



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**



- 287 The concept of mixed state in bipolar disorder: from Kraepelin to DSM-5
296 Acidi grassi omega-3 associati al valproato nel trattamento del disturbo borderline di personalità: uno studio controllato
304 Internet come strumento per valutare l'opinione degli psichiatri in merito alla loro attività di consulenza in Pronto Soccorso: un'indagine quali-quantitativa
310 Il disturbo paranoide di personalità: nuove linee di ricerca nella diagnosi e per l'impostazione dei trattamenti
320 Social connectedness as resource of resilience: Italian validation of the Social Connectedness Scale - Revised
327 Augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression: a focus on dopamine agonists and stimulants
341 "Borderlines": verso una tipizzazione clinica e psicopatologica. Alcune idee dall'esperienza nei servizi psichiatrici pubblici
351 Semeiotica e diagnosi psico(pato)logica

CASE REPORTS



- 359 Compulsive behaviour in a patient with Aicardi syndrome. Agenesis of the corpus callosum
363 Irreversible priapism during treatment with olanzapine and topiramate

**CLINICAL PSYCHO-
PHARMACOTHERAPY**



- 365 Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina
375 Genere e disturbi del sonno. Studio multicentrico e ricerca qualitativa nella popolazione italiana

WWW.GIPSIOPATOL.IT

Volume 19 • December 2013 • Number 4

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
F. Bogetto

Vice-President
A.C. Altamura

Secretary
A. Rossi

Treasurer
A. Siracusano

Councillors

E. Aguglia
M. Biondi
M. Casacchia
B. Carpiniello
M. di Giannantonio
S. Galderisi
C. Maggini
G. Muscettola
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
info@pacinieditore.it
www.pacinimedica.it

WWW.GIPSICOPATOL.IT

Volume 19 • December 2013 • Number 4

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.jpspathol.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, Bloomington 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 - December 2013

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 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 comunemente 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, Bloomington 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.pacinimedica.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore SpA, Pisa - Dicembre 2013
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

The concept of mixed state in bipolar disorder: from Kraepelin to DSM-5
Il concetto di stato misto nel disturbo bipolare: da Kraepelin al DSM-5
 G. Maina, N. Bertetto, F. Domene Boccolini, G. Di Salvo, G. Rosso, F. Bogetto287

Acidi grassi omega-3 associati al valproato nel trattamento del disturbo borderline di personalità: uno studio controllato
Omega-3 fatty acids associated with valproate in the treatment of borderline personality disorder: a controlled study
 S. Bellino, P. Bozzatello, C. Brunetti, E. De Grandi, F. Bogetto296

Internet come strumento per valutare l'opinione degli psichiatri in merito alla loro attività di consulenza
 in Pronto Soccorso: un'indagine quali-quantitativa
Internet as a tool to estimate psychiatrists' opinions on consultation activity in the Emergency Room: a mix-method survey
 G. Mattei, E. Tedeschini, L. Pingani, M. Rigatelli, S. Ferrari304

Il disturbo paranoide di personalità: nuove linee di ricerca nella diagnosi e per l'impostazione dei trattamenti
Paranoid personality disorder: new areas of research in diagnosis and treatment
 T. Agnello, C. Fante, C. Pruneti.....310

Social connectedness as resource of resilience: Italian validation of the Social Connectedness Scale - Revised
Social connectedness come risorsa di resilienza: validazione italiana della Social Connectedness Scale - Revised
 C. Capanna, P. Stratta, A. Collazzoni, V. D'Ubaldo, R. Pacifico, G. Di Emidio, M. Ragusa, A. Rossi320

Augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression:
 a focus on dopamine agonists and stimulants
*Interventi farmacologici dopaminergici in associazione per il trattamento della depressione
 bipolare farmaco-resistente: focus su dopamino-agonisti e stimolanti*
 B. Dell'Osso, L. Cremaschi, G. Spagnolin, T.A. Ketter, A.C. Altamura.....327

"Borderlines": verso una tipizzazione clinica e psicopatologica. Alcune idee dall'esperienza nei servizi psichiatrici pubblici
"Borderline patients": towards typification. Some suggestions from a public psychiatric services perspective
 R.P. Dalle Luche341

Semeiotica e diagnosi psico(pato)logica
Psycho(patho)logical semeiotics and diagnosis
 A. Stefana, A. Gamba351

Case reports

Compulsive behaviour in a patient with Aicardi syndrome. Agenesis of the corpus callosum
Condotte compulsive in paziente con sindrome di Aicardi. Agenesia del corpo calloso
 E. Prinzivalli, A. Quartini, A. Anastasia, F.S. Bersani, C. Colletti, G. Valeriani, G. Bersani359

Irreversible priapism during treatment with olanzapine and topiramate
Priapismo irreversibile durante terapia con olanzapina e topiramato
 C. Schiraldi, O. Todarello363

Clinical psychopharmacotherapy

Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina
Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics: focus on asenapine
 U. Albert, E. Spina.....365

Genere e disturbi del sonno. Studio multicentrico e ricerca qualitativa nella popolazione italiana
Gender and sleep disorders. Italian multicentric study and qualitative research
 C. Mencacci, A. Ullo, R. Larcán, N. Orthmann, F. Merzagora, E. Aguglia375

Indice titoli, vol. 19, 2013383

Indice autori, vol. 19, 2013.....386

Indice argomenti, vol. 19, 2013388

The concept of mixed state in bipolar disorder: from Kraepelin to DSM-5

Il concetto di stato misto nel disturbo bipolare: da Kraepelin al DSM-5

G. Maina, N. Bertetto, F. Domene Boccolini, G. Di Salvo, G. Rosso, F. Bogetto

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

Summary

Objectives

Herein the authors review the most important studies on the conceptualization and diagnosis of bipolar mixed states.

Methods

A search in MEDLINE and PUBMED was performed using the following keywords: "bipolar disorder, mixed state/s, mixed episode/s, criteria, validation, mixed mania, dysphoric mania, mixed depression, agitated depression". Studies on mixed states were reviewed and selected emphasizing historical development, conceptualizations, proposed diagnostic criteria and their validation.

Results

The origin of the concept of affective mixed state can be identified in ancient times. However, the development and systematization of mixed states occurred with the work of Emil Kraepelin

and Wilhem Weygandt. After the Kraepelinian era, for several decades mixed states were largely neglected in both research and clinical practice. Even the restrictive criteria of DSM-IV-TR and ICD-10 do not fully account for the variable presentations of bipolar mixed states. Nevertheless, during the last 20 years, many studies have been published on this topic and several authors have proposed and validated less restrictive diagnostic criteria for mixed states.

Conclusions

There is general consensus among clinicians and researchers that DSM-IV-TR and ICD-10 criteria do not capture the complexity of bipolar mixed states. Nevertheless, the debate on the boundaries of mixed states remains open.

Keywords

Mixed State • Bipolar Disorder • Diagnosis • Mixed Mania • Mixed Depression

Introduction

In bipolar disorder, mixed states are essentially considered the co-presence of symptoms of opposite polarity. This apparently simple concept, however, in reality poses several problems in terms of psychopathology and diagnostic categorization, especially considering the high grades of polymorphism of clinical entities referred to as mixed states. Mixed states are therefore one of the most controversial areas of psychiatry to which a great deal of attention has been given. A renewed interest in mixed states, which historically has undergone periods of greater and lesser intensity, is motivated in large part by the inadequacy of current diagnostic definitions, and is concentrated on formulating alternative diagnostic models that more accurately reflect the clinical reality.

As for any other psychiatric diagnosis, correct identification of mixed states has important clinical relevance for both timely diagnosis and planning adequate treatment. In contrast, the inability to recognize this clinical entity

(still frequent in psychiatry) exposes the patient to significant risks, and especially for the possible worsening of symptoms due to iatrogenic damage as a consequence of inappropriate therapy. In the present review, the authors will focus on diagnosis of mixed states starting from the work of Emil Kraepelin, who first conceived this diagnostic entity in a structured manner. Following this, the diagnostic evolution of mixed states will be discussed beginning with the most widely used classification systems [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR) ¹ and the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) ²] and problems encountered, before considering alternative diagnostic proposals and the new criteria in the DSM-5 and ICD-11.

"Pre-Kraepelinian" authors

Even if traces of what is considered to be a "mixed state" are present in antique medical textbooks (especially Are-

Correspondence

Giuseppe Maina, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy • Tel. +39 011 6335425 • Fax: +39 011 673473 • E-mail: giuseppe.maina@unito.it

taeus of Cappadocia) and in some treatises on psychopathology in the 1700s (Lorry, 1765)³, the first descriptions that are close to current terminologies and concepts are those dating to the nineteenth century. One of the first psychiatrists to explore mixed states in detail was Heinrich, and in his treatise entitled “Disturbances of Mental Life or Mental Disturbances”⁴ he used a German term translatable as “mix or mixture” to define difficult to define psychopathological conditions in which discordant elements coexisted. Another German psychiatrist, Griesinger, in his treatises^{5,6}, described states of mental alteration in which melancholic and maniac elements coexisted as well as forms that would be currently defined as rapidly cycling affective disorders. Griesinger defined such psychopathological conditions as “mid-forms”, such as “melancholia with destructive impulses” and “melancholia with long-lasting exaltations of volition”.

In addition to the above authors, several European psychiatrists before Kraepelin described symptoms that had characteristics similar to a mixed state, as summarized by Karl Kahlbaum⁷. These authors, however, did not provide a precise categorization of psychopathological conditions in the manic-depressive area, which first appeared with the work of Emil Kraepelin.

Kraepelin and the later periods

Considering the origin of the concept of mixed states, a prominent place belongs to the German psychiatrist Emil Kraepelin who, starting from the 5th edition of his Textbook of Psychiatry⁸, first used the term “mixed states” (*Mischzustände*). In successive editions^{9,10}, together with the significant contribution of his apprentice Wilhelm Weygandt, author of a pioneering monograph on the subject¹¹, Kraepelin categorized and conferred nosographic autonomy to mixed states in the context of manic-depressive disorder. Kraepelin viewed mixed states as a ‘third polarity’ of manic-depressive disorder, and used this idea to consolidate his unified vision of this disorder. The possible co-presence of symptoms in the manic

and depressive phases, seemingly antithetical, in his view confirmed the common association of two polarities of the same underlying disease, supporting a hypothesis that had been around since ancient times.

Kraepelin identified a total of six different basic types of mixed states, depending on the combination of alterations in the three different psychic domains that, in his opinion, were involved in manic-depressive illness. The three domains consisted of mood, course of thought and psychomotor changes. Thus, there were the emerging concepts (Table I) of “manic depression or anxiety” (depressed mood, flight of ideas and hyperactivity), “excited depression” (depressed mood, inhibition of thought and hyperactivity), “unproductive mania” (euphoria, inhibition of thought and hyperactivity), “manic stupor” (euphoria, inhibition of thought and apathy), “depression with flight of ideas” (depressed mood, flight of ideas and apathy) and “inhibited mania” (euphoria, flight of ideas and apathy).

Later, Kraepelin and Weygandt partially overcame this tripartite model of the psyche, and favoured a dimensional approach, which involved a broadening of the concept of mixed states to the infinite possibilities that a mixture of manic and depressive elements could manifest in the same patient. In their opinion, apart from multiform phenomenal appearances, the essential point for diagnosis of a mixed state was the co-presence of manic and depressive elements in a patient with clinical features that reflected manic-depressive disorder, and in particular a previous history of manic and depressive episodes. A second concept in Kraepelin’s theory was the distinction between two basic types of mixed states: “transitional” forms, i.e. clinical pictures that frequently arise in the transition from mania to depression and vice versa, and “autonomous” forms, i.e. those that appear and manifest as such. According to Kraepelin, the latter form constituted that of a mixed state, and was characterized by the most unfavourable form of manic-depressive disorder, presenting with a lengthy course and the tendency to become chronic. The concept of mixed Kraepelin states

TABLE I.

Kraepelin criteria for mixed states. *Schema riassuntivo degli stati misti descritti da Kraepelin.*

	Mood	Motor activity	Ideation
1. Depressive mania	-	+	+
2. Excited depression	-	+	-
3. Unproductive mania	+	+	-
4. Manic stupor	+	-	-
5. Depression with flight of ideas	-	-	+
6. Inhibited mania	+	-	+

was the object of harsh criticism by other prominent figures in European psychiatry. Among these critics are Karl Jaspers¹², who refused the concept of a mixed state from a methodological standpoint, and Kurt Schneider¹³, who negated the existence of this diagnostic category, viewing it as a simple transitional phase (from mania to depression and vice versa) in manic-depressive disorder. Other authors, such as Eugen Bleuler, provided their own description of mixed states and did not pursue their research in this area in any detail.

Starting from the 1920s there was a relative lack of interest in mixed states, defined by Marneros¹⁴ as a “period of ignorance”, during which the number of publications on the subject was drastically reduced. One of the few exceptions was a monograph by the German psychiatrist Mentzos¹⁵, who utilized some concepts from Weygandt and proposed a new classification of mixed states. Building upon the static conception and clinical descriptions of Kraepelin and Weygandt, Mentzos added a dynamic view. In fact, the classification of Mentzos referred to a psychopathological model that he developed which was not based on the description of a clinical picture as a group of different symptoms; indeed, the mixed state was interpreted using the so-called ‘mood boost’ system. According to this point of view, mood alterations in bipolar disorder could be seen as pathological variations of the ‘boost’, or as the underlying force behind psychic processes, and ‘mood’ as the prevalent affective tone that affects thoughts of consciousness. In this light, mania and

depression were seen as concordant alterations of boost and mood (increased energy and euphoric mood vs. decreased energy and deflected mood), while mixed states were viewed as discordant alterations (e.g. increased energy and deflected mood). Moreover, Mentzos used a bipartition between ‘mixed states’ where the deviations in boost and mood were discordant but stable, and “mixed pictures”, where they were discordant and, importantly, variable over time. Unfortunately, due to the complexity of this psychopathologic model, clear criteria for the identification of mixed states were not proposed, and the terminology adopted was difficult to translate with the nomenclature used on an international level¹⁴.

The studies of Mentzos were also worthwhile, starting from the beginning of the 1980s, in promoting a renewed interest in research on diagnosis of mixed states, the initial stages of which can be seen in the “Vienna Criteria”¹⁶, named after the city from which the authors originated. The Vienna School, in the wake of Mentzos, divided mixed states into two subtypes, stable and instable, and proposed precise diagnostic criteria for the identification of both (Table II). These criteria were based on a well-defined psychopathological model known as Janzarik’s concept of structural-dynamic coherence¹⁷. According to this model, similar to the idea of Mentzos, mixed states were perceived as the product of instable alteration of the ‘dynamic’. The term dynamic referred to the mixture of two components that normally form the individual’s personality: one that forms the functional substrate of the

TABLE II.

Vienna School criteria for stable and unstable mixed states (from Berner et al. 1983, mod.)¹⁶. *Criteria della Scuola di Vienna per gli stati misti instabili e stabili (da Berner et al., 1983, mod.)*¹⁶.

Unstable mixed states

A.	Appearance of at least one of the following rapidly cycling changes following a period of normal functioning: 1. Mood changes rapidly cycling between depression and/or anxiety, euphoric/expansive hostile mood 2. Rapid cycling and exaggerated emotional resonance in various affective states (depressive, anxiety, manic and hostile) 3. Rapid cycling between inhibition, agitation, increase in drive and occasional aggressiveness
B.	Biorhythmic disturbances* 1. Diurnal variations of affectivity, emotional resonance, or drive 2. Sleep disturbances (interrupted, prolonged, or shortened sleep or early awakening)

Stable mixed states

A.	Appearance of persistent variations in affectivity, emotional resonance or drive after a period of normal functioning Requires symptoms 1 and/or 2 and 3: 1. Depressed, anxious, euphoric/expansive or hostile mood 2. Lack of emotional resonance or limited to depressive, manic, hostile or anxious response 3. Persistent presence of drive in contrast with the affective status and/or emotional resonance
B.	Appearance of biorhythmic disturbances* 1. Daily changes in affectivity, emotional resonance or drive 2. Sleep disturbance (interrupted, prolonged, or shortened sleep or early awakening)

* Symptoms 1 and 2 are required.

temperament and a “structural” form that encodes both innate and acquired behavioural patterns. Strict adherence to this model, even if highly thought-provoking, limited the use of the Vienna Criteria to research purposes on an international level. Nonetheless, the Vienna Criteria represented a turning point that influenced and stimulated research in the forthcoming years, giving rise to a large number of publications especially by authors from the US.

Current classification systems

The most widely-used classification systems for psychiatric pathologies in clinical practice and research are the DSM-IV-TR¹ and ICD-10², and both provide a definition of the mixed state. The vision of plurality of mixed states is not used in either system, and depending on the combination of manic and depressive symptoms, a mixed episode is seen with a unitary vision. Thus, the presence of third polarity in bipolar mood disorders is anticipated. According to DSM-IV-TR criteria, it is possible to diagnose a mixed episode in the co-presence of criteria to diagnose either a manic or major depressive episode (except for the time criterion) for at least one week. In the ICD-10, however, the term “mixed episode” indicates the co-presence or rapid cycling of prominent depressive and manic or hypomanic symptoms for at least 2 weeks. If on one hand these classification systems simplify the concept of “mixed states” and groups them in a single diagnostic category, on the other they bring about a series of problems, especially in terms of sensitivity in revealing psychopathologic symptoms that the majority of clinicians would judge as belonging to that category, but which do not reach sufficient threshold criteria to make a diagnosis.

Considering the DSM-IV-TR, the possibility that mixed states can coexist in the context of type II bipolar disorder is excluded, except when commonly encountered in clinical practice^{18,19}. Moreover, this means that the presence of symptoms with opposite polarity in the context of a manic or depressive episode is not considered, unless the diagnostic threshold for a mixed episode is reached. Lastly, diagnosis of a mixed episode correlated with the use of mood-altering substances, pharmacological therapies or general medical conditions is not allowed, which are all rather common²⁰. The major limitations in ICD-10 criteria concern the low precision and reliability of the diagnostic definition itself, since the number of symptoms needed for diagnosis is not specified. Moreover, the poor sensitivity relative to temporal criteria requires a duration of two weeks, which many consider to be excessive^{20,21}. Due to the above-mentioned limitations, at present, the majority of experts consider both DSM-IV-TR and ICD-10 criteria for ‘mixed episodes’ to be inadequate^{14,19-23}.

Alternative diagnostic proposals

To compensate for the shortcomings of current classification systems, there are several recent publications in which the authors propose alternative models for the identification of mixed states. Generally, in these reports, the rigid categorical approach of the DSM-IV-TR is not used, but rather a categorical-dimensional mixed system is adopted that is closer to that the original system proposed by Kraepelin. Thus, the concept of mixed state as a rigid diagnostic entity is replaced by a more variable condition in which, in the context of an affective episode, symptoms of opposite polarity are present, often to a lesser extent but which are not negligible for diagnostic purposes. In this way, the concepts of mixed manic state or mixed manic and mixed depressive state or mixed depression are outlined. From a more practical aspect, mixed manic and depressive states are described separately in the following paragraphs. A model centred around the role of affective temperament as a causal factor for mixed states, in part theorized by Kraepelin and further developed by Hagop Akiskal and other authors, will also be considered.

Mixed manic states

Over the last 20 years, the low sensitivity of DSM-IV-TR criteria in the identification of the possible relevance of the presence of depressive symptoms in the context of a manic or hypomanic episode prompted many authors to propose more adequate diagnostic criteria. At present, in the absence of widely-accepted opinion, the literature is filled with a variety of terms that are often interchangeable and used inappropriately to indicate similar concepts: these include *mixed state*, *mixed mania*, *dysphoric mania* and *mania with depressive symptoms*.

For greater clarity, herein the term mixed mania will be used, although this was not always the term used in the original publication. McElroy et al.²⁴ were among the first authors to propose a differentiation between ‘pure’ and ‘mixed’ mania (defined in that study as *dysphoric mania*), which greatly influenced later clinical studies. These authors carried out a revision of previous studies and concluded that mixed mania was a clinical entity which is separate from pure mania, and with distinguishing features that include different clinical characteristics such as prevalence and poorer prognosis. Considering this, they proposed working criteria for the identification of mixed mania, which were also valid for hypomania, known as the Cincinnati criteria, that required the simultaneous presence of rapid cycling (within several minutes) of a variable number of depressive symptoms in the context of a (hypo)manic episode diagnosed according to DSM-III-R criteria²⁵. The presence of symptoms for at least 24 hours is also required to diagnose mixed mania,

and the criteria also dictate, depending on the number of depressive symptoms present, different diagnostic thresholds: certain diagnosis of *dysphoric mania* or *hypomania* (presence of 3 or more depressive symptoms), probable diagnosis (presence of two symptoms) and possible diagnosis (one symptom present). The list of possible depressive symptoms includes those for diagnosis of a major depressive episode according to the DSM-III-R except for psychomotor agitation, insomnia and loss of appetite/weight loss. In a later revision of mixed mania, McElroy et al.²⁶ stabilized that the diagnostic threshold consists in the presence of at least any three depressive symptoms, or only two symptoms comprising at least one of the following: depression, anhedonia, guilt, loss of hope or recurring ideation of death or suicide.

Another classification system proposed, which in many aspects is similar to that of McElroy et al., is that of Cassidy et al.²⁷ which distinguishes mixed mania from pure mania according to the presence of at least two of six depressive symptoms (depressed mood, anhedonia, anxiety, guilt, suicidal ideation and asthenia). This classification is obtained using data from a study on 247 patients with a diagnosis of mania according to DSM-III-R criteria. The optimal cut-off of at least two symptoms was obtained by statistical analysis using a ROC (receiving operating characteristic) curve, and was validated with criteria for a mixed episode according to DSM-III-R criteria.

An analogous definition was used in the epidemiological multicentre investigation published by Akiskal et al.²⁸ known as EPIMAN. This study compared the prevalence of mixed states in patients recruited according to DSM-IV-TR criteria for mixed episodes to that observed using less restrictive criteria (manic episode + at least two depressive symptoms). The authors noted a substantial difference between the two definitions, in that the prevalence was 6.7% in the former and 37.5% in the latter. The study also reported a higher prevalence of depressive temperamental forms in patients with a mixed state compared to those with pure mania. It was concluded that the mixed state can be defined using three different approaches: from a categorical point of view through identification of at least two depressive symptoms, from a psychometric standpoint with a score >10 on the Hamilton Depression Rating Scale and from a dimensional viewpoint through identification of a dominant depressive temperament.

Another important study led to the definition of the "Pisa-San Diego criteria"²⁹, which differ from the previous ones by proposing a more dimensional approach. In this diagnostic algorithm, mixed states are defined as the simultaneous presence of manic and depressive symptoms, for at least 2 weeks, in at least two psychic areas comprising mood, train of thought, content of thought, misperceptions and psychomotor behaviour. In addition, the presence of two additional symptoms among the fol-

lowing is required: emotional lability, lowered threshold for anger/hostility, abrupt changes in the libidinal drive, marked disturbances of the sleep-wake cycle and circadian fluctuations of symptoms referable to the above-mentioned areas. Lastly, as exclusion criteria, adequate interpersonal and affective responses adequate during symptom-free periods are needed. Such criteria allow for diagnosis of a broad spectrum of mixed states, including manic and depressive, which is more in line with the concepts of Kraepelin (e.g. unproductive mania, inhibited mania, etc.). Thus, these diagnostic criteria for mixed mania are less restrictive than those in the DSM-IV-TR, and allow a greater degree of differentiation with greater sensitivity of pure states and mixed states.

Mixed depressive states

Over the last 20 years there has been a renewed interest in mixed depression due to the important diagnostic and therapeutic implications. Several authors with long-standing experience in bipolar disorders concur that mixed depression should be differentiated from 'pure' depression²⁹⁻³⁴. In 2005, Koukopoulos et al.³⁴ published an in-depth revision that highlighted the inadequacy of diagnostic criteria for identification of mixed depression (defined as *agitated depression*), and reiterated the urgency of defining new, broadly-accepted criteria. Several years earlier, the same author³³ had proposed diagnostic criteria for identification of mixed depression, which required the presence of a major depressive episode (according to DSM-III-R criteria) with agitation and at least three of the following symptoms: racing thoughts, irritability or sentiments of unmotivated anger, absence of signs of slowing down, talkativeness, dramatized description of suffering and frequent crying spells, emotional lability and marked emotional reactivity, and initial insomnia. According to the author, the presence of these symptoms indicates an excitatory disequilibrium in mood, non-depressive, which in the context of a major depressive episode would manifest as a mixed state.

The nosographic autonomy of mixed depression is also supported by several lines of evidence, as highlighted in a recent review³². From the available information, mixed depression (defined as the co-presence of at least 2-3 manic or hypomanic symptoms) is differentiated from pure depression on the basis of its particular characteristics, which in some ways are very similar to bipolar disorder. Firstly, mixed depression appears more frequently in bipolar disorder than in major depression. In particular, mixed depression is a condition that is especially frequent in type II bipolar disorder, and as reported in large cohorts of patients, almost one-half (48.7%) of patients with episodes of major depression also have at least three hypomanic symptoms³⁵. Secondly, mixed depression generally pre-

sents at an earlier age than pure depression, and is more frequent in individuals who present with a family history for mood disturbances and in those who present with non-mixed depression (see above). This latter aspect, at present, is the strongest evidence to sustain that mixed depression is an independent nosographic entity.

A later study¹⁹, carried out on 320 patients with bipolar II disorder and an on-going episode of major depression, confirmed the high prevalence of mixed depression in the disorder. In fact, the results showed that 62.5% patients presented with mixed depression or with a major depressive episode with the co-presence of at least three hypomanic symptoms for at least two days. Compared to patients with non-mixed episodes, patients presented with a significantly lower age of onset of the disorder, and there was a higher proportion of women, more frequent episodes with atypical symptoms and a higher rate of positive family history for bipolar disorder. Through multivariate logistic regression analysis of hypomanic, intra-episode signs and symptoms, there was evidence that the two subtypes of mixed depression can be differentiated, which is in agreement with the concepts outlined by Kraepelin over a century ago. The first subtype is defined as 'excited depression' (the core symptomatology of which is psychomotor agitation, whose accessory symptoms are logorrhoea, irritability and easy distractibility), while the second type is referred to as 'depression with flight of ideas' (with a core symptomatology consisting in flight of ideas, associated with lack of impulse control, including sexual control due to increased libido).

Another difference that seems to distinguish mixed depression from pure depression is the poorer response to antidepressant pharmacotherapy, which may even contribute to worsening of symptoms in some cases with a mixed state (see above). Koukopoulos et al.³⁶, in a cohort of 212 patients who presented with agitated depression, in accordance with the above-mentioned criteria proposed by the same authors, reported that in over one-half (53%) of cases the episode did not manifest as such, but rather developed from pure depression. Among these, the vast majority were in treatment with antidepressants, which was associated with worsening of clinical conditions, with overlapping symptoms of opposite polarity. It should be noted that the percentage of cases of mixed depression 'induced' by therapy was particularly high for those affected by bipolar II disorder; in 71% of cases the episode appeared after treatment with an antidepressant or other stimulants, compared to 48% of bipolar I cases and 50% of patients with unipolar depression. The latter aspect is clinically relevant, especially considering the fact that DSM-IV-TR criteria do not allow for identification of mixed depression, equating it to pure major depression with consequences for treatment that have given rise to doubts among clinicians and researchers.

Lastly, the fact that, at least in theory, mixed depression can be diagnosed as unipolar major depressive disorder leads to the concept that it might act as a 'bridge' between unipolar and bipolar disorders; furthermore, this is in agreement with the hypothesis of a 'spectrum' of bipolar disorders proposed by Akiskal³⁷⁻³⁹. According to this idea, among mood disorders there is a continuum in which the clinical states of pure depression and pure (hypo)mania are at the extremes; correlated disorders are then located along the continuum as follows: major depressive disorder, agitated depression, depression with flight of ideas, bipolar II disorder, bipolar I disorder^{19,40}.

The role of temperament

The most important studies on the role of temperament in bipolar disorder carried out during the last three decades revolve around Hagop Akiskal. Considering mixed states, this author built upon the concept already postulated by Kraepelin and developed an innovative classification system. According to this system, mixed states are not a mere overlap of depressive and manic elements, but rather the combination of an episode of affective alteration with a dominant temperament of opposing polarity. Akiskal proposed³¹ three types of mixed states depending on the type of interaction of temperament/affective interaction:

- Type B-I: depressive temperament + psychotic mania;
- Type B-II: cyclothymic temperament + major depression;
- Type B-III: hyperthymic temperament + major depression.

The presence of a dominant temperament is identified by the administration of specific psychometric scales.

According to this opinion, therefore, the presence of hyperthymic temperament would render manic episodes 'pure', while the manifestation of some aspects of such a temperament in the case of a major depressive episode would 'contaminate' it with mixed elements. A cyclothymic temperament is considered by the author to be a specific predictor of bipolarity in major depression, conferring mixed, strongly instable characteristics to the episode. The role of temperament has been documented in several studies in which Akiskal also benefited from Italian colleagues at the Pisa and French schools^{28,30,39,41-43}.

From a symptomatological/phenomenological point of view, type I mixed states I (type B-I) comprise psychotic episodes that are similar to the concept defined by the French school as "*bouffées délirantes*". These are characterized by productive, solid psychotic symptoms, and strong emotional perplexity with sudden mood swings that are almost indistinguishable from the acute phases of schizophrenia spectrum disorders.

Type II mixed states are generally non-psychotic and classically require the manifestation of a cyclothymic temperament in the context of inhibited depression. Thus, together with mood deflection, hyperphagia, hypersomnia and asthenia, other symptoms appear intermittently such as racing thoughts, excessive joking, fits of rage, emotional tension, restlessness, impulsivity, disinhibition and dramatic suicide attempts. The abuse of stimulants and sedatives is also particularly frequent^{39,43}.

The third type of mixed states manifests as major depressive episodes in the context of stabile hyperthymic temperament: according to the author³⁷, this type of mixed state is characterized by persistent dysphoria together with irritability, agitation, asthenia and marked racing of thoughts, panic attacks and insomnia, obsessive ideas of suicide associated with suicidal impulses and discomforting sexual hyperarousal. Substance abuse with alcohol or drugs is frequent. In the author's opinion, such a clinical picture is typically seen in hyperthymic patients who have suffered multiple major depressive episodes over a lifetime and undergone numerous antidepressant therapies. While such a condition may have been considered as 'unipolar', it should actually be considered as part of bipolar II disorder³⁹. Therefore, in this type of classification, while the first type of mixed state is similar to the idea of 'mixed episode' in the DSM-IV-TR, the other two types are identified as mixed states in the context of type II bipolar disorder or in 'pseudounipolar' patients, and in categorical terms comparable to the definition of mixed depression as described above.

Future considerations: DSM-5 and ICD-11

The inadequacy of the DSM-IV-TR and ICD-10 in identifying mixed states together with the results from recent studies has prompted investigators to re-evaluate criteria for mixed episodes, also considering the newly released and forthcoming additions. The DSM-5 was released during the APA's 2013 Annual Meeting in May 2013⁴⁴.

In the DSM-5, the new criteria have eliminated the category "*mixed episode*" and replaced it with the specification "*with mixed features*", which should be applied to individual episodes of major depression, either hypomanic or manic, together with or in close juxtaposition with at least three symptoms with opposite polarity among those listed. Whenever a patient presents with symptoms that satisfy criteria for both mania and depression (which according to the DSM-IV-TR is defined as a mixed episode), this is now considered "*mania with mixed features*", thus favouring the greatest functional compromise and clinical severity of mania over depression. For diagnosis of major depressive episodes with mixed aspects, this is possible in the context of bipolar disorders (I, II and NOS) and in unipolar major depressive disorder. It is evident that

these new criteria have introduced considerable changes to the diagnosis of mixed states, which are in agreement with many of the aforementioned studies.

The ICD-11⁴⁵ criteria are substantially similar to those in the DSM-5, with the difference that the term "*mixed episode*" is maintained, which is further divided into six subtypes depending on the current predominant episode and presence of psychotic symptoms. For example, the possible diagnoses are "actual mixed episode, current mania with depressive symptoms, psychotic (or non-psychotic)"; a similar scheme is used for hypomanic and depressive episodes. In our opinion, it would also be useful to maintain the nosographic category for mixed episodes: firstly to allow greater diagnostic sensitivity and favour research on mixed states, and secondly since a distinct diagnosis would facilitate specific treatment decisions for mixed states, which would otherwise be influenced by the "dominant" episode.

Conclusions

In the present review, the complex problem of diagnosis of mixed states was examined in detail. Beyond psychopathological considerations, which in itself represent an interesting stimulus for further research in this area, identification of reliable and valid criteria for diagnosis of mixed states would have important clinical implications, in terms of both prognosis and therapy. Consider the classic example of mixed depression, which cannot be diagnosed with the DSM-IV-TR: in this case, what difference would correct identification make for the overall psychopathological picture? If one thinks about the fact that several lines of evidence indicate that, in similar cases, antidepressant therapy is likely to be without any clinical benefit or even dangerous due to the increased risk of suicide⁴⁶, the advantage is enormous. In the case of mixed mania, the possible consequences of diagnosis are perhaps less evident, but nonetheless important from a clinical standpoint. For example, it has been reported that the presence of depressive symptoms during the course of mania (which would be the definition of mixed mania) is a negative predictor for response to lithium, which in these cases is inferior to valproate, and thus would be considered as first-line treatment⁴⁷.

What appears obvious is that, following a historical phase in which clinicians and researchers progressively lost interest in the concept of a mixed state, over the last three decades this tendency has been reversed, with a recovery of classic ideas (and especially those of Kraepelin) to extend knowledge on the subject with the goal of improving diagnostic sensitivity and specificity. Mixed states have now gained increased attention, and it should be kept in mind that they are relevant for the clinical practice of every psychiatrist.

Following the publication of the most frequently used psychiatric diagnostic manuals (DSM-IV-TR and ICD-10), it can be confirmed that, in the area of mixed states, the vast majority of criticisms were centred around the fact that that diagnostic criteria for mixed states were inadequate since they were too rigid. As a consequence, new proposals focus on more inclusive diagnostic models. In this regard, clinical studies appear to confirm the fact that compared to more traditional models the use of broader criteria is more adequate for correct identification of mixed states. Moreover, the available data support the utility of differentiating between manic mixed states and mixed depressive states, or at any rate to acknowledge the existence of a plurality of different types of mixed states instead of the single diagnostic entity in the ICD-10 and DSM-IV-TR. Nonetheless, it should be kept in mind that while such a distinction may appear useful to increase diagnostic sensitivity, there is a still large overlap between manic and depressive mixed states with regards to course of disease, prognosis and response to treatment²⁰; this would suggest that it is useful to consider mixed states as a single clinical entity, regardless of their phenomenological polymorphism.

Herein, we have focused our attention on diagnostic models in the area of mixed states that can help the clinical psychiatrist from a practical standpoint. For this reason, we have given preference to categorical diagnostic models, which are not widely adopted in clinical practice. It is obvious that this leads to some limitations, and one may have the impression that correct diagnosis depends only on an uninteresting summary of conflicting symptoms. By understanding such limits, the application of these models is fundamental to promote the use of universally accepted and clear terminology that does not refer to theoretical models, but rather provides a broad synopsis. Moreover, a categorical approach can always be integrated with a dimensional approach, which will further help the clinician in diagnosis; in this regard, it should be mentioned that there are several reports in the literature proposing dimensional models that be applied to mixed states^{22,48}. In conclusion, mixed states are now a research area of primary importance in bipolar disorder. Undoubtedly, genetic and neurophysiological studies of mixed states will be fundamental in further delineating diagnostic criteria and new therapies.

References

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR), ed. Washington, DC: APA 2000.
- 2 World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO 1992 (trad. it. Milano: Masson 1996).
- 3 Lorry AC. *De Melancholia et morbis melancholicis*. Paris: Lutetia Pariosiorum 1765.
- 4 Heinroth JCA. *Lehrbuch der Störungen des Seelebens oder der Seelenstörung und ihrer Behandlung – aus Rationaler Sicht*. Leipzig: Vogel 1818.
- 5 Griesinger W. *Die Pathologie und therapie der psychischen krankheiten*. 1nd ed. Stuttgart: Krabbe 1845.
- 6 Griesinger W. *Pathologie und therapie der psychischen krankheiten*. 2nd ed. Stuttgart: Krabbe 1861.
- 7 Kahlbaum K. *Die Gruppierung der Psychischen Krankheiten und die Eintheilung ser Seelenstörungen*. Danzig: Kafemann 1863.
- 8 Kraepelin E. *Psychiatrie, V Auflage, Ein lehrbuch fur studierende und artze*. Leipzig: Barth 1896.
- 9 Kraepelin E. *Psychiatrie, VII Auflage, Ein lehrbuch fur studierende und artze*. Leipzig: Barth 1904.
- 10 Kraepelin E. *Psychiatrie, VIII Auflage, Ein lehrbuch fur studierende und artze*. Leipzig: Barth 1913.
- 11 Weygandt W. *Über die Mischzustände des Manisch-depressiven Irreseins*. München: JF Lehmann 1899.
- 12 Jaspers K. *Allgemeine psychopathologie. VI Auglage*. Berlin: Springer 1953.
- 13 Schneider K. *Psicopatologia clinica*. Firenze: Sansoni 1967.
- 14 Marneros A. *Origin and development of concepts of bipolar mixed states*. J Affect Disord 2001;67:229-40.
- 15 Mentzos S. *Mischzustaende und mischbildhafte phasische Psychosen*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1967.
- 16 Berner P, Gabriel E, Katschnig W, et al. *Diagnostic criteria for schizophrenic and affective psychoses*. Vienna: World Psychiatric Association 1983.
- 17 Janzarik W. *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- 18 Perugi G, Micheli C, Socci C, et al. *Aspetti nosografici e diagnostici degli stati misti*. Noos 1997;3:179-88.
- 19 Akiskal HS, Benazzi F. *Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "depression with flight of ideas" and "excited depression"*. World J Biol Psychiatry 2004;5:107-13.
- 20 Cassano GB, Tundo A. *Lo spettro dell'umore. Psicopatologia e clinica*. Milan: Elsevier 2008.
- 21 Cassidy F, Yatham LN, Berk M, et al. *Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation*. Bipolar Disord 2008;10:131-43.
- 22 Henry C, M'Baïlara K, Desage A, et al. *Towards a reconceptualization of mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model*. J Affect Disord 2007;101:23-41.
- 23 Suppes T, Mintz J, McElroy SL, et al. *Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:1089-96.
- 24 McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al. *Clinical and research*

- implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
- 25 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Rev. (DSM-III-R). Washington, DC: APA 1987.
- 26 McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, et al. *Differences and similarities in mixed and pure mania*. *Compr Psychiatry* 1995;36:187-94.
- 27 Cassidy F, Ahearn E, Murry E, et al. *Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode*. *Psychol Med* 2000;30:403-11.
- 28 Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, et al. *Gender, temperament, and the clinical picture of dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN)*. *J Affect Disord* 1998;50:175-86.
- 29 Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. *Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration*. *J Affect Disord* 1997;67:105-14.
- 30 Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, et al. *The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:234-9.
- 31 Akiskal HS. *The distinctive mixed states of bipolar I, II and III*. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(Suppl 1):632-3.
- 32 Benazzi F. *Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states)*. *Eur Psychiatry* 2007;23:40-8.
- 33 Koukopoulos A, Koukopoulos A. *Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia*. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:547-64.
- 34 Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, et al. *Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues*. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:21-7.
- 35 Benazzi F, Akiskal HS. *Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes*. *J Affect Disord* 2001;67:115-22.
- 36 Koukopoulos A, Sani G, Albert MJ, et al. *Agitated depression: spontaneous and induced*. In: Goodwin FK, Marneros A, eds. *Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press 2004.
- 37 Akiskal HS, Mallya G. *Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications*. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- 38 Akiskal HS. *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV*. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:4-14.
- 39 Akiskal HS, Pinto O. *The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, IV*. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:517-34.
- 40 Sato T, Bottlender R, Schröter A et al. *Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar "depressive mixed state" as bipolar spectrum*. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:268-74.
- 41 Dell'Osso L, Akiskal HS, Freer P, et al. *Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizoaffective disorders*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:75-81.
- 42 Perugi G, Akiskal H, Micheli C, et al. *Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases*. *J Affect Disord* 1997;43:169-80.
- 43 Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. *Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
- 44 American Psychiatric Association. <http://www.dsm5.org>.
- 45 Østergaard SR, Rothschild A, Bertelsen A, et al. *Rethinking the classification of mixed affective episodes in ICD-11*. *J Affect Disord* 2012;138:170-2.
- 46 McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, et al. *Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2006;8:596-617.
- 47 Swann AC, Bowden CI, Morris D, et al. *Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex*. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
- 48 Swann AC, Steinberg JL, Lijffjt M, et al. *Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features*. *World Psychiatry* 2009;8:166-72.

Acidi grassi omega-3 associati al valproato nel trattamento del disturbo borderline di personalità: uno studio controllato

Omega-3 fatty acids associated with valproate in the treatment of borderline personality disorder: a controlled study

S. Bellino, P. Bozzatello, C. Brunetti, E. De Grandi, F. Bogetto

Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Summary

Object

Long-chain omega-3 fatty acids, because of their role of stabilization of neuronal membranes, have been used in the treatment of various psychiatric disorders, including schizophrenia and unipolar and bipolar depression. The available data suggest that clinical conditions marked by high levels of impulsivity, hostility and aggression may get some benefit from these therapeutic agents. Two recent RCTs reported the efficacy of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) versus placebo in improving the psychopathology of patients with borderline personality disorder (BPD) and self-harm conducts.

The aim of the present study is to assess the efficacy and tolerability of omega-3 fatty acids in combination with valproic acid in a group of BPD patients.

Materials and methods

We recruited 43 consecutive outpatients with a diagnosis of BPD (DSM-IV-TR). Patients with lifetime comorbidity with dementia, delirium and other cognitive disorders, schizophrenia and other psychotic disorders or bipolar disorder were excluded. Co-occurring Axis I or II disorders and recent substance abuse were also excluded. Patients were randomly assigned to one of two treatments for 12 weeks: (1) valproic acid (800-1300 mg/day) (plasma range: 50-100 µg/ml), (2) EPA (1.2 g/day) and DHA (0.6 g/day) in combination with valproic acid. Duration of study was 12 weeks. We assessed patients at baseline (T0), 4 weeks (T1) and 12 weeks (T2) with the following scales: the Clinical Global Impression Scale, Severity item (CGI-S), Hamilton Rating Scales For Depression and Anxiety (HAM-D, HAM-A); Social Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS), BPD Severity Index (BPDSI) for the severity of BPD related symptoms, Barratt Impulsiveness Scale version 11 (BIS-11); Modified Overt Aggression Scale (MOAS), and Self Harm Inventory (SHI) for self-injurious behaviours.

Adverse effects were evaluated after 4 and 12 weeks of treatment with the Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES).

Statistical analysis was performed using the univariate General Linear Model with 2 factors: duration and type of treatment.

Results

Statistical analysis was conducted on the 34 completers (M:F = 8:26, age ± DS: 25.2 ± 6.4 years). Nine drop-outs (20.9%) occurred in the first 4 weeks of therapy. Changes in the CGI-S, SOFAS, and HAM-A scores did not differ between treatments. The time factor and interaction between time and treatment factors both had a significant effect on the HAM-D score (respectively, $p = 0.0005$; $p = 0.024$) and on the item affective instability of the BPDSI ($p = 0.0005$; $p = 0.0005$). The time ($p = 0.002$) and treatment factor ($p = 0.005$) both had a significant effect on the SHI score. Significant effects on the BIS-11 score, BPDSI total score and the items 'impulsivity' and 'outbursts of anger' were found for the time factor (respectively, $p = 0.0005$; $p = 0.0005$; $p = 0.0005$; $p = 0.0005$), treatment factor (respectively, $p = 0.003$; $p = 0.023$; $p = 0.012$; $p = 0.0005$) and interaction between time and treatment factors (respectively, $p = 0.010$; $p = 0.009$; $p = 0.0005$; $p = 0.003$).

