complesso accettabile. Inoltre, in accordo con i dati di letteratura, non è stata notata una correlazione tra risposta clinica e valori crescenti di intensità di corrente impostata. Studi clinici osservazionali con casistica più ampia e follow-up più lunghi nel tempo sono auspicabili al fine di sostenere la validità della VNS come strategia di potenziamento nei pazienti con EDM dimostratisi resistenti sia diversi antidepressivi che a validi approcci psicoterapeutici.

Bibliografia

1 Rush AJ, Siefert SE. *Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression*. Exp Neurol 2009;219:36-43.

2 Conway CR, et al. *Pretreatment cerebral metabolic activity correlates with antidepressant efficacy of vagus nerve stimulation in treatment resistant major depression: a potential marker for response?* J Affect Disord 2012;139:283-90.

3 Dell'Osso B, et al. *Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression Acute and Follow-Up Results of an Italian Case Series*. J ECT 2013;29:41-4.

Uso attuale e/o life-time di cannabis come fattore di vulnerabilità ai disturbi psicotici

C. La Cascia[1,2], F. Seminerio[1], C. Sartorio[1], A. Mulè[2], A. Marinaro[1], D. La Barbera[1,2]

[1] Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Sez. di Psichiatria, Università di Palermo; [2] U.O. Psichiatria, A.O.U.P. Paolo Giaccone, Palermo

Introduzione: Un'associazione significativa tra l'uso di cannabis e l'insorgenza di disturbi psicotici è emersa nella letteratura più recente (Di Forti, 2009). Nello studio caso-controllo EUGEI è stata valutata l'influenza dell'uso di cannabis attuale e/o life-time nella vulnerabilità all'esordio di un disturbo psicotico.
Metodi: Il campione è composto da 150 pazienti tra 18 e 62 anni (M = 28,27, ds = 10,14) afferenti ai Servizi di Salute Mentale di Palermo e reclutati al primo accesso per episodio psicotico e 101 controlli tra 18 e 61 anni (M = 33,53, ds = 13) provenienti dalla stessa area geografica. Le informazioni relative all'uso di cannabis sono state raccolte con il *Cannabis Experience Questionnaire*.
Risultati: Dai risultati ottenuti, l'uso attuale di cannabis sembrerebbe associarsi ad una maggiore vulnerabilità ai disturbi dello spettro psicotico (OR = 2,11 IC 95% 1,06-4,24, p > 0,03); ulteriormente tale vulnerabilità sembra essere associata ad un uso massiccio della cannabis nell'arco di vita (oltre cinquanta volte life-time) (OR=3.19 IC 95% 1,57-6,50, p > 0,001).
Conclusioni: I nostri risultati confermano i dati delle evidenze scientifiche più recenti (Large, 2011): il consumo di cannabis, in termini di consumo attuale e frequenza di utilizzo life-time, costituisce un fattore di rischio per disturbi psicotici.

Bibliografia

Large M, Sharma S, Compton MT, et al. *Cannabis use and earlier onset of psychosis*. Archives of General Psychiatry, 2011;68:555-61.

Di Forti M, et al. *High-potency cannabis and the risk of psychosis*. Br J Psychiatry, 2009;195:488-91.

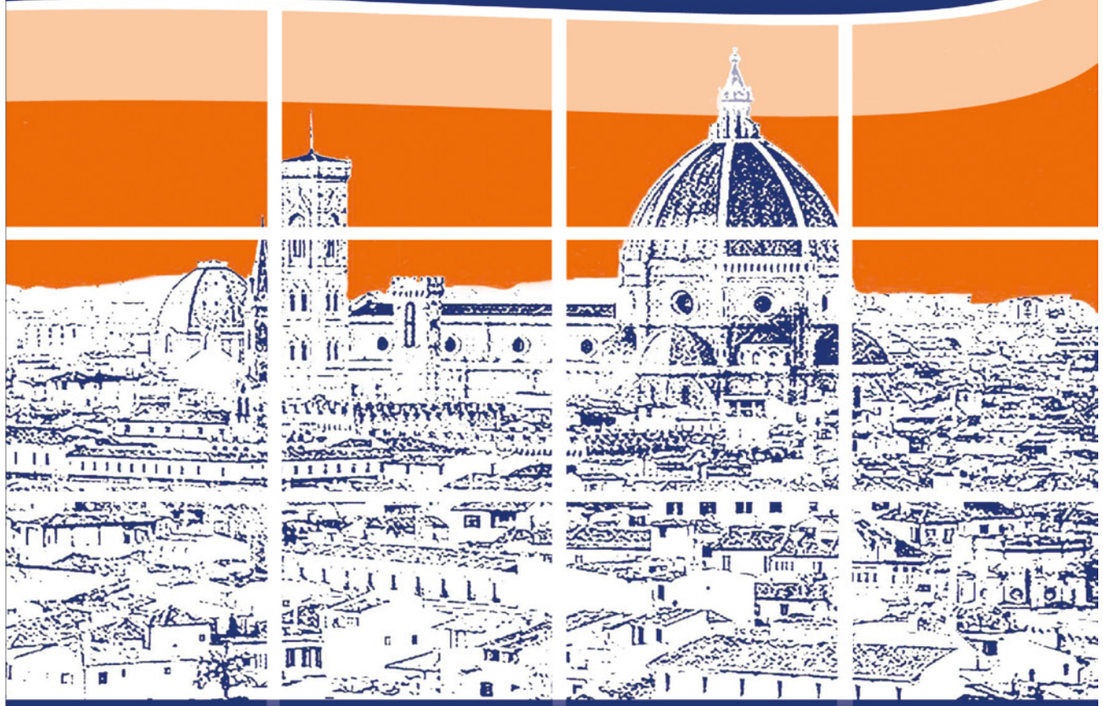
Anticipazione del piacere nella schizofrenia: uno studio di risonanza magnetica funzionale