The side effects reported in two patients receiving combined therapy with fatty acids were moderate in severity (dyspepsia).

Conclusions

Valproate monotherapy and the combination of valproate and omega-3 fatty acids can both be proposed as useful therapeutic options for the treatment of BPD: they have a similar efficacy on global symptoms, anxiety and socio-relational functioning. However, combined therapy with fatty acids and valproate is more effective than valproate monotherapy in reducing the severity of several BPD symptoms, such as self-rated and clinician rated impulsivity, outbursts of anger and self-mutilating conducts. The difference between treatments on depressive symptoms and mood instability was not significant at the 12 week evaluation, but increases with continued therapy.

Key words

Omega-3 fatty acids • Valproate • Pharmacotherapy • Borderline personality disorder • Efficacy • Tolerability

Correspondence

Silvio Bellino, Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy • Tel. +39 011 6634848 • Fax +39 011 673473 • E-mail: silvio.bellino@unito.it

Introduzione

La letteratura scientifica ha dimostrato da tempo il ruolo degli acidi grassi nella prevenzione delle malattie cardiovascolari grazie all'ottimizzazione dei livelli di trigliceridi e colesterolo nel sangue e alla regolazione delle risposte infiammatorie¹. È stata infatti riportata una relazione inversa tra consumo di pesce, ricco di acidi grassi ω -3, e rischio di morte per incidenti cardiovascolari. Tuttavia, oltre all'apporto dietetico complessivo, risulta fondamentale l'equilibrio reciproco tra acidi grassi ω -3 e ω -6, che hanno distinte e opposte funzioni fisiologiche: mentre gli ω -3 hanno proprietà anti-infiammatorie, anti-trombotiche, anti-aritmiche, ipolipidizzanti e vasodilatatrici, gli ω -6 promuovono i fenomeni flogistici, neoplastici e le patologie cardiovascolari e autoimmuni^{2,3}.

Le evidenze cliniche indicano che gli acidi grassi ω -3 sono incorporati in alte concentrazioni nei fosfolipidi delle membrane plasmatiche e intracellulari, sia a livello periferico che neuronale, dove si trovano soprattutto a livello dendritico e sinaptico. Si stima che l'80% dei lipidi neuronali sia rappresentato dagli acidi grassi polinsaturi⁴. Essi sono costituenti della membrana plasmatica e ne garantiscono l'integrità e la stabilizzazione⁴: la loro carenza determina una variazione allosterica della struttura terziaria e quaternaria delle proteine recettoriali che influenza il rilascio dei neurotrasmettitori da parte dei sistemi monoaminergici. A livello sinaptico gli acidi grassi polinsaturi aumentano la fluidità della membrana plasmatica^{5,6} e aumentano il turnover delle monoamine corticali⁷. È stato evidenziato infatti che la deplezione degli ω -3 a livello neuronale provoca un'alterazione delle concentrazioni di serotonina e dopamina nelle strutture nervose centrali⁸. A livello molecolare agiscono come inibitori della proteina-chinasi AMP ciclico dipendente (PKC) inibendo l'attività dei secondi messaggeri, con un effetto analogo a quello degli stabilizzatori dell'umore litio e acido valproico. Rappresentano infine un elemento essenziale per un corretto sviluppo neurologico, tanto che ne è stata suggerita la supplementazione dietetica in gravidanza e durante l'allattamento⁹.

In ambito psichiatrico gli acidi grassi polinsaturi ω -3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosae-saenoico (DHA), sono stati oggetto di notevole interesse da parte dei ricercatori e il numero dei trial randomizzati controllati che ne hanno valutato l'efficacia rispetto al placebo in monoterapia o in aggiunta alle farmacoterapie convenzionali è notevolmente cresciuto negli ultimi anni. L'efficacia degli omega-3 è stata valutata nel trattamento della schizofrenia¹⁰, del disturbo da iperattività e deficit dell'attenzione (ADHD)¹¹, della depressione unipolare¹² e bipolare¹³ e dei disturbi di personalità^{14,15}.

Il razionale d'impiego di questi agenti risiede nel riscontro di diminuiti livelli di acidi grassi nelle membrane eritrocitarie e in quelle neuronali di pazienti affetti da disturbi psichiatrici. È stato inoltre osservato che la sup-

plementazione di queste sostanze con la dieta si associa a un'aumentata concentrazione a livello delle membrane plasmatiche e, in genere, a un miglioramento della psicopatologia.

Gli studi che hanno indagato l'effetto degli omega-3 in pazienti affetti da schizofrenia hanno fornito risultati contrastanti: mentre alcuni RCT^{10,16} ne testimoniano la superiorità rispetto al placebo nel ridurre la sintomatologia positiva e negativa, i sintomi generali e nel migliorare il funzionamento sociale, altri Autori hanno ottenuto risultati meno favorevoli e discordanti¹⁷.

Gli acidi grassi ω -3, utili a migliorare le capacità attentive anche in soggetti adulti sani¹⁸, sembrano avere un ruolo promettente nel trattamento dell'ADHD, come è emerso dai risultati di uno studio in aperto, in cui l'acido omega-3 alfa-linolenico (ALA) è stato somministrato in adolescenti con importante riduzione dell'iperattività¹¹. Per quanto riguarda i disturbi dell'umore, l'impiego di questi agenti, in associazione alle terapie standard, si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti con depressione moderata^{19,20}. L'associazione di omega-3 con antidepressivi, stabilizzatori dell'umore o antipsicotici è risultata superiore al placebo nel migliorare la sintomatologia depressiva e la psicopatologia globale e nel prevenire le ricadute del disturbo bipolare^{21,22}. Anche la depressione postpartum, considerata la deplezione materna di acidi grassi tipica dell'ultimo trimestre di gestazione, è una condizione che potrebbe giovare della supplementazione di acidi grassi, soprattutto di DHA^{23,24}.

Infine, gli acidi grassi polinsaturi hanno trovato applicazione anche nella prevenzione della sindrome metabolica in pazienti trattati con antipsicotici, soprattutto clozapina e olanzapina^{25,26}, e nella prevenzione della malattia di Alzheimer, per la quale il deficit di ω -3 costituisce un probabile fattore di rischio²⁷.

Per quanto riguarda i disturbi di Asse II, gli acidi grassi ω -3 sono stati impiegati nel trattamento delle condotte impulsivo-aggressive, autolesionistiche e parasuicidarie, tipiche del disturbo borderline di personalità (DBP). Tali comportamenti sono sottesi da disfunzioni serotoninergiche e sono stati messi in correlazione con un'importante riduzione dell'EPA e del DHA nel sistema nervoso centrale^{28,29}. È un dato coerente con il ruolo esercitato dagli acidi grassi ω -3 sui sistemi monoaminergici. Inoltre, a conferma dell'effetto opposto che esercitano gli ω -3 e gli ω -6, risulta che gli ω -3 generalmente diminuiscono l'impulsività, mentre gli ω -6 la incrementano^{5,30}. Per quanto concerne l'applicazione clinica di questi agenti nel DBP, attualmente sono disponibili due studi controllati. Il primo è stato condotto da Zanarini e Frankenburg¹⁴ in un gruppo di 30 donne con diagnosi di DBP a cui è stato assegnato con criterio random un trattamento a base di EPA alla dose di 1 g/die (20 pazienti) oppure placebo (10 pazienti), per un periodo di 8 settimane. Solo tre pazienti (due in trattamento con ω -3 e uno con placebo)

hanno interrotto la terapia per non-compliance. I risultati sono stati molto promettenti, in quanto si è osservata una superiorità statisticamente significativa degli ω -3 rispetto al placebo nel controllare i comportamenti aggressivi misurati con la MOAS e nel ridurre i sintomi depressivi valutati con la scala di *Montgomery-Asberg* (MADRS).

In uno studio pubblicato successivamente da Hallahan et al.¹⁵, sono stati inclusi 49 pazienti con condotte autolesionistiche, di cui 39 avevano una diagnosi di DBP. Ventisette pazienti hanno assunto placebo e ventidue sono stati trattati con EPA alla dose di 1,2 g/die e DHA alla dose di 0,9 g/die per un periodo di dodici settimane. In questo trial clinico gli ω -3 sono stati somministrati in combinazione alle terapie psichiatriche standard. Dai risultati è emerso un significativo miglioramento nei pazienti trattati con acidi grassi *dei sintomi depressivi (misurati con la Beck Depression Inventory e con la HAM-D)*, dei comportamenti parasuicidari e della reattività allo stress. Per quanto riguarda invece l'aggressività (valutata con la *Overt Aggression Scale Modified – OAS-M*) e l'impulsività (misurata con l'*Immediate and Delayed Memory Tasks*) non si sono osservate differenze significative rispetto al placebo.

Risulta evidente che i dati di cui disponiamo sull'efficacia degli acidi grassi ω -3 nella terapia delle malattie mentali sono iniziali e non permettono di trarre conclusioni e indicazioni di intervento. Tuttavia, il numero degli studi riguardanti gli ω -3 è in crescita, anche in relazione al fatto che il loro profilo di tollerabilità è molto favorevole. La letteratura spesso sottolinea l'assenza di effetti collaterali o in qualche caso la comparsa di effetti lievi e transitori. I sintomi più frequentemente riferiti sono la dispepsia e la difficoltà a tollerare il retrogusto delle capsule¹⁵.

Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è indagare l'efficacia e la tollerabilità degli acidi grassi ω -3 in combinazione con l'acido valproico in un gruppo di pazienti con DBP, in confronto con la monoterapia con acido valproico.

Materiali e metodi

I partecipanti allo studio sono stati arruolati tra i pazienti ambulatoriali afferenti al Centro per i Disturbi di Personalità della Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino.

Sono stati inclusi 43 pazienti consecutivi che soddisfano i criteri per una diagnosi di DBP secondo il DSM-IV-TR (2000). Sono stati esclusi i pazienti con una diagnosi lifetime di delirium, demenza, disturbo amnestico e altri disturbi cognitivi; schizofrenia e altri disturbi psicotici; disturbo bipolare. Ulteriori criteri di esclusione sono rappresentati dalla presenza di una codiagnosi attuale di Asse I o II. Le diagnosi sono state formulate da un clinico esperto (S.B.) e confermate tramite la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders - Axis I and II* (SCID-I e SCID-II)³¹.

Sono stati inoltre esclusi¹ i pazienti che avevano ricevuto un trattamento farmacologico o psicoterapico indirizzato al DBP o che avevano abusato di sostanze psicotrope nei due mesi precedenti lo studio e² le donne in età fertile che non adottavano un adeguato metodo anticoncezionale a giudizio del clinico.

Prima di partecipare allo studio tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato in conformità alle linee guida di Helsinki. Lo studio è stato autorizzato dal Comitato Etico locale.

I pazienti sono stati assegnati con criterio random a uno dei due tipi di trattamento: 1) acido valproico (800-1300 mg/die), così da ottenere un range ematico compreso tra 50 e 100 μ g/ml; 2) acido eicosapentaenoico (EPA) (1,2 g/die in due somministrazioni) e acido docosaesaenoico (DHA) (0,8 g/die in unica somministrazione) in combinazione con acido valproico alla stessa dose prevista per la monoterapia. La durata del trattamento è stata di 12 settimane. La concentrazione plasmatica dell'acido valproico è stata misurata dopo la prima settimana di terapia e, se non era stato raggiunto un valore entro il range indicato, ripetuto a intervalli settimanali.

Tutti i pazienti sono stati valutati al baseline, alla quarta e alla dodicesima settimana con i seguenti strumenti:

- la *Clinical Global Impression Scale, item Severity* (CGI-S) per valutare la gravità della psicopatologia globale³²;
- le *scale di Hamilton* (HAM-D e HAM-A) per la sintomatologia depressiva e ansiosa^{33 34};
- la *Social Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) per il funzionamento socio-lavorativo³⁵;
- il *Borderline Personality Disorder Severity Index* (BPD-SI), un'intervista clinica semistrutturata per valutare la gravità della sintomatologia borderline. Questo strumento prende in considerazione nove item (abbandono, relazioni interpersonali, impulsività, comportamenti parasuicidari, instabilità affettiva, senso di vuoto, accessi di rabbia, ideazione paranoide, identità) e attribuisce un punteggio variabile da 0 a 10 per i primi 8 item e da 0 a 4 per l'item identità. Il BPD-SI ha mostrato coefficienti di ottima affidabilità e indici di buona validità in due studi³⁶;
- la *Barratt Impulsiveness Scale* - versione 11 (BIS-11)³⁷. La BIS-11 è un questionario di autovalutazione costituito da 30-item che valutano il tratto dell'impulsività su una scala da 0 a 4³⁷. Punteggi più alti per ciascun item indicano un maggior livello di impulsività. Dodici item sono valutati all'inverso, per ridurre la possibilità di risposta in automatico. La BIS-11 è stata validata in campioni di pazienti sia statunitensi³⁸, sia italiani³⁹;
- la *Modified Overt Aggression Scale* (MOAS) per valutare l'aggressività⁴⁰. Tale scala è composta da 4 sottoscale che corrispondono ciascuna a una differente tipologia di aggressività (aggressività verbale, aggressività nei confronti degli oggetti, eteroaggressività e autoaggressività). Il punteggio di ciascuna sottoscala è

costituito da 5 punti (0-4) e viene attribuito dal clinico. Punteggi più elevati corrispondono a una maggiore gravità dell'aggressività. È stata utilizzata in questo studio la versione italiana validata da Margari et al.⁴¹;

- il *Self Harm Inventory* (SHI) per stimare le condotte autolesive⁴². Si tratta di uno strumento di autovalutazione composto da 22 item con risposta sì/no. Il punteggio è la somma del numero di risposte affermative. Lo strumento è stato validato dagli autori.

Gli effetti collaterali sono stati registrati utilizzando la *Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale* (DOTES)³².

L'intervistatore è addestrato all'uso degli strumenti di valutazione ed è cieco al tipo di trattamento cui i pazienti vengono sottoposti.

Le analisi statistiche dei dati sono state effettuate utilizzando il programma SPSS versione 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). È stato impiegato il *General Linear Model* (GLM) univariato per calcolare gli effetti dei fattori durata e tipo di trattamento su ciascuna scala di valutazione. Sono stati considerati significativi i valori di $p \leq 0,05$.

Risultati

Dei quarantatré pazienti inizialmente inclusi nello studio, ventiquattro (55,81%) hanno assunto gli acidi grassi ω -3 in associazione con valproato e diciannove (44,19%) sono stati trattati con valproato in monoterapia. Non sono state rilevate differenze significative al baseline tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le variabili cliniche e demografiche e i punteggi medi delle scale somministrate. Durante le prime 4 settimane, si sono verificati 9 drop-out (20,93%): 5 nel gruppo di trattamento con acidi grassi ω -3 + valproato (20,83% dei casi) e 4 nel gruppo in

terapia con valproato (21,05% dei controlli). Due drop-out nel gruppo in terapia combinata sono stati provocati da effetti avversi (dispepsia); gli altri 7 casi sono dovuti a insufficiente aderenza al trattamento.

L'analisi statistica è stata condotta sui 34 pazienti (18 in terapia con ω -3 + valproato e 16 in monoterapia con valproato) che hanno portato a termine lo studio. Il campione aveva un'età media di $25,2 \pm 6,4$ anni; il rapporto tra maschi e femmine era di 8:26.

I risultati del GLM univariato applicato ai punteggi della CGI-S, della HAM-D, della HAM-A e della SOFAS sono riportati nella Tabella I. Per quanto riguarda la CGI-S, la SOFAS e la HAM-A si osserva che solo il fattore tempo ha un effetto significativo (rispettivamente, $p = 0,014$; $p = 0,012$; $p = 0,017$): entrambi i trattamenti risultano efficaci sulla sintomatologia globale, ansiosa e sul funzionamento socio-occupazionale.

Sia il fattore tempo ($p = 0,0005$), sia l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,024$) esercitano un effetto significativo sulla scala HAM-D (Fig. 1), indicando che entrambi i trattamenti sono ugualmente efficaci sui sintomi depressivi a 12 settimane, ma con una tendenza a incrementare nel tempo la differenza a favore della terapia combinata.

Nella Tabella II vengono riportati i risultati del GLM univariato applicato ai punteggi della MOAS, della BIS-11, del SHI e del BPDSI totale. Per quanto riguarda la MOAS, nessun fattore ha un effetto significativo (né il tempo, né il trattamento, né l'interazione dei due fattori).

Sia il fattore tempo ($p = 0,002$), sia il fattore trattamento ($p = 0,005$) hanno invece un effetto significativo sulla scala SHI (Fig. 1). Per quanto riguarda la BIS-11 (Fig. 1) e il punteggio totale del BPDSI (Fig. 2), si è riscontrato un effetto significativo di tutti e tre i fattori, tempo (per entrambe le scale $p = 0,0005$), trattamento (rispettiva-

TABELLA I

Risultati del GLM univariato applicato alle seguenti scale di valutazione: CGI-S, HAM-A, HAM-D, e SOFAS. *Results of univariate GLM applied to the following rating scales: CGI-S, HAM-A, HAM-D, and SOFAS.*

Scala	Terapia	T0 Media \pm DS	T1 Media \pm DS	T2 Media \pm DS	P
CGI-S	Omega-3 + valproato valproato	3,89 \pm 0,76	3,66 \pm 0,63	3,33 \pm 0,84	*T = 0,014 **t = ns Tx t=ns
		3,75 \pm 0,68	3,55 \pm 0,61	3,38 \pm 0,72	
HAM-A	Omega-3 + valproato valproato	19,33 \pm 3,66	18,45 \pm 4,11	16,44 \pm 4,15	T = 0,017 t = ns Tx t = ns
		19,38 \pm 2,36	18,87 \pm 2,55	18,25 \pm 2,82	
HAM-D	Omega-3 + valproato valproato	14,89 \pm 1,23	13,92 \pm 1,56	12,33 \pm 2,47	T = 0,0005 t = ns Tx t = 0,024
		14,38 \pm 0,88	14,21 \pm 0,93	13,63 \pm 1,26	
SOFAS	Omega-3 + valproato valproato	65,22 \pm 9,23	68,34 \pm 8,11	74,00 \pm 11,11	T = 0,012 t = ns Tx t = ns
		66,50 \pm 9,35	67,12 \pm 7,89	70,25 \pm 9,98	

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

mente, $p = 0,003$; $p = 0,023$) e interazione tempo x trattamento ($p = 0,010$; $p = 0,009$). In questi casi la terapia combinata è superiore alla farmacoterapia singola e la differenza tende a crescere col passare del tempo.

Nella Tabella III sono riportati i risultati del GLM univariato applicato al punteggio dei nove item del BPD-SI. Per quanto riguarda le relazioni interpersonali, il solo fattore tempo è risultato statisticamente significativo ($p = 0,016$). I fattori tempo ($p = 0,0005$) e l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,0005$), ma non il trattamento, presentano un effetto significativo sull'instabilità affettiva. Questo dato suggerisce che i due trattamenti hanno simile efficacia al termine dello studio di 12 settimane, ma sussiste la possibilità che si sviluppi una differenza significativa nel corso di un trattamento più prolungato. Sull'impulsività e sugli accessi di rabbia hanno un effetto significativo sia il fattore tempo ($p = 0,0005$), sia il fattore trattamento ($p = 0,012$; $p = 0,0005$), sia l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,0005$; $p = 0,003$). Per quanto riguarda gli altri item del BPD-SI (abbandono, identità, vuoto, comportamento parasuicidiario e dissociazione/ideazione paranoide), non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra i due tipi di trattamento.

Per quanto concerne la tollerabilità, gli effetti collaterali di un certo rilievo riguardano 2 casi in terapia con acidi grassi, che hanno abbandonato il trattamento per dispepsia. Altri effetti di lieve entità, senza differenze tra i due gruppi e senza conseguenze sul completamento dello studio, comprendono tremore e incremento ponderale.

Discussione

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità degli acidi grassi ω -3 in aggiunta al trattamento con uno stabilizzatore dell'umore, quale l'acido valproico, in un gruppo di pazienti con diagnosi di DBP, senza comorbidità di Asse I e II. Abbiamo scelto di selezionare pazienti borderline relativamente "puri" in termini diagnostici così da poter meglio valutare l'azione di questi agenti sulla sintomatologia nucleare del disturbo. Il gruppo di confronto è costituito da pazienti con DBP in monoterapia con acido valproico nello stesso range di concentrazione plasmatica.

Data la complessità e la gravità clinica del DBP, abbiamo ritenuto opportuno somministrare ai pazienti una terapia basata non sulla monoterapia con acidi grassi, ma sull'associazione di questi agenti con acido valproico. Il valproato è infatti attualmente lo stabilizzatore dell'umore che è stato più ampiamente studiato nel trattamento dei pazienti borderline⁴³⁻⁴⁴. Questa scelta è anche in linea con i dati pubblicati dalla *Cochrane Collaboration*⁴⁵, secondo cui vi sono evidenze scientifiche di efficacia nella terapia di questi pazienti per gli antipsicotici di nuova generazione, gli stabilizzatori dell'umore e gli acidi grassi omega-3.

I risultati ottenuti indicano che la monoterapia con valproato e l'associazione di valproato e acidi grassi ω -3 sono

entrambi opzioni terapeutiche complessivamente valide per il trattamento del DBP: presentano infatti efficacia sovrapponibile sulla sintomatologia globale, sui sintomi d'ansia e sul funzionamento socio-occupazionale.

Tuttavia, differenze importanti a favore della terapia combinata emergono rispetto ad altri parametri clinici e funzionali. Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva e l'instabilità affettiva, i due trattamenti sono sovrapponibili per efficacia a dodici settimane, ma si differenziano successivamente in funzione del tempo (come indicato dall'effetto significativo dell'interazione dei fattori tempo e trattamento). Si può dunque ipotizzare che l'effetto degli omega-3 sulla sintomatologia affettiva sia più tardivo rispetto a quello esercitato su altri domini sintomatologici e che un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo possa essere riscontrato solo dopo una terapia più prolungata. I dati disponibili in letteratura e riguardanti il trattamento della depressione maggiore con gli acidi grassi omega-3 in monoterapia o in associazione ad antidepressivi sono controversi. Tuttavia, alcuni studi riportano un effetto di questi agenti nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti che presentano episodi depressivi di notevole gravità⁴⁶. Uno studio condotto da Hallahan et al.¹⁵ su pazienti con comportamenti autolesivi ha riportato un significativo miglioramento dei sintomi depressivi nei soggetti che assumevano acidi grassi rispetto al placebo. Bisogna considerare che i pazienti borderline considerati da questi autori presentavano condizioni di comorbidità, tra cui la depressione maggiore, ed erano tutti in trattamento con antidepressivi. Nel nostro campione la comorbidità attuale con depressione maggiore è uno dei criteri di esclusione: pertanto i sintomi misurati con la HAM-D sono di entità relativamente lieve. Questa caratteristica dei nostri pazienti rende poco affidabile il confronto con i dati di letteratura e può contribuire a spiegare il fatto che l'aggiunta degli omega-3 al valproato non superi in efficacia la monoterapia nel ridurre i sintomi affettivi dopo tre mesi di trattamento.

Per quanto concerne l'aggressività, non si sono osservate nel nostro studio differenze significative del punteggio della MOAS rispetto al baseline, né nel gruppo in trattamento combinato, né nel gruppo di controllo. Questo dato è in accordo con quanto riportato da Hallahan et al.¹⁵, ma in contrasto con quanto osservato da Zanarini e Frankenburg¹⁴, che invece hanno rilevato la superiorità degli ω -3 rispetto al placebo nel ridurre gli agiti aggressivi. È una discordanza che può essere spiegata considerando che nel nostro studio i punteggi della MOAS al baseline erano relativamente bassi: l'assenza di efficacia potrebbe quindi dipendere dal fatto che il campione non presentava livelli considerevoli di aggressività.

La combinazione di EPA e DHA con acido valproico si è invece dimostrata significativamente superiore all'acido valproico nel ridurre la sintomatologia caratteristica del DBP, gli accessi di rabbia e l'impulsività (misurati con il punteggio totale e i singoli item del BPD-SI). La supe-

TABELLA II.

Risultati del GLM univariato applicato alle seguenti scale di valutazione: MOAS, BIS-11, SHI, e BPDSI totale. *Results of univariate GLM applied to the following rating scales: MOAS, BIS-11, SHI, and BPDSI total score.*

Scala	Terapia	T0 Media ± DS	T1 Media ± DS	T2 Media ± DS	P
MOAS	Omega-3 + valproato valproato	3,33 ± 2,27 4,00 ± 2,31	3,12 ± 1,63 3,72 ± 2,23	2,78 ± 2,10 3,38 ± 2,12	*T = ns **t = ns Tx t = ns
BIS-11	Omega-3 + valproato valproato	80,22 ± 9,30 81,13 ± 5,96	76,57 ± 8,13 79,80 ± 4,98	64,78 ± 12,74 77,37 ± 5,51	T = 0,0005 t = 0,003 Tx t = 0,010
SHI	Omega-3 + valproato valproato	6,11 ± 2,85 7,00 ± 2,07	5,92 ± 1,78 6,80 ± 1,97	3,33 ± 2,74 5,88 ± 1,89	T = 0,002 t = 0,005 Tx t = ns
BPDSI totale	Omega-3 + valproato valproato	48,09 ± 5,85 47,45 ± 6,32	44,78 ± 6,23 46,20 ± 6,61	36,09 ± 8,57 44,57 ± 6,53	T = 0,0005 t = 0,023 Tx t = 0,009

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

riore efficacia dell'associazione terapeutica sulle manifestazioni dell'impulsività, indicata dalla misurazione dell'esaminatore con il BPDSI, è confermata dall'autovalutazione del paziente con il questionario della BIS-11. Le differenze fra le due terapie sono tutte significative al termine delle 12 settimane del trial, ma tendono a incrementare in funzione della durata della terapia. Al momento non sono rintracciabili in letteratura studi che abbiano stimato l'azione degli acidi grassi a lungo termine, ma il nostro dato suggerisce la possibilità che il contributo di questi agenti all'azione terapeutica prosegua e si intensifichi nel periodo di mantenimento.

L'effetto degli ω -3 sull'impulsività è un dato atteso, in quanto molte ricerche neurobiologiche hanno dimostrato che una deplezione di queste sostanze a livello neuronale è correlata a un incremento dei livelli di impulsività e la loro integrazione normalizza i comportamenti impulsivi^{5 18 29}. Per quanto riguarda gli unici due RCT condotti sui pazienti con DBP, Zanarini e Frankenburg¹⁴ non hanno preso in esame l'effetto degli ω -3 sull'impulsività, mentre Hallahan et al.¹⁵ non hanno riportato variazioni significative dell'impulsività dopo somministrazione di questi farmaci. Bisogna considerare però che gli autori hanno scelto uno strumento di valutazione dell'impulsività poco utilizzato in letteratura, la *Immediate and Delayed Memory Tasks* (IMT/DMT)⁴⁷ e pertanto non confrontabile con la BIS-11 del nostro studio.

È in linea con i dati di letteratura il risultato che interventi terapeutici limitati nel tempo non incidono su aree psicopatologiche profonde del disturbo come le paure abbandoniche, il senso di vuoto e il disturbo dell'identità. Un effetto significativo non è stato registrato neanche sui sintomi dissociativi e sui comportamenti parasuicidari esaminati con il BPDSI. Per quanto riguarda quest'ultimo parametro,

i nostri risultati presentano un'apparente incongruenza. Infatti, l'associazione di omega-3 e acido valproico si è dimostrata più efficace della monoterapia nel ridurre i comportamenti autolesivi misurati con la scala SHI, in sostanziale accordo con i dati pubblicati da Hallahan et al.¹⁵. La discordanza nel nostro campione dei risultati ottenuti con BPDSI e SHI è probabilmente dovuta al fatto che l'item sui comportamenti parasuicidari del BPDSI indaga prevalentemente i tentativi di suicidio, mentre la scala SHI è un questionario focalizzato sugli agiti autolesionistici che non sfociano in vere e proprie condotte suicidarie.

Per quanto concerne la tollerabilità, nel nostro campione non si sono registrati rilevanti effetti avversi con i due tipi di trattamento. I drop-out sono stati dovuti principalmente a una insufficiente aderenza al trattamento, come si verifica comunemente in pazienti borderline. Solo due pazienti in terapia con l'associazione di ω -3 e valproato hanno abbandonato lo studio per la comparsa di dispepsia, disturbo che peraltro risultava di entità moderata. Il buon profilo di tollerabilità degli acidi grassi insaturi è un dato generalmente riportato in letteratura^{14 15 48} e assume particolare rilevanza nel caso di pazienti borderline, che hanno necessità di terapie a lungo termine e manifestano notevoli difficoltà di aderenza alla farmacoterapia.

In conclusione, i risultati dello studio indicano che la combinazione di acidi grassi e valproato risulta superiore alla monoterapia con valproato rispetto ad alcuni rilevanti parametri clinici: la gravità globale della sintomatologia specifica del DBP, l'impulsività auto- ed etero-valutata, gli accessi di rabbia e le condotte autolesionistiche. La differenza di efficacia sui sintomi depressivi e sull'instabilità affettiva non è significativa dopo 12 settimane di trattamento, ma tende a incrementare nel tempo e potrebbe raggiungere la significatività dopo un trattamento più prolungato. Questo

TABELLA III.

Risultati del GLM univariato applicato ai punteggi dei singoli item del BPDSI. *Results of univariate GLM applied to the scores of BPDSI single items.*

Scala	Terapia	T0 Media ± DS	T1 Media ± DS	T2 Media ± DS	P
Abbandono	Omega-3 + valproato valproato	6,66 ± 1,53 6,50 ± 1,46	6,46 ± 1,48 6,38 ± 1,23	6,11 ± 1,41 6,12 ± 1,09	*T = ns **t = ns Tx t = ns
Relazioni	Omega-3 + valproato valproato	6,67 ± 0,84 6,75 ± 1,12	6,35 ± 1,43 6,69 ± 1,30	5,78 ± 1,26 6,25 ± 1,34	T = 0,016 t = ns Tx t = ns
Identità	Omega-3 + valproato valproato	4,31 ± 1,52 4,95 ± 1,41	4,28 ± 1,55 4,85 ± 1,32	4,20 ± 1,56 4,90 ± 1,53	T = ns t = ns Tx t = ns
Impulsività	Omega-3 + valproato valproato	7,44 ± 1,20 6,88 ± 1,89	5,98 ± 1,23 6,60 ± 1,58	3,78 ± 1,35 6,25 ± 1,61	T = 0,0005 t = 0,012 Tx t = 0,0005
Parasuicidio	Omega-3 + valproato valproato	1,00 ± 1,61 1,37 ± 1,15	0,97 ± 1,23 1,29 ± 1,58	0,89 ± 1,57 1,12 ± 1,31	T = ns t = ns Tx t = ns
Instabilità affettiva	Omega-3 + valproato valproato	8,11 ± 0,58 7,25 ± 1,24	6,61 ± 1,23 6,99 ± 1,42	4,78 ± 1,44 6,50 ± 1,63	T = 0,0005 t = ns Tx t = 0,0005
Rabbia	Omega-3 + valproato valproato	6,44 ± 1,29 7,00 ± 1,26	5,97 ± 1,22 6,90 ± 1,31	4,22 ± 1,16 6,75 ± 1,61	T = 0,0005 t = 0,0005 Tx t = 0,003
Vuoto	Omega-3 + valproato valproato	6,00 ± 1,75 5,37 ± 1,15	5,78 ± 1,73 5,30 ± 1,21	5,22 ± 1,73 5,25 ± 1,24	T = ns t = ns Tx t = ns
Dissociazione ideazione paranoide	Omega-3 + valproato valproato	1,44 ± 1,95 1,37 ± 1,63	1,40 ± 2,00 1,35 ± 2,10	1,33 ± 2,00 1,36 ± 1,28	T = ns t = ns Tx t = ns

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

studio randomizzato controllato rappresenta un contributo agli studi iniziali sull'efficacia degli acidi grassi insaturi nel DBP e fornisce indicazioni incoraggianti per promuovere indagini più estese in questo campo.

Bibliografia

- Von Schacky C. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:131-6.
- Simopoulos AP. *Essential fatty acids in health and chronic disease*. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl 3):560-9.
- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. *Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production*. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343-8.
- Hallahan B, Garland MR. *Essential fatty acids and mental health*. *Br J Psychiatry* 2005;186:275-7.
- Garland MR, Hallahan B. *Essential fatty acids and their role in conditions characterised by impulsivity*. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:99-105.
- Garland MR, Hallahan B, McNamara M, et al. *Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm*. *Br J Psychiatry* 2007;190:112-7.
- De la Pressa OS, Innis SM. *Docosahexanoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linoleic acid deficient diet in formula-fed piglets*. *J Nutr* 1999;129:2088-93.
- Conklin SM, Harris JI, Manuck SB, et al. *Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behaviour in hypercholesterolemic community volunteers*. *Psychiatry Res* 2007;152:1-10.
- Manna V. *Sul ruolo essenziale degli acidi grassi omega-3 in psichiatria*. *Giorn Ital Psicopat* 2007;13:222-42.
- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiu K, et al. *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial*. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
- Joshi K, Lad S, Kale M, et al. *Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit*

- Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006;74:17-21.
- ¹² Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al. *Therapeutic options for treatment-resistant depression*. CNS Drugs 2010;24:131-61.
- ¹³ Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression*. Am J Psychiatry 2003;160:996-8.
- ¹⁴ Zanarini MC, Frankenburg FR. *Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Am J Psychiatry 2003;160:167-9.
- ¹⁵ Hallahan B, Hibblen JR, Davis JM, et al. *Omega-3 fatty acids supplementation in patients with recurrent self-harm: single center double blind randomized controlled trial*. Br J Psychiatry 2007;190:118-22.
- ¹⁶ Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. *Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia*. Schizophr Res 2001;49:243-51.
- ¹⁷ Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, et al. *A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia*. Am J Psychiatry 2001;158:2071-4.
- ¹⁸ Fontani G, Corradeschi F, Felici A, et al. *Cognitive and physiological effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects*. Eur J Clin Invest 2005;35:691-9.
- ¹⁹ Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:267-71.
- ²⁰ Gertsik L, Poland RE, Bresee C, et al. *Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:61-4.
- ²¹ Frangou S, Lewis M, McCrone P. *Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study*. Br J Psychiatry 2006;188:46-50.
- ²² Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. *Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression*. J Clin Psychiatry 2012;73:81-6.
- ²³ Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, et al. *Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in CSF among healthy controls, early and late onset alcoholics*. Biol Psychiatry 1998;44:235-42.
- ²⁴ Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, et al. *A replication study of violent and non-violent subjects: CSF metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids*. Biol Psychiatry 1998;44:243-9.
- ²⁵ Haupt DW. *Differential metabolic effects of antipsychotic treatments*. Eur Neuropsychopharmacol 2006;1(Suppl 3):149-55.
- ²⁶ Caniato RN, Alvarenga ME, Garcia Alcaraz MA. *Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine*. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:691-7.
- ²⁷ Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. *Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment*. Lipids 2000;35:1305-12.
- ²⁸ Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, et al. *Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl 1):331-8.
- ²⁹ Buydens-Branchey L, Branchey M, McMakin DL, et al. *Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts*. Drug Alcohol Depend 2003;71:319-23.
- ³⁰ Virkkunen ME, Horrobin DF, Jenkins DK, et al. *Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders*. Biol Psychiatry 1987;22:1087-96.
- ³¹ First MB, Gibbon M, Spitzer RL, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV disorders (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997.
- ³² Guy W. *Clinical global impression (C.G.I.)*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health 1976, pp. 218-22.
- ³³ Hamilton M. *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- ³⁴ Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Br J Med Psychol 1959;32:50-5.
- ³⁵ Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. *Revising Axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning*. Am J Psychiatry 1992;149:1148-56.
- ³⁶ Arntz A, Van den Hoorn M, Cornelis J, et al. *Reliability and validity of the borderline personality disorder severity index*. J Personal Disord 2003;17:45-59.
- ³⁷ Barratt ES. *Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety*. Psychol Rep 1965;16:547-54.
- ³⁸ Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. *Factor structure of the Barratt impulsiveness scale*. J Clin Psychol 1995;51:768-74.
- ³⁹ Fossati A, Di Ceglie A, Acquarini E, et al. *Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) in non clinical subjects*. J Clin Psychol 2001;57:815-28.
- ⁴⁰ Kay SR, Wolkenfeld F, Murrill LM. *Profiles of aggression among psychiatric patients: I. Nature and prevalence*. J Nerv Ment Dis 1988;176:539-46.
- ⁴¹ Margari F, Matarazzo R, Casacchia M, et al. *Italian validation of MOAS and NOSIE: a useful package for psychiatric assessment and monitoring of aggressive behaviours*. Int J Methods Psychiatr Res 2005;14:109-18.
- ⁴² Sansone RA, Wiederman MW, Sansone LA. *The Self-harm Inventory (SHI): development of a scale for identifying self-destructive behaviors and borderline personality disorder*. J Clin Psychol 1998; 54:973-83.
- ⁴³ Hollander E, Swann AC, Coccaro EF et al. *Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 2005;162:621-4.
- ⁴⁴ Frankenburg FR, Zanarini MC. *Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study*. J Clin Psychiatry 2002;63:442-6.
- ⁴⁵ Stoffers J, Vollm BA, Rucker G, et al. *Pharmacological interventions for borderline personality disorder*. Cochrane Database Syst Rev 2010;16(6):CD005653.
- ⁴⁶ Bloch MH, Hannestad J. *Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis*. Mol Psychiatry 2011;17:1272-82.
- ⁴⁷ Dougherty DM, Marsh DM, Mathias CW. *Immediate and delayed memory tasks: a computerized behavioral measure of memory, attention, and impulsivity*. Behav Res Methods Instrum Compu 2002;34:391-8.
- ⁴⁸ Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. *Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid?* Lipids Health Dis 2007;6:21.

Internet come strumento per valutare l'opinione degli psichiatri in merito alla loro attività di consulenza in Pronto Soccorso: un'indagine quali-quantitativa

Internet as a tool to estimate psychiatrists' opinions on consultation activity in the Emergency Room: a mix-method survey

G. Mattei¹, E. Tedeschini², L. Pingani^{3,4}, M. Rigatelli¹, S. Ferrari¹

¹ Unità Operativa di Psichiatria Ospedaliero-Universitaria Modena Centro, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

² Dipartimento di Salute Mentale, Azienda USL di Modena, Modena; ³ Sviluppo Risorse Umane, Azienda USL di Reggio Emilia, Reggio Emilia;

⁴ Scuola internazionale di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Summary

Objectives

This study aims at exploring the attitudes of psychiatrists towards their work as consultants in the emergency room (ER). Considerations and suggestions concerning the use of Internet-based surveys for research purposes are also offered.

Methods

A quali-quantitative Internet survey was sent to 288 psychiatrists. The 11-item questionnaire was composed of 8 half-structured questions, 2 multiple-choice questions and 1 open question. Survey Monkey was used to collect responses. Data collection lasted for two weeks. Psychiatric consultation activity in the ER deals with assessing and managing patients with mental health problems in the specific context of urgency/emergency.

Results

Of the 288 invitations sent by e-mail, 132 questionnaires were returned (response rate: 45.8%); of these, 58 provided useful data since they were answered by psychiatrists who usually practice as consultants in the ER. Fifty-three percent of the responders were women. Mean age was 43.6 years \pm 7.4. Forty percent of the consultants said they are called in the ER "more than once a week", mainly due to "acute clinical failures" (31%), "behavioural emergencies" (22%), "acute clinical onsets" (17%) and "self-harm behaviours" (13.8%). "Social emergencies" were indicated as a rare cause of consultation

(1.7%), although they were considered particularly challenging by 36.2% of psychiatrists. A large proportion of psychiatric assessments in the ER (69%) led "to prescribe a therapy and send the patient to the mental health community centre". Some critical aspects were pointed out, such as: "lack of suitable setting" (50.9%) for meeting the patient, a "trend to delegate to the psychiatrist" (45.5%) by ER personnel, "poor autonomy of the personnel working in the ER" (38.2%) and "poor perceived safety" (30.9%) by the consultant. Notwithstanding, the vast majority of psychiatrists (75.9%) reported that they enjoy their activity as consultants in the ER.

Conclusions

The study points out that the majority (75.9%) of psychiatrists like their job as consultants in the ER, even if referrals are not always appropriate and settings sometimes fail to be suitable. Some relevant critical aspects were also addressed that should provide suggestions for improvement of effectiveness, organization and integration within the general hospital, to reduce waste of resources. Internet is useful and feasible as a research tool, due to low costs and easy logistics, particularly when studying younger subjects, although limited external validity might be a problem that is only partially addressed by adopting mixed-method strategies of research.

Key words

Internet Survey • Consultation-Liaison Psychiatry • Emergency Room

Introduzione

In Italia, dopo la legge 180 del 1978 si è verificato un radicale cambiamento nell'organizzazione dell'assistenza psichiatrica, e una delle principali conseguenze di tale legge è stato il "ritorno" della psichiatria nell'ospedale generale, evento che ha sancito la nascita della Psichia-

tria di Consultazione e Collegamento (PCC)^{1,2}. La PCC interviene in contesti clinici caratterizzati da comorbidità mediche e socio-assistenziali, allo scopo di operationalizzare il paradigma della complessità bio-psico-sociale, ovvero tradurre il principio del trattamento integrato della persona^{3,4} in azioni cliniche volte a combattere alcune delle tendenze negative della medicina contem-

Correspondence

Giorgio Mattei, via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy • Tel. +39 059 4224305 • Fax +39 059-4224439 • E-mail giorgiomattei@alice.it

poranea (ad esempio la settorializzazione della salute), a consentire l'incontro e la presa in carico di situazioni cliniche che rischierebbero di restare misconosciute o non trattate (ad esempio etilismo, disturbi di personalità, auto-lesionismo, disturbi del comportamento alimentare, somatizzazione e ipocondria) e ad avvicinare la psichiatria ai medici ospedalieri e di cure primarie⁵. Tale attività si esplica sovente nel reparto di Pronto Soccorso (PS) generale ospedaliero, dove le emergenze psichiatriche rappresentano la terza causa di emergenza, dopo quelle internistiche e chirurgiche; inoltre, fino al 15% di tutti gli accessi ai dipartimenti d'emergenza hanno come principale motivazione quella psichiatrica⁶. In un recente lavoro svolto su un campione di medici d'emergenza della regione Toscana, si è evidenziato che il 31,7% degli intervistati richiederebbe una consulenza psichiatrica "spesso", e che i tre quarti ritengono molto importante la conoscenza delle emergenze psichiatriche⁷. A quanto noto, invece, non esistono studi specifici che analizzino il punto di vista degli psichiatri sulla loro attività di consulenza in PS. Nell'organizzazione standard dell'assistenza psichiatrica ospedaliera Italiana, tale attività è generalmente svolta dagli psichiatri dell'SPDC del presidio stesso o di ospedali limitrofi, talora organizzati formalmente in un Servizio di Consulenza Psichiatrica⁸, ma anche da psichiatri dei servizi territoriali che svolgono turni di guardia presso l'SPDC. Se già di per sé l'attività di consulenza psichiatrica si discosta e specifica da altre forme di intervento psichiatrico urgente, ciò è tanto più vero nel contesto del PS, definito come il "momento di maggiore criticità e interesse nel rapporto tra la psichiatria e il resto della medicina"⁹, in cui lo psichiatra è chiamato a svolgere un complesso intervento diagnostico, diagnostico differenziale e terapeutico, nei tempi stretti dell'urgenza e usufruendo di informazioni e strumenti operativi spesso limitati. L'avvento di Internet, sia per la sua capillare diffusione che per la semplicità e praticità di utilizzo, ha reso possibile condurre indagini su larga scala, riducendone enormemente i costi e aumentando i tassi di partecipazione data la maggiore immediatezza logistica. Questo è dimostrato dal numero elevato e in continuo aumento di siti che offrono la possibilità di costruire questionari ad hoc e di raccogliere agevolmente i risultati dell'indagine, tra cui ricordiamo: *Active Websurvey*, *Apian Software*, *CreateSurvey*, *EZSurvey*, *FormSite*, *HostedSurvey*, *InfoPoll*, *InstantSurvey*, *KeySurvey*, *Perseus*, *PollPro*, *Quask*, *Ridgecrest*, *SumQuest*, *SuperSurvey*, *SurveyCrafter*, *SurveyMonkey*, *SurveySite*, *WebSurveyor*, *Zoomerang*¹⁰. I questionari on-line rappresentano uno strumento particolarmente vantaggioso allo scopo di studiare i professionisti della salute, tra i quali l'utilizzo dell'informatica è sempre più diffuso sia per fini clinici che di aggiornamento¹¹. Tuttavia, quando si decide di realizzare un'indagi-

ne tramite questionari on-line, è bene essere consapevoli dei vantaggi e degli svantaggi al contempo offerti. Gli evidenti vantaggi sono: 1) risparmio di tempo; 2) riduzione dei costi della ricerca; 3) possibilità di contattare gruppi di persone che non si riuscirebbe a raggiungere attraverso altri canali (a causa della distanza fisica o per condizioni mediche che suscitano atteggiamenti stigmatizzanti, come nel caso delle malattie infettive e dei disturbi psichiatrici); 4) semplificazione del processo di elaborazione e interpretazione statistica dei dati¹⁰. Possibili limiti da considerare sono invece: 1) rischio di abuso di questa modalità, e conseguente "bombardamento" eccessivo degli interlocutori, con ripercussioni sia etiche che pragmatiche; 2) bias di selezione (maggiore tasso di risposta dai più giovani, che hanno maggiore dimestichezza e minore diffidenza con il sistema); 3) vincoli e regolamentazione poco chiara in tema di privacy; 4) assenza di una metodica di ricerca standardizzata, in questo campo.

Il presente lavoro ha avuto l'obiettivo, innanzitutto, di raccogliere attraverso un questionario on-line l'opinione degli psichiatri sulla loro attività di consulenza in PS; in secondo luogo, ha consentito di riflettere sull'adeguatezza e le potenzialità dell'utilizzo dei questionari on-line come metodica di indagine.

Materiali e metodi

Un questionario on-line appositamente elaborato è stato inviato via e-mail nel periodo dall'1.6 al 15.6.2011 (15 giorni) a tutti gli psichiatri del Dipartimento di Salute Mentale dell'AUSL di Modena, agli psichiatri e ai medici in formazione specialistica in psichiatria del Coordinamento nazionale ed Emilia-Romagna SIP giovani e al Coordinamento nazionale della Società Italiana di Psichiatria di Consultazione, per un totale di 288 psichiatri. Considerata la natura dimensionale dell'oggetto d'indagine, nello strutturare il questionario si è ricorso a un approccio misto, quali-quantitativo¹².

Nell'e-mail di richiesta di partecipazione all'indagine, inizialmente veniva posta una domanda di screening: "Durante la tua normale attività, ti capita di essere chiamato come consulente in PS?" e solo in caso di risposta affermativa si veniva automaticamente indirizzati al questionario. Ai fini del presente lavoro, si è considerata "attività di consulenza psichiatrica in PS" una valutazione specialistica psichiatrica eseguita nel contesto dell'emergenza/urgenza per la sospetta presenza di un disturbo mentale. La compilazione, raccolta e successiva elaborazione delle risposte è avvenuta utilizzando il software Survey Monkey.

Il questionario era costituito da 11 domande: 8 semistrutturate, 2 chiuse e 1 aperta. Le domande si articolavano nelle 3 seguenti sezioni:

- la prima (domande 1 e 2) esplorava le caratteristiche demografiche degli psichiatri intervistati;
- la seconda (domande 3-10) esplorava la frequenza e il motivo delle consulenze in PS, la frequenza e le cause di richiesta inappropriata di consulenza e, infine, le criticità emerse nel corso dell'attività di consulenza in PS;
- la terza (domanda 11) esplorava la soddisfazione rispetto all'attività di consulenza in PS.

In allegato (Tab. I) si riporta per esteso il testo del questionario.

L'analisi descrittiva dei dati è stata condotta utilizzando il pacchetto statistico SPSS 17.

Risultati

Caratteristiche demografiche degli psichiatri intervistati

Su 288 questionari inviati, 132 (45,8%) hanno ricevuto risposta; di questi, in 58 casi (43,9%) è stata data risposta affermativa alla domanda di screening e il questionario on-line è stato successivamente compilato. Nel campione degli psichiatri che hanno risposto, la maggioranza era di sesso femminile (54%) e l'età media era di 43,6 anni \pm 7,4.

Opinioni degli psichiatri in merito all'attività di consulenza in PS

Il 40% degli psichiatri che svolgono abitualmente attività di consulenza in PS ha affermato di effettuare consulenze psichiatriche in PS "più volte alla settimana", mentre il 26% ha risposto "2-3 volte al mese", il 15% "una volta alla settimana" e il 12% "tutti i giorni"; solo il 7% degli intervistati effettuano una consulenza in PS al mese o più raramente. Le motivazioni più frequenti per cui viene chiesta una consulenza psichiatrica in PS sono risultate essere: "scompensi clinici acuti" (31%), "emergenze comportamentali" (22%), "esordi clinici acuti" (17%) e "condotte auto-lesive" (14%). Decisamente meno rappresentate le altre motivazioni di richiesta, tra cui l'"emergenza sociale" (2%). Quest'ultima è stata tuttavia indicata come la motivazione percepita come più complessa da gestire dal 36,2% degli psichiatri intervistati, seguita dai casi di "emergenza comportamentale" (20,7%), "abuso di alcol e/o stupefacenti" (19%) e "condotte auto lesive" (17,2%). Il 69% degli intervistati ha affermato che il provvedimento più frequente messo in atto a seguito della propria consulenza in PS consiste nell'"impostazione della terapia e invio al Centro di Salute Mentale". Il "ricovero in SPDC" è stato indicato nel 17,2% dei casi, mentre decisamente più rari sono risultati l'"invio al medico di medicina generale" (9%) e l'impostazione esclusiva di una terapia farmacologica (5%).

TABELLA I.

Indagine sull'attività di consulenza psichiatrica in Pronto Soccorso. *Survey about the activity of psychiatric consultation in the Emergency Room.*

1. Sesso M/F
2. Età (indicare)
3. "Quanto spesso ti capita di fare consulenze in PS in un mese?" Tutti i giorni / due-tre volte al mese / più volte alla settimana / una volta al mese o meno / una volta alla settimana
4. "Qual è la motivazione più frequente per cui hai effettuato consulenze in PS nell'ultimo mese?" Esordi clinici acuti / anamnesi psichiatrica positiva / scompensi clinici acuti / emergenza comportamentale in anziani / condotte auto-lesive / emergenza sociale / emergenza tossicologica (alcol/sostanze)
5. "Quale delle motivazioni di cui sopra ti è sembrata la più complessa da gestire?" (vedi risposte alla domanda 4)
6. "Qual è il provvedimento più frequente che ti capita di effettuare?" Ricovero in psichiatria / invio a specialista di altra disciplina / impostazione terapia e invio al CSM / invio ad altro professionista o servizio / invio al medico di medicina generale / ricovero in reparto non psichiatrico / esclusiva impostazione di terapia farmacologica
7. "Quanto spesso ti capitano richieste di consulenza per motivi a tuo giudizio non strettamente di competenza psichiatrica?" Molto spesso / spesso / talvolta / raramente / mai
8. "Quali sono questi altri motivi? (più di una risposta possibile)" Emergenza sociale / competenza internistica-chirurgica / anamnesi psichiatrica positiva / competenza tossicologica / emergenza comportamentale / altro / non risponde
9. "Se ti è capitato, per quali altre figure professionali che non effettuano attività urgente e continuativa nelle 24 ore hai dovuto rispondere? (più di una risposta possibile)" Neuropsichiatra infantile / geriatra / assistente sociale / medico delle dipendenze patologiche / psicologo / tossicologo / altro / non risponde
10. "Quali aspetti ritieni siano particolarmente problematici o carenti? (più di una risposta possibile)" Urgenze tossicologiche / scarsa formazione infermieri / non disponibili spazi adeguati / tendenza alla delega allo psichiatra / pronto soccorso inadeguato / scarsa sicurezza scarsa autonomia operatori in PS / altro / non risponde
11. "Ti piace andare a fare le consulenze in PS?" Sì / No

Per quanto riguarda le opinioni circa l'appropriatezza della richiesta di consulenza psichiatrica, il 38% degli psichiatri l'ha ritenuta inappropriata "spesso", e il 43% "talvolta". Nello specifico, l'"emergenza sociale" (62,5%), l'"emergenza comportamentale in anziani" (46,4%) e l'"emergenza tossicologica" (30,4%) sono emerse come le cause più frequenti di richiesta percepita non strettamente di competenza dello psichiatra. Questo risultato si correla a quanto emerso dalla domanda successiva, da cui emerge che il consulente psichiatra si trova a dover sostituire il "medico delle dipendenze patologiche" (68,4%), o il "geriatra" (43,9%), o l'"assistente sociale" (42,1%) o il "neuropsichiatra infantile" (40,4%), non essendo queste professionalità accessibili nel contesto dell'emergenza o dell'ospedale generale.

Tra le criticità emerse in merito all'attività di consulenza in PS, è stata messa al primo posto la "mancanza di disponibilità di spazi adeguati" (50,9%), seguita alla "tendenza alla delega allo psichiatra" (45,5%), dalla "scarsa autonomia degli operatori di PS" (38,2%), e dalla "scarsa sicurezza" (30,9%). Meno frequentemente la scelta è ricaduta su "urgenze tossicologiche" (20%), "prontuario inadeguato" (18,2%), "altro" (8,6%) e "scarsa formazione degli infermieri" (7,3%) (Fig. 1).

Soddisfazione complessiva

Dal presente studio è emerso che i tre quarti degli psichiatri intervistati (75,9%) hanno risposto "Sì" alla domanda "Ti piace andare a fare le consulenze in PS?", mentre solo un quarto ha risposto negativamente (24,1%) (Fig. 2).

Discussione

Il presente lavoro, a nostra conoscenza, rappresenta il primo tentativo di indagare l'opinione degli psichiatri italiani sulla loro attività in PS. Contestualmente, avevamo l'obiettivo di riflettere su problemi e opportunità offerte dall'utilizzo di sondaggi online a scopo di ricerca.

Il primo dato interessante che emerge è che alla maggior parte degli psichiatri intervistati l'attività di consulenza in PS, fondamentalmente, piace, anche se vengono evidenziate criticità sia di tipo ambientale (ad esempio la mancanza di spazi adeguati ove incontrare in sicurezza e riservatezza il paziente) che di tipo clinico (ad esempio l'inappropriatezza dell'invio, che può raggiungere anche il 31%)^{13 14}. Altro risultato che emerge è che gli "esordi clinici acuti" e gli "scompensi clinici acuti", considerati insieme, siano stati indicati solo da una minoranza (7,1%) come di difficile gestione, mentre la maggior parte degli psichiatri trova complesso gestire un'emergenza sociale, comportamentale nell'anziano o una problematica tossicologica. Questo dato conferma che lo psichiatra non ha difficoltà in situazioni cliniche che sono all'in-

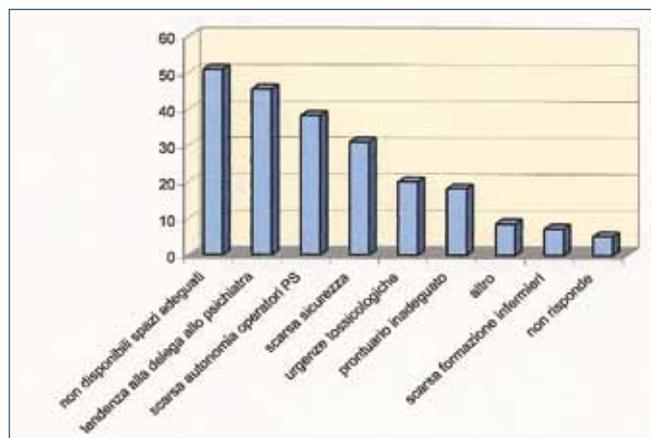


FIGURA 1.

Aspetti problematici dell'attività di consulenza. *Main problems occurring while consulting.*

terno del campo della psichiatria, mentre sente come di difficile la gestione di casi in cui deve sostituirsi ad altre figure professionali (assistente sociale, tossicologo o geriatra), spesso non accessibili nella situazione d'emergenza. Il presente studio mirava a raccogliere le opinioni degli psichiatri, dunque il loro vissuto, le loro impressioni fondamentalmente soggettive, che non sono pertanto da ritenersi una fotografia epidemiologicamente accurata e oggettiva della realtà. Potrà essere interessante, in un progetto di ricerca futuro, strutturare un confronto tra dato numerico oggettivo e relativa percezione da parte degli operatori: ciò potrebbe consentire di misurare una sorta di carico "ponderato", che tenga conto di quei fattori, difficilmente quantificabili e spesso molto soggettivi, che rendono più o meno gravoso un certo intervento clinico. In particolare, l'emergenza sociale è stata indicata come la causa di consulenza più difficile da gestire in PS, e questo trova spiegazione nell'oggettiva impossibilità per il solo psichiatra, nel contesto peculiare del PS, di gestire sindromi psichiatriche reattive a problematiche economiche e sociali, che necessiterebbero di un approccio in-

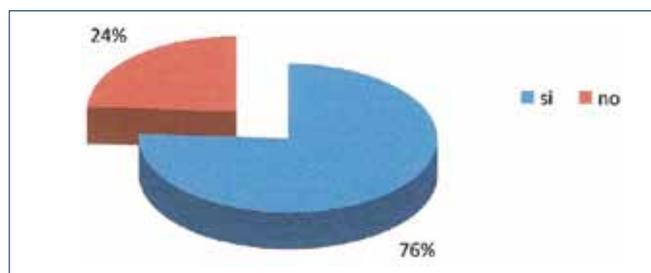


FIGURA 2.

Ti piace fare consulenze in PS? *Do you like your job as consultant in the ER?*

tegrato con altri servizi, in primis i servizi sociali. La problematica realtà socio-economica contingente, Italiana e internazionale, mette questo problema in primo piano, per le ripercussioni che investono la salute (in particolare mentale) e la psichiatria^{15 16}: tra le conseguenze vi è anche l'aumento di richieste di consulenza che esulano da motivi strettamente di competenza psichiatrica ma più in generale si riferiscono al ruolo di mediatore di conflitti che spesso lo psichiatra è chiamato a rivestire¹⁷. Anche i dati raccolti dal presente studio confermano la percezione che lo psichiatra viene spesso chiamato in consulenza per supplire all'assenza di altre figure professionali affini che non sono attive nelle ventiquattro ore, e questo dato apre a due possibili suggerimenti operativi: da un lato si potrebbe auspicare di avere un maggior numero di servizi e competenze professionali operanti nelle ventiquattro ore, ma si tratta forse di un auspicio ingenuo, visti i tempi che corrono e le ristrettezze in cui i sistemi sanitari sono costretti a muoversi. Dall'altro spinge lo psichiatra ad approfondire le proprie competenze anche in settori che non avverte come abitualmente "suoi".

Un altro risultato rilevante emerso dal presente studio è rappresentato dalle criticità riportate, le quali si configurano come possibili obiettivi di intervento, nell'ottica di un continuo miglioramento dei servizi improntato all'efficacia, efficienza e all'ottimizzazione delle risorse: la carenza di spazi adeguati al colloquio psichiatrico, una certa tendenza alla delega allo psichiatra da parte degli operatori di PS accompagnata dalla percezione di scarsa autonomia degli stessi, e infine un contesto di scarsa sicurezza avvertita dallo psichiatra sembrano essere gli aspetti più rilevanti su cui intervenire per ottimizzare l'attività di consulenza. È dunque utile sottolineare tre obiettivi prioritari da perseguire per promuovere una piena sinergia tra attività di consulenza psichiatrica e medici di PS, dato che l'emergenza rappresenta spesso una torre di avvistamento della patologia mentale e gioca un ruolo importante nell'invio ai servizi territoriali¹³. In primo luogo è necessario migliorare le capacità diagnostiche e terapeutiche dei medici di PS nei confronti dei disturbi psichiatrici, per ridurre il numero di consulenze inappropriate e conseguentemente i costi che da esse derivano. Secondariamente, si dovrebbe investire maggiormente sulla formazione in merito alle competenze relazionali, per migliorare le capacità comunicative degli operatori sanitari di PS nei confronti dei pazienti affetti da disturbi mentali. Infine, è fondamentale lavorare di concerto per favorire una piena integrazione tra medici di PS e psichiatri, al fine di ridurre i numerosi interventi inappropriati evidenziati anche dalla presente indagine, e per favorire un corretto uso delle risorse economiche e umane, nell'ottica di una gestione del paziente integrata e multidisciplinare.

In ultimo i nostri risultati evidenziano che solo una mino-

ranza di psichiatri (43,1%) svolge attività di consulenza in PS. Questo risultato potrebbe essere dovuto al fatto che la maggior parte degli psichiatri italiani svolge la propria attività in strutture dove non è presente un PS: in Italia, infatti, 4.000 dei 9.300 letti per pazienti acuti si trovano in case di cura private; in Emilia Romagna, dove lavora la maggior parte dei nostri intervistati, in particolare, il rapporto tra letti pubblici e privati è a favore del privato (1,7 vs. 0,9 letti ogni 10.000 abitanti)¹⁸. Non sono state raccolte informazioni o opinioni degli psichiatri che invece non svolgono attività di consulenza in PS, in quanto il protocollo del presente studio li escludeva automaticamente. Un confronto tra dati socio-demografici e opinioni degli uni e degli altri psichiatri potrebbe fornire ulteriori elementi di chiarificazione, e dovrebbe pertanto essere incluso in eventuali approfondimenti futuri dell'attuale ricerca.

Come precedentemente esposto, l'utilizzo di Internet e degli strumenti informatici a fini di ricerca pone alcuni limiti. Il campione su cui è stata condotta l'indagine non è stato scelto con criteri di randomizzazione, dunque non consente di generalizzare i risultati ottenuti. Tuttavia, dal momento che il presente studio utilizza un approccio quali-quantitativo, proprio in forza delle metodiche adottate ha potuto esplorare l'opinione personale degli psichiatri, favorendo la comprensione della loro esperienza di consulenti. Infatti, proprio perché la validità esterna delle ricerche online non è ancora stata definita, l'utilizzo di metodi di ricerca quali-quantitativi può rappresentare una possibile soluzione, fintanto che non saranno stati sviluppati strumenti statistici più perfezionati rispetto a quelli di cui oggi disponiamo¹⁰. A limitare ulteriormente la possibilità di generalizzazione dei risultati potrebbe aver contribuito anche l'utilizzo di Internet, l'e-mail specificatamente, per 'consegnare' i questionari e 'raccolgere' i risultati, perché potrebbe aver favorito gli psichiatri più giovani e per questo più abituati a ricorrere alle risorse informatiche. L'età media del campione, relativamente bassa (43,6 anni \pm 7,4) potrebbe essere una prova di ciò. Tuttavia, proprio da questo dato emergono le future potenzialità delle ricerche condotte mediante Internet tra i giovani e la loro disponibilità a utilizzare questo strumento per finalità diverse da quelle strettamente personali o ricreative. Un'ulteriore limitazione è rappresentata dalla struttura stessa del questionario che, fornendo solo undici domande di cui otto a risposta multipla, due a risposta chiusa e una aperta, probabilmente non permette di esplorare dettagliatamente le singole opinioni. D'altro canto ciò lo rende uno strumento agile, di semplice e rapida compilazione, e permette di ottenere dati più facilmente elaborabili e interpretabili sotto il profilo statistico, garantendo inoltre una maggiore percentuale di risposta. Infine, la natura stessa del campione, costituita

sia da psichiatri che da specializzandi in psichiatria, costituisce un limite del presente lavoro, poiché il questionario impiegato per studiarlo non ha consentito di esplorare l' "età professionale" dei partecipanti (Tab. I); tuttavia, si è considerato che in molte realtà formative italiane gli specializzandi si trovano a operare con una discreta autonomia di lavoro già dai primi anni di specialità, con riferimento in particolare all'attività di consulenza psichiatrica e al lavoro svolto all'interno dei Centri di Salute Mentale; per questo, le loro risposte e la loro attitudine nei confronti dell'attività di consulenza sono verosimilmente riconducibili a quelle dei colleghi professionisti nei primi anni di attività.

Conclusioni

L'attività di consulenza in PS è un'attività gratificante per gli psichiatri. Le criticità emerse dal presente studio suggeriscono che l'integrazione delle diverse figure professionali insieme a una maggiore attenzione agli spazi e alla sicurezza durante la consulenza rappresenterebbero efficaci strategie di intervento, nell'ottica di rendere i servizi di PCC sempre più efficienti e integrati all'interno dell'ospedale generale. L'utilizzo di Internet è risultato particolarmente utile per studiare l'opinione degli psichiatri, considerata soprattutto la diffusione sempre più capillare di questo mezzo di comunicazione. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per sviluppare una metodologia che consenta, a partire dall'utilizzo degli strumenti informatici come i questionari online, di generalizzare i risultati ottenendo un elevato grado di validità esterna.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il coordinamento nazionale del Progetto Giovani della Società Italiana di Psichiatria.

Bibliografia

- 1 Cazzullo CL, Comazzi M, Guaraldi GP, et al. *General hospital psychiatry in Italy: on the hospitalization of psychiatric patients and consultation liaison psychiatry after law 180/1978*. Gen Hosp Psychiatry 1984;6:261-5.
- 2 Ferrari S, Rigatelli M. *General hospital psychiatry in Italy: an update*. J Psychosom Res 2006;60:217-8.
- 3 Smith GC. *From consultation-liaison psychiatry to integrated care for multiple and complex need*. Austr NZ J Psychiatry 2009;43:1-12.
- 4 Engel GL. *The need for a new medical model: a challenge for biomedicine*. Science 1977;196:129-36.
- 5 Rigatelli M. *General hospital psychiatry: the Italian experience*. World Psychiatry 2003;2:104-13.
- 6 Hazlett SB, McCarthy ML, Londner MS, et al. *Epidemiology of adult psychiatric visits to US emergency departments*. Acad Emerg Med 2004;11:193-5.
- 7 Ferrari G, Bruscoli M, Pallanti S. *Psychiatric emergencies in emergency medicine: the viewpoint of the emergency physician*. J Ital Psychopat 2009;15:111-9.
- 8 Rigatelli M, Ferrari S. *The Modena (Italy) consultation-liaison psychiatry service*. Br J Psychiatry 2004;184:268-9.
- 9 Cerveri G, Atti AR, Ferrari S. *Consulenze in pronto soccorso e nei reparti ospedalieri*. In: De Rosa C, Fiorillo A, eds. *Guida pratica alla psichiatria*. Roma: Il Pensiero Scientifico 2010, pp. 37-51.
- 10 Wright KB. *Researching internet-based populations: advantages and disadvantages of online survey research, online questionnaire authoring software packages and web survey services*. J Comput-Mediat Comm 2005;10, article 11, <http://jcmc.indiana.edu/vol10/issue3/wright.html>.
- 11 Braithwaite D, Emery J, De Lusignan S, et al. *Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative?* Fam Pract 2003;20:545-51.
- 12 Whitley R, Crawford M. *Qualitative research in psychiatry*. Can J Psychiatry 2005;50:108-14.
- 13 Mazeh D, Melamed Y, Barak Y. *Emergency psychiatry: treatment of referred psychiatric patients by general hospital emergency department physicians*. Psychiatr Serv 2003;54:1221-2, 1225.
- 14 Hall DJ. *A psychiatric liaison service in a general hospital. Referrals and their appropriateness*. Scott Med J 1994;39:141-4.
- 15 Mattei G, Ferrari S, Rigatelli M. *Economic recession in Italy: a review of short-term effects on health*. J Psychosom Res 2011;70:606.
- 16 Uutela A. *Economic crises and mental health*. Curr Opin Psychiatry 2010;23:127-30.
- 17 Wragg RE, Dimsdale JE. *Psychiatric consultation as conflict resolution*. Gen Hosp Psychiatry 1987;9:420-5.
- 18 Pycha R, Giupponi G, Schwitzer J, et al. *Italian psychiatric reform 1978: milestones for Italy and Europe in 2010?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011;261:S135-9.

Il disturbo paranoide di personalità: nuove linee di ricerca nella diagnosi e per l'impostazione dei trattamenti

Paranoid personality disorder: new areas of research in diagnosis and treatment

T. Agnello, C. Fante, C. Pruneti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

Summary

Objective

The aim of this paper is to consider the new guidelines to better investigate and assess the cognitive and relational factors and the level of quality of life in patient with Paranoid Personality Disorder (PPD). We take into account influencing factors as the epidemiological ones, the co-morbidity, cognition, self-esteem level, meta-cognitive impairment, number and quality of interpersonal relationships and the difference between "Bad Me" and "Poor me" Paranoia. All of these, in a different miscellanea between individuals, could be assessed and managed to make a correct clinical diagnosis and for the administration of the best integrate treatment.

Method

The literature of the last 6 years referring to the scientific studies of Pub Med's data base was analyzed.

Results

Traumatic events in the life, in special during childhood, like physical, emotional and sexual abuse, seems to increase the risk to develop a Personality Disorder (such the Paranoid ones).

Il disturbo paranoide di personalità: nuove linee di ricerca nella diagnosi e nell'impostazione dei trattamenti

Il termine "paranoia", dal greco *paránoia*, composto da "parà-nous", significa letteralmente "prossimo alla mente" nel senso di "fuori dalla mente" e indica, nella sua forma più generale, un sistema di idee o convinzioni che si discostano dalla realtà così come viene comunemente percepita e, con questo senso, veniva usato fino all'ottocento per tutti i disturbi caratterizzati da deliri. Fu introdotto nella psichiatria moderna da Kraepelin, che lo impiegò per descrivere ogni tipo di disturbo mentale caratterizzato solo o soprattutto dalla presenza di un sistema di credenze illusorie, deviate che, in quanto tali, alterano la percezione della realtà del paziente. In particolare, Kraepelin indicava come "paranoia pura" una condizione patologica caratterizzata dall'adesione a un

There is a dynamic relationship between experiential avoidance, self-esteem, and paranoia: low self-esteem leads to higher experiential avoidance and higher paranoia. Furthermore, PPD implies poor quality of life and impairment in the general functioning and increase the risk of cardiovascular disease like stroke or ischaemic heart disease.

The assessment appears to be not too easy because of the high co-morbidity with other psychiatric disorders, but so important to address the patient to appropriate integrate treatment.

Conclusions

Physical/sexual emotional abuse/neglect are associated with personality disorder included Paranoid Personality Disorder. Patients with Paranoid Personality Disorder seem to be characterized by a so lower self-esteem and report higher levels of experiential avoidance than non paranoid subjects. The experiential avoidance and the problems in managing stress situations could decrease self-esteem and quality of life.

Key words

Paranoid personality Disorder • Epidemiology • Cognitive factors • Relational factors • Quality of life

sistema di credenze illusorio, senza alcun apparente deterioramento delle altre facoltà intellettuali, a prescindere dal fatto che tali credenze avessero o meno a che vedere con un complesso di persecuzione.

Ancora nella psichiatria classica tedesca, a cavallo del secolo XIX e XX, la personalità paranoide era collegata alla schizofrenia e, solo più tardi, fu considerata come un disturbo indipendente.

Nel 1942 la personalità paranoide entrò nella nomenclatura psichiatrica ufficiale americana della 1ª edizione del *Statistical Manual for the Use of Hospitals for Mental Diseases*, come un sottotipo della personalità psicopatica. Dieci anni dopo, nel 1952, fu introdotta nuovamente nel manuale, mantenendo la sua definizione invariata fino alla pubblicazione, nel 1968, del DSM-II, dove le caratteristiche utilizzate per descrivere questo disturbo furono "ipersensibilità, rigidità, esagerata sospettosità, ge-

Correspondence

Teresa Agnello, via R. Lombardi 5, Castel Mella (Bs), Italy • E-mail: teresa_a@live.it

losia, invidia, eccessiva importanza di sé, e tendenza a biasimare gli altri e ad attribuire loro malevoli intenzioni". Ulteriori caratteristiche cliniche emerse successivamente in diversi studi di quegli anni, furono l'ipersensibilità alle critiche, l'ostilità e aggressività, l'ipervigilanza e un eccessivo bisogno di autonomia.

Tutti questi studi hanno dato forma agli attuali criteri diagnostici per il disturbo di personalità rintracciabili nel DSM-III. La successiva edizione del DSM-IV-TR ¹ ha apportato alcuni cambiamenti all'interno dei criteri per diminuire il grado di comorbidità con altri disturbi. Infine, con Hillman ² si può concludere dicendo che la paranoia "è esattamente ciò che il suo nome indica: para-noetica, mentale, cognitiva, quindi un disturbo del significato" perché il termine indica sostanzialmente uno stato di coscienza esagerato, irrealistico e in quanto tale, falsato.

I criteri secondo il DSM-IV-TR sono:		
A.	Diffidenza e sospettosità pervasive nei confronti degli altri (tanto che le loro intenzioni vengono interpretate come malevole), che iniziano nella prima età adulta e sono presenti in una varietà di contesti, come indicato da quattro (o più) dei seguenti elementi:	1. sospetta, senza una base sufficiente, di essere sfruttato, danneggiato o ingannato
		2. dubita senza giustificazione della lealtà o affidabilità di amici o colleghi
		3. è riluttante a confidarsi con gli altri a causa di un timore ingiustificato che le informazioni possano essere usate contro di lui
		4. scorge significati nascosti umilianti o minacciosi in rimproveri o altri eventi benevoli
		5. porta costantemente rancore, cioè, non perdona gli insulti, le ingiurie o le offese
		6. percepisce attacchi al proprio ruolo o reputazione non evidenti agli altri, ed è pronto a reagire con rabbia o contrattaccare
		7. sospetta in modo ricorrente, senza giustificazione, della fedeltà del coniuge o del partner sessuale
B.	Non si manifesta esclusivamente durante il decorso della schizofrenia, di un disturbo dell'umore con manifestazioni psicotiche, o di un altro disturbo psicotico, e non è dovuto agli effetti fisiologici diretti di una condizione medica generale	

Secondo O'Donohue, Fowler, e Lilienfeld ³, tuttavia, i criteri del DSM enfatizzano eccessivamente gli aspetti cognitivi, quali la diffidenza e la sospettosità, non considerando adeguatamente i comportamenti tipici, gli stili affettivi e le relazioni interpersonali, caratteristiche che faciliterebbero una descrizione più specifica del disturbo, riducendo in modo significativo la sovrapposizione della diagnosi del disturbo paranoide di personalità con altri disturbi in Asse II, che con il disturbo in esame condividono alcune caratteristiche (Tab. I).

Epidemiologia

Il disturbo paranoide di personalità (PPD) è stato studiato a lungo dalla comunità scientifica, sono emerse poche evidenze empiriche riguardo al suo decorso, alla storia familiare e alle possibili cause di tale psicopatologia.

Inizialmente, sono state indagate le ideazioni paranoidee prevalentemente in soggetti quali prigionieri, rifugiati politici, immigrati e pregiudicati. La misura in cui questi gruppi erano, e sono, realmente a rischio di sviluppare il PPD è però ancora incerta, perché le differenti metodologie e i criteri diagnostici adottati negli studi rendono difficile la verifica e la valutazione dei risultati.

L'incidenza del PPD sembra rientrare in un range che varia rispetto alla popolazione di riferimento ⁴:

- nella popolazione generale dal 0,5 al 2,5%;
- in pazienti psichiatrici non ricoverati dal 2 al 10%;
- in pazienti ambulatoriali ricoverati dal 10 al 30%.

Inoltre, nei soggetti di genere maschile sembra che il disturbo si sviluppi più frequentemente rispetto a quello femminile.

La prevalenza del disturbo nella popolazione generale, però, è ancora ignota, sebbene uno studio epidemiologico l'abbia stimata intorno al 3.3% in giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 21 anni ⁴ quindi, con un range di età molto limitato.

Comorbidità

Il PPD sembra avere delle caratteristiche in comune con altri disturbi, come ad esempio la schizofrenia paranoide, il disturbo allucinatorio e alcuni disturbi in Asse II. Allo stesso tempo, ci si domanda se fattori genetici e ambientali caratteristici del disturbo in esame si possano riscontrare anche nella schizofrenia e nei disturbi del Cluster A. Diversamente dal PPD, la schizofrenia paranoide e il disturbo allucinatorio includono però deliri, riferibili a false credenze, caratteristici delle psicosi. A volte le credenze ingiustificate dei soggetti paranoidei non sono così facili da distinguere dalle vere e proprie allucinazioni, tanto che può succedere che questi soggetti abbiano allucinazioni o pseudo-allucinazioni transitorie in condizioni di forte stress.

TABELLA 1.

Sintomi dei disturbi di personalità del cluster A (da O'Donohue et al., 2007)³. *Diagnostic criteria related to Paranoid Personality Disorder (from O'Donohue et al., 2007)³.*

Individuals Exhibit the DSM-IV Diagnostic Criteria for PPD When They...	Mistrust/Suspiciousness	Antagonism/Aggressiveness	Introversion/Excessive Autonomy	Hypersensitivity	Hypervigilance	Rigidity
Suspect that others exploit, harm, or deceive	Yes	No	No	No	No	No
Doubt others' loyalty or trustworthiness	Yes	No	No	No	No	No
Are reluctant to confide in others for fear that information will be used against them	Yes	No	Yes	No	No	No
Read hidden or demeaning meanings into benign remarks or events	Yes	No	No	Yes	Yes	No
Bear grudges (i.e., are unforgiving of insults, injuries, or slights)	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Perceive attacks on their character or reputation and are quick to react with anger or counterattack	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Have recurrent suspicions of their partner's sexual infidelity	Yes	No	No	Yes	No	No

Studi che riguardano la familiarità del PPD in parenti di soggetti schizofrenici hanno evidenziato come questo sia prevalente in familiari di schizofrenici rispetto a gruppi di controllo. Vi sono poi alcuni studi che sembrano dimostrare come il PPD abbia una familiarità maggiore con il disturbo allucinatorio in Asse I piuttosto che con la schizofrenia. Kendler et al.⁵ evidenziarono infatti come il rischio di sviluppare il disturbo sia significativamente maggiore nei familiari di primo grado con disturbo allucinatorio (4,8%) rispetto a familiari con schizofrenia. Si ipotizzerebbe, così, che il PPD condivida delle basi genetiche con il disturbo allucinatorio piuttosto che con la schizofrenia. Come accennato, il PPD ha alcuni elementi in comune con i disturbi del cluster A:

- con lo schizotipico condivide la sospettosità e le ideazioni paranoide;
- con lo schizoide condivide un comportamento distante e freddo nei confronti degli altri.

Viceversa, con i disturbi del cluster B ha elementi in comune con il:

- disturbo borderline, per il criterio 8 *"inappropriata, intensa rabbia"* e per il criterio 9 *"transitorie ideazioni stress correlate"*;

- disturbo narcisistico, per il criterio 9 *"arroganza e altezzosità"*;
- disturbo evitante, per il criterio 1 *"attività evitanti che non coinvolgono contatti interpersonali"*, per il criterio 3 *"mostra restrizioni all'interno di relazioni interpersonali per paura di essere deriso e preso in giro"* e per il criterio 4 *"preoccupazione di essere criticato e rifiutato"*.

Solo raramente è possibile diagnosticare un PPD senza che vi siano comorbidità con altri disturbi. Le percentuali identificate da Morey⁷ indicano che il disturbo mostra una comorbidità del 48% con il disturbo borderline, il 35,9% con il disturbo narcisistico e il 48,8% con il disturbo evitante. Vi sono diverse possibili spiegazioni per l'alto grado di comorbidità, incluse le similarità fenomenologiche, le imprecisioni dei criteri diagnostici dei sistemi di classificazione internazionali e la presenza di processi patologici comuni di base.

Ad esempio, sia il disturbo paranoide sia il disturbo narcisistico condividono un processo di base, chiaramente patologico, definito come *"ipercompensazione per sentimenti di inferiorità e inadeguatezza"*, quindi, sia l'individuo paranoide che il narcisista potrebbero apparire

ipersensibili all'umiliazione, sia pur minima o anche solo potenziale, ma affronterebbero tali sensazioni in modi differenti: il paranoide utilizzerebbe l'aggressività, il narcisista la grandiosità. Osservazioni cliniche suggeriscono che alcuni individui acquisiscono sia forme di disadattamento con caratteristiche paranoide che narcisistiche mostrando, quindi, una comorbilità basata su un'etologia condivisa. In tali soggetti si possono osservare fluttuazioni tra modelli adattivi paranoide e narcisistici in relazione a fattori situazionali.

Ulteriori analogie in termini di caratteristiche psicopatologiche si riscontrano nella fobia sociale i cui i bias cognitivi sembrano essere gli stessi del disturbo paranoide di personalità. La fobia sociale, infatti, è caratterizzata da sentimenti di inadeguatezza, eccessiva focalizzazione ed erronea interpretazione degli stimoli sociali, la differenza risiede principalmente nella consapevolezza dei sentimenti di inadeguatezza, per cui il fobico vive costantemente nella paura di commettere errori. I soggetti con il PPD, invece, attribuiscono la causa di questo sentimento di inferiorità agli altri (*"non sono io inferiore, sono gli altri che cercano di farmi sentire tale"*). Le interpretazioni di pazienti con PPD, di conseguenza, sono il risultato di attribuzioni errate e di esternalizzazione, indirizzate verso le altre persone e mai verso se stessi.

Ancora più semplice è distinguere il paziente paranoide da quello ansioso⁸. Non è insolito che lo stato ansioso incrementi pensieri paranoide di persecuzione e le allucinazioni legati a questo tema. Freeman et al.⁹ hanno infatti constatato che, nonostante entrambi i disturbi manifestino uno stato di allarme costante, l'ansioso non si presenta né sospettoso né diffidente, ma timoroso e pervaso da una sensazione di scarsa efficacia personale. I soggetti ansiosi, inoltre, saranno facilmente rassicurati, in particolare da figure autorevoli, cercheranno attivamente la vicinanza di figure di riferimento che possano confutare i propri timori e si percepiranno come fragili, ammettendo la soggettività della propria visione del mondo. I soggetti paranoide, invece, non riconoscono la soggettività della propria percezione, sono resistenti alla rassicurazione ed evitano il contatto con chi tenta di confutare le proprie credenze. Paradossalmente, mentre il soggetto ansioso si rassicura nel momento in cui la propria visione catastrofica viene confutata, il paranoide si rassicura quando trova conferma dei propri timori.

Ipotesi eziologiche

Fattori ambientali

Al momento sono state effettuate poche ricerche sulla relazione tra fattori ambientali e la comparsa del PPD, anche se alcuni studi suggeriscono che eventi traumatici durante l'infanzia, come la violenza fisica o sessuale

e la trascuratezza da parte delle figure di accudimento, giochino un ruolo importante nello sviluppo dei disturbi di personalità.

In uno studio longitudinale condotto da Johnson et al.¹⁰, che ha analizzato un campione di 593 famiglie, è stato evidenziato che un basso livello di affettività e un alto livello di trascuratezza da parte dei genitori verso i propri figli determini un alto rischio di sviluppo di diversi disturbi di personalità, tra cui il disturbo paranoide. Dallo studio è emerso, infatti, che tra i 22 e i 33 anni i soggetti che avevano avuto genitori con comportamenti problematici sviluppavano in modo molto più frequente il PPD rispetto a soggetti che non mostravano lo stesso vissuto familiare (Fig. 1).

Tra gli altri, Tyrka et al.¹¹ hanno analizzato un campione composto da 105 adulti (di età compresa tra i 18 e i 64 anni e dall'etnia variabile, con una prevalenza di quella caucasica) con alle spalle storie di violenza o incuria da parte dei genitori. L'indagine è stata realizzata con l'utilizzo di un'intervista strutturata (SCID-I e II) e la compilazione del CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*).

I risultati evidenziarono che bambini con storie di violenza o maltrattamento erano significativamente più a rischio di sviluppare disturbi di personalità tipici del cluster A e del cluster C, incluso il disturbo paranoide, rispetto a soggetti di controllo (Fig. 2).

Esiste poi un considerevole contributo in letteratura che suggerisce come il maltrattamento durante l'infanzia si associ a frequenti e forti episodi di rabbia e aggressività, elementi simili a quelli riscontrati nel PPD, sia in bambini che in adolescenti. Queste ipotesi, però, devono essere verificate empiricamente con ulteriori studi perché diverse forme di maltrattamento (fisico, verbale, sessuale) possono rivelarsi delle concause rispetto ad altre variabili che non sono state ancora considerate in modo sistematico.

In uno studio in cui si analizzava la relazione tra cinque forme di maltrattamento durante l'infanzia (sessuale e fisico, abuso emotivo, trascuratezza affettiva e trascuratezza fisica) e dieci disturbi di personalità, Lobbstaef et al.¹² hanno evidenziato che gli abusi sessuali ed emotivi sembravano associarsi allo sviluppo del PPD (Tab. II).

In particolare gli abusi sessuali causerebbero sentimenti di vergogna, stigmatizzazione e mancanza di fiducia, mentre l'abuso emotivo, come il rifiutare (non ammettere la presenza di una persona), l'insultare, il ridicolizzare, l'intimidire e il limitare la libertà dell'altro, sarebbero correlati a una bassa autostima. La stigmatizzazione, la mancanza di fiducia e la bassa autostima sono elementi direttamente riscontrabili nel PPD.

Benjamin¹³ riteneva che le persone con PPD avessero esperito uno stile genitoriale sadico, controllante e degradante. I genitori di questi soggetti, a loro volta, sembravano aver subito abusi da bambini e sviluppato in età adulta credenze riguardo i loro figli, come quella di considerarli

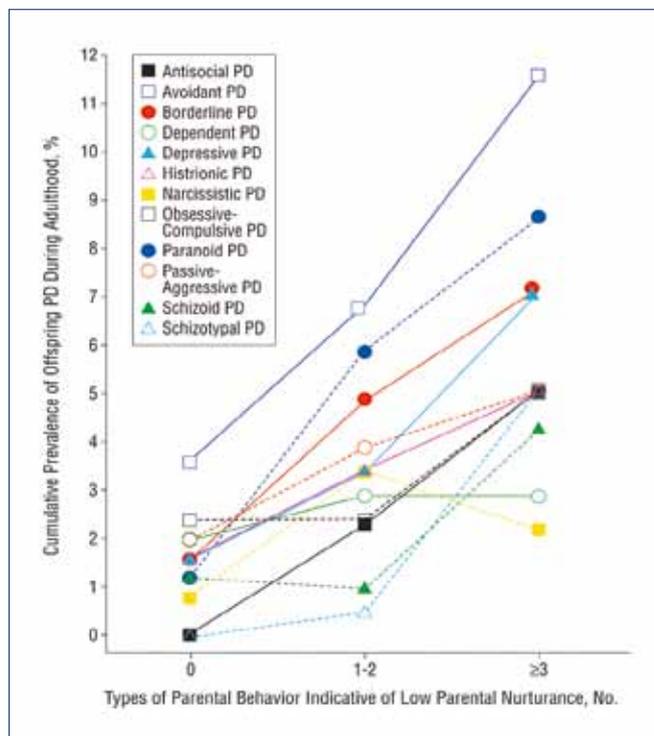


FIGURA 1.

Rischio di sviluppare disturbi di personalità tra i 22 e i 33 anni (da Johnson et al., 2006) ¹⁰. *Risk of personality disorder development in individuals between 22 and 33 years old (from Johnson et al., 2006) ¹⁰.*

meritevoli di punizioni. Nello specifico, questi genitori punivano i loro figli in diverse circostanze: se questi si dimostravano dipendenti nei loro confronti, se manifestavano forme di fragilità come il pianto o in qualsiasi situazione di vulnerabilità e di richiesta di accudimento. Da questo stile educativo i bambini apprendevano a non dover chiedere alcun tipo di aiuto anche in situazioni gravi e pericolose, a non piangere e a non fidarsi mai di nessuno. Una volta adulti, tendevano quindi a evitare qualsiasi forma di intimità e relazione, prediligendo l'isolamento, anche se molto sensibili alle esclusioni, alle offese e persino ai pettegolezzi o gli scherzi. Oltre al maltrattamento, Miller et al., in studi recenti ¹⁴, hanno mostrato che bambini a cui era stato diagnosticato il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, non adeguatamente trattato, erano a rischio di sviluppare disturbi di personalità, tra cui il disturbo paranoide.