G. M. Plescia, V. Montefusco, P. Romano, O. Gallo, A. Vignapiano, U. Volpe, E. Merlotti, A. Mucci, S. Galderisi, M. Maj

Dipartimento di Psichiatria, Seconda Università di Napoli SUN

Studi precedenti hanno dimostrato che i soggetti con schizofrenia presentano una preservata capacità edonica ma hanno una ridotta capacità di anticipare la gratificazione (anedonia anticipatoria) che, secondo alcuni, potrebbe essere alla base di altri aspetti della sintomatologia, quali la ridotta motivazione e la mancanza d'iniziativa. Scopo del nostro studio è di verificare la presenza di anomalie dell'anticipazione della gratificazione in pazienti con schizofrenia deficitaria (SD) rispetto a quelli con schizofrenia non deficitaria (SND) e a controlli sani (CS), mediante l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI) acquisita durante l'esecuzione del "Monetary Incentive Delay task". La risposta dello striato ventrale all'anticipazione di una vincita è risultata preservata nei soggetti con schizofrenia. Solo nei soggetti con SD, rispetto ai soggetti di controllo, è stata riscontrata una significativa riduzione dell'attività del caudato di sinistra durante l'anticipazione della gratificazione. La riduzione dell'attività del caudato correlava con i punteggi per l'apatia ma non per l'anedonia.
I nostri dati preliminari suggeriscono un coinvolgimento del nucleo caudato nelle anomalie dell'elaborazione della gratificazione nei soggetti con SD e dimostrano che l'apatia è in relazione con meccanismi patogenetici diversi rispetto all'anedonia.

Psychopathology and clinical practice: a course for early career psychiatrists



Florence (Italy) September 24-25-26, 2015

Under the aegis of Scuola di Psicoterapia e Fenomenologia Clinica - Firenze

FACULTY

Director of the Course
GIOVANNI STANGHELLINI
(Chieti)

Teacher
JOSEPH PARNAS
(Copenaghen)

Teacher
ANDREA RABALLO
(Reggio Emilia)

TOPICS

The main topics of the Course will be:

- What is Psychopathology?
- Psychopathology and Assessment in Clinical and Research Settings
- How to write a Clinical File?
- Psychopathology and Diagnosis
- Psychopathology and Drug Prescription
- Psychopathology, Understanding and Medical Psychotherapy
- What are Emotions and what is their Relevance in the Assessment and the Clinics of Mood Disorders?
- Phenomenology of Depressions and Mania
- Phenomenology of Borderline Personality Disorder and Borderline Depression
- Vulnerability to Mood Disorders
- Vulnerability to Schizophrenias
- What are Self-Disorders and what is their Relevance in the Assessment and the Clinics of Schizophrenias?
- Phenomenology of Early Schizophrenia and of schizophrenic Delusions and Hallucinations

Applications should be sent no later than June 27, 2015 to info@schoolpsychopathology.eu