La prospettiva psicodinamica

I tradizionali modelli psicanalitici si sono focalizzati principalmente sui meccanismi di difesa, in particolare sulla *proiezione* descritta per la prima volta da Freud ¹⁵ in una lettera intitolata "Paranoia". Freud affermò che la parano-

ia rappresentava una difesa patologica da una situazione insopportabile, in cui si cerca di proiettare all'esterno il contenuto di una rappresentazione incompatibile con l'Io. In linea con tale approccio, altre ipotesi teoriche sono state descritte da Colby ¹⁶: la prima, definita "teoria dell'ostilità", ipotizza che il soggetto proietti verso l'esterno forti sentimenti inconsci di odio e ostilità; la seconda, chiamata "teoria omeostatica", sostiene che l'individuo, minacciato da un disequilibrio interno che genera sentimenti di colpa o inadeguatezza, superi questa situazione con la convinzione che siano gli altri a minacciarlo. La terza e ultima, la "teoria della vergogna", sostiene che la paranoia derivi da una discrepanza tra l'immagine ideale che un individuo ha di se stesso e l'esperienza di vergogna o di umiliazione a cui può andare incontro.

Ulteriori ipotesi evolutive che hanno contribuito alla spiegazione del disturbo paranoide in chiave psicodinamica postulano che la genesi della paranoia avvenga per reazione difensiva in presenza di un ambiente infantile oggettivamente frustrante o sadico. In questi casi, al bambino verrebbe impedito di sperimentare il sentimento di "fiducia di base" e, di fronte a croniche umiliazioni e delusioni, per proteggere se stesso, sarebbe costretto a crescere con un sentimento di sfiducia, ostilità e sospetto verso tutto il mondo circostante. In questo contesto il bambino arriva a *identificarsi* con i genitori critici, perpetuando la modalità critica nello sviluppo e nella formazione della sua personalità, facendo così propri la sospettosità e il biasimo ¹⁷.

Gli individui paranoici sarebbero alla costante ricerca di imperfezione nel mondo circostante; tale necessità di cri-

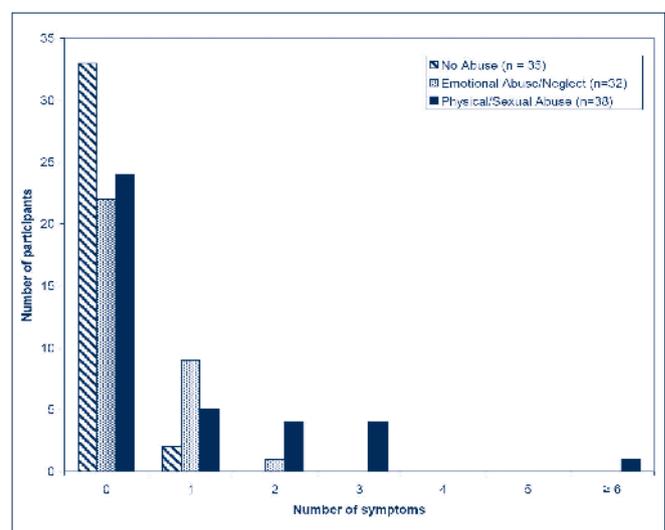


FIGURA 2.

Sintomi dei disturbi di personalità del cluster A (da Tyrka et al., 2009) ¹¹. *Cluster A personality disorder symptoms (from Tyrka et al., 2009) ¹¹.*

TABELLA II.

Correlazioni tra maltrattamenti durante l'infanzia e disturbi di personalità (da Lobbestael et al., 2010)¹². *Correlation between Personality Disorders and childhood abuse and neglect (from Lobbestael et al., 2010)¹².*

Personality Disorders	Sexual Abuse	Physical Abuse	Emotional Abuse	Emotional Neglect	Physical Neglect
Cluster A					
Paranoid	,27**	,24**	,29**	,26**	,12*
Schizotypal	,19**	,25**	,29**	,21**	,11*
Schizoid	,21**	,22**	,24**	,23**	,12*
Cluster B					
Histrionic	,08**	,19**	,18**	,20**	,12*
Narcissistic	,08	,18**	,15*	,14*	,07
Borderline	,40**	,33**	,42**	,39**	,16*
Antisocial	,14*	,28**	,15*	,18**	,10*
Cluster C					
Avoidant	,20**	,15*	,28**	,20**	,09*
Dependent	,13*	,15*	,32**	,28**	,08
Obsessive-comp	,07	,09*	,21**	,14*	,06

Note: Correlazioni di Pearson * Significativo per $p < ,05$; **Significativo per $p < ,001$.

ticare permetterebbe loro di condurre un'esistenza libera dall'ansia, a dispetto delle imperfezioni personali e del profondo senso di inadeguatezza. Appare quindi chiaro come il sentimento di inferiorità, debolezza e inefficacia porti allo sviluppo di difese compensatorie, quali il sentimento di grandiosità e dell'essere speciali, e a meccanismi di difesa quali la *razionalizzazione*, la *formazione reattiva* e la *rimozione*.

La prospettiva cognitivo-comportamentale

Secondo la prospettiva cognitivo-comportamentale le caratteristiche salienti dei pazienti con PPD sarebbero rintracciabili negli *errori di attribuzione* (come l'interpretare in modo malevolo le intenzioni degli altri) che possono essere compresi in termini di caratteristici *bias cognitivi* (bias attenzionali, bias interpretativi, bias di memoria).

Beck et al.¹⁸ hanno argomentato l'ipotesi dell'esistenza di schemi cognitivi riguardanti il sentimento di inadeguatezza, riconoscendo la relazione esistente con le abilità sociali impoverite e con l'attribuzione casuale esterna (tipicamente utilizzata per ridurre l'ansia).

I bias cognitivi descritti sarebbero accompagnati da sentimenti di inadeguatezza, eccessiva focalizzazione e erronea interpretazione degli indizi sociali. Le interpretazioni di questi soggetti, sarebbero dunque causa di attribuzioni errate e di esternalizzazione indirizzata verso le altre persone, considerate ambigue, sleali e discriminatorie.

Oltre ai bias, sono state individuate anche *credenze*

automatiche quali "le persone sono fondamentalmente ingannevoli", "se le persone si comportano in modo amichevole, vuol dire che mi stanno usando" e "se le persone sembrano distanti, allora è la prova che sono ostili nei miei confronti". Inoltre, le persone con questo disturbo spesso utilizzerebbero *distorsioni cognitive* quali il pensiero dicotomico, l'astrazione selettiva e l'ipergeneralizzazione⁶.

Turkat et al.¹⁹ hanno studiato accuratamente il PPD secondo la prospettiva comportamentale. Sebbene l'autore sostenga che non vi sia un'unica caratteristica saliente del disturbo, egli sottolineò la presenza costante dell'ipersensibilità alle critiche e dello stato di allerta e di vigilanza. Secondo la sua teorizzazione, i pazienti paranoide apprendono precocemente che non possono permettersi di commettere errori, a temere ciò che gli altri pensano di loro, a considerarsi diversi e quindi inferiori. Il risultato di tale apprendimento è che l'individuo diventa eccessivamente preoccupato per i giudizi degli altri, obbligato a conformarsi alle aspettative genitoriali e ipersensibile alle valutazioni. Tutte queste convinzioni interferirebbero con l'accettazione dei soggetti paranoide da parte dei coetanei, che saranno sempre più propensi ad allontanarli, contribuendo così al loro isolamento e alla loro continua rimuginazione. Di conseguenza, verranno elicitati pensieri di persecuzione che, a loro volta, manterranno l'isolamento sociale impedendo al paziente il poter uscire da questo circolo vizioso.

La teoria del deficit metacognitivo

La teorizzazione di Peter Fonagy²⁰ ha posto in relazione il sistema dell'attaccamento e lo sviluppo del Sé nello studio dei disturbi di personalità, focalizzandosi sull'ipotesi dell'esistenza di una "disorganizzazione" di tale sistema alla base di specifici deficit metacognitivi evidenziabili in tali psicopatologie.

Secondo questo modello, le prime relazioni oggettuali dovrebbero permettere al bambino la comprensione degli stati mentali propri e altrui, alla base del processo di "mentalizzazione", considerato come la capacità di comprendere il comportamento interpersonale in termini di stati della mente e come chiave fondamentale dell'organizzazione del Sé e della regolazione affettiva.

I pazienti con disturbi di personalità mostrerebbero fallimenti in vari aspetti di queste funzioni della mente. Nel caso del PPD, in particolare, il paziente fallirebbe sistematicamente nella lettura della mente altrui, attribuendo agli altri intenzioni malevoli nei propri confronti e avvertendo, quindi, nelle situazioni interpersonali un profondo senso di timore, diffidenza, sospettosità ed estraneità, con conseguenti comportamenti aggressivi o di evitamento.

Il paziente paranoide presenterebbe due tipi di deficit: uno di *decentramento*, ovvero formulerebbe costantemente ipotesi sul funzionamento mentale degli altri da una prospettiva egocentrica, scartando ogni possibile alternativa²¹, e uno di *differenziazione*, ovvero non considererebbe se ciò che è percepito sia frutto di un'interpretazione soggettiva errata o se effettivamente appartenga al mondo esterno. Tali deficit metarappresentativi, inoltre, favorirebbero specifici stati mentali problematici: sospettosità, ira, e astenia²².

In questo contesto si inserirebbero *cicli disfunzionali interpersonali* innescati dalle credenze del soggetto che, espresse nei comportamenti, provocano delle reazioni congrue negli altri, determinando un rinforzo delle credenze di partenza.

"Bad Me" e "Poor Me"

Un interessante contributo ad una maggiore comprensione dei disturbi paranoidei è contenuto nel lavoro di Trower e Chadwick²³ che, riprendendo un precedente lavoro di Zigler e Glick²⁴, hanno descritto l'esistenza di due tipi di paranoia: una che si riconduce al concetto di persecuzione (*Povero Me*) e l'altra che si lega al concetto di punizione (*Cattivo Me*). L'elemento che accomuna i due tipi di paranoia sarebbe la convinzione che il mondo circostante pianifichi continuamente di danneggiarli. La differenza risiederebbe nel fatto che i soggetti con Paranoia di tipo "Povero Me" tendono a biasimare gli altri, a vederli come figure cattive sentendosi così vittime del mondo, mentre i soggetti che presentano la paranoia di

tipo "Cattivo Me" tendono a biasimare se stessi, a giudicarsi cattivi e a giustificare le eventuali punizioni inflitte da parte degli altri. Se per la Paranoia "Povero Me" il Sé è esperito come buono e degno, per la Paranoia "Cattivo Me" il Sé è vissuto come cattivo e degno di essere punito. Cadwick et al.²⁵ in un lavoro che replica e amplia i risultati di un precedente studio di Freeman del 2001²⁶, hanno indagato le differenze presenti nei due tipi di paranoia rispetto alla presenza di depressione, ansia, rabbia e rispetto all'autostima e alla valutazione degli altri. I risultati mostrarono che il tipo di paranoia "Povero Me" correlava con livelli più bassi di ansia e depressione e maggiore autostima mentre non si sono identificate differenze significative nei sintomi connessi alla rabbia; per ciò che riguarda le relazioni con gli altri, i due tipi di paranoia percepivano entrambe gli altri come "cattivi", tuttavia, differenze significative erano riscontrabili nella valutazione di Sé, decisamente più negativa nella paranoia "Cattivo Me".

Melo et al.²⁷ hanno analizzato ulteriori variabili, oltre a quelle già menzionate, per delineare meglio i due tipi di paranoia evidenziando come il "Cattivo Me" sia associato a un Sé insicuro e il "Povero Me" sia caratterizzato da alti livelli di autonomia. Gli autori ipotizzarono inoltre uno stile di attaccamento diverso per i due tipi di paranoia, evidenziando nei soggetti con i sintomi del "Povero Me" relazioni con i genitori insolite e disfunzionali, legate a un eccessivo accudimento, ma non nei soggetti con sintomi del "Cattivo Me". È comunque da sottolineare che gli autori tendono a non parlare di due tipi di paranoia, ma si riferiscono a una fluttuazione della percezione delle proprie persecuzioni, che varia in relazione agli stati d'animo e alle situazioni in cui i soggetti si trovano.

Un ulteriore aspetto da evidenziare è che la distinzione delle due tipologie di paranoia è riscontrabile non solo nel PPD, ma anche in altri disturbi, caratterizzati da allucinazioni persecutorie, quali la schizofrenia paranoide e il disturbo schizo-affettivo.

L'autostima

Le ricerche che si sono occupate della relazione tra il disturbo paranoide e l'autostima hanno prodotto risultati contrastanti: alcuni studi hanno evidenziato in soggetti paranoidei bassi livelli di autostima²⁸ mentre altri hanno ottenuto risultati opposti²⁹. Secondo Melo et al.²⁷, tali differenze sarebbero da attribuire alle due diverse tipologie di paranoia: nella paranoia di tipo "Cattivo Me" il Sé è vissuto come cattivo e quindi i livelli di autostima risultano bassi, mentre nella paranoia "Povero Me" il Sé è esperito come buono e, quindi, l'autostima risulterebbe relativamente intatta.

Uno degli studi più importanti di questi ultimi anni è stato quello condotto da Udachina et al.³⁰ che ha indagato la relazione tra l'autostima e la tendenza ad adottare con-

dotte di evitamento. I risultati hanno supportato l'ipotesi degli autori secondo cui l'autostima, i comportamenti evitanti e la paranoia correlano e si influenzano vicendevolmente (Fig. 3). In accordo con studi precedenti, è stato inoltre evidenziato che gli studenti paranoidei mostravano livelli più bassi di autostima. Inoltre, gli autori hanno evidenziato che quanto più i comportamenti di evitamento erano frequenti e l'autostima bassa, tanto maggiore era la gravità del disturbo paranoide. I bassi livelli di autostima potrebbero costituire una causa, ma anche una conseguenza, di un minore contatto con la realtà.

Disturbo paranoide di personalità e relazioni interpersonali

Due studi che si sono occupati dei disturbi di personalità in relazione alla qualità della vita auto-riferita furono effettuati in Australia³¹ e in Italia³². I risultati dello studio australiano hanno evidenziato come la qualità della vita dipenda dal tipo di diagnosi di disturbo mentale e come il livello di disabilità sia correlato alla condizione psicologica del soggetto.

Fossati et al.³³ hanno analizzato gli elementi tipici di una relazione importante quali confidenza, sconforto per la lontananza, bisogno di approvazione e preoccupazione, evidenziando come i soggetti paranoidei presentino delle importanti disfunzioni in tali dimensioni.

In un successivo lavoro Cramer et al.³⁴ hanno investigato le caratteristiche della qualità della vita in diversi disturbi di personalità. Gli autori hanno osservato come la qualità della vita dei pazienti paranoidei risulti molto bassa e francamente deficitaria rispetto ai soggetti che non presentano disturbi di personalità. Le variabili prese in considerazione erano l'assenza di legami di amicizia, i rapporti con i familiari, la capacità di chiedere efficacemente aiuto nel momento del bisogno, la consapevolezza di sé, le eventuali relazioni con i vicini di casa e gli aspetti più generali della vita quotidiana.

Per quanto riguarda i *cicli disfunzionali interpersonali* innescati dalle delle credenze del soggetto, quando predomina la sospettosità e l'irritabilità, la tendenza del paziente a reagire prontamente alle presunte angherie degli altri è pagata al caro prezzo di una completa solitudine: nel tempo anche le persone più legate al paziente finiscono infatti per abbandonarlo o addirittura evitarlo attivamente e i commissariati dove vengono depositate le innumerevoli denunce da parte di questi pazienti finiscono per non dare loro più credito, reagendo male a ogni ulteriore richiesta. Automaticamente si viene a creare un deserto relazionale e affettivo intorno al paziente il quale va inevitabilmente incontro a depressione⁵. Di fatto, l'isolamento sociale e l'esclusione contribuiscono poi ad attivare e rinforzare i deficit e le ideazioni descritti nei paragrafi precedenti.

Quando predomina lo stato mentale "astenico" il pazien-

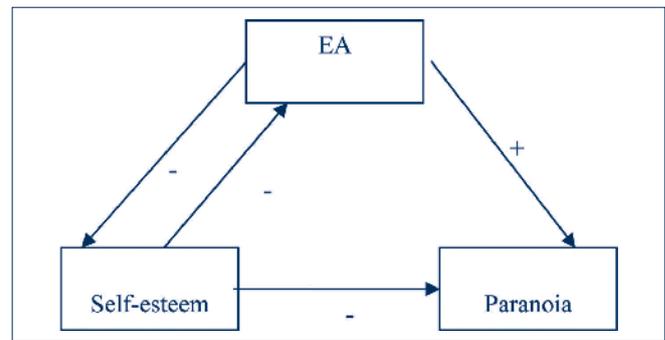


FIGURA 3.

Relazioni tra autostima paranoia e EA (da Udachina et al., 2009)³⁰. *Relationship among self-esteem, paranoia and EA (from Udachina et al., 2009)*³⁰.

te manifesta stress e sofferenza nelle poche interazioni che ha con gli altri, sviluppando dei deliri relativamente stabili che inficiano le funzioni meta-rappresentative. L'abbattimento e lo sconforto accompagnano il paziente nelle sue attività quotidiane e vengono elaborati continuamente temi di risentimento, di ingiustizia e di danno subito, senza differenziare le fantasticherie da situazioni accadute realmente. I pazienti si sentiranno pertanto sempre più sconfortati e tale condizione condurrà a un profondo stato di prostrazione psicofisica che costituisce un terreno fertile per lo sviluppo di deliri, collegati alla sensazione di aver subito costantemente danni ingiustamente, fino ad arrivare a tentativi suicidari^{36 22}.

In Gran Bretagna è stato realizzato uno studio³⁷ in cui si è indagata la relazione tra malattie cardiovascolari e specifici disturbi della personalità, in un campione di 8580 soggetti adulti di età compresa tra i 16 e 74 anni. Le ipotesi di partenza era che soggetti con disturbi di personalità fossero più a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, quali ictus e ischemia. I risultati hanno confermato l'ipotesi iniziale, sottolineando come l'ischemia sia associata al PPD con una percentuale più alta (2%) rispetto agli altri disturbi.

Trattamento

Le persone con un disturbo di personalità non ritengono che il proprio comportamento sia problematico, nonostante siano costantemente esposte alle conseguenze negative dei loro pensieri e comportamenti disfunzionali. Ne consegue che spesso non ritengono di dover essere sottoposte a un trattamento terapeutico o che giungano a una prima consultazione specialistica solo in seguito a problemi legali o medici. Inoltre, la compromissione nel funzionamento interpersonale tipica di tali sindromi influenza notevolmente la relazione di cura; ciò rende indispensabile considerare come un indice di riuscita terapeutica il "semplice" mantenimento in regime di tali pazienti, evitando i drop-out spesso frequenti nella pratica clinica. Gli studi

sull'efficacia della psicoterapia rispetto a questa categoria di psicopatologie sono ancora pochi, nonostante i disturbi di personalità abbiano un'alta incidenza nella popolazione normale (dal 3 al 15%)³⁸; la scarsa numerosità di ricerche sull'efficacia dei trattamenti per pazienti con diagnosi di PPD riflette le difficoltà ancora connesse alla fase di diagnostica e all'elaborazione di trattamenti standard.

Uno degli studi più recenti sull'efficacia dei trattamenti psicoterapici è stato condotto da Bamelis et al.³⁹ nel 2012 su pazienti con diagnosi di disturbo narcisistico, istrionico, paranoide, ossessivo compulsivo, dipendente ed evitante di personalità. Gli autori hanno studiato tre diversi interventi psicoterapici (*Schema Therapy*, *Clarification oriented psychotherapy* e *Treatment as usual*) che potenzialmente potrebbero determinare cambiamenti positivi nei soggetti con questo tipo di disturbi. Per gli autori, in accordo con gli studi condotti anche da O'Donohue¹⁷, la *Schema Therapy* è attualmente oggetto di maggiore attenzione clinica, essendo associata a risultati migliori rispetto alle altre terapie.

La psicoterapia è sicuramente il trattamento di scelta, in particolare una psicoterapia cognitiva individuale a lungo termine, anche se difficile da impostare perché la sfiducia e la sospettosità dei soggetti con Disturbo Paranoide coinvolge anche la figura del terapeuta.

Presso il Terzo Centro di Psicoterapia Cognitiva di Roma è stato messo a punto un modello di trattamento metacognitivo-interpersonale specifico per il PPD. Questo tipo di trattamento è volto a individuare e intervenire sui comportamenti disfunzionali, gli aspetti cognitivi, quelli affettivi e le strategie che caratterizzano il disturbo; inoltre il paziente viene aiutato a riconoscere e identificare le proprie emozioni, i propri pensieri, e la modalità di fronteggiamento dei problemi¹⁵. Il trattamento inizia con il riconoscimento degli stati d'animo del paziente (quali lo stato di minaccia, pericolo o derisione) a cui seguono emozioni quali ansia, tensione, rabbia che fanno parte integrante dei tre cicli disfunzionali del PPD: il "ciclo sospettoso-irritante", il "ciclo interpersonale aggressivo" e il "ciclo interpersonale di abbattimento".

Lo studio dell'efficacia terapeutica associata a tale trattamento standardizzato è in fase di verifica, grazie anche all'elaborazione da parte degli autori di strumenti standardizzati per la verifica dei cambiamenti nelle funzioni metacognitive dei pazienti affetti da PPD.

Un importante strumento per la valutazione del trattamento è stato messo a punto da Carcione et al.: la Scala di Valutazione della Metacognizione (S.Va.M.)⁴⁰. Questa scala consente di valutare l'andamento delle funzioni metacognitive, sia nel corso della psicoterapia che al suo termine. Il trattamento farmacologico è oggetto di numerose discussioni e polemiche, ma rimane indubbia la necessità di trattare i disturbi del pensiero e intervenire sulla regolazione del tono dell'umore.

Il trattamento di maggiore efficacia è costituita da antipsicotici di nuova generazione (a bassi dosaggi) e da regolatori del tono dell'umore¹⁵.

Conclusioni

Le nuove linee di ricerca sul PPD, oltre a chiarire le caratteristiche psicopatologiche necessarie per la diagnosi differenziale di questa sindrome rispetto ad altri quadri clinici, hanno evidenziato come alcune variabili possano costituire importanti fattori di vulnerabilità e di mantenimento: eventi traumatici durante l'infanzia e bassi livelli di autostima rappresentano potenziali elementi in grado di contribuire e mantenere l'evitamento nelle interazioni sociali e gli schemi cognitivi disfunzionali dei pazienti, a loro volta connessi a una ridotta qualità della vita osservata rispetto al campioni di controllo.

Il PPD è uno dei disturbi meno studiati dalla comunità scientifica per diverse motivazioni connesse alle stesse caratteristiche della patologia: spesso risulta difficile avvicinare clinicamente i pazienti con questa diagnosi, anche per lo scarso riconoscimento della malattia da parte di familiari e figure significative del soggetto, considerata come una semplice predisposizione personale alla permalosità e alla sospettosità, specie nei casi sotto soglia. Un altro elemento in grado di influenzare negativamente la possibilità di condurre studi sistematici sul disturbo è rappresentato dalla scarsa compliance terapeutica mostrata dai pazienti, sicuramente riconducibile alla difficoltà di identificare e gestire le dinamiche relazionali che emergono nel trattamento.

Inoltre, la scarsa numerosità di studi volti alla verifica dell'efficacia dei trattamenti psicoterapici per questi pazienti è attribuibile alle già discusse difficoltà diagnostiche connesse ad aspetti più cognitivi della sindrome, non ancora riconosciuti dai sistemi di diagnosi internazionali come "nucleari" e discriminativi della patologia. Studi futuri dovranno chiarire quanto tali caratteristiche possano costituire l'oggetto privilegiato degli interventi.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA 2000.
- 2 Hillman J. *La fuga degli dei*. Milano: Adelphi 1991.
- 3 O'Donohue W, Fowler KA, Lilienfeld SO. *Personality Disorders Toward the DSM-V*. Sage Publications 2007.
- 4 Bernstein DP, Cohen P, Velez GN, et al. *The prevalence and stability of the DSM-III-R personality disorders in a community based survey of adolescents*. Am J Psychiatry 1993;150:1243-87.
- 5 Kendler KS, Gottesman AM. *Genetic relationship between paranoid personality disorder and the 'schizophrenic spectrum' disorders*. Am J Psychiatry 1982;139:1185-6.

- 6 Esterberg ML, Goulding SM, Walker EF. *A personality disorders: schizotypal, schizoid and paranoid personality disorders in childhood and adolescence*. J Psychopathol Behav Assess 2010;32:515-28.
- 7 Morey L, Heumann K. [Co-occurrence and diagnostic efficiency statistics]. 1988. Unpublished raw data.
- 8 Startup H, Freeman D, Garety PA. *Persecutory delusions and catastrophic worry in psychosis: developing the understanding of delusion distress and persistence*. Behav Res Ther 2007;45:523-37.
- 9 Freeman D, Gittins M, Pugh K, et al. *What makes one person paranoid and another person anxious? The differential prediction of social anxiety and persecutory ideation in an experimental situation*. Psychol Med 2008;38:1121-32.
- 10 Johnson JG, Cohen P, Chen H, et al. *Parenting behaviors associated with risk for offspring personality disorder during adulthood*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:579-87.
- 11 Tyrka AR, Wyche MC, Kelly MM, et al. *Childhood maltreatment and adult personality disorder symptoms: Influence of maltreatment type*. Psychiatry Res 2009;165:281-7.
- 12 Lobbstaal J, Arntz A, Bernstein DP. *Disentangling the relationship between different types of childhood maltreatment and personality disorders*. J Pers Disord 2010;24:285-95.
- 13 Benjamin L. *Interpersonal diagnosis and treatment of personality disorders*. 2nd ed. New York: Guilford 1996.
- 14 Miller CJ, Flory JD, Miller SR, et al. *Childhood ADHD and the emergence of personality disorders in adolescence: a prospective follow-up study*. J Clin Psychiatry 2008;69:1477-84.
- 15 Freud S. (1895 [1892-97]). *Minute teoriche per Wilhelm Fliess. Minuta H: Paranoia*. Opere di Sigmund Freud, 2: 36-41. Torino: Boringhieri 1968.
- 16 Colby KM. *Appraisal of four psychological theories of paranoid phenomena*. J Abnorm Psychol 1977;86:54.
- 17 Gabbard G. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1990.
- 18 Beck AT, Freeman AT, & associates. *Cognitive therapy of personality disorders*. New York: Guilford Press 1990.
- 19 Turkat ID. *Paranoid personality disorder*. In: Turkat LD, ed. *Behavioural case formulation*. New York: Plenum 1985, pp. 155-98.
- 20 Fonagy P. *L'approccio evolutivo per la comprensione del transfert nel trattamento di pazienti con disturbi borderline della personalità*. In: Zabonati A, Migone P, Maschietto G, a cura di. *La validazione scientifica delle psicoterapie psicoanalitiche*. Mestre, VE: IPAR 1991.
- 21 Freeman D, Garety PA, Fowler D, et al. *Why do people with delusions fail to choose more realistic explanations for their experiences? An empirical investigation*. J Consult Clin Psychol 2004;72:671-80.
- 22 Dimaggio G, Semerari A. *I disturbi di personalità. Modelli e trattamento: stati mentali, metarappresentazione cicli interpersonali*. Bari: Editori Laterza 2003.
- 23 Trower P, Chadwick PDJ. *Pathways to the defence of the self: a theory of two types of paranoia*. Clin Psychol: Sci Pract 1995;2:263-78.
- 24 Zigler E, Glick M. *Is paranoid schizophrenia really camouflaged depression?* Am Psychol 1988;43:284-90.
- 25 Chadwick PDJ, Trower P, Juusti-Butler TN, et al. *Phenomenological Evidence for Two Types of Paranoia*. Psychopathology 2005;38:327-33.
- 26 Freeman D, Garety P, Kuipers E. *Persecutory delusions: Developing the understanding of belief maintenance and emotional distress*. Psychol Med 2001;31:1293-306.
- 27 Melo SS, Taylor JL, Bentall RP. *'Poor me' versus 'bad me' paranoia and the instability of persecutory ideation*. Psychol Psychother 2006;79:271-87.
- 28 Humphreys L, Barrowclough C. *Attributional style, defensive functioning and persecutory delusions: Symptom-specific or general coping strategy?* Br J Clin Psychol 2006;45:231-46.
- 29 Moritz S, Werner R, Von Collani G. *The inferiority complex in paranoia readdressed: a study with the Implicit Association Test*. Cogn Neuropsychiatry 2006;11:402-15.
- 30 Udachina A, Thewissen V, Myin-Germeys I, et al. *Understanding the relationships between self-esteem, experiential avoidance, and paranoia: structural equation modelling and experience sampling studies*. J Nerv Ment Dis 2009;197:661-8.
- 31 Sanderson K, Andrews G. *Prevalence and severity of mental health-related disability and relationship to diagnosis*. Psychiatr Serv 2002;53:80-6.
- 32 Ruggeri M, Gater R, Bisoffi C, et al. *Determinants of subjective quality of life in patients attending community-based mental health services. The South-Verona Outcome Project*. Acta Psychiatr Scand 2002;105:131-40.
- 33 Fossati A, Feeney JA, Donati D, et al. *Personality disorders and adult attachment dimensions in a mixed psychiatric sample: a multivariate study*. J Nerv Ment Dis 2003;191:30-7.
- 34 Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. *Personality disorders and quality of life. A population study*. Comprehensive Psychiatry 2006;47:178-84.
- 35 Johnson JG, Cohen P, Kasen S, et al. *Personality disorder traits associated with risk for unipolar depression during middle adulthood*. Psychiatry Res 2005;136:113-21.
- 36 Overholser JC, Stockmeier C, Dilley G. *Personality disorders in suicide attempters and completers: preliminary findings*. Archives of Suicide Research 2002;6:123-33.
- 37 Moran P, Stewart R, Brugha T, et al. *Personality disorder and cardiovascular disease: result from a national household survey*. J Clin Psychiatry 2007;68:69-74.
- 38 Tyrer P, Mulder R, Crawford M, et al. *Personality disorder: a new global perspective*. World Psychiatry 2010;9:56-60.
- 39 Bamelis L, Evers S, Arntz A. *Design of a multicentered randomized controlled trial on the clinical and cost effectiveness of schema therapy for personality disorders*. BMC Public Health 2012;12:75.
- 40 Carcione A, Falcone M. *Il concetto di metacognizione come costruito clinico fondamentale per la psicoterapia*. In: Semerari A, a cura di. *Psicoterapia cognitiva del paziente grave*. Milano: Raffaello Cortina Editore 1999, pp. 9-42.

Social connectedness as resource of resilience: Italian validation of the Social Connectedness Scale - Revised

Social connectedness come risorsa di resilienza: validazione italiana della Social Connectedness Scale - Revised

C. Capanna, P. Stratta^{1,2}, A. Collazzoni, V. D'Ubaldo, R. Pacifico, G. Di Emidio, M. Ragusa, A. Rossi

Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, Italy; ¹ Department of Mental Health, ASL 1, L'Aquila, Italy; ² Ph.D. Program, Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Italy

Summary

Objectives

Considering social variables influencing psychological well-being and protecting from development of mental disease, social support received great attention. In recent years the focus shifted toward more general constructs that can account for stability and coherence of the scheme that each person applies to relate to the social world as a whole. The construct of social connectedness seems to be closest to this aim. In this study, we present the validation of the Social Connectedness Scale - Revised (SCS-R) developed by Lee et al. on a sample of Italian general population.

Methods

We collected data from 197 subjects heterogeneous for gender and age. We then investigated the validity of the scale through an exploratory factor analysis and its reliability by calculating Cronbach's Alpha. Differences in the mean scores of SCS-R due to gender, age and education were investigated. To test the criterion validity of the scale, we analyzed the correlations between the SCS-R and a multidimensional measure of resiliency and with some symptoms of psychological suffering. Finally, we analyzed the relations between SCS-R and a self-rated measure of perceived physical health.

Results

The analyses confirmed the uni-dimensional factor structure of the scale and the good reliability of SCS-R on this sample of Ital-

ian population. No differences due to demographics emerged. The correlations between SCS-R and the six resiliency dimensions measured by the Resiliency Scale for Adults (RSA) were all positive and statistically significant (but with Structured Style), and the highest correlations emerged with the social and individual competence resiliency dimensions. In contrast, the correlations between SCS-R and the psychopathology dimensions were all negative and significant, and the highest correlation was with depression, confirming previous results. It is interesting to underline the positive correlation between SCS-R and participants' satisfaction with their physical health.

Discussion

The SCS-R confirmed good psychometrics in an Italian sample. Validity and reliability indexes were good. Investigating the criterion validity, we found evidence that confirms previous results about the protective role of social connectedness on psychopathology, and the negative correlations with depression, hostility and anxiety corroborated previous results. It should be underlined that the SCS-R correlated with a multidimensional measure of resiliency, and particularly with the resiliency dimensions that address personal and social competence dimensions in coping with negative events. Further studies are needed to clarify the relations of causality among these constructs.

Key words

Social competence • Resiliency • Psychological dysfunction • Social support • Physical and mental health

Introduction

The need to belong is one of the most fundamental needs of human beings. The need for people to establish relationships, social bonds and to participate in social activities has been found to be substantial¹. Because humans are born with the need to be connected with others, when this need is not met, difficulties in maintaining relationships emerge and social activities are avoided because of the fear to be rejected. Social isolation, deficits in belong-

ingness and a lack of meaning or purpose in life¹, with a negative impact on health, adjustment and well-being²⁻⁴ can be the consequence.

Numerous studies have demonstrated that approaches taking into account only the personal sphere of individual functioning tend to be limited because they do not consider the social world^{5,6}. Thus, research on the determinants of health enlarged the range of inquiry adding to the personal variables the relational and social dimensions that

Correspondence

Alessandro Rossi, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, via Vetoio, Coppito II, 67100 L'Aquila, Italy • Tel. +39 0862 433602 • Fax +39 0862 433523 • E-mail: alessandro.rossi@cc.univaq.it

can affect health status. Links among these three variables emerged, confirming their interrelation and integration in a framework that sustains individuals during life⁷⁻¹⁰.

Studies that investigated social isolation in influencing health problems tend to focus on quantitative measures as the number of relationships, social interactions, or the extent of networks. The use of subjective measures focusing on subjective feelings and cognition of social ties are however crucial in determining social integration¹¹.

There is an extensive research on social support as a protective factor that influences physical and mental health¹²⁻¹⁴. Growing literature on other social competence dimensions shows how there are more levels of individual functioning in the social context that can affect psychological adaptation and physical and mental well-being^{2 15}.

Among these social dimensions of individual functioning, social connectedness (SC) received empirical support with respect to its role as protective factor and mediator between specific dimensions of social support (e.g. family, school mates, colleagues) and psychological functioning^{16 17}.

Social connectedness refers to the person's subjective awareness of being in close relationship with the social world *in toto*¹⁸, and it is an attribute of the self that reflects cognitions of enduring interpersonal closeness with the social world¹⁷.

SC is different from social support or social engagement, which are more specific constructs¹⁷. Lack of social support perception may be linked to specific events, such as losing a loved person or breaking a friendship. Lack of social connectedness instead indicates a difficulty in relationship with the social world. Finally, SC is different from belongingness, which refers to the perception of being part of a group or affiliated to some peers^{1 16}.

Empirical studies have found that SC correlated with social competence and self-esteem, acting as protective factor leading to less anxiety, depressive symptoms, rejection sensitivity and social avoidance¹⁵⁻¹⁹.

SC has gained a relevant role in the study of personal determinants of well-being and protective factors from maladaptation, even in the lack of a shared and operative construct definition. Lee et al.¹⁶ conceptualized the construct of social connectedness as a global feature of the self, reflecting wide-ranging beliefs and attitudes about relationships and the general "other", about the ability to understand the others, to participate in social activities, to feel close to other people and empathize with them. SC is a stable characteristic (trait-like) of an individual that develops early in childhood and arises from all the social and relational experiences. SC tend to be stable during adulthood and contribute to determine our sense of self¹⁹. On the basis of these concepts, Lee et al. developed the Social Connected Scale and the Social Connected Scale - Revised (SCS-R)^{16 18}.

In the current study, we validated the SCS-R in an Italian sample. To do this, we tested the internal validity and reliability of the SCS-R and investigated the criterion validity. To better investigate the psychometric characteristics of the scale, we tested the existence of differences due to gender, age and education. We expected that the SCS-R would be related to high levels of resiliency, and in particular with the resiliency dimensions that refer to interpersonal and individual competence. We further investigated the relationships with symptoms of psychological suffering, positing a negative correlations with depression, anxiety, hostility, interpersonal sensitivity and social avoidance.

Materials and methods

Participants

The sample of participants included 197 individuals who provided complete data on the variables of interest (three subjects were excluded because of lack of data). This sample showed substantial variance on key demographic characteristics: Age $M = 36.1$ ($SD = 13.9$); 79 males and 118 female; 103 (52%) participants were single, 82 (42.2%) participants were married (73) or lived together (9); 7 were divorced and 2 were widowed. Ninety-nine (51%) participants earned at least a high-school degree. Finally, 53.6% were employed, 28.7% were students, the remaining were retired, unemployed and housewives.

Measures

Social Connectedness

The original SCS was an 8-item scale with all items negatively worded and showed both psychometric problems due to non-normal distribution and theoretical problems, not providing the scale with a complete operative description of the construct. The SCS-R¹⁶ is comprised of 20 items assessing experiences of closeness in interpersonal contexts, as well as difficulties establishing and maintaining a sense of closeness. Ten items are negatively worded while the remaining are positively worded. Sample items include "I don't feel I participate with anyone or any group" and "I am in tune with the world." Negatively worded items are reverse scored so that a higher score indicates a greater degree of social connectedness. The SCS-R uses a 6-point rating scale (1 = strongly disagree to 6 = strongly agree). The scale can reach a score comprised between 20 and 120 with an item mean score comprised between 1 and 6. Authors consider a mean item score equal or greater than 3.5 (slightly agree to strongly agree) as indicating a greater tendency to feel socially connected.

Resiliency

Resiliency was evaluated by means of the Resiliency Scale for Adults (RSA), a 33 item self-report scale^{20 21 34}.

The participant answered on a 7-point semantic differential scale in which each item has positive and a negative attribute at each end of the scale continuum. The RSA items measure intrapersonal and interpersonal protective factors presumed to protect from psychosocial adversities and have been developed following the tradition on resiliency studies that found that this is a multidimensional construct rising from a threefold source: psychological/dispositional attributes, family support and cohesion and external support system^{22 23}. The RSA measures six resiliency factors (1) perception of self, (2) planned future, (3) social competence, (4) structured style, (5) family cohesion and (6) social resources; a total score can be also computed.

Psychopathology

To assess the psychological symptom status of participants, we used the Brief Symptom Inventory (BSI)²⁴. The BSI is a 53-item self-report instrument, which is a brief form of the Symptom Checklist (SCL-90-R)^{25 26}. Each item of the BSI is rated on a 5-point scale, from 0 = not at all to 4 = extremely.

The BSI shows good validity and reliability²⁷; it measures the same 9 primary symptoms measured by the SCL-90-R: somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism. Otherwise, three global indexes of distress can be computed: the General Severity Index (GSI) that expresses the global level of psychological distress experienced by the subject; the Positive Symptom Distress Index; and the Positive Symptom Total. For the aim of the present study, we computed the nine symptoms and the GSI scores.

Socio-demographics and self-rated physical health status

Information was collected about socio-demographics of participants (age, sex, working status, education), who were asked to evaluate their level of satisfaction for physical health status on a scale from 0 = extremely unsatisfied to 10 = extremely satisfied.

Procedure

We collected the questionnaires through the collaboration of 50 students at the University of L'Aquila. Each student was requested to collect questionnaires and socio-demographic data from four people, equally distributed by gender and age. Students were briefed on the general aims of the research and instructed on how to administer the instruments. Two questionnaires should be filled by 2 subjects (1 male and 1 female) of an age range from 18 to 35 and the other two questionnaires should be filled by 1 male and 1 female with an age range from 36 to 55.

All students received a course credit for their involvement.

Translation Procedures

After authorization from the authors, the scale was translated from American English and adapted in Italian using a back-translation procedure²⁸. Two bilingual individuals translated from English to Italian, and then two new independent bilingual persons did a back translation from Italian to English. All four versions (i.e. the two Italian independent translations and the two English back translations) were sent back to the authors to compare them with the original and determine the best translation that retained the original meaning of the items.

Statistical analysis

We analyzed the psychometric properties of the SCS-R, focusing on internal validity and consistency. Internal consistency of the scale was evaluated by computing Cronbach's alpha. An exploratory factor analysis (principal component method) was conducted to examine the factor structure. A further analysis of construct validity was implemented examining the differences on SCS-R due to gender, age and education.

We next investigated the criterion validity of the scale by examining the degree to which it is related to the indicators of psychological functioning, i.e. the 6 resiliency dimensions measured by the RSA and the 9 psychopathological symptoms and the GSI measured by the BSI. Correlations were performed using the Pearson's *r*. We used an alpha level of 0.003 to adjust for Type I error (0.05 ÷ 15 correlations).

All statistical analyses were carried out using Statistical Package for Social Science (SPSS Inc., Chicago 2006), version 14.0.

Results

Psychometrics

Means, standard deviation, skewness and kurtosis were calculated for all the 20 items of the SCS-R and for the overall scale. The mean scale score was 91 (SD = 13.83) and the mean SCS-R item score was 4.55 (SD = 0.70). The scores revealed a reasonably normal distribution: the mean item skewness and kurtosis were -0.50 (SD = 0.17) and -0.17 (SD = 0.34), respectively. A total of 175 subjects (88.8%) reported a greater tendency to feel socially connected as shown by a mean item score ≥ 3.5 , while the remaining 11.2% of the sample ($n = 22$) reported a greater tendency to feel disconnected. The internal item reliability measured by Cronbach's Alpha was good ($\alpha = 0.88$). Figure 1 shows the mean item distribution of the SCS-R. As can be seen, none of the participants

answered all 20 items 1 (strongly disagree) or 6 (strongly agree). No differences in demographics were found.

Dimensionality

An exploratory factor analysis was carried out on the 20 items of the Social Connectedness Scale - Revised (SCS-R). Five factors with eigenvalues higher than 1 were extracted: a first factor accounting for 32% of total variance, and the remaining four accounting for 7.7, 6.6, 5.2, and 5%, respectively. A scree plot test confirmed the selection of only one factor. Factor loadings on the first factor were higher than 0.50, and just three items (item 1, 3, and 13; loadings 0.47, 0.42 and 0.32 respectively) showed lower loadings (Table I).

Relationships between social connectedness and psychosocial functioning indicators

We examined the correlations of the SCS-R score with the six resiliency dimensions measured by the RSA, and the nine psychological distress symptoms and the GSI measured by the BSI; finally, we analyzed correlations with

the self-rated satisfaction respect to participants' physical status. (Table II). Results corroborated the criterion validity of the scale.

Concerning the relations with resiliency, the social connectedness measure showed positive and significant correlations with all six dimensions of resiliency and with the RSA total score. As expected, the highest correlation was with the resiliency dimension of social competence ($r = 0.58$). The correlations between SCS-R and the two resiliency dimension referring to the dispositional source of resiliency that were ≥ 0.50 included perception of self ($r = 0.51$) and planned future ($r = 0.50$).

The correlations between SCS-R and the BSI dimensions confirm the results of previous studies. SCS-R correlates negatively with all nine symptoms assessed by the BSI and with the GSI. In agreement with previous studies, the highest negative correlation was with depression ($r = -0.46$). Negative and significant correlation emerged with interpersonal sensitivity ($r = -0.43$), hostility ($r = -0.42$), paranoid ideation ($r = -0.41$) and psychoticism ($r = -0.43$).

Finally, the correlation between SCS-R score and the self-

TABLE I.

Factor matrix from the Principal Component Analysis of the SCS-R items. *Matrice dell'analisi fattoriale per gli item della SCS-R (metodo delle componenti principali).*

Item	Factor 1
SCS_1 I feel comfortable in the presence of strangers	0.47
SCS_2 I am in tune with the world	0.64
SCS_3 Even among my friends, there is no sense of brother/sisterhood*	0.42
SCS_4. I fit in well in new situations	0.53
SCS_5 I feel close to people	0.53
SCS_6 I feel disconnected from the world around me*	0.54
SCS_7 Even around people I know, I don't feel that I really belong*	0.68
SCS_8. I see people as friendly and approachable	0.56
SCS_9 I feel like an outsider*	0.59
SCS_10 I feel understood by the people I know	0.60
SCS_11. I feel distant from people*	0.68
SCS_12 I am able to relate to my peers	0.52
SCS_13 I have little sense of togetherness with my peers*	0.32
SCS_14 I find myself actively involved in people's lives	0.59
SCS_15 I catch myself losing a sense of connectedness with society*	0.65
SCS_16 I am able to connect with other people	0.55
SCS_17 I see myself as a loner*	0.53
SCS_18 I don't feel related to most people*	0.56
SCS_19 My friends feel like family	0.57
SCS_20 I don't feel I participate with anyone or any group*	0.67

* Item score must be reversed

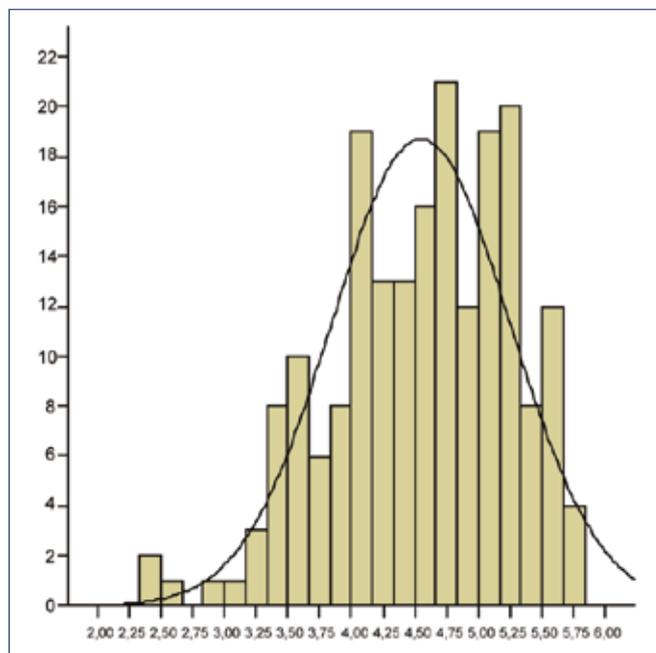


FIGURE 1. SCS-R item distribution (item range 1-6). *Distribuzione dei punteggi degli item della SCS-R (range 1-6).*

rated satisfaction of participants' physical health status was positive and significant ($r = 0.36$).

Discussion

To our knowledge this is the first study that addresses the validation of the scale outside the original Anglo-Saxon setting. The study of psychosocial dimensions that determine the health of individuals has become one of the pillars of the study of determinants of physical and mental health²⁹. Social isolation as well as other detrimental social factors have potentially negative effects on individual well-being and health³⁰.

In a recent investigation, Kawachi and Berkman³¹ underlined how structural and functional features of social membership play different roles: the former seem to influence levels of well-being irrespective of stress levels, while the latter are seen to operate as stress buffers. It is on these "subjective" variables that research on the relationships between social bonds and psychopathology is focused. The construct of social connectedness is pivotal in this new line of research.

Herein, we analyzed the psychometric characteristics of the SCS-R, a scale developed to assess the SC construct that reported good validity and reliability in the validation studies conducted by the authors¹⁶. Scale and mean items scores are comparable to those of previous validation, as well as the asymmetry indexes (i.e. Skewness and

TABLE II.

Correlations between SCS-R score and indicators of physical and mental functioning. *Correlazioni tra il punteggio della SCS-R e indicatori di funzionamento mentale e fisico.*

	Social Connectedness
Resiliency	
Perception of self	0.51*
Planned future	0.50*
Structured style	0.20
Social competence	0.58*
Family cohesion	0.34*
Social resources	0.42*
RSA total score	0.48*
Psychopathology	
Somatization	-0.24*
Obsession compulsion	-0.38*
Interpersonal sensitivity	-0.43*
Depression	-0.46*
Anxiety	-0.30*
Hostility	-0.42*
Phobic anxiety	-0.33*
Paranoid ideation	-0.41*
Psychoticism	-0.43*
Global Severity Index	-0.44*
Physical Health Satisfaction	0.36*
* $p < 0.003$; r coefficients > 0.40 are in bold	

Kurtosis). Similar percentages of people were classified as social connected (mean item score ≥ 3.5) vs. disconnected compared to those of the original validation study. No differences in the SC score emerged in comparisons by gender, age or education. These results need further investigation in a larger sample, insofar as no other studies performed these comparisons but for gender with inconsistent results^{16,32}. The Italian version of the SCS-R shows a high degree of reliability compared to the results obtained by the authors in the original validation studies. In our study, the SCS-R showed good internal and external consistency. Exploratory factor analysis corroborated the uni-dimensional factor structure of the scale¹⁶, with just three items showing saturations lower than 0.50. Among these three items, two ("I feel comfortable in the presence of strangers" and "Even among my friends, there is no sense of brother/sisterhood") confirmed the low, even if acceptable (0.47 and 0.42, respectively), consistencies as emerged from previous studies^{15,16}.

The item "I have little sense of togetherness with my

peers" low consistency (0.32) was seen in our study only, and further investigation is needed to clarify if this is an idiosyncratic characteristic of this sample or due to cultural differences from the previous validation.

Resiliency is a multidimensional concept variously defined as a personal trait protective against mental disorders and a dynamic process of adaptation to challenging life conditions³³. We intended to investigate how the SCS-R relates to various resiliency facets. Analyzing the correlations of these constructs, it is interesting to observe the highest correlation with the social competence factor, which measures evaluations of the perception of the person's ability to initiate verbal contact, to be flexible in social interactions and create new friendships³⁴. This result confirms the validity of the SC construct in measuring the person's subjective awareness of being in close relationship with the social world in general¹⁶⁻¹⁸. SC construct refers to the perception to be part of the social world and differs from the other measures addressing the social support experienced from belonging to specific groups (e.g. family).

A further confirmation of the criterion validity of the SCS-R is the observation of the positive and significant correlations with "perception of the self" and "planned future" resiliency dimensions, deriving from dispositional determinants²². This result confirms that the SCS-R construct is an independent feature of the self rather than a context-related construct¹⁶⁻¹⁷.

The literature reports that people with low levels of SC experience discomfort in social situations, feeling misunderstood or isolated, and unsatisfied with their relationships. Furthermore, past research confirms that the widespread social and relational difficulties experienced by those with low SC may contribute to more general psychological distress¹⁻¹⁶. Our study confirms previous results reporting that subjects with low SC show higher levels of depression and hostility¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁹.

In our sample, high correlations emerged among the SCS-R score and BSI "interpersonal sensitivity", "paranoid ideation" and "psychoticism": these psychopathological dimensions relate to the difficulties of individuals facing the social world. In fact, the former identify people experiencing feelings of personal inadequacy and discomfort during interpersonal interactions, while the latter measures, in non-psychiatric samples as is our case, social alienation²⁴. This pattern of correlations demonstrates the criterion validity of the scale.

Finally, few studies have addressed the relations between SC and physiological measures related to physical health³⁵⁻³⁶. Our results show a positive correlation between SC and satisfaction for physical health, and thus we can speculate that SC is not just a protective factor for mental illness and a determinant of psychological well-being, but may also be related to physical health.

Notwithstanding the different cultural features and the relatively small sample size, the original uni-dimensional factor structure is confirmed. Even though the suggested ratio of subjects to variables in factorial analysis studies should be 5 to 1, as in our study, we acknowledge that the sample is somewhat limited.

Further research in larger samples is needed to better understand the relationship between SC and resiliency and how these two constructs contribute to protection from psychological suffering and sustain mental and physical well-being.

References

- Baumeister RF, Leary MR. *The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation*. Psychol Bull 1995;117:497-529.
- Cohen S, Wills TA. *Stress, social support, and the buffering hypothesis*. Psychol Bull 1985;98:310-57.
- Billings AG, Moos RH. *Coping, stress, and social resources among adults with unipolar depression*. J Pers Soc Psychol 1984;46:877-91.
- Buchholz ES, Catton R. *Adolescents' perceptions of aloneness and loneliness*. Adolescence 1999;34:203-13.
- Berkman LF. *The role of social relations in health promotion*. Psychosom Med 1995;57:245-54.
- Syme SL. *Social determinants of health: the community as an empowered partner*. Prev Chronic Dis 2004;1:A02.
- Labonte R, Spiegel J. *Setting global health research priorities*. BMJ 2003;326:722-3.
- Schwab M, Syme SL. *On paradigms, community participation, and the future of public health*. Am J Public Health 1997;87:2049-51; discussion 2051-2.
- Martikainen P, Lahelma E, Marmot M, et al. *A comparison of socioeconomic differences in physical functioning and perceived health among male and female employees in Britain, Finland and Japan*. Soc Sci Med 2004;59:1287-95.
- Siegrist J. *Psychosocial work environment and health: new evidence*. J Epidemiol Community Health 2004;58:888.
- Cattan MMW. *Health promotion interventions targeting social isolation and loneliness. A research into ageing workshop London*: London: School of Hygiene and Tropical Medicine 1999.
- Kalil A, Born CE, Kunz J, et al. *Life stressors, social support, and depressive symptoms among first-time welfare recipients*. Am J Community Psychol 2001;29:355-69.
- Broadhead WE, Kaplan BH, James SA, et al. *The epidemiologic evidence for a relationship between social support and health*. Am J Epidemiol 1983;117:521-37.
- Johnson L, Lundstrom O, Aberg-Wistedt A, et al. *Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse*. Bipolar Disord 2003;5:129-37.
- Lee RM, Dean BL, Jung KR. *Social connectedness, extraversion, and subjective well-being: testing a mediation model*. Personality and Individual Differences 2008;45:414-9.

- ¹⁶ Lee RM, Draper M, Lee S. *Social connectedness, dysfunctional interpersonal behaviors, and psychological distress: testing a mediator model.* *J Couns Psychol* 2001;48:310-8.
- ¹⁷ Williams KL, Galliher RV. *Predicting depression and self-esteem from social connectedness, support, and competence.* *J Soc Clin Psychol* 2006;25:855-74.
- ¹⁸ Lee RM, Robbins SB. *Measuring belongingness: the social connectedness and the social assurance scales.* *J Couns Psychol* 1995;42:232-41.
- ¹⁹ Lee RM, Robbins SB. *The relationship between social connectedness and anxiety, self-esteem, and social identity.* *J Couns Psychol* 1998;45:338-45.
- ²⁰ Friberg O, Martinussen M, Rosenvinge JH. *Likert-based vs. semantic differential-based scorings of positive psychological constructs: a psychometric comparison of two versions of a scale measuring resilience.* *Personality and Individual Differences* 2006;40:873-84.
- ²¹ Friberg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH, et al. *A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment?* *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12:65-76.
- ²² Garnezy N. *Children in poverty: resilience despite risk.* *Psychiatry* 1993;56:127-36.
- ²³ Luthara SS, Doernberger CH, Zigler E. *Resilience is not a unidimensional construct: insights from a prospective study of inner-city adolescents.* *Developmental Psychopathology* 1993;5:703-17.
- ²⁴ Derogatis LR, Melisaratos N. *The Brief Symptom Inventory: an introductory report.* *Psychol Med* 1983;13:595-605.
- ²⁵ Derogatis LR. *The SCL-R-90 Manual I: scoring, administration and procedures for the SCL-90.* Baltimore, MD: Johns Hopkins 1977.
- ²⁶ Derogatis LR, Cleary PA. *Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90-R: A study in construct validation.* *J Clin Psychol* 1977;33:981-9.
- ²⁷ Morlan KK, Tan SY. *Comparison of the Brief Psychiatric Rating Scale and the Brief Symptom Inventory.* *J Clin Psychol* 1998;54:885-94.
- ²⁸ Simonsen E, Mortensen EL. *Difficulties in translation of personality scales.* *J Pers Disord* 1990;4:290-6.
- ²⁹ Martikainen P, Bartley M, Lahelma E. *Psychosocial determinants of health in social epidemiology.* *Int J Epidemiol* 2002;31:1091-3.
- ³⁰ Ottman O, Dickson J, Wright P. *Social connectedness and health: a literature review.* Melbourne, Australia: Inner East Primary Care Partnership 2006.
- ³¹ Kawachi I, Berkman LF. *Social ties and mental health.* *J Urban Health* 2001;78:458-67.
- ³² Armstrong S, Oomen-Early J. *Social connectedness, self-esteem, and depression symptomatology among collegiate athletes versus nonathletes.* *J Am Coll Health* 2009;57:521-6.
- ³³ Fonagy P, Steele M, Steele H, et al. *The Emanuel Miller Memorial Lecture 1992. The theory and practice of resilience.* *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:231-57.
- ³⁴ Friberg O, Hjemdal O, Martinussen M, et al. *Empirical support for resilience as more than the counterpart and absence of vulnerability and symptoms of mental disorder.* *J Individ Dif* 2009;30:138-51.
- ³⁵ Edwards DA, Wetzel K, Wyner DR. *Intercollegiate soccer: saliva cortisol and testosterone are elevated during competition, and testosterone is related to status and social connectedness with team mates.* *Physiol Behav* 2006;87:135-43.
- ³⁶ Ong AD, Allaire JC. *Cardiovascular intraindividual variability in later life: the influence of social connectedness and positive emotions.* *Psychol Aging* 2005;20:476-85.

Augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression: a focus on dopamine agonists and stimulants

Interventi farmacologici dopaminergici in associazione per il trattamento della depressione bipolare farmaco-resistente: focus su dopamino-agonisti e stimolanti

B. Dell'Osso, L. Cremaschi, G. Spagnolin, T.A. Ketter¹, A.C. Altamura

Department of Psychiatry, University of Milan, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;

¹ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Summary

Objectives

Bipolar depression is the most difficult-to-treat phase of bipolar disorder, in relation to its significant disruption of every-day life functioning and high suicidality risk. Despite the availability of several treatment options, the management of bipolar depression is still particularly challenging, with limited approved therapies. Mood stabilizers and second-generation antipsychotics may not be as effective in ameliorating depressive compared to mood elevation symptoms, and entail substantial somatic tolerability limitations. In contrast, antidepressants are widely used off-label in bipolar depression (perhaps in part due to their better somatic tolerability), but such use is controversial, as they may be associated with a higher risk of manic/hypomanic switch and rapid cycling. Among pharmacological augmentation strategies, compounds with pro-dopaminergic activity such as stimulants and stimulant-like agents (e.g., methylphenidate, modafinil and armodafinil) and dopamine agonists (e.g., pramipexole and ropinirole), have shown potential antidepressant effects, even though their use in clinical practice is still limited by the paucity of systematic evidence of efficacy and safety. The present review sought to summarize available evidence about such augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression, considering results of recent randomized controlled trials, as well as open studies, systematic reviews and guidelines indications.

Methods

A systematic review of the literature was conducted. We first identified articles published in English and focused on the use of stimulants and dopamine agonists in bipolar disorder, using the keywords 'stimulant', 'psychostimulant', 'amphetamine', 'methylphenidate', 'modafinil', 'armodafinil', 'pramipexole', 'ropinirole', 'dopamine agonists', variably combined with 'bipolar disorder', 'bipolar depression', 'major depression' and 'treatment-resistant depression'. A second search was conducted about safety and tolerability, combining the keywords 'stimulant', 'psychostimulant', 'methylphenidate', 'modafinil', 'armodafinil', 'pramipexole', 'ropinirole', 'dopamine agonists' with 'tolerability',

'safety', 'side-effects', 'adverse events', 'discontinuation', 'drop out', 'mania', 'suicide', 'cycle acceleration'. Additionally, reference lists of retrieved articles and proceeding of recent scientific meetings were manually searched for relevant publications.

Results

21 reports met the inclusion criteria and were herein reviewed in detail. 11 reports described of pramipexole in adult bipolar depression, including 2 double-blind RCTs targeting depressive symptoms, 1 double-blind RCT targeting cognitive dysfunction, and 8 open reports, and one report on the use of ropinirole in bipolar depression was identified. 10 reports focused on the use of adjunctive stimulant-like agents and stimulants, including 1 double-blind armodafinil RCTs, and 1 double-blind modafinil RCT targeting depressive symptoms, 4 open uncontrolled modafinil studies, and 4 open uncontrolled methylphenidate studies. With respect to the use of stimulants in adult bipolar depression, although systematic evidence is quite limited, available data seems to support their use in at least some bipolar depressed patients, especially when they show significant drowsiness or fatigue. In contrast, the use of the stimulant-like agents modafinil and armodafinil seems to be more robust, supported by 2 RCTs as well as 4 open reports.

Conclusions

Taken as a whole, findings from reviewed studies seem to suggest that pro-dopaminergic compounds agonists, such as pramipexole and stimulant-like agents, deserve consideration as potential adjunct therapeutic agents in adult bipolar depression, at least in specific subgroups of patients, although caution for supporting their use is still recommended. Future research and clinical trials on larger samples and greater follow-up periods are encouraged to extend available evidence and better clarify the potential role of these medications in bipolar depression.

Key words

Bipolar disorder • Bipolar depression • Dopamine agonists • Stimulants • Pramipexole • Ropinirole • Methylphenidate • Modafinil • Armodafinil

Correspondence

Bernardo Dell'Osso, Assistant Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, University of Milan, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, via Francesco Sforza 35, 20122 Milano, Italy • Tel. +39 0255035994 • Fax +39 0250320310 • E-mail: bernardo.delloso@policlinico.mi.it

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a lifelong psychiatric illness that is responsible for severe impact on quality of life and causes substantial psychosocial and functional burden¹. Over the course of the illness, bipolar patients experience depression more often than mania² and the persistence of subsyndromal depressive symptoms, during euthymia, can increase the risk of relapse³.

In spite of the advent of several alternative and adjunctive treatment options during last decades, the management of bipolar depression remains significantly challenging, with a limited number of established treatments. In fact, mood stabilizers and atypical antipsychotics may provide suboptimal relief of depressive symptoms while entailing substantial somatic tolerability challenges. Furthermore, even if antidepressants have superior somatic tolerability compared to mood stabilizers and atypical antipsychotics, they are substantially limited in terms of their controversial efficacy in bipolar compared to unipolar depression. In addition, antidepressants in bipolar patients have been associated with substantial psychiatric tolerability challenges, including risks of manic/hypomanic switch, rapid cycling and suicidality⁴⁻⁷.

For these reasons, additional treatment strategies with evidence-based efficacy and safety/tolerability support are under investigation in bipolar depression. In this perspective, according to recent international treatment guidelines for BD and bipolar depression, adjunctive treatment options targeting the dopaminergic system appear to be an attractive strategy in case of poor response. Among such strategies, dopamine agonists (i.e. pramipexole and ropinirole) and stimulants and stimulant-like agents (i.e. methylphenidate, modafinil and armodafinil) have gained growing interest for their potential antidepressant effects in bipolar depression.

Pramipexole and ropinirole are non-ergot dopamine agonists. Pramipexole is a full agonist of the D3 subtype receptors, with very low affinity for D1 receptors and serotonergic 5HT-2A and 2B receptors. Ropinirole acts as a D2, D3 and D4 dopamine receptor agonist, showing highest affinity for D2^{8,9}. Pramipexole and ropinirole are approved for the treatment of Parkinson's disease and restless leg syndrome. D3 receptors are diffusely distributed in the mesolimbic system¹⁰ and appear to be involved in the pathogenesis of motoric and anhedonic symptoms. In contrast to the ergot dopamine agonists, such as bromocriptine and pergolide, typically used for the treatment of Parkinson disease, pramipexole seems to fully activate dopamine receptors. After first evidence of its antidepressant effect in animal models¹¹⁻¹³, pramipexole has shown similar activity in different trials involving patients with major depressive disorder¹⁴, BD^{15,16} and depressed patients with Parkinson's disease¹⁷⁻¹⁹.

Stimulants include several compounds with various chemical structures and biological functions (i.e. amphetamines, methylphenidate, modafinil and armodafinil), which are widely used to reduce fatigue and promote alertness and wakefulness. Although having a similar structure to amphetamine, methylphenidate is not a dopamine transport substrate, whereas it increases the synaptic concentration of norepinephrine, serotonin and dopamine²⁰. Actually, it is indicated for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and narcolepsy^{21,22}, although it may be effective in the treatment of depression secondary to medical illness^{23,24}. Modafinil (2-(benzhydrylsulfinyl)acetamide) is a stimulant-like agent, previously thought to primarily enhance dopaminergic and noradrenergic neurotransmission, secondarily enhance serotonergic, glutamatergic and histaminergic neurotransmission and influence orexinergic neurotransmission²⁵. Modafinil's current putative chief mechanism is low-affinity dopamine transporter inhibition²⁶. Modafinil's low affinity for the dopamine transporter compared to other agents could contribute to its lower abuse potential²⁷. Armodafinil is the R-enantiomer of racemic modafinil. Both have been approved by the United States Food and Drug Administration (US FDA) to promote wakefulness, in case of excessive sleepiness associated with narcolepsy, obstructive sleep apnoea and shift-work sleep disorder²⁸. The European Medicines Agency (EMA) limited the approved use of modafinil to narcolepsy²⁹ and has not approved armodafinil. Taken as a whole, stimulants and stimulant-like agents medications may be worth considering, since their use has been associated with significant improvement in wakefulness, attenuation of fatigue and appetite. In addition, the use of stimulants has been assessed in a variety of mood disorders (e.g. treatment-resistant depression, psychotic unipolar depression, depression associated with medical disorders, geriatric depression, etc.). Moreover, these agents tend to be associated with somatic tolerability challenges comparable to antidepressants and less problematic than mood stabilizers or atypical antipsychotics. Results from clinical reports partially support their use in specific treatment-resistant depressive disorders, even though they highlight the possible risk of treatment-induced mood destabilization³⁰⁻³², particularly in bipolar depression³³. In fact, although they are likely to enhance cognitive function, their use may be limited by the potential switch to manic and hypomanic phases.

In order to better understand the efficacy and safety of dopamine agonists and stimulants in treatment-resistant bipolar depression, we conducted the present study, aimed to review current evidence in the field.

Methods

A systematic search of the literature, using MEDLINE and Cochrane Library, was conducted in two steps. First, we identified articles published in English and focused on the use of stimulants and dopamine agonists in BD, using the following keywords: “stimulant”, “psychostimulant”, “amphetamine”, “methylphenidate”, “modafinil”, “armodafinil”, “pramipexole”, “ropinirole”, “dopamine agonists”, variably combined with “bipolar disorder”, “bipolar depression”, “major depression” and “treatment-resistant depression”.

A second search was conducted in the area of safety and tolerability, combining the keywords “stimulant”, “psychostimulant”, “methylphenidate”, “modafinil”, “armodafinil”, “pramipexole”, “ropinirole”, “dopamine agonists” with the terms “tolerability”, “safety”, “side-effects”, “adverse events”, “discontinuation”, “drop out”, “mania”, “suicide”, “cycle acceleration”. Additionally, reference lists of retrieved articles and proceeding of recent scientific meetings were manually searched for relevant publications.

Our main purpose was to specifically identify efficacy and safety studies on the adjunctive use of stimulants and dopamine-agonists in bipolar depression. Meta-analyses, randomized clinical trials (RCTs), naturalistic and retrospective studies, case series, case reports and clinical reviews were taken into consideration. On the other hand, single case-reports were not considered, in order to enhance the focus of the review. Further information regarding the use of these compounds in bipolar depression was obtained reviewing current international guidelines on BD treatment and conference proceedings^{6 34 7 35}.

Results

After excluding studies not specifically focusing on bipolar depression, 21 reports met the inclusion criteria and were reviewed in detail. Eleven reports described pramipexole in adult bipolar depression, including 2 double-blind RCTs targeting depressive symptoms, 1 double-blind RCT targeting cognitive dysfunction and 8 open reports. Only one report on the use of ropinirole in bipolar depression was identified. Ten reports focused on the use of adjunctive stimulant-like agents and stimulants, including 1 double-blind armodafinil RCTs, 1 double-blind modafinil RCT targeting depressive symptoms, 4 open uncontrolled modafinil studies, and 4 open uncontrolled methylphenidate studies.

We first review studies on dopamine agonists (i.e. pramipexole, ropinirole) in bipolar depression, followed by reports on stimulants and stimulant-like agents, listed by compound type (i.e. methylphenidate, modafinil and armodafinil) and in chronological order.

Dopamine agonists

Published studies with adjunctive dopamine agonists (i.e. pramipexole and ropinirole) in bipolar depressed patients are summarized in Table I.

Pramipexole

In 1999, Goldberg and co-workers first described a positive effect for augmentation therapy of pramipexole in two patients affected by treatment-resistant BD I depression³⁶. The first patient had a 23-year history of BD type I, with multiple hospitalizations and a relevant family history of bipolar illness. On the basis of clinical judgement, marked improvement in mood and overall functioning was reported within one week of treatment with pramipexole started at a dose of 0.25 mg/day and then increased to 0.75 mg/day. Euthymia persisted and no side effects were observed at 8-week follow up. The second patient, affected by BD type I with comorbid alcohol abuse (in remission) was on pharmacological treatment with olanzapine, topiramate and lamotrigine, which seemed to control mania and cycling, until a severe depressive episode occurred. He was then started on 1 mg/day of pramipexole and, within 6 weeks, the depressive phase remitted. Improvement continued over the 6-month follow-up. The drug was well tolerated in this case, except for transient dose-related nausea.

In 2000, Sporn and colleagues evaluated the effectiveness and safety of pramipexole as adjunctive medication in refractory unipolar and bipolar depression³⁷. Through retrospective chart review, they identified 20 patients with unipolar depression and 12 with bipolar depression who received pramipexole. In the bipolar depressed group, 4 patients were rapid cyclers and the 78% of the entire sample was treated with antidepressants. The Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)³⁸ scale was used to assess effectiveness, being response defined as moderate to marked improvement at the CGI-I. Pramipexole, administered at a mean dose of 0.7 mg/day for an average duration of 24.4 weeks, was found to be effective in 50% of patients with bipolar depression (6/12) and in 40% of patients with unipolar depression (8/20). In the bipolar group, there were no discontinuations of pramipexole for lack of efficacy, even though 3 subjects stopped because of side effects, whereas 8 unipolar patients dropped out for lack of efficacy and only 1 subject for side effects. These included: tremor, sedation, irritability, dry mouth, nausea, tics, urinary hesitancy, decreased appetite, vivid dreams, insomnia, transient word-finding difficulty and dizziness. On the basis of such findings, pramipexole seemed to be adequately tolerated and potentially useful in the adjunctive treatment of drug-resistant bipolar and unipolar depression.

A retrospective chart review of 18 bipolar II, treatment-

TABLE I.

Published studies with adjunctive dopamine agonists (i.e. pramipexole, ropinirole) in bipolar depression.

Studi pubblicati riguardo l'utilizzo di dopamino-agonisti (pramipexolo, ropinirolo) in associazione nella depressione bipolare.

Citation	Study design	Sample characteristics	Study length
Goldberg et al. (1999)	Open, case-series	2 bipolar I patients with treatment-resistant depression	8 weeks and 6 months, respectively
Sporn et al. (2000)	Open, retrospective chart review	32 subjects, including 12 treatment refractory, bipolar patients (subtype not specified); 33.3% had rapid cycling features	Mean 24.4 weeks
Perugi et al. (2001)	Open, retrospective chart review	18 treatment resistant, bipolar II depressed subjects; 10 treated with pramipexole and 8 with ropinirole	Mean 17.6 weeks (range 4-34)
Lattanzi et al. (2002)	Open, prospective, naturalistic study	37 subjects, including 21 bipolar subjects (17 included in the analyses: 11 BD II and 6 BD I)	16 weeks
Goldberg et al. (2004)	Double-blind, randomized, placebo controlled trial	22 treatment-resistant, bipolar depressed patients (15 BD I and 7 BD II), with baseline HAMD score > 18 and YMRS score < 12, randomized to pramipexole (n = 12) or placebo (n = 10)	6 weeks
Zarate et al. (2004)	Double-blind, randomized, placebo controlled trial	21 bipolar II depressed patients, with drug-resistance features and baseline MADRS score > 20, randomized to pramipexole (n = 10) or placebo (n = 11)	6 weeks
Cassano et al. (2004)	Open, long-term follow-up extension of previous study (Lattanzi et al., 2002)	11 bipolar, treatment-resistant, subjects (9 BD II and 2 BD I)	6 to 12 months, median 28 weeks
Gupta et al. (2006)	Retrospective case series	2 bipolar I, treatment-resistant depressed, subjects	8 to 18 weeks
Akdeniz et al. (2009)	Retrospective case series	2 bipolar, treatment-depressed, subjects (1 BD I)	6 to 8 months
El Mallakh et al. (2010)	Retrospective chart review	16 bipolar patients (13 BD I)	Average 6.7 ± 9 months
Burdick et al. (2012)	Double-blind, randomized, placebo controlled trial	50 bipolar patients (subtype not specified)	8 weeks

BDI: Bipolar disorder type I; SD: Standard deviation; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CGI-BP: Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder; BZs: Benzodiazepines.

Group dosage	Outcome
Adjunctive pramipexole (0.75 and 1 mg/day)	Marked improvement in both cases, though standardized outcome measures were not used. Overall well tolerated, transient dose-related nausea in one patient
Adjunctive pramipexole (0.7 mg/day)	Pramipexole effective in 50% of the sample, based on moderate to marked improvement on the CGI. No patient in the bipolar group stopped pramipexole due to lack of efficacy; 3 subjects interrupted pramipexole due to side-effects, mostly in the first 4 weeks of augmentation (tremor, sedation, irritability, dry mouth, nausea, tics, urinary hesitancy, decreased appetite, vivid dreams, insomnia, transient word-finding difficulty, dizziness). One case of transient hypomania observed while no patient reported psychosis or sleep attacks
Adjunctive pramipexole (0.75 -1.5 mg/day), adjunctive ropinirole (1.5-5 mg/day)	Four patients (40%) were found to be pramipexole responders, based on CGI ratings of 1 or 2. Four patients (50%) were found to be ropinirole responders. Overall favourable tolerability. One patient had to stop pramipexole because of nausea, irritability and agitation
Adjunctive pramipexole (mean maximal dose 0.95 mg/day)	Significant decrease of MADRS and CGI-S scores observed; no difference in response rate between BD I (83.3%) and BD II (63.6%) subjects. The exact number of drop-outs in bipolar patients was not reported (within the original sample of 37 patients, 10 subjects discontinued pramipexole for adverse events). Most common side effects among completers were tremor and excitement/psychomotor retardation. Mixed tolerability along with a low rate of hypomanic switches
Adjunctive pramipexole, (dose range 1-2.5 mg/day) or placebo	67% of responders on pramipexole ($\geq 50\%$ reduction on the HAMD) vs. 20% of placebo patients. Mean HAMD change from baseline: 48% for pramipexole vs. 21.4% for placebo. 1 patient on pramipexole dropped out prematurely because of manic switch. Discontinuation rates for any cause were 17% for pramipexole (2/12) vs. 40% for placebo (4/10). Discontinuation rates due to lack of efficacy were 8% for pramipexole (1/12) vs. 30% for placebo (3/10). Nausea was reported more frequently in patients with pramipexole compared to placebo. Overall favourable tolerability
Adjunctive pramipexole, (dose range 1-3 mg/day) or placebo	Significant treatment effect reported. Treatment response ($\geq 50\%$ decrease on the MADRS) occurred in 60% of patients on pramipexole vs. 9% of those on placebo. Discontinuation rates for any cause were 10% for pramipexole (1/10) vs. 9.1% on placebo (1/11) and were due to lack of efficacy. One patient on pramipexole and 2 patients on placebo developed hypomanic symptoms (YMRS ≥ 12). Most of the reported side effects were similar for the treatment groups, except tremor, more frequently observed in pramipexole patients. Overall favourable tolerability
Adjunctive pramipexole (dose range 0.75-1.5 mg/day)	Efficacy and safety data for bipolar sub-group were not separately reported. In the overall sample, 60.9% were remitters. 2 bipolar subjects developed hypomania and psychotic mania. In the overall sample, 5 adverse events reported (21.7%): psychomotor agitation, ataxia, impulse dyscontrol, vomiting and hypomania. Overall mixed safety/tolerability and presumably positive effectiveness for pramipexole in the mid/long term follow-up
Adjunctive pramipexole (dose range 0.75-1.5 mg/day)	Significant improvement in HAMD total scores, from the second week of augmentation onward. No significant side effects noted
Adjunctive pramipexole (dose range 0.5-0.75 mg/day)	Assessment, based exclusively on clinical impressions, showed a decrease in severity and duration of depressive episodes in the mid-term observation. Sleep and gastrointestinal side-effects were reported exclusively in the short-term, whereas no serious adverse event was observed during the maintenance treatment
Adjunctive pramipexole (average dose 1.03 ± 0.65 mg/day)	62.5% of the sample benefited from treatment and 50% of patients remained on pramipexole for > 3 months. The severity of depressive symptoms dropped significantly within 4 weeks. CGI and GAF scores showed a consistent improvement. Half of the patients stopped pramipexole an average of 2 months after starting it. Common adverse events were: insomnia (41.2%), irritability (31.5%), nausea (25%), anxiety (25%) and sleepiness, lethargy and dizziness (12.5% of the sample each). Six patients (37.5%) stopped pramipexole due to adverse effects. Manic symptoms did not worsen at any time during study. Overall favourable effectiveness data, mixed results in terms of safety and tolerability
Adjunctive pramipexole (target dose 1.5 mg/day)	A significant overall effect for treatment on neurocognitive functioning was found in the euthymic subgroup of patients. Higher levels of baseline cognitive impairment were associated with greater cognitive improvement after pramipexole treatment. Pramipexole did not cause any discontinuation due to adverse event

resistant depressed patients was conducted by Perugi and colleagues in 2001³⁹. These subjects were treated with augmentative dopamine agonists, i.e. pramipexole (10 subjects) and ropinirole (8 subjects), added to on-going treatment with antidepressants and mood stabilizers. Patients treated with pramipexole received a mean dose of 0.75-1.5 mg/day for a mean duration of 17.6 weeks. Four patients (40%) were found to be pramipexole responders (Clinical Global Impression Scale CGI-S³⁸ ratings of 1 or 2), and two other patients showed mild response, considered as a CGI-S score of 3. Pramipexole did not cause major side effects, being well tolerated, with no negative interactions with concomitant psychotropic medications. One patient had to interrupt it due to nausea, increased agitation and irritability.

In 2002, Lattanzi and co-workers conducted a 16-week naturalistic study, aimed to assess the efficacy and tolerability of adjunctive pramipexole in subjects with drug-resistant depression⁴⁰. Thirty-seven patients were enrolled: 16 with unipolar depression and 21 with bipolar depression; 31 subjects were included in the analyses and 19 patients completed the 16-week follow-up. Pramipexole was added to antidepressant treatment (SSRIs or TCAs) and was initiated at a dose of 0.375 mg/day, increased to a maximum of 1 mg/day in the third week. Patients were defined responders if they had a > 50%-reduction on Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)⁴¹ total score or a CGI-S score of 1 or 2. At the endpoint, 67.7% were considered MADRS responders and 74.2% met response criteria on the basis of CGI-S. BD I patients did not significantly differ from BD II ones in terms of response rate. The authors reported relatively adequate tolerability: most commonly observed side effects included excitement/psychomotor retardation and tremor. Two cases of hypomanic switch were reported.

In 2004, Goldberg and colleagues conducted a randomized, double-blind, placebo controlled trial, recruiting 22 patients: 15 affected by BD I and 7 by BD II, with a baseline Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)⁴² score > 18 and Young Mania Rating Scale (YMRS)⁴³ score < 12¹⁵. All patients had an inadequate response to at least two trials of antidepressants, used in association with mood stabilizers. Subjects were randomly assigned to receive, in addition to mood stabilizers such as lithium or anticonvulsants, placebo (n = 10) or pramipexole (n = 12), administered in a range of 1-2.5 mg/day for 6 weeks. At the end of the study, pramipexole was found to be superior to placebo in terms of efficacy: 67% of patients on pramipexole were responders (HAMD score reduction > 50%), whereas only 20% of subjects on placebo were considered responders. Of note, the discontinuation rate for any cause was 40% for placebo vs. 17% for pramipexole. Although one patient taking pramipexole dropped out for a manic switch, mean YMRS scores

did not significantly differ between the two groups at endpoint. Nausea was more common in subjects on pramipexole compared to placebo.

In the same year, another randomized, double blind, placebo-controlled trial, assessing the antidepressant effect of augmentative pramipexole was conducted by Zarate and colleagues¹⁶. In this study, 21 patients affected by BD II were enrolled. Patients were experiencing a major depressive episode despite pharmacological treatment with lithium or valproate, and were randomly assigned to adjunctive placebo (n = 11) or pramipexole (n = 10) for 6 weeks. Pramipexole was initiated at 0.375 mg/day and gradually increased to a range of 1-3 mg/day. All patients, except one taking placebo and one taking pramipexole, completed the study. Treatment response (> 50% decrease in MADRS score) was reported in 60% of subjects taking pramipexole vs. 9% of subjects taking placebo. Hypomania was experienced by 2 patients taking placebo and one patient taking pramipexole, and the most common side effect in patients treated with pramipexole was tremor.

In 2004, Cassano and colleagues extended acute evaluation of pramipexole effects to the mid/long term, after recruiting 23 adults with treatment-resistant major depressive episodes, 11 of which had bipolar depression⁴⁴. Patients were followed up for additional 6 to 12 months, after a 16-week pramipexole add-on trial, with doses ranging from 0.75 to 1.5 mg/day. Baseline assessment of depression with MADRS and CGI-S was followed by a 16-, 32-, and 48-week assessment. At the endpoint, pramipexole was found to be efficacious: 14 of 23 patients (60.9%) experienced remission, defined as at least 8 weeks of no depressive symptoms or just residual symptoms, with a mean time of 10 weeks. The authors reported 5 adverse events (21.7%) in the entire sample resulting in pramipexole discontinuation (psychomotor agitation, ataxia, impulse dyscontrol, vomiting and hypomania).

In 2006, Gupta and co-workers reported a retrospective case series of 3 patients treated with augmentative pramipexole⁴⁵. Two subjects had BD I, and were taking antidepressants and atypical antipsychotics. Depressive symptoms were assessed with the HAMD, at baseline, and at 2 and 8 weeks after the beginning of the treatment with pramipexole, which was started and maintained at doses of 0.75-1.5 mg/day. The improvement of depressive symptoms was documented by HAMD score reductions from 24 to 7 and from 21 to 6, for the 2 patients, respectively, at the follow-up visit, 2 weeks later. As no significant side effects were noted, the authors gave support to tolerability and effectiveness of pramipexole in refractory depression.

In 2009, Akdeniz and colleagues reported on two bipolar patients with recurrent long-term and severe depression treated with augmentative pramipexole⁴⁶. Although based

only on clinical impressions, patients benefited from low dose of augmentative pramipexole (0.5-0.75 mg/day): the duration and the severity of the depressive episode was markedly decreased in the mid-term observation after 6 to 8 months of follow-up. No serious adverse events were observed during follow-up, with the exception of sleep and gastrointestinal side-effects, both reported only during short-term treatment.

In 2010, a naturalistic retrospective chart review of 16 bipolar depressed patients treated with augmentative pramipexole was conducted by El Mallakh and co-workers⁴⁷. In order to assess the safety and efficacy of pramipexole, it was administered at an average dose of 1 mg/day for a mean duration of 6.7 months. Even though half of patients did not remain on pramipexole for more than 3 months, 10 subjects (62.5%) benefited from treatment: depressive symptoms improved within 4 weeks and their severity remained low for up to 9 months. CGI-S and Global Assessment of Functioning (GAF)⁴⁸ scores both improved with pramipexole. However, adverse events were quite common: half of patients stopped pramipexole after an average of 2 months from the beginning of treatment because of insomnia (41.2%), irritability (31.5%), nausea (25%), anxiety (25%) and sleepiness, lethargy and dizziness (12.5% each). No changes in mania ratings were reported at 36 months.

Recently, Burdick and colleagues aimed to assess the effects of adjunctive pramipexole on cognition by recruiting 50 stable outpatients in an 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, including neurocognitive assessment at baseline and 8 weeks later⁴⁹. Forty-five patients completed the study: 24 received placebo, whereas 21 subjects were treated with pramipexole, starting from 0.25 mg/day to a target dose of 1.5 mg/day. At study endpoint, no relevant effect of treatment group on measures of depression and mania was reported, as well as no switching to mania/psychosis or discontinuation due to adverse events. Among subjects on pramipexole, the only side effect was restlessness. Although primary cognitive analyses did not highlight significant cognitive benefit from pramipexole, secondary data identified a subgroup of patients who might rapidly experience advantages from cognitive enhancement strategies. In particular, the euthymic subgroup of patients appeared to show a significant overall effect of treatment on neurocognitive functioning. Furthermore, higher levels of cognitive deficits were related to a more pronounced improvement in cognitive performance after pramipexole treatment.

Ropinirole

In one of the aforementioned studies, Perugi and co-workers, in 2001, conducted a retrospective chart review

on 18 bipolar depressed treatment-resistant patients on therapy with dopamine agonists to assess their effectiveness and safety as add-on medications in refractory bipolar depression³⁹. Patients were defined responders on the base of CGI-S, with ratings of 1 or 2. In particular, 8 subjects were treated with ropinirole, receiving a mean dose of 2.97 mg/day (range: 1.5-5 mg/day); 4 patients (50%) showed response on the basis of CGI-S. Ropinirole was well tolerated and did not show any negative interaction with concomitant psychiatric medications.

Stimulant-like agents and stimulants

Clinical reports on the use of adjunctive methylphenidate, modafinil and armodafinil in bipolar depression are reported in Table II.

Methylphenidate

In 2000, El-Mallakh conducted an open, 12-week, trial with 14 mildly-depressed bipolar patients (including 10 with BD type I) with HAMD score ≥ 15 , and treated with 10-20 mg/day of methylphenidate in addition to a stable mood stabilizing regimen⁵⁰. Three patients withdrew from the trial, because of increased agitation, anxiety and hypomania. The results showed a relevant improvement in both depressive and global psychiatric symptoms, as confirmed by a moderate decrease in mean HAMD scores from 16.9 ± 1.79 at baseline, to 9.4 ± 9.7 at endpoint, as well as a quite significant decrease in Psychiatric Symptom Assessment Scale (PSAS)⁵¹ scores from 17.9 ± 5.63 to 4.8 ± 7.47 . In conclusion, authors reported that the use of methylphenidate was effective and relatively safe for the treatment of bipolar depressed subjects.

In 2004, Carlson and colleagues retrospectively reported on 8 patients with BD (5 with BD type I and 3 with BD type II) who received adjunctive stimulants (either methylphenidate or amphetamine) for a mean duration of 18 months to improve residual depression and medication-induced sedation⁵². A moderate clinical relief from target symptoms was associated with consistent improvement of overall bipolar illness, as assessed by a mean improvement in CGI-S score of 2.9 points from baseline to the time of last visit. The adequate tolerability and the absence of induced hypomania, mania, increased cycling or abuse seemed to support the use of these compounds as reasonable therapeutic option in individuals who do not properly respond to standard treatment.