Organized by

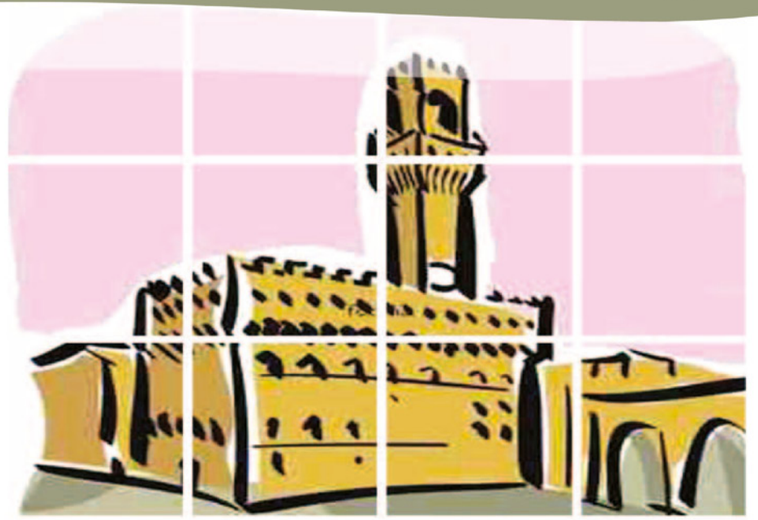
EPA Section on Philosophy and Psychiatry

Scuola di Psicoterapia e Fenomenologia Clinica

Organizing Secretariat

MORE COMUNICAZIONE EVENTI & MORE
Via Monte Zebio, 9
00195, Roma
Tel. +39 06 89011781 Fax +39 06 94443440
info@morecomunicazione.it
morecomunicazione.it

A practical course on
Phenomenological Psychotherapy



THE PSYCHOPATHOLOGICAL BASES OF THE THERAPY OF SEVERE MENTAL DISORDERS

Florence April 9-10-11, 2015

Under the aegis of Scuola di Psicoterapia e Fenomenologia Clinica - Firenze

Faculty

Director of the Course

GIOVANNI STANGHELLINI
(Chieti, IT)

Faculty Members

GIOVANNI STANGHELLINI
(Chieti, IT)

THOMAS FUCHS
(Heidelberg, D)

ANDREA RABALLO
(Reggio Emilia, IT)

BORUT SKODLAR
(Ljubljana, SLO)

Topics

Phenomenological Psychotherapy

- P.H.D. System:
  - Phenomenological unfolding (P)
  - Hermeneutic analysis (H)
  - Dynamic analysis (D)
- Levels of Phenomenological Psychotherapy:
  - Unfolding of the patient's personal style of experience and action
  - Analysis of the pathogenetic situation
  - Analysis of vulnerable structure
  - Analysis of therapeutic situation
  - Re-construction of world-project

Phenomenological Psychotherapy of the main vulnerable structures:

- Schizophrenia
- Melancholia and Mania
- Borderline personality disorder

Case studies: supervision and intervision

Organizers and audience

Organized by
EPA Section on Philosophy and Psychiatry
EPA Early Career Psychiatrists Committee

Director of the Course:
Giovanni Stanghellini

PARTICIPANTS

30 psychiatrists, psychologists or mental health professionals selected by the Faculty upon evaluation of CV and motivation letters

APPLICATION FILES SHOULD INCLUDE:

- Curriculum Vitae
- Motivation letter
- Certificate of proficiency in English language

Applications have to be sent no later than February 27, 2015 to the info@schoolpsychopathology.eu

REGISTRATION FEE: 1,000 euros including teaching materials, accommodation in a 3-star hotel and meals

Organized by

EPA Section on Philosophy and Psychiatry

Scuola di Psicoterapia e Fenomenologia Clinica

Organizing Secretariat

MORE COMUNICAZIONE EVENTI & MORE
Via Monte Zebio, 9
00195, Roma
Tel. +39 06 89011781 Fax +39 06 94443440
info@morecomunicazione.it
morecomunicazione.it

EDITORIA PER LA CLASSE MEDICA

PER L'AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

COLLANA DI PSICHIATRIA DIRETTA DAL PROF. GIRARDI

MANUALE DI PSICHIATRIA TERRITORIALE

A cura di Giuseppe Nicolò e Enrico Pompili

49-,00 euro

MANUALE DI FARMACOTERAPIA PSICHIATRICA

A cura di Roberto Brugnoli e Paolo Girardi

24,00 euro

LA FOLLIA MANIACO-DEPRESSIVA

Emil Kraepelin

Edizione italiana curata Roberto Brugnoli, Paolo Girardi, Lorenzo Mazzarini

Traduzione di Matteo Elis Landricina

Formato pdf 8,00 euro
Print on demand 16,00 euro

ACQUISTALI SU
WWW.PACINIMEDICINA.IT

PACINI
EDITORE
MEDICINA