Two years later, Lydon and El-Mallakh conducted a retrospective chart review of 16 bipolar patients (9 with BD I, 7 with BD II, 1 with cyclothymia and 1 bipolar not otherwise specified) receiving methylphenidate for 14 months, on average, to assess its long-term tolerability, safety and efficacy⁵³. The mean dose of methylphenidate

TABLE II.

Published studies with adjunctive methylphenidate, modafinil and armodafinil in bipolar depression.

Studi pubblicati riguardo l'utilizzo di metilfenidato, modafinil e armodafinil in associazione nella depressione bipolare.

Citation	Design	Sample characteristic	Study lengths
El-Mallakh (2000)	Open, prospective study	14 bipolar (10 BDI, 3 with prior alcohol abuse); depressed patients on mood stabilizing treatment	12 weeks
Menza et al. (2000)	Open, retrospective case series of depressed (including bipolar) patients	Subgroup of 3 bipolars with depression and residual tiredness/fatigue, despite antidepressants	10-12 weeks
Fernandes and Petty (2003)	Open, prospective case series	2 bipolars (1 BDI, 1 with prior comorbid substance abuse, 1 with current comorbid medical conditions) with excessive daytime sleepiness, taking mood stabilizers	8 weeks
Carlson et al. (2004)	Open, retrospective case series	8 depressed bipolars (5 BDI, comorbidities other than ADHD allowed); despite variable concomitant medications	Mean 18 months (range 11-24)
Nasr (2004)	Open, retrospective chart review of mood (including bipolars) patients	Unspecified subgroup of depressed bipolars taking antidepressants	Un-specified
Lydon and El Mallak (2006)	Open, retrospective chart review	16 bipolar (9 BDI, 5 also with ADHD); depressed subjects despite mood-stabilizing therapy	Mean 14 months (range 1-60)
Nasr et al. (2006)	Open, retrospective chart review of mood patients (including bipolars) receiving modafinil at some point	Subgroup of 64 depressed bipolars (31 BDI) mostly taking other medication(s)	< 2 months to 2 years
Frye et al. (2007)	Randomized, double blind, placebo controlled, multisite acute study	85 bipolars (64 BDI) with major depressive episode (IDS > 16) despite treatment with mood stabilizer or antidepressant	6 weeks
Calabrese et al. (2010)	Randomized, double blind placebo controlled multisite acute study	258 bipolar I with major depressive episode (HAMD \geq 20) despite treatment with lithium, olanzapine or valproic acid	8 weeks
Parker and Brotchie (2010)	Open, prospective case series of 50 patients with depressive disorders (including bipolars)	27 bipolars (5 BDI) with history of persistent and/or recurrent treatment-resistant depression; depressed despite (in most cases) psychotropic medications	Mean 57 weeks (range 6-250) (among patients continuing stimulant drugs at final review)

BDI: Bipolar disorder type I; SD: Standard deviation; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CGI-BP: Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder; BZs: Benzodiazepines.



Group dosage	Outcomes	Conclusions
Adjunctive methylphenidate (10-20 mg/day)	44% decrease in mean HAMD score. 3 patients discontinued due to anxiety, agitation, hypomania	Adjunctive methylphenidate to mood stabilizers effective and relatively safe
Adjunctive modafinil 100-200 mg/day	All had full/partial remission, mostly in 1-2 weeks. Residual tiredness/fatigue were particularly responsive. Side-effects minimal, did not cause any discontinuation	Adjunctive modafinil to antidepressants relieved depression, tiredness and fatigue, and was relatively safe
Adjunctive modafinil 100-400 mg/day	Significant rapid improvement in drowsiness and functioning. No hypomanic/manic switch or side-effects	Adjunctive modafinil to mood stabilizers for residual drowsiness was effective and well-tolerated
Adjunctive methylphenidate (10-20 mg/day) or amphetamines (unspecified dose)	Robust mean CGI-BP improvement (2.9) with prolonged treatment. No switch reported	Adjunctive methylphenidate/amphetamines to various medications were effective and relatively safe
Adjunctive modafinil (un-specified doses)	Positive outcome, particularly in those with problematic sleepiness or fatigue	Adjunctive modafinil to antidepressants yielded benefit
Adjunctive methylphenidate mean dose 16.3 mg/day (range 5.40 mg/day)	Most had attenuation of depression and inattention. (Generally mild) adverse events in 62% – irritability in 19%, agitation in 13% – no mania/hypomania, cycling exacerbation, nor substance abuse induction	Adjunctive methylphenidate to mood stabilizers and BZs was effective in most patients and relatively safe
Adjunctive (most often) modafinil mean 230-287 mg/day	Modafinil maintenance: < 2 months in 25 bipolars (13 BDI); 2 months in 39 bipolars (18 BDI); 1 yr in 27 bipolars (11 BDI); 2 years in 16 bipolars (BDI = 7). No manic/hypomanic switch, abuse. Modafinil dosage relatively stable	Adjunctive modafinil to other medications did not induce manic/hypomanic switches or tolerance/abuse independent of history of chemical abuse/dependence
Adjunctive modafinil 200 mg/day (n = 41) vs. placebo (n = 44)	Adjunctive modafinil compared to placebo yielded greater improvement on mean IDS, IDS 4-item fatigue and energy subset and CGI depression severity, as well as higher IDS response/remission rates, and similar incidence of treatment-emergent hypomania/mania, and blood pressure, heart rate, and weight effects. Headache was most common modafinil side-effect	Adjunctive modafinil to mood stabilizer or antidepressant improved depressive symptoms with good tolerability
Adjunctive armodafinil 150 mg/day (n = 128) vs. Placebo (n = 129)	Adjunctive armodafinil compared to placebo yielded greater improvement in depressive symptoms on mean IDS (but not on secondary outcomes), and similar incidence of medical and psychiatric adverse events (but more insomnia, restlessness, anxiety and hypomania)	Adjunctive armodafinil to lithium, olanzapine, or valproic acid improved depressive symptoms, for some outcomes, with good tolerability
Adjunctive (mostly) methylphenidate (10-60 mg/day, modal 20 mg/day) or dextroamphetamine (few cases)	34% distinct improvement in depression, 30% some improvement in depression, 36% no improvement in depression and/or side effects. Rapid positive responses, only rare loss of efficacy. Significant side effects in 18% – mostly minor, but 1 mania; switching rare and limited to bipolars	Adjunctive methylphenidate to other psychotropics was variably effective and relatively safe

was 16.3 mg/d \pm 8.7 mg/day, ranging from 5 to 40 mg/day, and it appeared to be generally well tolerated, leading to a significant symptomatic relief (GAF score). Several mild to moderate side effects were reported, mainly represented by increased irritability and agitation, which were responsible for discontinuation of methylphenidate in two patients.

In 2010, Parker and Brotchie reported a case series of 50 subjects with treatment-resistant depression, including 27 bipolar patients, treated with methylphenidate or dexamphetamine, either as monotherapy or augmentative drugs⁵⁴. After a mean duration of 57 weeks of follow-up, with a modal dose of 20 mg/day, 34% of patients reported a significant improvement in target symptoms, 30% some level of amelioration, while 36% revealed no substantial differences. Switching was rare and limited to bipolars, and most adverse effects, reported by 18% of the sample, were mild. Furthermore, positive response seemed to occur rapidly and loss of efficacy was unusual.

Modafinil and armodafinil

In 2000, Menza and colleagues reported a retrospective case series of 7 depressed patients (including 3 subjects with bipolar depression) treated with augmentative modafinil to improve partial or nonresponse to antidepressants⁵⁵. The entire sample fully or partially remitted after 1-2 weeks of treatment with 100-200 mg/day of modafinil. Residual tiredness or fatigue, observed in all individuals prior to starting modafinil, were particularly responsive to augmentation. Side effects were limited and did not lead to treatment discontinuation in any patient.

In 2003, Fernandes and Petty described two bipolar patients with recent depressive episodes in remission with prominent residual hypersomnia⁵⁶. In spite of adequate pharmacological treatment with mood stabilizers and antidepressants, patients continued to experience excessive daytime sleepiness that significantly improved with the addition of modafinil at a dose of 100-400 mg/day for 8 weeks, as confirmed by Epworth Sleepiness Scale score (ESS)⁵⁷. No side effects or mood changes were reported.

In 2004, Nasr conducted a retrospective chart review of 78 depressed outpatients, including bipolar subjects, in a general psychiatric practice, receiving adjunctive modafinil to antidepressant therapy⁵⁸. Significant improvement in wakefulness, fatigue and everyday functioning was observed, along with overall favourable tolerability. Two years later, Nasr and co-workers performed a retrospective chart review of 191 patients with mood disorders (including 64 depressed bipolar subjects, 31 BP I and 33 BP II), who were given modafinil at some point during their treatment to assess switching, dose stability and abuse liability⁵⁹. Modafinil was generally administered at a dose ranging from 250 to 290 mg/day, for < 2 months in 25 pa-

tients (including 13 BP I), for \geq 2 months in 39 (including 18 BP I), for \geq 1 year in 27 (including 11 BP I) and for \geq 2 years in 16 (including 7 BP I). Reasons leading to discontinuation of modafinil were lack of efficacy, cost or adverse events, which were mostly sleep-related. No manic/hypomanic switch was observed, reinforcing the overall safety and tolerability of the compound in long-term treatment.

In 2007, Frye and colleagues conducted an acute phase, 6-week, randomized, double-blind placebo-controlled study of 85 bipolar depressed patients (including 64 BD I), inadequately responsive to mood stabilizers with or without antidepressant treatment and randomly assigned to receive adjunctive modafinil or placebo⁶⁰. Improvement in Inventory Depressive Symptom-Clinician Rated score (IDS)⁶¹ was significantly greater with modafinil (mean dose of 174.2 mg/day) compared to placebo. Scores on the IDS, the four-item fatigue-and-energy subset of the IDS, and the CGI-BP depression severity item significantly improved with modafinil compared to placebo. Headache was the most common side effect apparently induced by modafinil, whereas no significant differences in treatment-induced mania, blood pressure, heart rate or weight gain were observed between the two groups. Taken together, these data support the role of adjunctive modafinil in improving symptoms of bipolar depression, without inducing mood destabilization.

In 2010, Calabrese and co-workers evaluated safety and efficacy of armodafinil as adjunctive compound in bipolar depression⁶². In an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, bipolar I depressed patients on treatment with lithium, olanzapine or valproate were randomly assigned to adjunctive armodafinil (mean dose 150 mg/day) or placebo. Greater improvement was seen in patients receiving armodafinil as confirmed by a significant decrease in the Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician-Rated (IDS-C30) used as a primary outcome measure. No differences were reported in secondary outcomes, including MADRS. Among induced side effects, headache, diarrhoea and insomnia were the most frequently reported. No increased incidence and/or severity of suicidality, depression, or mania or changes in metabolic profile occurred.

Discussion

Herein, the available evidence on the use of augmentative pro-dopaminergic agents, including stimulants and dopamine agonists, in the treatment of bipolar depression has been overviewed. Examining results on the use of pramipexole from either double-blind or open studies, the short-term efficacy and tolerability/safety of the compound, when used in augmentation, is adequately supported by controlled data. On the other hand, even though some open observations seem to support the mid/

long term effectiveness of the compound, other reports (i.e. Lattanzi⁴⁰, Cassano⁴⁴ and El-Mallakh⁴⁷) have raised safety and tolerability concerns.

The open case series reported by Perugi et al. in 2001 seems, in turn, to provide evidence for the efficacy of augmentative ropinirole in treatment-resistant bipolar II depression. Nevertheless, evidence on the use of ropinirole as add-on, in the treatment of treatment-resistant bipolar depression, relies upon this single report. Accordingly, at present, the compound cannot be recommended as augmentative intervention, due to the limited number of treated cases.

Considering the use of stimulants in adult bipolar depression, although the systematic evidence is quite limited (no RCTs and 4 open reports), the available data seems to advocate their use in at least some bipolar depressed patients, especially when significant drowsiness or fatigue is present. In contrast, the evidence to support the use of the stimulant-like agents modafinil and armodafinil is more robust, supported by 2RCTs as well as 4 open reports.

Taking into account the quality and quantity of published studies to date, adjunctive dopamine agonists and stimulants cannot be, at present, included among well-established, evidence-based strategies for treatment of bipolar depressed patients who fail to respond to first-line interventions. Such perspective is consistent with recommendations of recent international guidelines for treatment of BD^{6 34 7 35}.

However, the emerging evidence regarding the stimulant-like agent armodafinil indicates that in the not too distant future there may be sufficient support to recommend its use in bipolar depressed patients who fail to respond to first-line interventions.

Regarding the efficacy of pramipexole, Aiken and colleagues suggested that augmentative pramipexole is a valid therapeutic option for treatment-resistant bipolar depression, and reported a large effect size (0.77-1.1)⁶³ on the basis of two very small previous RCTs^{15 16}. Subsequent reports appear to be consistent with this perspective, allowing researchers to speculate about the mechanism of action of these compounds in bipolar depression. Dopaminergic enhancement, for instance, may promote the action of antidepressant medications, particularly in patients complaining of a lack of energy and motivation^{64 65}. Furthermore, it has been suggested that a resensitization and potentiation of mesolimbic D2/D3 receptors, indicated as the final common pathway of the long-term use of antidepressants^{66 67}, may represent one of the key antidepressant effects of pramipexole and ropinirole. In addition, the neurotrophic, neuroprotective and antioxidant activity shown by pramipexole in cell cultures^{68 8 69 70} may, at least partially, account for its antidepressant properties, even though evidence is mainly based on preclinical level investigation⁷¹.

Focusing on the efficacy of stimulants, it is worth noting that the recruitment of patients experiencing symptoms effectively treated by stimulants, such as sleepiness or fatigue³², may be partially responsible for the positive results. Although this may help in identifying a subgroup of subjects who may benefit from a more personalized treatment⁷², on the other hand, it could limit the generalizability of findings. In addition to sample heterogeneity, another issue that should be considered is the possible influence of concurrent medications (such as mood stabilizers) on clinical results, potentially leading to discrepancy observed in some studies.

In terms of safety/tolerability, combined data from 8 studies, up to 2004, had previously shown a discontinuation rate of 9% among patients with mood disorders taking pramipexole⁶³. Nonetheless, this encouraging finding of adequate short-term tolerability has not been confirmed in the mid- to long-term by subsequent open reports, documenting higher drop-out rates for a total of 33 patients. In the short-term, favourable somatic tolerability and low risk of switch or mood destabilization have been generally documented with both adjunctive pramipexole and stimulants. This may be related to the concomitant presence of antimanic agents in the patients' pharmacological treatment and, compared to pramipexole, to the administration of a lower dosage for a shorter duration compared to patients with Parkinson's disease. In fact, the potential switch to mania or psychosis induced by dopaminergic compounds such as pramipexole, along with other psychiatric and somatic adverse effects, may occur less frequently in psychiatric patients than those with Parkinson's disease⁵⁵, being likely related to the absence of ongoing antimanic therapy and the degeneration of extrastriatal dopaminergic pathways^{73 63}. However, it is worth noting that investigations on dopamine agonists in the long-term treatment of bipolar patients are scanty and further investigations may reveal higher rates of switching into mania¹⁶.

Likewise, specific concerns about the possibility of mania induced by stimulants⁷⁴⁻⁷⁶ may have been related to the absence of concomitant antimanic therapy⁵² and further risks, including earlier onset and more severe course, have been reported for BD adolescents, with previous exposure to stimulants^{77 78}. On the other hand, low abuse potential has been reported for the stimulant-like agents modafinil or armodafinil compared to stimulants⁷⁹. The reviewed studies did not highlight the risk for potential stimulant misuse/abuse, and documented low rates of misuse for methylphenidate over several months or even years of observation⁵²⁻⁵⁴. This may be due to the exclusion of subjects at high risk of stimulant abuse.

With regard to induced side effects, gradual pramipexole titration has been recommended to limit the occurrence of orthostatic hypotension, tremors, somnolence, insomnia, dizziness and nausea. No significant drug-interac-

tions³¹, weight gain potential or sexual side effects have been described in clinical studies. Similarly, controlled trials for modafinil and armodafinil have not documented any significant difference versus placebo with regards to blood pressure, heart rate or weight⁶⁰, laboratory values, ECG parameters and physical examination findings⁶². The safety of stimulants, also sustained by their low drug-interaction potential and the limited absolute medical contraindications⁸⁰, seems to be confirmed by their widespread use in depressive disorders associated with medical conditions⁸¹⁻⁸³ and in the elderly⁸⁴.

While assessing the role of adjunctive dopaminergic compounds in bipolar depression, another meaningful issue to consider is their potential for cognitive benefit, as neurocognitive impairment is one of the most characteristic feature of depressive phases⁸⁵. The only RCT targeting cognition with pramipexole conducted to date⁴⁹ reported mixed results, with the low affinity of pramipexole for D1 receptors, traditionally involved in working memory circuits⁸⁶, perhaps accounting for the lack of advantage in cognitive performance⁶³. Stimulant drug treatment frequently leads to a significant improvement in memory, attention and executive functions, both in selected subgroups of patients with schizophrenia, ADHD⁸⁷ and in healthy subjects⁸⁸. However, further investigations in large clinical populations of patients with affective disorders are needed to extend this data to mood disorder populations.

In terms of psychiatric safety/tolerability, it should be further clarified whether the above-mentioned risks (mood switching, cycle acceleration, psychosis and abuse) should preclude their use in patients with a history of mood switching, rapid cycling or psychosis.

Taken together, the findings from the studies reviewed seem to suggest that pro-dopaminergic compounds agonists, such as pramipexole and stimulant-like agents, deserve consideration as potential adjunct therapeutic agents in adult bipolar depression, at least in specific subgroups of patients, although caution for is still recommended. Future research and clinical trials on larger samples and greater follow-up periods are encouraged to extend the available evidence and better clarify the potential role of these medications in bipolar depression.

References

- Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, et al. *Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders*. J Affect Disord 2008;108:49-58.
- Ghaznavi S, Deckersbach T. *Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind*. Biol Mood Anxiety Disord 2012;23;2:2.
- Amit BH, Weizman A. *Antidepressant treatment for acute bipolar depression: an update*. Depress Res Treat 2012;2012:684725.
- Ghaemi SN, Soldani F, Hsu DJ. *Evidence-based pharmacotherapy of bipolar disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:303-8.
- Grunze HC. *Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation?* CNS Spectr 2008;13:790-5.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. *CANMAT and ISBD collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord 2009;11:225-55.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression*. World J Biol Psychiatry 2010;11:81-109.
- Bennett JP Jr, Piercey MF. *Pramipexole. A new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease*. J Neurol Sci 1999;163:25-31.
- Antonini A, Calandrella D. *Pharmacokinetic evaluation of Pramipexole*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:1307-14.
- Gerlach M, Double K, Arzberger T, et al. *Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum*. J Neural Transm 2003;110:1119-27.
- Muscat R, Papp M, Willner P. *Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression*. Biol Psychiatry 1992;31:937-46.
- Willner P, Lappas S, Cheeta S, et al. *Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, Pramipexole*. Psychopharmacology (Berl) 1994;115:454-62.
- Maj J, Rogóz Z, Skuza G, et al. *Antidepressant effects of Pramipexole, a novel dopamine receptor agonist*. J Neural Transm 1997;104:525-33.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al. *Comparison of Pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression*. Depress Anxiety 2000;11:58-65.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. *Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression*. Am J Psychiatry 2004;161:564-6.
- Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, et al. *Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study*. Biol Psychiatry 2004;56:54-60.
- Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. *Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study*. Eur J Neurol 2003;10:399-406.
- Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. *Long-term efficacy and safety of Pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial*. Mov Disord 2005;20:602-10.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. *Pramipexole ver-*

- sus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:601-7.
- 20 Candy M, Jones L, Williams R, et al. *Psychostimulants for depression*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006722.
- 21 Chavez B, Sopko MA Jr, Ehret MJ, et al. *An update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Ann Pharmacother* 2009;43:1084-95.
- 22 Challman TD, Lipsky JJ. *Methylphenidate: its pharmacology and uses*. *Mayo Clin Proc* 2000;75:711-21.
- 23 Katon W, Raskind M. *Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate*. *Am J Psychiatry* 1980;137:963-5.
- 24 Fernandez F, Adams F, Holmes VF, et al. *Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. An alternative to standard antidepressants*. *Psychosomatics* 1987;28:455-61.
- 25 Minzenberg MJ, Carter CS. *Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-502.
- 26 Schmitt KC, Reith ME. *The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors*. *PLoS One* 2011;6:e25790.
- 27 Vosburg SK, Hart CL, Haney M, et al. *Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers*. *Drug Alcohol Depend* 2010;106:233-6.
- 28 Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. *Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder*. *N Engl J Med* 2005;353:476-86.
- 29 EMEA. *Questions and answers on the review of medicines containing Modafinil*. London: European Medicines Agency, EMA/725532/2010.
- 30 Ketter TA, Wang PW. *Overview of pharmacotherapy for Bipolar Disorder*. In: Ketter T, editor. *Handbook of diagnosis and treatment of Bipolar Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2010, pp. 83-106.
- 31 Ketter TA, Wang PW. *Antidepressants, anxiolytic/hypnotics and other medications: pharmacokinetics, drug interactions, adverse effects and administration*. In: Ketter T, editor. *Handbook of diagnosis and treatment of Bipolar Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2010, pp. 611-60.
- 32 Connolly KR, Thase ME. *If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies*. *Drugs* 2011;71:43-64.
- 33 Wingo AP, Ghaemi SN. *Frequency of stimulant treatment and of stimulant-associated mania/hypomania in bipolar disorder patients*. *Psychopharmacol Bull* 2008;41:37-47.
- 34 Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition. Recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-88.
- 35 Pfennig A, Bschor T, Baghai T, et al. *S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders: development process and essential recommendations*. *Nervenarzt* 2012;83:568-86.
- 36 Goldberg JF, Frye MA, Dunn RT. *Pramipexole in refractory bipolar depression*. *Am J Psychiatry* 1999;156:798.
- 37 Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al. *Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review*. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:137-40.
- 38 Guy W. *Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised*. Rockville, MD: US Dept. of Health, Education and Welfare 1976.
- 39 Perugi G, Toni C, Ruffolo G, et al. *Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series*. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:137-41.
- 40 Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. *Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study*. *Bipolar Disord* 2002;4:307-14.
- 41 Montgomery SA, Åsberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- 42 Hamilton M. *A rating scale for depression*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 43 Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. *Br J Psychiat* 1978;133:429.
- 44 Cassano P, Lattanzi L, Soldani F, et al. *Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up*. *Depress Anxiety* 2004;20:131-8.
- 45 Gupta S, Vincent JL, Frank B. *Pramipexole: augmentation in the treatment of depressive symptoms*. *CNS Spectr* 2006;11:172-5.
- 46 Akdeniz F, Aldemir E, Vahip S. *The role of low-dose Pramipexole in the treatment of treatment-resistant bipolar depression: a case report*. *Turk Psikiyatri Derg* 2009;20:94-8.
- 47 El-Mallakh RS, Penagaluri P, Kantamneni A, et al. *Long-term use of Pramipexole in bipolar depression: a naturalistic retrospective chart review*. *Psychiatr Q* 2010;81:207-13.
- 48 Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, et al. *The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance*. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766.
- 49 Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, et al. *Placebo-controlled adjunctive trial of Pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction*. *J Clin Psychiatry* 2012;73:103-12.
- 50 El-Mallakh RS. *An open study of methylphenidate in bipolar depression*. *Bipolar Disord* 2000;2:56-59.
- 51 Bigelow LB, Berthot BD. *The psychiatric symptom assessment scale (PSAS)*. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:168-79.
- 52 Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T. *Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation*. *Bipolar Disord* 2004;6:416-20.
- 53 Lydon E, El-Mallakh RS. *Naturalistic long-term use of methylphenidate in bipolar disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:516-8.

- 54 Parker G, Brotchie H. *Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression?* Acta Psychiatr Scand 2010;121:308-14.
- 55 Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. *Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression.* J Clin Psychiatry 2000;61:378-81.
- 56 Fernandes PP, Petty F. *Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia.* Ann Pharmacother 2003;37:1807-9.
- 57 Johns MW. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale.* Sleep 1991;14:540-5.
- 58 Nasr S. *Modafinil as adjunctive therapy in depressed outpatients.* Ann Clin Psychiatry 2004;16:133-8.
- 59 Nasr S, Wendt B, Steiner K. *Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: a replication study from a large private practice.* J Affect Disord 2006;95:111-4.
- 60 Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. *A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression.* Am J Psychiatry 2007;164:1242-9.
- 61 Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. *The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings.* Psychiatry Res 1986;18:65-87.
- 62 Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, et al. *Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study.* J Clin Psychiatry 2010;71:1363-70.
- 63 Aiken CB. *Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature.* J Clin Psychiatry 2007;68:1230-6.
- 64 Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF. *Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies.* J Clin Psychiatry 1998;59:60-4.
- 65 Erfurth A, Michael N, Stadtland C, et al. *Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients.* Neuropsychobiology 2002;45:33-6.
- 66 Willner P. *The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action.* Int Clin Psychopharmacol 1997;12(Suppl.3):S7-14.
- 67 Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC, et al. *Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments.* Mol Psychiatry 2000;5:378-88.
- 68 Cassarino DS, Fall CP, Smith TS, et al. *Pramipexole reduces reactive oxygen species production in vivo and in vitro and inhibits the mitochondrial permeability transition produced by the parkinsonian neurotoxin methylpyridinium ion.* J Neurochem 1998;71:295-301.
- 69 Carvey PM, Pieri S, Ling ZD. *Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by Pramipexole.* J Neural Transm 1997;104:209-28.
- 70 Carvey PM, McGuire SO, Ling ZD. *Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists.* Parkinsonism Relat Disord 2001;7:213-23.
- 71 Albrecht S, Buerger E. *Potential neuroprotection mechanisms in PD: focus on dopamine agonist Pramipexole.* Curr Med Res Opin 2009;25:2977-87.
- 72 Belmaker RH. *Modafinil add-on in the treatment of bipolar depression.* Am J Psychiatry 2007;164:1143-5.
- 73 Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al. *Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy.* Neuropsychologia 2002;40:2257-67.
- 74 Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, et al. *Ultra short manic-like episodes after antidepressant augmentation with modafinil.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:891-2.
- 75 Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, et al. *Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders.* CNS Spectr 2010;15:95-109.
- 76 Plante DT. *Treatment-emergent hypomania or mania with modafinil.* Am J Psychiatry 2008;165:134-5.
- 77 DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, et al. *Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset.* Bipolar Disord 2001;3:53-7.
- 78 Soutullo CA, DelBello MP, Ochsner JE, et al. *Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment.* J Affect Disord 2002;70:323-7.
- 79 Ballon JS, Feifel D. *A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action.* J Clin Psychiatry 2006;67:554-66.
- 80 Markowitz JS, Morrison SD, DeVane CL. *Drug interactions with psychostimulants.* Int Clin Psychopharmacol 1999;14:1-18.
- 81 Masand P, Pickett P, Murray GB. *Psychostimulants for secondary depression in medical illness.* Psychosomatics 1991;32:203-8.
- 82 Rosenberg PB, Ahmed I, Hurwitz S. *Methylphenidate in depressed medically ill patients.* J Clin Psychiatry 1991;52:263-7.
- 83 Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ, et al. *Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review.* J Clin Oncol 2002;20:335-9.
- 84 Wallace AE, Kofoed LL, West AN. *Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients.* Am J Psychiatry 1995;152:929-31.
- 85 Manove E, Levy B. *Cognitive impairment in bipolar disorder: an overview.* Postgrad Med 2010;122:7-16.
- 86 Sawaguchi T. *The effects of dopamine and its antagonists on directional delay-period activity of prefrontal neurons in monkeys during an oculomotor delayed-response task.* Neurosci Res 2001;41:115-28.
- 87 Morein-Zamir S, Turner DC, Sahakian BJ. *A review of the effects of modafinil on cognition in schizophrenia.* Schizophr Bull 2007;33:1298-306.
- 88 Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, et al. *Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review.* Pharmacol Res 2010;62:187-206.

“Borderlines”: verso una tipizzazione clinica e psicopatologica. Alcune idee dall’esperienza nei servizi psichiatrici pubblici

“Borderline patients”: towards typification. Some suggestions from a public psychiatric services perspective

R.P. Dalle Luche

SPDC ASL 1 Massa e Carrara, Italia

Summary

The large number of clinical and therapeutic unsolved questions about borderline patients cannot be ever completely encompassed and resolved. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III and following editions of the manual have well described the clinical features of these patients within the diagnostic categories of Borderline and Schizotypal Personality Disorder without succeeding in defining the nature of these conditions, their developmental feature, their course and prognosis. Within “borderline patients”, heterogeneous patients are still included who show slow, chronic evolutions towards different psychotic or non-psychotic conditions, and very different relational and social outcomes after many decades, if their lives are not broken by suicide and premature death.

The author attempts to revise the controversial question of borderline patients from a public mental health service perspective; in these settings, borderline patients require continued attention

and needs for many years, choosing their ideal therapists. Their treatment is often a difficult challenge for all caregivers involved in the treatment, and the therapeutic results are often very different. With the aim of a better planning of treatment, the author suggests reevaluating Grinker sub-typification, revised on the basis of new psychopathologically defined typologies of personality disturbances. Four “borderline types” are defined: two whose outcome is the development of major mood or psychotic disorders, and two personality configurations, more stable in their evolution unless personal or social negative events do not lead them to regressive behaviour. Several fundamental indications about the long-term psychotherapeutic relations with these patients in the Italian public services are outlined.

Key words

Borderline personality disorder • Schizotypal personality disorder • Psychotic character • Attenuated psychotic syndrome

“Sono stata tanti anni borderline,
poi sono stata promossa bipolare”
(una paziente)

A più di sessant’anni dalla sua creazione, la diagnosi di “borderline”, il più originale contributo della psichiatria americana alla nosografia, resta una nozione clinicamente controversa e sfuggente, della quale però sembra di non poter fare a meno. Le trasformazioni di senso che nei decenni si sono succedute, fino alla acquisizione come categoria diagnostica di Asse II nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-III*¹, non hanno mai cancellato quelle che le hanno precedute, creando intorno al termine borderline una bizzarra instabilità semantica e un’elasticità definitoria, nella quale è facile per il singolo clinico trovare quegli elementi che possono essere utili per etichettare un paziente che non soddisfa i criteri per le diagnosi di “psicosi” da un lato, di disturbo d’ansia o dell’umore dall’altro. Non meno

controverse sono anche le questioni etiopatogenetiche legate a quest’area, che oscillano tra uno psicologismo di stampo psicoanalitico secondo cui i *borderlines* non sarebbero che il margine della caratterialità nevrotica, oppure la “fioritura” adulta di gravi traumatismi precoci – in entrambi i casi per l’essersi incarnati nella loro forma più estrema e radicale dei meccanismi di difesa quali lo *splitting* (scissione) e il *denial* (diniego) – e un riduttivismo genetico-biologico che considera *tout court* queste patologie forme attenuate delle psicosi maggiori, con importanti intrecci con la genetica delle dipendenze da sostanze, alcool, cocaina e *gambling* in particolare. Decennio dopo decennio ritroviamo nella letteratura affermazioni del tipo “siamo ancora lontani dal raggiungere un consenso sul modo migliore di comprendere e descrivere questa condizione psicopatologica così complessa e disturbante”², “le caratteristiche fondamentali dei pazienti borderline non sono i loro sintomi”³, “malgrado i molti differenti punti di vista [...] c’è un sorprendente

Correspondence

Riccardo Dalle Luche, SPDC ASL 1, Massa e Carrara, via Sottomonte 2, 54100 Massa, Italy • Email: dallricc@usl1.toscana.it

grado di unanimità rispetto al quadro clinico”⁴. Ciascuna di esse evidenzia paradossi al contempo clinici ed epistemologici, che mostrano tutta la precarietà di fondo di questo costrutto.

Cosa conta, dunque, per creare e per individuare un *borderline*, i sintomi, i comportamenti impulsivi e il discontrollo emotivo in genere, i meccanismi di difesa, la funzionalità dell’Io, la familiarità, le esperienze precoci, gli eventi traumatici e di abuso, la genetica, i fattori sociali concomitanti? E come può un’area così eterogenea e indefinita essere racchiusa in una o due definizioni categoriali di Asse II?

Il presente contributo non pretende certamente di dare una risposta finale sull’essenza di queste condizioni cliniche problematiche e in fondo ancora molto misteriose: nessuno, credo, potrebbe arrogarsi una simile impresa. Più semplicemente è un tentativo clinico e fenomenologico, nato dalla relazione continuativa per decenni con questi pazienti nel servizio pubblico, di andare oltre la ben nota e acclarata sistematizzazione nosografica dei *borderlines* tra i “disturbi di personalità” del *cluster B*¹ al fine di mettere ordine nella clinica di quest’area, proponendo una suddivisione in quadri clinici tipici ben differenziabili tra di loro, che consentano di sapere con maggior precisione cosa aspettarsi e che cosa fare quando essi si incarnano di fronte a noi in un SPDC o in un contesto ambulatoriale o residenziale. L’articolo rappresenta in effetti il risultato di una lunghissima riflessione personale nata dal contatto, dal confronto e, talora, dal “corpo a corpo” con questi pazienti in contesti, quali quello pubblico, nel quale è difficile se non impossibile imporre un *setting* “de-limitante”, e che dunque è spesso pericolosamente aperto all’espressività continua e “illimitata” di questa patologia (nei suoi aspetti comportamentali, relazionali, emotivi). L’esito di questa riflessione è una profonda insoddisfazione per il modello categoriale e anche per i modelli “dimensionali” psicologici; c’è sempre, in questa condizione clinica, vista nel lungo periodo, “un qualcosa di più” rispetto alla psicopatologia relazionale e della personalità che pure è quasi sempre in primo piano nella sua espressività clinica, anche se è difficile dire che cosa sia questo “*quid*”; ci sono inoltre destini molto diversi dei vari pazienti, cui conseguono percorsi terapeutici alla fine abbastanza differenziati in termini di trattamento farmacologico, modalità di lavoro psicoterapeutico e di esiti sociali, questi ultimi a mio avviso sempre compromessi, sia pure in misura molto diversa caso per caso. La “soluzione” che propongo – una soluzione, naturalmente, del tutto “ipotetica” –, è quella di “smembrare” la categoria sulla base della individuazione di differenti “tipi”, integrando cioè la prospettiva categoriale così problematicamente assunta a partire dal DSM-III con quella tipologica precedentemente utilizzata nella definizione delle personalità abnormi e psicopa-

tiche: una prospettiva che in parte era già stata espressa a Roy Grinker⁵ in un’elaborazione clinica probabilmente a tutt’oggi insuperata, e che necessita forse solo di un “aggiornamento”.

Elementi clinici di base

Potrebbe essere utile, per iniziare il nostro discorso, fare un esercizio fenomenologico di *tabula rasa* concettuale delle conoscenze accademiche relative a quest’area clinica e presentificarci i diversi, spesso molti o addirittura moltissimi, pazienti *borderline* di cui ci è capitato di doverci occupare per numerosi anni. Se ci trovassimo nella condizione di dover spiegare in un corso di psicoeducazione, in modo semplice, che cosa essi abbiano in comune, che cosa potremmo dire?

1. si tratta di *pazienti gravi che in certi momenti possono apparire anche del tutto normali*, i cui sintomi possono variare dalle manifestazioni più parossistiche alla loro totale scomparsa anche nel giro di pochi minuti o ore;
2. sebbene mostrino frequentemente sintomi di ansia, disturbi dell’umore e simil-psicotici, questi pazienti *quasi mai sono dei veri psicotici, dei gravi depressi, degli irresistibili maniacali*;
3. *non hanno apparentemente una grave compromissione cognitiva*, eppure hanno uno scarso rendimento scolastico o lavorativo pur in presenza, talora, di una notevole intelligenza: non finiscono gli studi e non mantengono con costanza un’attività lavorativa, finiscono per avere anche problemi materiali e vivere nella marginalità almeno quando non hanno più i loro familiari;
4. nel loro trattamento si è sempre in bilico nello stabilire se siamo di fronte a delle persone che hanno cronici e spesso irrisolvibili conflitti familiari, relazionali e coniugali o problematiche di elaborazione di situazioni traumatiche, oppure piuttosto a dei pazienti psicotici lievi il cui adattamento sociale è compromesso dai sintomi di base⁶ delle loro malattie;
5. *il genere sessuale ha un’importanza patoplastica enorme* in questi soggetti, tanto che i *borderlines* maschi e quelli femmine condividono ben poco delle loro manifestazioni cliniche: il genere, ad esempio, declina in modo molto diverso il discontrollo emotivo, la manipolatività, la seduttività, l’intolleranza alle separazioni, l’uso di sostanze;
6. questi pazienti, nel lungo periodo, sono troppo sani per stare ricoverati nei reparti per acuti o nelle strutture residenziali, ma troppo malati per poter vivere la loro vita a casa loro e usufruire esclusivamente delle cure ambulatoriali;
7. restano riconoscibili anche nell’età avanzata (quelli che non muoiono prima per suicidio, incidenti o al-

tri fattori legati all’abuso di farmaci e sostanze), ad esempio rimangono seduttivi, richiestivi e bisognosi di particolari attenzioni, tendono ad allacciare relazioni intime con i loro terapeuti, anche se possono facilmente divenire ambivalenti e paranoidei nei loro riguardi.

Una definizione clinica di “patologia borderline” dovrebbe articolarsi su tre piani differenziati, quello *clinico*, *psicosociale* e *relazionale*, e potrebbe ad esempio essere:

- *Sul piano clinico*: “il paziente borderline mostra una *patologia cronica*, ‘stabile nella sua instabilità’⁷, che assume l’aspetto di un disturbo di personalità, cui ineriscono instabili e atipici disturbi dell’umore e/o d’ansia, dissociativi o micropsicotici, che si complica facilmente con l’uso di sostanze e altre forme di dipendenza, spesso come forma di autotrattamento, e richiede un difficile percorso di cura integrato, farmacologico e psicoterapeutico”.
- *Sul piano psicosociale*: “il paziente borderline presenta un rapporto problematico nel confronto con la concretezza della vita, posta in evidenza soprattutto dalla parziale o totale incapacità di assumere un ruolo e un’identità sociale e lavorativa, con conseguente permanente precarietà progettuale”.
- *Sul piano relazionale*: “i pazienti borderline presentano una particolare costellazione di *attaccamento ambivalente* rispetto a *caregivers* e *partners*, caratterizzata dalla ‘triade impossibile’: incapacità di stare soli, incapacità di mantenere relazioni stabili, intolleranza delle separazioni. Tuttavia, nonostante la precarietà e l’elevata conflittualità dei loro rapporti, talora questi mostrano anche una paradossale profondità e durata” (secondo la logica delle separazioni e dei ritorni, del “né con te né senza di te”).

Breve storia della nozione di borderline

Ma come si è creata questa strana categoria composta di sintomi, conflitti relazionali e problematiche psicosociali?

La storia delle definizioni di borderline è stata realizzata infinite volte⁸⁻¹⁴, forse nel vano tentativo di comprenderne la natura ricostruendone storicamente la genesi e i mutamenti, per cui ci limiteremo a un’estrema sintesi. I primi riferimenti clinico-descrittivi dei quadri borderline risalgono alla fine dell’Ottocento ma storicamente il primo a parlare di *borderline insanity* fu Rosse in epoca prekraepeliniana (1890)¹⁴. La prima descrizione compiuta è considerata quella dei “caratteri impulsivi” di Reich¹⁵, caratterizzati da intensa ambivalenza e rapidi variazioni di umore, le “nevrosi borderline” di Stern¹⁶, caratterizzate da 10 sintomi che includevano tratti del carattere e “formazioni reattive”: narcisismo, impossibilità di controllar-

si, ipersensibilità confusa, rigidità psichica, reazioni terapeutiche negative, masochismo, sentimenti di inferiorità, meccanismi proiettivi, difficoltà nella valutazione della realtà e intensa ansia somatica, sentimenti permanenti di essere stati feriti o danneggiati. Il concetto di “personalità come se (*personality as if*)” di Helene Deutsch¹⁷ indica quei soggetti incapaci di avere sentimenti o interessi reali e di sviluppare autentiche identificazioni egoiche o superegoiche, quindi totalmente dipendenti dal controllo esterno. Il concetto di “schizofrenia pseudonevrotica” di Hoch e Polatin¹⁸, indica soggetti con pervasivi disturbi ansiosi, nevrotici e sessuali con brevi e transitori scompensi psicotici.

I principali modelli successivi sono stati sviluppati prevalentemente nel contesto psicoanalitico, nel quale questi pazienti tendevano a non rispettare il *setting* analitico classico e finire per essere giudicati “non analizzabili”. Knight¹⁹ pose in risalto la debolezza dell’Io come elemento essenziale delle sindromi borderline, capace di condizionare brevi episodi schizofrenici col venire meno delle difese nevrotiche. La debolezza dell’Io sarebbe il risultato di fattori costituzionali ed eventi traumatici con difficoltà relazionali; sullo stesso gruppo di pazienti Frosch⁹ parlò di “caratteri psicotici” e di “disturbo del controllo degli impulsi”. Grinker⁵, il primo a studiare questi soggetti con una eccellente metodologia empirica controllata, li suddivide in 4 gruppi: il “border psicotico”, trascurato, con affetti negativi verso gli altri e l’équipe curante; il “border nucleare”, che presenta affetti pervasivamente negativi agiti in vario modo, maggior capacità di coinvolgersi con gli altri, confusione sulla propria identità, impulsività e depressione di fondo; il gruppo “come se”, che include soggetti pseudoadattati, sostanzialmente privi di affetti autentici, con un precario vissuto della propria identità, che si sviluppa per imitazione e non per introiezione; il “border nevrotico”, casi meno comuni con caratteristiche affini alla depressione nevrotica cronica ma con elementi formali di tipo infantile. Tutti e quattro i sottotipi condividono gli scoppi di rabbia, un’emotività interpersonale difettosa, disturbi di identità e solitudine depressiva.

Se gli psichiatri americani hanno enfatizzato la debolezza dell’Io e la diffusione dell’identità, la scuola inglese ha piuttosto sottolineato l’ansia psicotica e i meccanismi caratteriologici nevrotici che tentano di arrestarle difensivamente anche con il coinvolgimento relazionale. Winnicott²⁰, ad esempio, parla dei borderline come di psicotici nucleari che hanno sviluppato una organizzazione nevrotica difensiva. Siamo ormai in un’epoca nella quale la clinica dei borderline è argomento pressoché esclusivo della riflessione psicoanalitica, e nella quale gli aspetti fenomenologici sono ampiamente sacrificati alle questioni teoriche sorrette dalle diverse impostazioni metapsicologiche¹⁴. In questo contesto Modell²¹ è stato forse il

primo a sottolineare l'inclinazione di questi pazienti ad attribuire onnipotenza magica a coloro che idealizzano. Kernberg²², riprendendo molti dei precedenti contributi, parla di "organizzazione di personalità borderline" per indicare un'area clinica e diagnostica ben più ampia di quelli che oggi sono i confini categoriali del disturbo di personalità borderline¹⁴, caratterizzata da una modalità di funzionamento stabile a lungo termine al confine tra nevrosi e psicosi le cui caratteristiche principali sono la debolezza dell'Io e un'eccessiva aggressività innata, e la cui difesa principale è lo *splitting*, cioè la capacità di mantenere separate identificazioni di qualità opposta. Anche Kernberg tiene divisi all'interno del gruppo un funzionamento migliore, di tipo nevrotico (sadomasochistico, dipendente, istrionico e narcisistico) da uno più psicotico (paranoide, ipocondriaco, schizotipico, ipomaniacale, antisociale, e narcisistico-maligno). Con Kernberg nasce di fatto l'idea che sia il "funzionamento" socio-relazionale del paziente a definire la gravità di quadri caratterizzati in sostanza dagli stessi meccanismi difensivi (*splitting*, *radicali istrionici* e *narcisistici gravi*).

Il modello di Gunderson e Zanarini²³, che sussume molti dei precedenti riportandoli su un piano più strettamente clinico, ed è il principale riferimento dei criteri del DSM-III¹, considera questi soggetti nell'area dei disturbi di personalità, al di fuori dell'ambito nevrotico e schizofrenico. Cinque sono le aree compromesse: gli impulsi (tossicomani) e i comportamenti impulsivi, gli affetti (depressione, rabbia, ansia e disperazione), brevi episodi psicotici, adattamento sociale (apparentemente senza difficoltà). Automutilazione, comportamenti parasuicidari, eccessiva preoccupazione o rifiuto della solitudine, atteggiamenti molto richiestivi, pensiero quasi psicotico, regressioni terapeutiche e difficoltà del *controtransfert* sono gli elementi descrittivi più caratteristici.

Va ricordato anche l'importante contributo "proto-cognitivista" di Meehl²⁴ dedicato ai fini segni e sintomi ("schizotaxia") che fanno pensare per questi "schizotipici" a un legame genetico con la schizofrenia.

Nel redigere il DSM-III¹ Spitzer ha tenuto conto sia della tradizionale collocazione "ai margini della schizofrenia" (*borderline schizophrenia*), sia della complesse sistematizzazioni del costruito nell'ambito del disturbo di personalità. Grosso modo i due filoni sono confluiti nelle due diagnosi categoriali distinte di disturbo schizotipico di personalità e di disturbo borderline di personalità, quest'ultimo termine preferito a "ambivalent" e a "unstable" e in sostanza ridefinito rispetto all'uso antecedente²⁵.

I modelli biopsicosociali più recenti considerano il disturbo borderline l'effetto di un disfunzione nella regolazione delle emozioni su base costituzionale associata all'incapacità genitoriale di insegnare al bambino il controllo delle emozioni²⁶; Paris²⁷ sottolinea il rischio di di-

sintegrazione sociale di questi soggetti; Millon et al.²⁵, su questa scia, hanno suddiviso i borderline in "umiliati, impulsivi, arroganti e autodistruttivi". Nel 1975 lo stesso Millon^{25 28} aveva descritto il "cicloide borderline" come un soggetto caratterizzato da intensa instabilità di umore, attività irregolare, coscienza colpevolizzante, ansia per la dipendenza e ambivalenza cognitivo-affettiva.

Gli studi prodotti dopo la codificazione del disturbo nel DSM-III¹ hanno cercato di stabilire i legami con le sindromi maggiori di Asse I con risultati contrastanti sia per quanto riguarda l'affiliazione con l'area dei disturbi dell'umore che con i disturbi schizofrenici. È stata accertata un'ampia comorbidità con gli altri disturbi di personalità del cluster B (istrionico, antisociale e narcisistico). Nelle edizioni successive al DSM-III è scomparso il criterio "sentimenti cronici di noia", un'ablazione legata soprattutto alla scarsa possibilità di validazione, che tuttavia preclude molti degli aspetti fenomenologicamente più pregnanti del vissuto di questi pazienti²⁹. Ancora più recentemente, accanto alla posizione di Gunderson e di Zanarini^{23 30}, che collocano questi soggetti nell'area delle personalità impulsive, vanno sottolineati gli studi genetici di Kety e Rosenthal³¹, che li ri-immettono nello spettro schizofrenico, e di Kroll et al.³² che invece li ricollegano al disturbo post-traumatico da stress.

Il disturbo borderline di personalità nel DSM-5

Da quanto è trapelato dai materiali provvisori pubblicati *online*, nel DSM-5, di prossima edizione³², la categoria diagnostica del disturbo borderline di personalità è stata sottoposta a una faticosa revisione al fine della riformulazione in termini dimensionali dei diversi disturbi di personalità, non più relegati nella collocazione di Asse II^{33 34}. Dopo anni di discussioni e di sforzi concettuali è stato prima deciso di lasciarla con la sua configurazione categoriale riducendo da 12 a 6 dei disturbi di personalità (DP) (borderline, ossessivo-compulsivo, evitante, schizotipico, antisociale, narcisistico e DP tratto specifico)³⁴. Successivamente, le clamorose proteste dei clinici avrebbero indotto la commissione di vigilanza dell'*American Psychiatric Association* (APA) a reintrodurre tutti i DP presenti nelle precedenti edizioni³⁵. Tuttavia il valore categoriale delle singole diagnosi di disturbo di personalità, verosimilmente a causa della elevata comorbidità di Asse II negli studi basati sulle precedenti edizioni del Manuale, viene mitigata dall'associazione con una dimensione di funzionamento (già originariamente implicita, come si è detto, nel modello di Kernberg). I tradizionali criteri diagnostici sono riproposti in due diverse aree, quella del "funzionamento della personalità" e quella dei "tratti patologici della personalità": i primi riguardano il funzionamento verso sé (problemi di immagine di sé e della direzione del sé) e verso gli altri

(empatia e intimità). I secondi concernono aspetti negativi dell'affettività (depressività, labilità emotiva, ansietà e ansia di separazione), la disinibizione (nell'assumersi dei rischi e nell'impulsività) e l'antagonismo (ostilità interpersonale). In pratica la diagnosi di disturbo di personalità passa attraverso un percorso guidato che prevede la presenza di una compromissione del funzionamento della personalità, la valutazione della compromissione di detto funzionamento, infine l'individuazione della categoria specifica di disturbo³⁴. In un certo senso il DSM-5 fa dunque un passo indietro rispetto all'epoca nella quale i DP (allora chiamati “personalità abnormi e/o personalità psicopatiche”) venivano individuati da tratti specifici e dalla “intensità” di questi tratti, intesa come scostamento statistico dalla norma⁶.

Continuano però a mancare dati sia biologici che etiopatogenetici che possano validare l'unità diagnostica della categoria di disturbo borderline di personalità, considerando l'eterogeneità che deriva dalle diverse combinazioni di tratti e comportamenti disfunzionali e all'estrema varietà del funzionamento sociale nonché dell'evoluzione e della prognosi a lungo termine, quest'ultimo aspetto, così importante, mai preso in considerazione dagli elaboratori del *Manual*. Molti dei pazienti, infatti, non soddisfano più i criteri diagnostici a 4 o 6 anni, ma possono nel tempo ripresentare ricadute imprevedibili anche dopo lunghe fasi di remissione³¹. Com'è ben noto fin dai tempi dello studio di Stone³⁶, se un certo numero di pazienti ha prognosi che consente una qualche forma di adattamento sociale e relazionale a lungo termine, molti altri sviluppano disturbi psichici di maggior gravità, oppure vanno incontro a morte per suicidio, abuso di farmaci e sostanze e una parte invece camuffano il loro quadro strutturando una dipendenza cronica da alcool, benzodiazepine o altre sostanze da abuso, perlopiù usate come autotrattamento.

Il concetto di “personalità” o di “carattere psicotico”

Frosch^{9 4 11}, criticando il termine di borderline per la sua vaghezza e confusività, e cercando di valorizzare l'appartenenza di questi pazienti all'area dei pazienti più gravi, cioè “psicotici”, anche se in assenza di una consistente e perdurante sintomatologia psicotico-produttiva, ha proposto di usare i termini di “carattere psicotico (*psychotic character*)”. In precedenza, nel contesto delle discussioni teoriche della psicoanalisi post-kleiniana Bion³⁷ parlava di “personalità psicotica” per i soggetti caratterizzati dall'attacco distruttivo verso la realtà interna ed esterna, terrori di annientamento, relazioni d'oggetto improvvise e premature, transfert esili tenacemente mantenuti. Blegér³⁸ invece, nel contesto della sua nozione psicopatologica di “ambiguità”, considera “personalità

psicotiche” quelle persone che non hanno consapevolezza della contraddittorietà dei propri atteggiamenti e investimenti, per i quali, cioè, l'incoerenza è una norma piuttosto che l'eccezione e che, paradossalmente, possono anche aderire mimeticamente a situazioni e modelli sociali e relazionali precostituite sviluppando atteggiamenti conformistici fino al fanatismo.

Negli studi meno speculativi e più strettamente clinici il maggiore sostenitore della nozione di “*psychotic character*” è senza dubbio Frosch il quale sostiene che “i problemi e gli aspetti caratteristici del processo psicotico corrono come un filo rosso nel carattere psicotico”¹¹. Ci troveremmo cioè a osservare delle costellazioni sintomatologiche e comportamentali, nelle quali ricorrono svariati meccanismi di difesa, stili di attaccamento e modalità di relazione ben delineati nella letteratura sul disturbo borderline di personalità, che in realtà rifletterebbero piuttosto una processualità psicotica attenuata, responsabile della cronicità del disturbo. Nella locuzione “*psychotic character*” gli aspetti personologici sarebbero quindi soltanto degli epifenomeni di un disturbo psicotico attenuato ma cronico.

Le caratteristiche cliniche dello “*psychotic character*” sono per Frosch:

1. la paura di disintegrazione del sé (paura base) coperta da difese arcaiche, con lo *splitting* come difesa principale;
2. modi di reattività agli eventi di tipo psicotico (regressivo): “sanguinamento psichico”¹⁵; meccanismi di difesa primitivi agli *stressors*;
3. mancanza di “costanza della realtà”⁸: indistinzione fantasia-realtà, invasione di fantasie primitive;
4. gravi disturbi dell'immagine corporea (fantasie simil-deliranti);
5. scompensi legati non tanto alla perdita dell'oggetto quanto della struttura della personalità;
6. fenomeni psicotici nel transfert.

Tuttavia è bene ricordare che per Frosch la grande maggioranza degli “*psychotic character*” non diventano degli psicotici in tutto il corso della loro vita.

Ma, rifacendo ancora una volta l'esercizio di dover spiegare in modo elementare che cosa ci sia di “psicotico” in un paziente borderline che cosa potremmo mettere in evidenza?

1. La paradossale compresenza di un'acuta consapevolezza delle proprie sofferenze e dei propri disturbi psicopatologici accanto all'assoluta mancanza di consapevolezza, di distanza critica verso i propri tratti disfunzionali della personalità, responsabile dell'impossibilità di apprendere dalle esperienze negative e quindi di modificarli, riproponendoli immutati nel tempo in una sorta di coazione a ripetere infinita.
2. I deficit di concretezza e pragmaticità, che potrebbero essere sostenuti da disturbi di base dinamici e cogniti-

vi⁶, cioè da una riduzione della capacità di sopportazione degli *stressors* fisici e psichici, della capacità di pazienza, della costanza, della concentrazione, della capacità di controllare e dirigere i propri pensieri, che potrebbe fare pensare, in questi pazienti, alla presenza di una “psicosi basica”, di una “schizofrenia povera”, “sub-apofanica” o “paucisintomatica”³⁹⁻⁴¹, raffinate riproposizioni psicopatologiche della nozione bleuleriana⁴² di “schizofrenia latente”.

3. Altri aspetti tipicamente psicotici dei *borderlines* sono l'impulsività e gli scoppi emotivi incoercibili, le variazioni ciclotimiche dell'umore di fondo, infine l'utilizzo di meccanismi di pensiero formalmente corretti, ma in realtà paralogici, iperconcreti, difettivi nel confronto con le richieste della realtà⁴³.

In tutti i casi *borderline* il processo psicotico, per il suo essere *attenuato*, da un lato ostacola il normale dispiegarsi della personalità senza comprometterne i tratti caratteristici, le aspirazioni e, in generale, il giudizio di realtà, dall'altro viene ampiamente modulato da tutta una serie di fattori estrinseci, quali le doti fisiche (ad esempio l'avvenenza, il fascino, la seduttività, il talento, la forza fisica ecc.), le disponibilità finanziarie e la necessità o meno di dover lavorare per mantenersi, l'intelligenza, le doti artistiche, la presenza di figure di sostegno o accudimento, la storia familiare, la presenza o meno di eventi traumatici precoci e così via. È proprio la presenza di questi tratti comuni alla normalità a far sì che il clinico tenda facilmente a focalizzare i fattori psicologici di conflitto e disfunzionamento della personalità piuttosto di soffermarsi su una sintomatologia che raramente è francamente psicotica o dominata dalle alterazioni maggiori del tono dell'umore.

La condizione *borderline* è necessariamente connessa a una cronica, latente, possibilità suicidiaria proprio a causa del cronico permanere del paziente sul confine precario tra una normalità intravista ma mai raggiunta e in ultima analisi irraggiungibile e una follia temuta e non accettata, una condizione soggettivamente connotata spesso da pervasivi vissuti di depersonalizzazione/derealizzazione, di mancanza di autenticità, di “perdita dell'evidenza naturale” dell'esperienza⁴¹. Questa terribile condizione, è quindi un po' sempre una *malattia dell'esistere*, imponendo al soggetto una continua lotta per la sopravvivenza mentale e spesso anche materiale che, a lungo termine, può facilmente sfociare nella fatica di vivere e nel *taedium vitae*. “Essere *borderline*”, un'espressione talora ossessivamente ripetuta dagli stessi pazienti, significa cioè fallire giorno dopo giorno, essere perennemente perdenti, dei vinti. Solo grossi nuclei narcisistici onnipotenti possono contrapporsi a questa condizione di continua sofferenza e sconfitta, rilanciando una progettualità spesso esclusivamente ipotetica se non immaginaria. I tratti schizoidi di molti *borderline* fanno

sì che il loro comportamento suicidiario, quando non è reattivo a situazioni conflittuali e di perdita, sia spesso lungamente e silenziosamente preparato e attuato con modalità impulsive senza che nessuno dell'*entourage* e neppure il terapeuta possa prevenirlo: si tratta, ancora una volta paradossalmente, di una “impulsività progettata”.

Un esempio di “personalità psicotica”

Nell'ampio studio dedicato alla psicopatologia di Adolf Hitler, Dalle Luche e Petrini⁴³ propongono una ulteriore definizione di “personalità psicotica” integrando considerazioni cliniche, fenomenologiche e psicoanalitiche. Prima che il massiccio uso di amfetamine negli anni della seconda guerra mondiale da lui scatenata producesse una sintomatologia più chiaramente megalomane e paranoide, con scoppi d'ira e un autoritarismo di marca psicotica, è stato ampiamente dimostrato da numerosi studi retrospettivi che il *Führer* presentasse una serie di disturbi psichici a cavallo tra la nevrosi del carattere e il disturbo paranoide di personalità. Esaminando il corso dei suoi pensieri, le sue modalità di relazione, e la serie numerosa dei suoi sintomi ipocondriaci e somatoformi, si può dire che in essenza, pur non essendo psicotico in senso stretto, Hitler utilizzasse meccanismi molto arcaici di pensiero atti a creare e sostenere credenze infondate e dereistiche anche se non inverosimili, le quali, imposte autoritariamente e convalidate dal consenso regressivo di un intero popolo (cosiddetta “psicopatologia del consenso”), hanno generato e concretizzato un vero delirio paranoide. In sintesi, una personalità con molti aspetti abnormi ha determinato degli esiti paranoidei macroscopici, quasi in una monumentale esemplificazione storica su larga scala di cosa può generare una grave personalità psicopatica/psicotica intorno a sé.

L'esempio di Hitler, secondo Dalle Luche e Petrini⁴³, consente di identificare una tipologia abbastanza comune di persone che dominano nei loro microgruppi familiari o lavorativi attraverso atteggiamenti autoritari non confutabili dal contesto. Questo tipo di individui, cioè, senza aver perso il contatto con il reale, lo manipolano con dei meccanismi molto primitivi e arcaici (ad esempio incutendo timore, abusando del potere, minacciando, ricattando, mentendo, seducendo e manipolando, proiettando all'esterno la colpa), senza curarsi dei riferimenti normativi, etici, relazionali e sociali. Funzionano dunque come le tradizionali “personalità psicopatiche”, ma le loro convinzioni, che prima o poi devono imporre a chi lo circonda per averne il consenso, non sono soltanto finalizzate a ricevere dei benefici, sono “spontaneamente” improntate da spiccate valenze megalomane e persecutorie. Colpe e difetti sono sempre del contesto e del contorno, infido, ostile e mi-

naccioso; la versione dei fatti fornita da questi soggetti è fortemente deformata, la realtà viene riscritta con modalità irriducibili e inconfutabili come un delirio, anche se i loro racconti, indissolubili dalle loro interpretazioni, non si possono considerare veri e propri deliri. Molte delle loro idee, inoltre, si discostano grandemente, e non sempre “creativamente”, dal senso comune, acquistando anche caratteristiche bizzarre e stridenti con il contesto. Facilmente questi soggetti traggono la loro forza o dall’aver in mano degli strumenti di potere, oppure credendosi, seducendo degli adepti sempre pronti a dare loro ragione e a condividere la loro ideazione deliroide. In ogni caso, alla lunga, gli effetti relazionali e sociali delle personalità psicotiche sono disastrosi sul piano della realtà concreta, che viene trasformata in una sorta di follia di gruppo. Sul piano personale, più che dalla loro ideazione, l’abnormità psichica è spesso rivelata da deficit insormontabili di concretezza, pragmatici, dalle alterazioni emotive e dell’umore, dalle incoerenze e inconcludenze, dall’incapacità di costruire e mantenere relazioni affettive, dall’inautenticità dei loro rapporti e dall’isolamento sociale in cui finiscono per ritrovarsi.

Alcune proposte conclusive

Quello che abbiamo voluto sottolineare in questo articolo è che il “termine diagnostico” “borderline” può voler dire molte cose diverse, sia per quanto riguarda l’eterogeneità dei diversi quadri clinici così facilmente etichettabili, sia in una prospettiva prognostica. L’evoluzione dei diversi quadri può da un lato indicare l’appartenenza allo spettro dei disturbi dell’umore oppure dello spettro psicotico, dall’altro invece mostrare una vera e propria patologia della personalità sotto la quale, tuttavia, traguardando gli aspetti psicologici e relazionali di superficie verso l’individuazione di ciò che in effetti genera una cronicità impegnativa per tutti quelli che del paziente dovranno occuparsi, c’è il “filo rosso” del processo psicotico attenuato, cui indirizzava Forsch nei suoi numerosi contributi^{9 4 11}. In effetti, non tutti i pazienti borderline hanno una personalità disturbata con i tipici tratti borderline: in molti casi una mitezza di fondo, la buona educazione e perfino la persistenza di elementi personologici assolutamente normali contrastano con l’inaffidabilità interpersonale e l’incapacità di mantenere un funzionamento sociale e lavorativo minimamente accettabile, oppure soggetti dotati di grande talento e intelligenza non riescono a trovare alcun sbocco concreto nella loro vita, altri, invece, non riescono a emanciparsi dalle loro famiglie, che pure talora odiano profondamente. I *borderlines* dovrebbero dunque essere tutti testati per la loro costellazione di “sintomi di base”⁶ oltre che per gli aspetti psicodinamici e comportamentali che sono al centro dei diversi strumenti di valutazione standardizzata.

Se si vuole evitare la soluzione, un po’ banale, di utilizzare come discriminante tra i diversi singoli casi l’organizzatore dimensionale del livello di funzionamento sociale, come viene proposto dal DSM-5, l’unico modo per oltrepassare i limiti categoriali è quello di individuare tipologie descrittive in qualche modo correlabili con il decorso a lungo termine.

Nella Tabella I ne suggeriamo una, che rielabora e aggiorna quella a suo tempo proposta da Grinker⁵, nella quale da un lato pazienti “borderline nucleari iperaffettivi”, spesso con una diagnosi associata di abuso/dipendenza da alcool o sostanze, costituirebbero una tipologia di transito verso disturbi maggiori del tono dell’umore (disturbi bipolari o depressivi maggiori ricorrenti); al lato opposto, forme psicotiche basiche, attenuate, paucisintomatiche, schizoidi o schizotipiche, rinviano all’evoluzione verso forme psicotiche di tipo schizofrenico, prevalentemente paranoide. Nel mezzo abbiamo posto le due grandi costellazioni di *personalità a funzionamento psicotico*, quello delle personalità “come se” o “ambigue”^{29 45}, forme maligne dello spettro istrionico e narcisistico, e quello delle “personalità psicotiche”; cioè di personalità con nuclei paranoide autoritari che generano nel loro contesto forme deliranti condivise. La prognosi di queste due forme prevedono una maggiore stabilità nel corso del tempo, sempre che avvenimenti di vita, o fattori concomitanti quali l’uso o l’abuso di alcool e sostanze, non determinino il crollo delle difese e, quindi, un deterioramento di grado quasi psicotico del funzionamento sociorelazionale.

Si tratta ovviamente di una proposta di carattere “intuitivo”, che presuppone una notevole esperienza e una fine capacità clinica e diagnostica, ma che rappresenta anche una piccola mappa a uso didattico, sulla quale potrebbero essere impostati studi di validazione sulle dimensioni cliniche, personologiche e psicosociali su un’ampia coorte di pazienti seguiti attentamente per un periodo di tempo sufficientemente lungo.

Alcuni suggerimenti psicoterapeutici e istituzionali

A causa della insolubilità dei conflitti intra- ed extra-psichici, e degli altri motivi che prolungano nel tempo il loro disagio, la vita di moltissimi *borderlines* finisce per gravitare intorno a una o più figure di riferimento terapeutico, verso le quali sviluppano attaccamenti fin troppo intensi e idealizzati e per questo periodicamente attraversati dall’ambivalenza^{44 45}. Al di là delle diverse costellazioni cliniche e sintomatologiche, *i pazienti borderline finiscono così per assomigliarsi tutti proprio nei loro comportamenti nel contesto di cura*, per la loro speciale tendenza a “farsi adottare”⁴⁴ da terapeuti e addirittura da istituzioni *tout court*, senza perdere il test di realtà, se non nei

TABELLA I.

Proposta di tipizzazione dei pazienti "borderline". *Proposal for typing of patients "borderline".*

Sottotipo	Spettro di appartenenza
Borderline nucleare iperaffettivo	Disturbi dell'umore (instabilità, iperemotività), dipendenza da alcool e sostanze
Personalità ambigue, "come se"	Disturbi di personalità istrionici, schizoidi (personalità ambigue)
Personalità fanatiche, paranoide, autoritarie	Disturbi di personalità paranoide (personalità psicotiche)
"Borderline" psicotico	Disturbi di personalità schizoidi e schizotipici, Psicosi schizofreniche (marginali, paucisintomatiche, paranoide)

brevi episodi dissociativi o psicotici spesso legati agli abusi farmaco-tossicologici. L'altro grande aspetto che accomuna questi pazienti è la terribile prossimità con la morte, spesso solo fantasticata per anni, ma altrettanto spesso cercata in vari modi, non da ultimo con i tentativi o i comportamenti suicidari in senso stretto, in ogni caso mai temuta, quasi fosse la loro *dolce compagna*.

Vorrei quindi concludere questa mia riflessione con alcune annotazioni di interesse psicoterapeutico nella particolare situazione di lavoro dei Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC) e dei Centri di Salute Mentale (CSM) dei servizi psichiatrici pubblici, nei quali è impossibile stabilire *settings* ben definiti, contratti terapeutici e altre condizioni de-limitanti previste da tutte le principali psicoterapie codificate per la cura di queste condizioni¹⁴. Nel servizio pubblico si realizza dunque un incontro non mediato con questi pazienti, spesso a partire dai loro principali e più gravi agiti (tentativi suicidari, discontrollo impulsivo ecc.).

La prima annotazione concerne la constatazione banale ma troppo spesso elusa dai clinici che la *relazione terapeutica* è centrale nella cura di questi pazienti, i quali non tollerano di essere in qualche modo oggettivati, *né si ritengono malati in senso stretto*, per i quali, cioè, è improponibile parlare *solo* di "malattia" e di "trattamento". La relazione, che si fonda sempre sull'idealizzazione del terapeuta (è il paziente a scegliere il terapeuta e non viceversa, come di fatto nei *settings* privati), è necessariamente attraversata da valenze fortemente ambivalenti e manipolative, ma una volta instaurata si protrae talora anche per decenni⁴⁴. Curare i *borderlines* significa essere in grado di resistere alle idealizzazioni, alle seduzioni ma anche alle svalutazioni, alle manipolazioni, alle fughe e ai ritorni, alla dipendenza negata ma di fatto totale e ai terrori di abbandono che si riflettono nell'intolleranza alle discontinuità nella relazione. Ne deriva la necessità di saper tenere in mano l'asimmetria terapeutica in modo non autoritario e sempre affettuoso sia rispetto agli eccessi di iperdipendenza sia di fronte ai possibili attacchi distruttivi che mettono a durissima prova il vissuto controtransferale (quest'ultimo già provato dalla "resistenza" ai trattamenti, dai periodici insuccessi terapeutici e dalle

complicazioni socio-relazionali a lungo termine cui il paziente inevitabilmente va incontro).

Gli altri aspetti peculiari e critici della relazione sono, come già accennato, la tendenza del paziente a erodere i limiti e la distanza dal terapeuta fino a *farsi adottare* da lui⁴⁴. Investito di ogni forma di ipotetica capacità risolutoria, depositario di ogni più intima angoscia, "oggetto totipotente" chiamato continuamente a "pensare per il paziente" e a filtrare il suo rapporto con il reale, e, non per questo, sempre ricambiato con gratitudine e riconoscenza, il terapeuta non può essere assolutamente lasciato solo a gestire queste situazioni. La co-terapia del resto è largamente sostenuta nella letteratura⁴⁶ e rigorosamente standardizzata in alcune forme specifiche come la *Dialectical Behavioural Therapy* della Linehan²⁶.

Nei servizi pubblici ci sono quindi dei vantaggi dovuti al fatto che l'*équipe in toto* finisce in vario modo per essere investita del trattamento del paziente, ma anche degli svantaggi, in quanto la stessa *équipe* deve essere in grado di comunicare al suo interno in modo da poter arginare le scissioni (svalutazione dell'uno, idealizzazione dell'altro, manipolazioni di entrambi a loro reciproca insaputa) che necessariamente il paziente vi perpetra. Inoltre l'*équipe* deve riconoscere e rafforzare il ruolo centrale del terapeuta principale, anche qualora il paziente necessiti di interventi esterni a quel rapporto (cioè agisca al di fuori del *setting* con lui, spesso *contro* di lui). Tuttavia queste condizioni sono raramente garantite dalle *équipes* reali, per cui può anche diventare possibile che il paziente borderline, soprattutto in alcuni periodi più critici, nei quali la richiesta di aiuto è rivolta indistintamente a interlocutori diversi, secondo il classico comportamento legato alla "diffusione di identità", si identifichi proiettivamente in modo parcellare con moltissimi singoli componenti dell'*équipe* curante senza alcuna possibilità per essa o per il terapeuta principale di ricucire la frammentazione. Il servizio, nel suo insieme, diviene un singolo *macro-interlocutore* utilizzabile se non manipolabile e dissociabile a piacimento e all'infinito nei suoi singoli componenti, una sorta di *specchio gelatinoso*, nel quale il paziente può insinuarsi al fine di ottenere tutto ciò di cui crede di avere bisogno, che altro non è se non la

sua immagine proiettata. Non meraviglia dunque che il servizio, a lungo termine, invece che *riflettere* desideri e bisogni del paziente, vi si contrapponga, imponga sbarramenti, o risponda con atteggiamenti ambigui, inautentici e inversamente manipolatori, sorretti dalla *minaccia di abbandono e di espulsione*, gli unici due eventi di fronte ai quali il narcisismo di questi pazienti fa un passo indietro.

Bisogna però dire che questa relazione un po' perversa (reciprocamente perversa), questo estremo affidarsi senza fidarsi mai del tutto del paziente cui si contrappone una perenne disponibilità che è anche spesso una effettiva indisponibilità del servizio, questo palese o latente braccio di ferro, corpo-a-corpo, odio/amore tra servizio e paziente, consente a quest'ultimo di *restare a galla* senza alcun mutamento della propria condizione; senza, cioè, mostrare alcuna reale modificazione evolutiva ma neanche drammaticamente deteriorativa. Mantenere nel lungo periodo la stabile instabilità di questi pazienti, e un livello di funzionamento sociale accettabile, è forse il massimo risultato terapeutico che si possa ottenere, almeno con quelli più gravi che fanno inevitabilmente riferimento al servizio pubblico. Del resto, è proprio il loro tenace attaccamento alla cura a dimostrare che, senza questa relazione terapeutica, la loro vita sarebbe, letteralmente, *impossibile*.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, III, IV, IV-TR ed.* Washington, DC: APA 1980, 1994, 2000.
- 2 Widiger T, Gatto C. *Comorbidità e caratteristiche cliniche del disturbo borderline di personalità.* Nòos 1995;1:81-93.
- 3 Parkin A. *Neuroses and psychoses. I. Historical review.* Psychiatric Q 1966;40:203-16; II. *Modern perspective.* Psychiatric Q 1966;40:217-27.
- 4 Frosch J. *Psychotic character versus borderline.* Int J Psychoanal 1988;69:445-56.
- 5 Grinker RR, Werble B, Drye E. *The borderline syndrome. A behavioural study of Ego functions.* New York: Basic Book 1968.
- 6 Schneider K. *Le personalità psicopatiche* (1950). Roma: Giovanni Fioriti Editore 2004.
- 7 Gross G, Huber G, Klosterkötter J, et al. *Scala di Bonn per la valutazione dei sintomi di base* (1987). Pisa: ETS 1992.
- 8 Schmideberg M. *The treatment of psychopaths and borderline patients.* Am J Psychotherapy 1947;1:45-70.
- 9 Frosch J. *The psychotic character: clinical psychiatric considerations.* Psychiat Quart 1964;38:503-22.
- 10 Rieder RO. *Borderline schizofrenia: evidence of its validity.* Schizo Bull 1979;5:39-45.
- 11 Frosch J. *Psychodynamic psychiatry: theory and practice.* Vol. II. Madison, CT: International Universities Press 1990.
- 12 Maggini C, Pintus A. *Nosografia e diagnosi del disturbo borderline di personalità.* Nòos 1995;1:73-80.
- 13 González Vives S, Diaz-Marsa M, Fuentenebro F, et al. *Historical review of the borderline personality disorder concept.* Actas Esp Psiquiatr 2006;34:336-43.
- 14 Migone P. *La personalità borderline.* In: *Terapia psicoanalitica. Seminari.* 2ª ed. Milano: Franco Angeli 2010, pp. 134-74.
- 15 Reich W. *Il carattere pulsionale* (1925). Milano: SugarCo 1994.
- 16 Stern A. *Indagine psicoanalitica e terapia del gruppo borderline delle nevrosi* (1938). Psicoterapia e Scienze Umane 1997;41:117-40.
- 17 Deutsch H. *Alcune forme di disturbo emozionale e la loro relazione con la schizofrenia* (1942). Psicoterapia e Scienze Umane 1989;23:91-108.
- 18 Hoch PH, Polatin P. *Pseudoneurotic forms of schizophrenia.* Psychiat Q 1949;23:248-76.
- 19 Knight R. *Stati borderline* (1953). Psicoterapia e Scienze Umane 1999;33:119-35.
- 20 Winnicott D. *Alterazioni dell'io come vero e falso Sé* (1960). In: *Sviluppo affettivo e ambiente.* Roma: Armando 1970.
- 21 Modell A. *Primitive object relationships and the predisposition to schizophrenia.* Int J Psychoanal 1963;44:282-92.
- 22 Kernberg O. *Sindromi marginali e narcisismo patologico* (1975). Torino: Boringhieri 1978.
- 23 Gunderson JG, Zanarini MC. *Pathogenesis of borderline personality.* In: Tasman A, Hales R, Frances A, editors. *Review of Psychiatry.* Vol. 8. Washington, DC: APA 1989.
- 24 Meehl P. *Schizotaxia revisited.* Arch Gen Psychiat 1989;46:935-44.
- 25 Millon T, David RD. *Disorders of personality. DSM-IV and beyond.* New York: John Wiley & Sons 1996.
- 26 Linehan M. *Trattamento cognitivo-comportamentale del disturbo borderline* (1993). Milano: Raffaello Cortina 2001.
- 27 Paris J. *The etiology of borderline personality disorder: a biopsychological approach.* Psychiatry 1994;57:316-25.
- 28 Dalle Luche R, Bertacca S. *L'ambivalenza e l'ambiguità nelle rotture affettive.* Milano: Franco Angeli 2006.
- 29 Maggini C, Dalle Luche R. *Il paradiso e la noia. Psicopatologia della noia morbosa.* Torino: Bollati Boringhieri 1992.
- 30 Zanarini MC. *Il disturbo borderline di personalità come disturbo dello spettro degli impulsi.* In: Paris J, editor. *Il disturbo borderline di personalità. Eziologia e trattamento.* Milano: Raffaello Cortina 1996, pp. 75-92.
- 31 Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, et al: *Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: a preliminary report based on psychiatric interview.* In: Fieve RR, Rosenthal D, Brill H, editors. *Genetic research in psychiatry.* Baltimore: John Hopkins University Press 1975, pp. 147-65.
- 32 Kroll J, Ogata S. *The relationship of borderline personality disorder to the affective disorders.* Psychiat Rev 1987;2:105-28.
- 33 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-5.* Washington DC: APA 2013.

- ³⁴ Prati M. *Verso il DSM-5: la nuova classificazione dei disturbi di personalità*. www.stateofmind.it/2012/03/dsm-V-disturbi-di-personalita.
- ³⁵ Migone P. *Aspettando il DSM-5. Il Ruolo Terapeutico* 2013;122:69-78.
- ³⁶ Stone MH. *Follow-up a lungo termine di pazienti borderline: risultati del campione P.I.-500 e della pratica privata*. Nòos 1995;1:95-109.
- ³⁷ Bion W. *Analisi degli schizofrenici e metodo psicoanalitico* (1957). Roma: Armando 1970.
- ³⁸ Blegér J. *Simbiosi e ambiguità. Studio psicoanalitico* (1967). Loreto: Libreria Editrice Lauretana 1992.
- ³⁹ Ballerini A. *Delia, Filippo e Marta: schizofrenia e sindromi sub-apofaniche. Fenomenologia e psicopatologia*. Roma: Giovanni Fioriti Editore 2012.
- ⁴⁰ Binswanger L. *Il caso Ellen West* (1944). In: Giacanelli F, editor. *Il caso Ellen West e altri scritti*. Milano: Bompiani 1973.
- ⁴¹ Blankenburg W. *La perdita dell'evidenza naturale. Un contributo alla psicopatologia delle schizofrenia paucisintomatiche* (1971). Milano: Raffaello Cortina 1998.
- ⁴² Bleuler E. *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig-Wien: Deuticke 1911.
- ⁴³ Dalle Luche R, Petrini L. *Adolf Hitler. Analisi di una mente criminale*. Milano: Hobby & Work 2012.
- ⁴⁴ Dalle Luche R. *L'adozione dei borderline. Nota su un film*. *Psicoterapia e Scienze Umane* 2011;45:227-38.
- ⁴⁵ Dalle Luche R, Bertacca S. *Il fascino discreto dell'ambiguità*. *Giorn It Psichiat* 2005;11:363-70.
- ⁴⁶ Liotti G, Farina B, Rainone A. *Due terapeuti per un paziente. Dalla teoria dell'attaccamento alle psicoterapie a setting multipli*. Bari: Laterza 2005.

Semeiotica e diagnosi psico(pato)logica

Psycho(patho)logical semeiotics and diagnosis

A. Stefana¹, A. Gamba²

¹ Psicologo; ² Psicologo psicoterapeuta, Unità Operativa di Psicologia dell'Età Evolutiva, A.O. "San Gerardo", Monza, Italia

Summary

With a subjective experience of pain, the patient is at the heart of the medical profession. Even in a psychiatric intervention, the meeting between clinician and patient, mutual observations and interaction reveal details about a certain problem, which – in this context – becomes configured and embodied. Herein, to the au-

thors present arguments on how psychiatric semeiotics must be based on adequately articulated epistemological awareness.

Key words

Semeiotic • Diagnosis • Psychopathology • Epistemology • Doctor-patient relationship

All'origine e al centro della professione medica sta il malato, con la sua esperienza soggettiva di sofferenza. *Mission* della medicina è prendersi cura dell'individuo, cercando di preservare o di salvaguardare lo stato di salute personale, anche in termini collettivi, che può essere più o meno deficitario a fronte di una qualche causa esogena e/o endogena, ivi compresi i naturali processi di invecchiamento. In tale orizzonte, l'osservazione dei fenomeni clinici, correlati tra loro e interpretati in termini di ipotesi su cause, sintomi e segni, va a collocarsi nella semeiotica, ovvero in quella branca della medicina che si occupa dei sintomi e che trova le sue origini nei testi del *Corpus hippocraticum*. Fu infatti Ippocrate (460-370 a.C.) a dare alla medicina uno statuto più scientifico, fornendola di una teoria e di un preciso metodo per perseguire la conoscenza: il metodo semeiotico, appunto, tramite il quale (con l'ispezione, la palpazione, la percussione, l'auscultazione ...) si prende nota dei dati essenziali alla composizione di quadri, insiemi, costellazioni ecc., così da poter poi intervenire sul piano causale o terapeutico.

In questo procedere viene adottato un approccio logico, nel tentativo di ricostruire l'eziologia e la patogenesi attraverso i segni e i sintomi della malattia. Gli sviluppi della medicina, della biologia e delle tecnologie medicali, realizzatisi soprattutto nell'ultimo secolo, hanno reso meno rilevante e specifica, ai fini di questo processo diagnostico ed esplicativo, la relazione individualizzata e longitudinale medico-paziente: la diagnostica strumentale e la semeiotica classica si sono dimostrate sempre più capaci (anche se non in tutte le aree della medicina) di condurre il medico a una accurata diagnosi di malat-

tia, ovvero alla individuazione di specifiche condizioni anatomopatologiche ed eziopatogenetiche, alle quali far seguire una predefinita e altrettanto specifica terapia (farmacologica o strumentale). Solitamente in questa sequenza il paziente ha il ruolo, non particolarmente attivo, di essere il destinatario dei vari trattamenti.

In questo scenario si colloca anche la psichiatria, che, interessandosi delle esperienze psichiche patologiche, rileva i fenomeni psichici in termini di cause, sintomi e segni, facendone oggetto di osservazione, classificazione e successiva interpretazione. Insomma, il procedere dello psichiatra si colloca nel medesimo orizzonte semeiotico sopra richiamato. Occorre però chiedersi quanto i parametri medici classici (tanto più efficaci quanto più la dimensione fisica-concreta è implicata) risultino adatti per un approccio allo psichico, in cui le categorie conoscitive e diagnostiche della psichiatria, così come i trattamenti applicati, sono solo in parte sovrapponibili a quelle della medicina in generale. A ciò si aggiunge il ruolo ben diverso svolto dallo specialista, che non si limita a "capire e mettere ordine", introducendo un criterio di razionalità, ma viene messo in gioco, talvolta quasi trascinato a forza dal paziente, anche in termini emozionali. In aggiunta, la strumentazione diagnostica del clinico non può prescindere dal suo patrimonio conoscitivo e dalla sua sensibilità (intesa specificamente come categoria metodologica) anche emotiva.

Nei tempi moderni (a partire dalla svolta illuminista) l'epistemologia sulla quale si è inserita la psichiatria (all'interno del più ampio contesto medico) fu quella delle scienze della natura, avente come implicito l'ideale

Correspondence

Alberto Stefana, via Fratelli Bandiera 10, 25122 Brescia, Italy • Tel. +39 338 1131304 • E-mail: alberto.stefana@email.it

oggettivistico di scienza (che è un ideale positivistico). In tale ottica, l'oggetto della scienza, qualunque essa sia, sarebbe conoscibile di per sé e le sue caratteristiche sarebbero indipendenti sia dagli strumenti utilizzati per l'osservazione che dall'osservatore stesso. Conseguentemente, il processo di osservazione porterebbe alla conoscenza dell'oggetto (dal latino *obiectum*, ciò che è posto innanzi [al pensiero o alla vista]) in quanto tale, ovvero a una conoscenza obiettiva. Eventuali errori in tale processo sarebbero dovuti a una distorsione operata da un difetto di strumentazione che andrebbe a inquinare i "dati puri", "oggettivi", ricavabili in condizioni ideali. Tuttavia, il modello fisico (utilizzato come riferimento ideale anche all'interno della medicina) è andato via via articolandosi e introducendo una maggiore complessità e paradigmi diversi, complessità e paradigmi con cui la psichiatria non si è nello stesso modo confrontata.

Nei primi decenni del 1900 l'unitarietà della visione della fisica classica (di impostazione galileiana e newtoniana) iniziò a incrinarsi, ciò in seguito ai contributi di fisici (tra cui Planck, Einstein, Bohr, Schrödinger, Heisenberg e altri) che portarono a un cambiamento dello status epistemologico di alcuni concetti chiave della fisica, in conseguenza del riconoscimento che le proprietà che si credevano essere parte delle cose osservate risultavano legate anche all'osservatore e al suo interagire con l'oggetto osservato¹. Con successive acquisizioni veniva ad arricchirsi la meccanica quantistica, nella quale le entità appartenenti al mondo subatomico venivano affrontate con strumenti assai diversi rispetto alla concezione della fisica classica, sui quali la scienza (e, in questa, la medicina) aveva cercato i suoi fondamenti teorici e metodologici. Da un osservatore "esterno" e "passivo" rispetto alle "reali" e puntiformi caratteristiche di un oggetto, con la fisica subatomica si andava a un processo di misurazione e di conoscenza che, da un lato, non poteva prescindere dall'intervento dello sperimentatore, ovvero dal sistema in cui tale misurazione avveniva e, dall'altro, doveva esprimersi in termini probabilistici.

Con il principio di indeterminazione di W. Heisenberg², nel 1927 veniva affermata la tesi che la misura simultanea di due variabili dinamiche coniugate, come posizione e quantità di moto oppure energia e tempo, non poteva essere compiuta senza introdurre un'incertezza ineliminabile, legata allo stesso processo di osservazione, che, per il solo fatto di aver luogo, influenza il risultato. La "misurazione" di un qualche parametro di un oggetto va quindi meglio descritta in termini non deterministici, in quanto inscindibilmente legata al sistema (che include lo spazio, il tempo, l'osservatore e il contesto) in cui essa avviene. Vale la pena di osservare inoltre che tale probabilismo non si configura come dovuto a una limitatezza temporanea degli strumenti di misura, quanto invece ha caratteristiche di irriducibilità intrinseche alla sua stessa con-

cettualizzazione, aspetto questo non secondario anche ai fini delle considerazioni sulla semeiotica psichiatrica.

Pur con la necessaria prudenza per il rischio di adozione ingenua di modelli particolarmente complessi sviluppati in campi diversi dalla psichiatria, non possiamo non chiederci se nell'ambito della psichiatria e della psicopatologia, e più in generale delle scienze umane, sia più convincente un modello che ricerca una descrizione oggettiva e "monopersonale" degli eventi o invece uno che privilegia la complessità e l'interazione tra le persone. Se pure i comportamenti possono essere descritti "dall'esterno" e a posteriori (come se fossero ripresi da una satellite spia, non visibile dal diretto interessato), occorre chiedersi come possa un osservatore di un fenomeno psichico non incidere esso stesso su quanto viene a essere "misurato", e quanto "osservatore" e "osservato" siano reciprocamente indipendenti laddove si vadano a descrivere stati d'animo, allarmi, angosce, diffidenze, fantasie, minacce, ecc. (senza dimenticare i problemi di validità e di sensibilità delle "misurazioni/valutazioni/giudizi", che vedremo nel prosieguo).

Quanto poi alle osservazioni in un contesto come quello ospedaliero o di pronto soccorso, o ancor di più all'interno di contesti peritali, non può certo essere messo in discussione l'impatto del sistema osservante su ciò che si intende descrivere. Altrimenti, se non si adotta in modo rigoroso questa prospettiva, dovremmo ritenerci "invisibili e trasparenti", estranei al campo relazionale del soggetto: noi lo descriviamo, diamo un giudizio su di lui ma la nostra presenza non incide su di lui. Ma gli studi che integrano neurobiologia, scienze cognitive e ricerche psicologiche ci dicono che noi siamo tutt'altro che "invisibili e trasparenti" per l'altro, e lui per noi. Come dice D. Siegel³, la mente è relazionale, nel senso che le esperienze interpersonali plasmano le strutture e le funzioni del cervello di ogni persona, sia nella primissima infanzia che nell'età adulta. Più in generale, i comportamenti verbali e non dell'altro attivano nella mente del ricevente dei processi rappresentazionali e di valutazione, come pure attivano determinati circuiti neuronali che mediano le risposte emozionali. In tale ottica, le relazioni interpersonali "specializzate" dovrebbero essere in grado di fornire un ambiente sicuro nel quale il paziente può iniziare a esplorare le proprie esperienze (passate e presenti), e nel quale paziente e clinico, attraverso processi di sintonizzazione affettiva, possono entrare in quegli stati di risonanza mentale che sono fondamento del sistema diadico. Compito del clinico è "essere in grado di percepire i segnali non verbali che gli vengono trasmessi e di rispondere non solo con le parole, ma cercando di accordare i suoi stati della mente con quelli del paziente". Ciò significa che alla base di una relazione diagnostica e/o terapeutica efficace vi è "la presenza, da parte del terapeuta, di un profondo impegno a comprendere e a

condividere le esperienze del paziente”, e, più in generale, di “comprendere e accettare gli altri per ciò che sono, cercando contemporaneamente di alimentare un’ulteriore crescita e integrazione”³.

Se già nell’ambito fisico occorre usare cautela rispetto a certezze “troppo certe”, nell’ambito psichico è del tutto necessaria una consapevolezza di quanto/quando/dove la conoscenza sia descrivibile come “obiettiva” e di quanto/quando/dove sia invece *legata a / mediata da* i processi di osservazione e di interazione. Dopotutto, “il dato osservato [...] non appartiene all’oggetto ma è il prodotto dell’interazione dell’oggetto con il sistema osservante. La conoscenza è in realtà un’interazione conoscitiva: prima che essere oggettiva, è *relazionale*. Quando poi l’oggetto da osservare è la soggettività di un’altra persona, l’interazione conoscitiva si dispiega nella sua evidenza: la relazionalità oggetto/strumento diventa relazionalità intersoggettiva. [...] Per la valutazione di quanto mediato e interpretato interviene la teoria o le teorie. Queste allora debbono essere considerate alla stregua di uno strumento e non come esplicitazione di un dato ritenuto obiettivo, neanche in via probabile”⁴. È chiaro che da ciò derivano importanti conseguenze in ordine alla semeiotica, alla diagnosi e alla terapia.

La necessità di un “discorso sulla scienza”: l’epistemologia

La riflessione epistemologica, strettamente legata a quella metodologica, non può essere per il clinico un *surplus*, una speculazione da lasciare implicita e non consapevole o lasciata ad altro specialista. L’attività gnoseologica nella quale lo psichiatra è quotidianamente impegnato implica (e se ciò non avviene consapevolmente, avviene comunque implicitamente e inconsapevolmente) una riflessione sull’oggetto dell’osservazione (il paziente, con le sue attività mentali e comportamentali) e sui metodi e strumenti di osservazione (soggetto compreso, in quanto strumento di auto-osservazione e di autovalutazione); metodi e strumenti di osservazione che sono impregnati di teorie che determinano il modo di vedere il e di agire nel mondo. Basta considerare il contesto stesso dell’incontro personale per rinvenire un immediato e importante punto di riflessione: come il paziente reagisce all’azione conoscitiva e, più in generale, come clinico e paziente reagiscono alla situazione di relazionalità intersoggettiva nella quale si trovano.

Sulla scia di un pensiero positivista non completamente esauritosi, alcuni studiosi ritengono la semeiotica una mera attività di registrazione obiettiva (a-teorica) di segni. In realtà, come sosteneva K. Popper, senza ipotesi (legate a nostri modelli concettuali, teorie e presupposti) via via rielaborate attraverso un continuo processo di verificabilità, non sarebbe possibile né raccogliere né interpretare alcun

dato semeiotico, né, di conseguenza, sarebbero possibili la diagnosi e le successive prescrizioni e prognosi. L’adozione di una posizione antiteoricistica (basata su un ingenuo “registrare i fatti oggettivi”) cela la presenza di un orientamento di cui il clinico non è consapevole e che pertanto rischia di costituire un *bias* metodologico molto rilevante e pericoloso: una prospettiva che mira a descrizioni “oggettive” si basa sul principio di verifica, tale per cui le affermazioni fatte implicano una demarcazione di senso, ovvero hanno significato, essendo basate su una loro verificabilità; al contrario ciò che non risulta verificabile è privo di senso. La struttura logica di questo ragionamento tende però ad autogiustificarsi nel momento in cui a ciò che viene descritto viene attribuito aprioristicamente un significato ontologico. Al contrario, una più accorta consapevolezza epistemologica punta non a dire le cose “vere” in sé, quanto ad aumentare sempre più (attraverso continue falsificazioni) il grado di coerenza e la potenza esplicativa di un modello teorico, assumendo un assetto prudente e non oggettivizzante, per cui ciò che viene descritto (potremmo dire specificamente per le scienze umane) è il frutto della continua interazione (talvolta non del tutto consapevole) reciprocamente esplorativa tra le persone, nei loro vari ruoli.

Si può allora concludere che l’osservatore non è, come sosteneva Bacone, una *tabula rasa*, ma piuttosto, come riteneva K. Popper, una *tabula plena*, essendo la sua mente piena di ipotesi (congetture, idee, teorie). L’osservazione è sempre orientata da aspettative teoriche, tanto per il clinico sul versante scientifico, quanto per l’individuo osservato, che a sua volta diventa osservatore portatore di proprie aspettative esperienziali, e caricato di un’emozionalità che entra quindi anch’essa in un sistema circolare che va a sovrapporsi e a interferire con la variabile da osservarsi “oggettivamente”. Questo perché già il solo partecipare a un colloquio di valutazione psichiatrica incide sul funzionamento psicologico della persona, il cui assetto è ben diverso da quello che può manifestare in un colloquio aspettando il treno.

La semeiotica è quindi indistricabilmente legata all’attività di pensiero del clinico; sono le teorie di quest’ultimo che guidano le modalità di rilevamento (come ricercarli) di segni e di sintomi. Una adeguata attenzione a questi aspetti richiede però preliminari consapevolezza e competenza, che dovrebbero trovare il loro riconoscimento nei percorsi formativi universitari e specialistici, di aggiornamento e di supervisione, in una misura molto maggiore di quanto non risulti accadere, a giudizio di chi scrive. Il lavoro degli operatori della salute mentale sarebbe enormemente arricchito da una riflessione (con un taglio operativamente applicabile) sulle fondamentali questioni filosofiche e sul dibattito culturale che la clinica sottende rispetto alla *ri-costruzione* dell’oggetto osservato, operazione in cui, che lo si voglia o no, si adottano

posizioni all'interno delle varie e intrecciate antinomie epistemologiche⁵ che caratterizzano la teorizzazione psicologica e psicopatologica.

Le motivazioni di sintomi e di segni che i pazienti quotidianamente ci portano sono complesse e multiple, è un "fatto che per ogni problema esiste sempre un'infinità di soluzioni logicamente possibili"⁶. Al contrario, il voler "prescindere da spiegazioni teoriche" è già di per se stesso adottare una teoria che poggia su un implicito strumentalismo: la conoscenza è ciò che il mio strumento rileva e ciò che le mie operazioni fanno emergere (di fatto l'enfasi sulla definizione operativa delle sindromi mentali corrisponde a quell'approccio epistemologico denominato operazionismo), con una posizione sostanzialmente autolegittimante e circolare.

È utile ricordare come la scelta di uno strumento o di un altro, l'auscultazione piuttosto che la divinazione dell'aruspice, di per se stessa delimita il campo dell'osservabile e del rilevante: ciò che è al di fuori del campo osservabile o non è meritevole di registrazione è, per definizione, già stato valutato come non pertinente.

In questo approccio, il processo di elaborazione della conoscenza prende avvio nel lavoro quotidiano coi pazienti quanto più viene dato spazio non soltanto a ciò che ci si attende, ma anche alle ragioni dell'altro, al suo modo di pensare, alla sua logica, per quanto lontane possano essere dalle nostre. In tali situazioni ci si può rendere conto che le consuete dicotomie "verità/errore", "sano/malato", "giusto/sbagliato" non sono che semplificazioni, spesso dei giudizi, di un qualcosa assai più intrecciato: il procedere clinico ha bisogno di una continua ridiscussione critica, in cui vi è il succedersi e l'intersecarsi in vario modo dei procedimenti di tipo induttivo e ipotetico-deduttivo, senza poter del tutto annullare un certo livello di probabilità (cosa che, implicitamente, ci costringe a fare i conti con la nostra capacità di gestire le incertezze).

Alcune riflessioni su normalità, psicopatologia e salute mentale

La natura del tutto particolare del dato che il clinico cerca di rilevare necessita che ci si soffermi su alcune considerazioni in merito a normalità, psicopatologia e salute mentale.

Nell'ambito della clinica psicopatologica, il più delle volte i dati su cui si lavora provengono da una serie di autodescrizioni del paziente su una propria percezione (o su una sua lettura soggettiva degli eventi), che è successivamente rielaborata dallo specialista; occorre avere ben presente che il nostro è un *tentativo* di stabilire in-

tensità, caratteristiche, durata ecc. di quanto registrato e riferito dal paziente, ovvero da un soggetto che non ha le nostre medesime coordinate concettuali né la nostra stessa condizione esperienziale. In un tale quadro, l'utilizzo di una metodica che non tenga conto di questa autovalutazione del soggetto e, ciò nonostante, pretenda di essere oggettiva, appare poco robusta.

Nella medesima impostazione oggettivizzante ricade, a nostro parere, anche la definizione di salute come uno "stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale", obiettivo da perseguire per ogni individuo, che l'OMS diede nel 1946. Non si può che esitare di fronte al concetto di "completo benessere": si tratta di un modello idealistico e totalmente irrealistico di soggettività umana, riferentesi a uno stato perfetto, che non contempla la normalità di quei sentimenti negativi (si pensi alla tristezza o, semplicemente, alla fatica) che ogni persona può, e in una certa misura deve, sperimentare nel suo sviluppo. È facile vedere come l'adozione di modelli ideali si colloca ben lontana dall'esperienza quotidiana di ciascuno: il criterio di questo "perfetto benessere" non è corrispondente alla realtà di ogni persona, per la quale la competizione tra aspirazioni, bisogni, desideri, doveri, mancanze ecc., con i rispettivi pesi soggettivamente ponderati, meglio descrive la complessità e ciò che è "qualità" per quella specifica persona.

Tra i vari studiosi che si sono occupati di queste tematiche, vorremo qui richiamare brevemente il pensiero di G. Canguilhem⁷ che, a seguito di una profonda riflessione su normale/normativo e patologico in biologia, giunse a ritenere che è l'individuo stesso, in base al proprio vissuto soggettivo, a stabilire la demarcazione tra normale e patologico. Secondo questo autore "salute" non è "normalità" (essendo il normale caratterizzato da una relatività individuale, contestuale e cronologica) se non nella misura in cui è *allo stesso tempo* normatività: essere in salute è quindi la capacità di istituire norme nuove in situazioni nuove, di adattarsi e di trasformare il proprio ambiente (sociale, storico, culturale) col quale si è sempre in tensione, senza negarlo o annullarlo. Ne risulta che la salute mentale (ci si riferisce qui non alle condizioni estreme, ma a quelle caratterizzazioni soggettive che riguardano la maggior parte della popolazione, all'interno del nostro contesto culturale) non è mai definibile una volta per tutte, nemmeno per uno stesso individuo, in termini del tutto univoci. È altresì evidente che individuo e ambiente non sono normali (o anormali) di per sé, presi separatamente, ma solo se in relazione tra loro^a.

Quanto detto ha grande rilevanza in psichiatria, perché solo con tale prudenza ci si può avvicinare adeguatamen-

^a Viene qui da fare un richiamo, per quanto minimo, a come i fenomeni migratori, la globalizzazione delle culture, il multiculturalismo pongano in primo piano il problema dell'identità personale e dei suoi confini, dentro un ambiente più ampio, a sua volta con propri identità e confini, comunque sempre meno statici.

te all'esperienza del paziente, che, qualora la sua personale sintomatologia non fosse da lui esperita come egodistonica, ovvero sentisse invece di "star bene", non avrebbe alcun motivo di collaborare con il clinico, rendendo di fatto assai complicato un percorso terapeutico e trasformativo. Questo aspetto, in misura molto maggiore che per le altre branche della medicina, porta la psichiatria a dover considerare e trattare il paziente come un partecipante attivo e determinante per l'intero processo di cura, un alleato e non un soggetto su cui lavorare.

Questa serie di riflessioni si lega a un ulteriore passaggio concettuale che concerne la tipologia di classificazioni che lo specialista si trova a fare nel momento in cui si sofferma sulla distinzione (non sempre così agevole e netta) tra *salute* e *malattia*, così come sulle differenze individuali in ordine alle modalità di funzionamento psichico: il funzionamento di ognuno si caratterizza come "sano/patologico" per aspetti qualitativi (legati all'uso di meccanismi nevrotici vs. psicotici) o per aspetti quantitativi (con eccesso/difetto dell'uno o dell'altro stile)?

Forse è più prudente e vicino all'esperienza dire che, salvo che nelle code della distribuzione gaussiana (nelle quali troviamo, ad esempio, il delirio o la depressione maggiore, cioè la psicopatologia franca), il funzionamento psichico si differenzia più spesso per variazioni quantitative anziché qualitative, potendo agevolmente trovare (non solo nei pazienti) un'alternanza di stili di funzionamento, il cui essere sotto controllo consapevole permette a ciascuno di non rientrare in una categoria diagnostica psicopatologica. Il primo modello nella dicotomia "categoriale vs. dimensionale" rimanda alla possibilità di concettualizzare entità nosografiche tra loro reciprocamente distinte e non sovrapponibili, fondate a partire da una soglia che sancisce un passaggio qualitativo da una "categoria" di salute a una di malattia. A esso si contrappone il secondo modello di funzionamento psichico in cui la differenza per ciò che si intende per "salute" e per "malattia" non è costituita da elementi qualitativi, ma si esprime in termini quantitativi: non sarebbe cioè un diverso modo di funzionare a connotare lo stato di malattia, bensì la quantità di elementi incongrui, di per sé sempre presenti nel normale funzionamento psicologico. La sfida che la diagnostica clinica ci impone risiede maggiormente nel lavoro con quei pazienti le cui dinamiche psico(pato)logiche si situano nella parte centrale della curva gaussiana, ovvero in quell'area in cui si percepisce via via l'intensificarsi di un certo funzionamento emotivo, di una fragilità, di meccanismi di difesa disfunzionali, ma non

si arriva ancora a quel punteggio soglia o all'evidenza di un disturbo conclamato e invasivo, situazione in cui non vi è divergenza nel riconoscere e definire patologico il delirare di un paziente, o un suo attacco di panico. Al contrario, è in quell'area intermedia (che dovrebbe oltretutto racchiudere in sé anche un livello di "completa salute psichica") che i problemi della doppia diagnosi, dei falsi positivi, dei disturbi sotto-soglia, della complessità ed eterogeneità delle tassonomie impongono delle riflessioni sulla capacità di giudizio, sulla validità dei criteri e sulla sensibilità degli strumenti di misurazione e di classificazione.

Appare lontano dall'esperienza professionale e personale un concepire il passaggio tra "salute" e "malattia" sempre e solo come frutto di un "salto", una sorta di cambiamento di stato, secondo una logica categoriale (che rimanda alla possibilità di concettualizzare entità nosografiche tra loro reciprocamente distinte e non sovrapponibili). Più facilmente si può pensare a questo passaggio secondo una logica dimensionale, come al risultato di un "intreccio" di fatiche, in cui la crescente intensità, lungo un *continuum*, rende più difficile rispondere alle sfide della vita nei suoi molteplici aspetti, sino quindi a poter arrivare a dei deficit di risorse, a dei crolli, settoriali o generali.

Inoltre occorre differenziare l'adozione di una logica dimensionale vs. categoriale nell'adottare un modello teorico esplicativo della sofferenza psichica (in cui tali dicotomie ben poco si addicono alla complessità umana) o in riferimento a una metodologia descrittiva che, come tale, deve individuare elementi specifici e prioritari, e attuare chiarificazioni, anche semplificando, al fine di meglio spiegare e poi operare. Certamente entrambe risultano poi utili, in relazione agli scopi, ai contesti, alle specifiche esigenze cui debbono rispondere, sempre con la profonda consapevolezza che le nostre diagnosi e tassonomie semplicemente estrapolano dei frammenti "selezionati" da un quadro ben più complesso.

Semeiotiche e psicopatologie

Il processo di valutazione risulta quindi, a nostro parere con un fondamento logico assolutamente intrinseco ed evidente, vincolato alle teorie dell'osservatore^b, attraverso un procedere clinico su cui è possibile fare ancora delle annotazioni, forse più chiare attraverso dei riferimenti metaforici.

L'abbandono di una metodologia positivista in cui la semeiotica andrebbe alla rilevazione di sintomi e di segni

^b Questo è sicuramente vero quando si indaga la soggettività del paziente che abbiamo davanti, e, ad esempio, l'articolazione del paziente con il proprio sistema di pensiero e di affetti (ogni persona vive in modo molto differente, unico, sintomatologie simili; allo stesso modo sintomatologie simili hanno significati anche molto diversi tra loro). Ma è evidente che la valutazione della sintomatologia positiva (allucinazioni, eloquio disorganizzato, catatonia ecc.) risulta essere assai più univocamente descrivibile e meno legata alle "teorie dell'osservatore" e al rapporto intersoggettivo che si instaura tra i membri della diade.

dotati di incontrovertibile evidenza (cosa che già la molteplicità di pareri che ogni singolo caso suscita quotidianamente rende assai dubbia), a favore di un approccio più prudente, circolare, cooperativo, teso alla falsificazione delle ipotesi come modo per aumentare validità e sensibilità delle affermazioni⁸ può essere metaforicamente assimilato come il passaggio dal sistema tolemaico a quello copernicano. La posizione geocentrica del sistema tolemaico appare vicina a quella medicocentrica oggettivizzante, abbandonata a favore di una posizione eliocentrica in cui i pianeti stanno in un equilibrio dinamico. In termini più propri, da un teorizzare a partire da ciò che appare si passa a un teorizzare più consapevole delle reciproche influenze e dinamiche.

Ancora, il richiamo alla diversa capacità diagnostica che la tecnologica medica (TAC, PET, RMN ecc.) permette, ci aiuta nel chiederci quale sia il nostro personale stile nell'essere uno "strumento" diagnostico. Ciascun operatore opera con una personale "pre-disposizione", frutto dell'accumulo di conoscenze ed esperienze e della riflessione su di esse, nell'incontro con il paziente; ciò che non è compatibile con questa "pre-disposizione" rischia di non essere colto né utilizzato nel lavoro. Ciò che può rimanere escluso può essere una comunicazione del paziente, "inutile" in quanto non interpretabile all'interno del personale approccio teorico del clinico (si pensi, ad es., alla classica antinomia "fattori genetici vs. fattori ambientali" o "dati comportamentali vs. dati soggettivi"); ma possono essere esclusi anche i movimenti affettivi del clinico che può essere sollecitato o infastidito dalla soggettività del paziente che si trova a incontrare (ognuno di noi sa di trovarsi meglio con alcuni pazienti e meno bene con altri; e che con alcuni è più facile rispondere in modo difensivo/reattivo, mentre con altri possono prevalere le istanze identificatorie e di accudimento).

Un altro punto che caratterizza il lavoro semeiotico e diagnostico riguarda l'attenzione dedicata agli aspetti problematici (difficoltà, deficit, conflitti ...), più o meno (di solito, meno) integrati con le risorse e le capacità adattive del soggetto. Anche qui la classica dicotomia, metaforicamente descritta dal "vedere il bicchiere mezzo pieno o mezzo vuoto", lungi dall'essere un luogo comune, bene esprime tanto una tematica epistemologica e concettuale, quanto risulta applicabile allo stile operativo di ciascuno. Un atteggiamento orientato al patomorfismo adultomorfo⁹, porta a dare meno importanza sia alle risorse presenti o utilizzabili, che al versante variamente

adattivo delle fasi precedenti del soggetto e di quelle che potrebbero aver luogo in senso prospettico. Non è quindi un caso che negli ultimi anni si sia assistito a un crescente interesse e riflessione sul "futuro costruibile" per la persona che attraversa una fase difficile, ovvero sulle capacità di *coping*, sul *post-traumatic stress disorder*, sulla resilienza. Serve ricordare che la sintomatologia, come le monete, ha due facce: esprime le difficoltà, ma anche il miglior adattamento possibile per quella persona nel tentativo di difendersi dall'angoscia e dal dolore¹⁰. Il disturbo mentale ha quindi una funzione difensiva che, per quanto possa apparirci bizzarra o non riuscita, deve essere sempre rispettata nel suo valore funzionale. In ultimo, ogni specialista può essere caratterizzato per il grado di riflessione e di ripensamento sul proprio operato, sul come il personale procedere clinico sia andato a costruirsi tra le varie opzioni possibili (ad es. nell'ampiezza e profondità del colloquio clinico), diventando così più o meno consapevole delle proprie teorie, del contesto filosofico e antropologico in cui ci si trova, degli umori culturali del tempo passato e presente, della propria sensibilità e affettività personale (stanchezza e coinvolgimento inclusi), aspetti tutti che ognuno di noi vive (non sempre del tutto consapevolmente) e dai quali viene inevitabilmente condizionato¹¹. Occorre a questo proposito chiedersi quanto una riflessione sul proprio operato (non solo in ambito psichiatrico) sia a rischio di essere non adeguatamente condotta, nonostante la rilevanza dei contenuti che possono emergere e la loro utilità a fini diagnostici¹² (si pensi al tema della "*average expectable countertransference response*"^{13 14}, che rimanda alle risposte tipiche evocate in altre figure significative nella vita di quell'individuo) e trasformativi^c. Certo occorre prendersi la responsabilità umana e professionale di sentirsi coinvolti nel rapporto con il paziente, come del resto è implicito nel termine stesso di "clinica"¹⁵, ovvero di un rapporto "al letto del paziente", personale e approfondito.

Nel rapporto che viene così a instaurarsi tra semeiotica e psicopatologia, si realizza uno stato di complementarità: una attenta semeiotica getta le basi per l'inquadramento psicopatologico e in qualche modo lo delimita senza pre-determinarlo in modo rigido ed esclusivo; allo stesso tempo l'utilizzo di un atteggiamento antidogmatico arricchisce e amplia lo sguardo semeiotico. Nel procedere clinico, semeiotica e psicopatologia possono dunque essere viste nel loro insieme come costituite da una fase

^c Il processo diagnostico è un processo di conoscenza che non deve riguardare solo la figura del clinico, in quanto esperto chiamato a fare la diagnosi, ma anche il paziente. Lo scopo ultimo del nostro lavoro con i pazienti non è giungere alla formulazione di una diagnosi, bensì far nascere o facilitare lo sviluppo di uno spazio mentale di riflessione e investigazione su se stessi e di una speranza di un cambiamento. Ciò viene reso possibile dalla nostra presenza in un spazio e in un tempo nei quali il paziente si sente sostenuto e contenuto. È nostra convinzione che ogni colloquio diagnostico debba avere, in qualche misura, anche uno spessore terapeutico, nel senso appena esposto.

esplorativa, che poi necessita, più che della ricerca di altri dati a sua conferma, di una messa alla prova critica, di essere sottoposta a un vaglio “filologico” quasi con un tentativo di “smontaggio”. Una testimonianza di un intuitivo atteggiamento falsificazionista si ritrova, positivamente, nel procedere diagnostico medico (ad es. con gli esami strumentali): in tali contesti, non potendo definire in modo univoco una condizione di salute, quando non vi è evidenza di alterazioni dalla norma, si parla di “risultati negativi” al test, in modo opposto rispetto al linguaggio quotidiano, che a “positivo/negativo” attribuisce un significato diverso, di tipo valoriale. Il documentare l’assenza di un qualcosa ipotizzato, ragion per cui si fa l’esame, rappresenta un adeguato modo di procedere nella verifica delle proprie ipotesi, che, in assenza di conferme, vanno modificate. Analogo approccio sarebbe di grande utilità nei campi psicologico, psichiatrico e psicopatologico.

Per queste ragioni ha senso parlare di “psicopatologie”¹⁶, al plurale, quando si descrive la soggettività dei pazienti che si incontrano.

La semeiotica dentro l’incontro

Alla luce delle considerazioni fatte (sostenute dall’esperienza del lavoro clinico) diventa difficile non concludere che clinico e paziente sono partecipanti attivi dell’incontro, e che come tali si influenzano reciprocamente. L’aspettativa di avere un quadro psicopatologico “oggettivo”, ovvero indipendente dalla persona del clinico, risulta poco sostenibile; anzi, è necessario chiederci quali distorsioni vengano a crearsi quando una tale posizione (che elimina la variabile “osservatore” dai fattori che contribuiscono profondamente alla definizione dei contenuti: in questo caso di semeiotica, diagnosi e prognosi) viene, non senza rischi, portata avanti (se non nella teoria, nella pratica)^d.

Ne deriva la necessità di mantenere un doppio sguardo: uno alla soggettività del paziente (al suo esperire e a quanto presenta), l’altro alla nostra personale risposta teorica e affettiva¹⁷, consapevoli che anche le nostre codificazione, rielaborazione, ricostruzione ... dell’esperienza contengono sempre l’Altro. Questo intreccio non va negato, anzi, richiede un lavoro di ripensamento e di approfondimento, e di integrazione con le categorie diagnostiche descrittive, che non vanno abbandonate, bensì arricchite (in sostanza personalizzate) all’interno della relazione clinico-paziente, della realtà psichica di quella persona, del valore che l’esperienza di quei sintomi e di

quel funzionamento (che noi possiamo descrivere in termini di quadri psicopatologici) ha acquisito per lui, alla luce della sua intera storia personale. Ciò che più interessa sono le differenze che vi sono tra la persona che abbiamo davanti a noi e il soggetto che viene inquadrato in una categoria nosografica corrente. Ci si deve muovere su due piani diversi, oscillare tra un “esser-con-qualcuno” e un “aver-qualcosa-di-fronte”¹¹. Solo così la comprensione e il significato attribuito ai fenomeni osservati poggeranno su quel “criterio di significatività clinica” incluso nella maggior parte dei set diagnostici del DSM-IV, frutto di un ragionamento clinico che, come sottolineato nella *Introduzione* del DSM-IV¹⁸, è determinante per il corretto utilizzo dei criteri diagnostici. Questo perché i criteri dei sistemi categoriali, in sé e per sé, rappresentando sostanzialmente astrazioni dettate da esigenze organizzative, garantiscono la riproducibilità e l’attendibilità della diagnosi, ma non la sua validità di costruito¹⁹.

In definitiva, è esperienza comune quanto il “sistema psiche” sia assai più complesso di ogni altro sistema conosciuto: è perciò inevitabile, “fisiologico”, che le nostre conoscenze sullo stesso e sull’eziopatogenesi dei disturbi che lo affliggono siano ancora parziali. Conseguentemente non ci si può limitare a esaminare la chimica e la fisiologia del cervello, o anche il comportamento osservabile o i riscontri che la moderna tecnologia diagnostica permette, poiché l’importanza di tali approcci al paziente e alla sua psicopatologia non esaurisce la comprensione dell’essere umano e della sua esperienza, che si inserisce in un contesto e in un ambiente la cui scissione dagli elementi di comprensione introduce una semplificazione non priva di rischi. Non si tratta quindi di abbandonare alcuni strumenti classici, ma di arricchirli: “per vedere nella mente di un altro, noi dobbiamo ripetutamente immergerci nel profluvio delle sue associazioni e dei suoi sentimenti; dobbiamo noi stessi essere lo strumento che lo scandaglia”²⁰, abbandonando una semplicistica separazione dicotomica tra aspetti biologici e influenze psicosociali²¹. Non è una questione di “aut-aut” ma di “et-et”²² o, meglio, una questione di indistricabile fusione (intesa come stato di confluenza) degli uni nelle altre.

Bibliografia

- 1 Kumar M. *Quantum. Da Einstein a Bohr, la teoria dei quanti, una nuova idea della realtà* (2008). Milano: Mondadori 2010.
- 2 Heisenberg WK. *Sul contenuto intuitivo della cinematica e della meccanica quantistica* (1927). In: Gembillo G, editor. *Indeterminazione e realtà*. Napoli: Guida 1991.

^d Un’opportuna pratica preventiva, rispetto alle “malattie da schematica teorizzazione”, sarebbe quella stessa utilizzata nelle traduzioni, che avvengono in direzione forward e backward: prima il testo è tradotto dalla lingua originale, poi il testo di arrivo viene, da altri, ritradotto all’indietro e si confrontano i due diversi testi nella lingua di partenza. Potremmo, nel nostro ambito, chiederci quanto il “paziente del profilo diagnostico” corrisponde o si differenzia dal “paziente incontrato”.

- 3 Siegel DJ. *La mente relazionale. Neurobiologia dell'esperienza interpersonale* (1999). Milano: Raffaello Cortina 2001.
- 4 Imbasciati A. *Fondamenti psicoanalitici della psicologia clinica*. Torino: Utet-DeAgostini 2007.
- 5 Marhaba S. *Antinomie epistemologiche nella psicologia contemporanea. Seconda edizione aggiornata*. Firenze: Giunti (in press).
- 6 Popper KR. *Problemi, scopi e responsabilità della scienza* (1963). In: *Scienza e filosofia*. Torino: Einaudi 1969.
- 7 Canguilhem G. *Il normale e il patologico* (1943-1966). Torino: Einaudi 1998.
- 8 Wakefield JC. *Patologizzare la normalità: l'incapacità della psichiatria di individuare i falsi positivi nelle diagnosi dei disturbi mentali*. *Psicoterapia e Scienze Umane* 2010;44:295-314.
- 9 Peterfreund E. *Some critical comments on psychoanalytic conceptions of infancy*. *Int J Psychoanal* 1978;59:427-41.
- 10 Perry JC, Bond M. *Change in defense mechanisms during long-term dynamic psychotherapy and five-year outcome*. *Am J Psychiatry* 2012;169:916-25.
- 11 Cargnello D. *Ambiguità della psichiatria* (1980). *Comprendere* 1999;9:7-48.
- 12 Colli A, Prestano C. *La ricerca empirica sul controtransfert: metodi e strumenti*. In: Dazzi N, Lingiardi V, Colli A, editors. *La ricerca in psicoterapia. Modelli e strumenti*. Milano: Raffaello Cortina 2006, pp. 301-28.
- 13 Westen D, Gabbard GO. *Developments in cognitive neuroscience: I. Conflict, compromise and connectionism*. *J Am Psychoanal Assoc* 2002;50:53-98.
- 14 Betan E, Heim AK, Zittel Conklin C, Westen D. *Countertransference phenomena and personality pathology in clinical practice: An empirical investigation*. *Am J Psychiatry* 2005;162:890-8.
- 15 Imbasciati A. *"Clinico" e psicologia clinica. Breve storia di qualche equivoco*. *Giornale Italiano di Psicologia* 2008;35:13-35.
- 16 Ferro FM. *Psicopatologie*. *Giorn Ital Psicopat* 2008;14:239-42.
- 17 Stefana A, Gamba A. *Cenni storici sul controtransfert: da Freud alla scuola inglese delle relazioni oggettuali*. *Psicoterapia e Scienze Umane* 2013;47:443-88.
- 18 American Psychiatric Association. *DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quarta edizione*. Milano: Masson 1995.
- 19 Maj M. *"Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic system?*. *BJP* 2005;186:182-4.
- 20 Nemiah JC. *Foundations of psychopathology*. New York: Oxford University Press 1961.
- 21 Cloninger CR. *The silence of well-being: biopsychosocial foundations*. Oxford: Oxford University Press 2004.
- 22 Gabbard GO. *Psichiatria psicodinamica*. IV ed. Milano: Raffaello Cortina 2007.

Compulsive behaviour in a patient with Aicardi syndrome. Agenesis of the corpus callosum

Condotta compulsiva in paziente con sindrome di Aicardi. Agenesia del corpo calloso

E. Prinziavalli, A. Quartini, A. Anastasia, F.S. Bersani, C. Colletti, G. Valeriani, G. Bersani

U.O.D. Universitaria di Psichiatria, Ospedale "A. Fiorini" di Terracina (LT); DSM LT, Dipartimento di Scienze e Biotechnologie medico-chirurgiche, Università "Sapienza", Roma, Italy

Summary

The corpus callosum, which is the largest white matter structure in the brain of all placental mammals, connects the left and right cerebral hemispheres. An alteration in its morphology, hypoconnectivity or hyperconnectivity is a common marker of various neuropsychiatric pathologies. One of these is Aicardi syndrome, which is characterized by a triad of callosal agenesis, infantile spasms and chorioretinal lacunae. Patients affected by Aicardi syndrome frequently display other malformations together with congenital defects of the eyes, ribs and vertebrae. Based on the current clinical knowledge, this syndrome is now recognized as a complex neurodevelopmental disorder that includes neurolog-

ical and constitutional symptoms. However, literature data have not yet defined the presence of a particular set of symptoms in psychiatric patients with this condition. The present case is the first report in which an on-going compulsive behaviour focused on the insistence to order objects has been observed in Aicardi syndrome.

Key words

Aicardi syndrome • Agenesis of the corpus callosum • Seizures • Compulsive behaviour • Dysmorphism • Mental and psychomotor developmental delay

Syndrome description

Although it is a relatively rare disease, Aicardi syndrome is estimated to affect thousands of people worldwide. The disorder was first recognized as a distinct syndrome by the French neurologist Jean Aicardi in 1965. It is a rare encephalopathic malformation affecting almost exclusively young females and very rarely males with Klinefelter syndrome (47 XXY karyotype)¹⁻³. It has therefore been suggested that Aicardi syndrome may be the direct result of a *de novo* dominant mutation in a gene located on the X chromosome, and lethal in hemizygous males³.

The first sign of the disease becomes evident around the age of three months, when young patients begin having infantile spasms. The triad that characterises Aicardi syndrome includes, in fact, agenesis of the corpus callosum (CC) and pathognomonic chorioretinal lacunae in addition to the above-mentioned "marker"¹.

Based on current clinical knowledge, the syndrome is now recognized as a complex neurodevelopmental disorder characterized by additional neurological and constitutional symptoms.

Indeed, neurological examination may detect microcephaly, axial hypotonia and appendicular hypertonia with

spasticity and deep tendon hyperreflexia as well as a moderate-to-severe psychomotor and mental retardation⁴. Seizures associated with asymmetric spasms, often preceded by partial early-onset epileptic fits in the first three months of life, may also be detected. A third element may be a peculiar EEG pattern characterized by asymmetric activity and asynchronous intercritical paroxysmal anomalies in both hemispheres due to agenesis of the corpus callosum, with an MRI detecting its dysgenesis. Frontal perisylvian polymicrogyria, periventricular and subcortical heterotopia, gross brain asymmetry, choroid plexus papilloma, ventriculomegaly and intracerebral cysts are also frequent findings.

In addition to pathognomonic chorioretinal lacunae, patients affected by Aicardi syndrome present unilateral microphthalmia, coloboma/hypoplasia of the optic nerve, retinal detachment and nystagmus.

Craniofacial, vertebral and costal anomalies are also reported; these include short philtrum, prominent premaxilla with a consequent reduction in the frontonasal angle, large ears, sparse and lateral eyebrows, plagiocephaly and facial asymmetry. The occurrence of hemi-vertebrae, block vertebrae, fused vertebrae and missing ribs is common and can lead to marked scoliosis in up to one-third

Correspondence

Emiliano Prinziavalli, via Firenze, 04019 Terracina (LT), Italy • Tel./Fax +39 0773708006 • E-mail: prinziavalliemiliano@libero.it

of subjects. These patients may also display an increased incidence of vascular malformations and pigmented lesions⁵.

Gastrointestinal disorders such as gastro-oesophageal reflux, diarrhoea and difficulty in feeding are perceived by parents to be the second most difficult problems to manage after seizures⁶.

Survival is another characteristic that deserves further attention. Life expectancy was originally thought to be rather limited. Today instead, based on recent data from the USA, around 60% of the patients are expected to survive until the age of 27 years, with some cases reaching the age of 40 years. Survival is therefore highly variable and is probably related to the severity of disease.

For these reasons, additional diagnostic criteria have been proposed (Table I)^{5,7}. The interest of the present case lies in the fact that it may confirm a hypothesis, already suggested by several studies, that the CC may play an important role in various psychiatric disorders.

Case description

Patient: 36 years of age (born 16 Jan 1976). Although birth was premature (at the 8th month), she was nonetheless born after a full-term pregnancy. The delivery was long, the amniotic fluid was stained and the umbilical cord was wrapped twice around the newborn's neck. No other maternal diseases were reported during pregnancy. At 3 months she had an epileptic fit characterized by muscular hypotonia and upwards rotation of the eyeballs. The same symptomatology recurred a short time later. The delay of psychomotor development became soon evident, as she managed to sit at 12 months and started walking at 21 months. Language development was also delayed. During this period, she suffered from several

seizures characterized by reduced muscle tone and very brief losses of consciousness that always followed bouts of crying.

For these reasons several EEG were performed (at 7 months, 21 months, 2 years and 3 years of age) which showed among other things a slight anomaly of regulation of electrogenesis and mild abnormalities in the right hemisphere.

Weight gain was very limited. In the course of development she presented a malfunctioning alvulus with frequent, abundant, unformed mucous stools. The patient had dysmorphic features consisting of small forehead, sparse and dry hair, bushy eyebrows, flat nasal bridge, small teeth, fleshy nose, larger-than-normal right ear and a hammer toe. She also had a hypochromic patch on her face and trunk extending to the anterior abdominal wall, two small flat haemangiomas on her back, strabismus (heterotropia) and a pronounced lordosis. Various eye examinations detected severe myopic chorioretinal scarring with retinal chorioretinitis at the posterior pole of both eyes. An instrumental brain examination (MRI) performed in 1992 detected a malformation consisting in agenesis of the splenium of the CC associated with dysmorphism in the back of medial ventricular cells. The last EEG recorded a moderate slowing-down of the base rhythm and graphoelements with transient spikes apparently originating from left frontal derivations.

At the beginning of 2012, she was admitted to the U.O.D. Universitaria di Psichiatria, Ospedale "A. Fiorini" of Teracina for evaluation because she displayed symptomatology characterized by a compulsive behaviour aimed at arranging objects in a symmetrical fashion. The involuntary interruption of this behaviour led to anxiety and irritability, and in extreme cases led to violent reactions. Moreover, since the patient suffered from a syndrome

TABLE I.
Features. *Criteri diagnostici.*

Classic triad	Key features	Supporting features
Agenesis of the corpus callosum	Cortical malformations (especially polymicrogyria)	Vertebral and rib anomalies
Pathognomonic chorioretinal lacunae	Periventricular and subcortical retinal heterotopia	Microphthalmia
Infantile spasms	Frequent brain cysts affecting the third ventricle and/or choroid plexus	"Split-brain" EEG
	Optic disc/nerve coloboma or hypoplasia	Gross asymmetry of the cerebral hemisphere
		Vascular malformations or tumours

The presence of the classical triad is diagnostic of Aicardi Syndrome. The simultaneous presence of two features of the triad and, in addition, of at least two main or support features is strongly suggestive of this syndrome. Based on Sutton⁵.

that involved mental retardation and language delay, it was impossible to investigate any obsession beyond the behaviour itself. A correct interpretation of clinical symptoms was difficult due to the difficulties encountered in exploring the thought content. Moreover, the family's request for treatment was mainly focused on finding a treatment for the dysphoric characteristics, especially in terms of psychomotor restlessness and insomnia. Therefore, the treatment selected included a mood-stabilizer (valproic acid: maximum dose, 750 mg/day; plasma levels of valproate: 61 µg/mL) and a sleep inducer (delorazepam: maximum dose, 1.5 mg/day). These drugs complemented the previous neurotherapy that consisted of carbamazepine (600 mg/day), orfenadine (150 mg/day), biperiden (4 mg/day) and pericyazine (7.5 mg/day). This therapy resulted in a partial remission of dysphoric symptoms and sleep disturbance. Although the compulsive symptoms have not shown any clinical improvement, the additional pharmacotherapy did allow to the possibility to shed light on this psychopathological dimension as being predominant in the patient's mind.

Syndrome-case comparison

Our patient presents symptoms and features that meet criteria for Aicardi syndrome (Table I)⁸. The agenesis of the splenium of the CC and the severe myopic chorioretinitis are suggestive of Aicardi syndrome^{1 2 7}. The onset of symptoms at the age of three months is consistent with literature descriptions, according to which most of the seizures occur in the first three months of life⁷. Likewise, the clinical history shows quite clearly that there is developmental delay in psychomotor abilities⁴. Gastrointestinal disorders, which are among the causative factors of deficits in body weight gain in patients with Aicardi syndrome⁶, began to appear early, at around 18th months. Furthermore, the patient displays dysmorphic features common in this syndrome such as ear asymmetry as well as vascular malformations and pigmented lesions (flat angiomas of the spine and a hypochromic patch extending to the abdominal wall)⁵.

It can thus be inferred that Aicardi syndrome is not limited to the classic triad, but represents a much more complex neurodevelopmental disorder characterized by several neurological and constitutional symptoms.

Psychiatric relevance of the case

One of the features observed in the Aicardi syndrome is agenesis of the CC. This wide, flat bundle, which is the largest white matter structure in the brain of all placental mammals, connects the left and right cerebral hemispheres and contains numerous intra-, and interhemispheric axonal projections.

Callosal fibres connect cerebral areas that are homotopically positioned. Fibres from the inferior frontal lobes and the anterior and inferior parietal lobes cross in the genu, and those from the remaining part of the frontal area and from the parietal lobe cross in the body of the CC. Fibres from the temporal and occipital lobes cross in the splenium (Table II)⁸. Corpus callosum agenesis (CCA), either total or partial, occurs in approximately 14% of central nervous system anomalies. Its typical clinical symptoms are macrocephaly, facial dysmorphism combined with different levels of mental retardation, epileptic seizures, vision and other nerve impairments. Moreover, CCA is associated with Dandy-Walker, Aicardi, Toriello-Carey and Andermann syndromes⁹.

An alteration in the morphology, hypoconnectivity or hyperconnectivity of the CC is therefore a common marker of various neuropsychiatric pathologies such as schizophrenia, bipolar affective disorder, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD)¹⁰⁻¹⁵. This relationship is confirmed by the altered morphology, hypoconnectivity, or hyperconnectivity that all display. For example, Bersani and colleagues have found that schizophrenics have a reduced width of the splenium (which is involved in the transfer of visual information), while Walterfang et al. reported that patients with bipolar disorder have smaller anterior and posterior callosal regions and thinning of the CC¹¹⁻¹³. However, the precise function or dysfunction of this structure in the

TABLE II.

Anatomical organization of callosal subregions. *Organizzazione anatomica del corpo calloso.*

<i>Rostrum</i>	Fronto-basal cortex
<i>Genu</i>	Prefrontal cortex and the anterior cingulate area
<i>Truncus (midbody)</i>	Precentral cortex (premotor area, supplementary motor area), the adjacent portion of the insula and the overlying cingulate gyrus
<i>Isthmus</i>	Pre-and post central gyri and primary auditory area
<i>Splenium</i>	Posterior parietal cortex, occipital cortex, medial temporal cortex
Based on Raybaud ⁸ .	

above disorders remains uncertain. The behavioural abnormalities of several patients analyzed can indeed be attributed, other than to its action, to a secondary effect of dysfunctional cortical regions.

Additionally, the CC has been shown to be involved in attentional processes and has therefore been indicated as a possible cause of ADHD, even though this syndrome does not show similar behavioural changes in split-brain patients. The areas connected by the splenium involve the parietal cortex, which supports functions such as sustained and divided attention. A review by Hutchinson, Mathias and Banich (2008) noted that children and adolescents with ADHD have a smaller splenium compared to control subjects¹⁴.

Finally, the CC might have also a role in OCD. In fact, several diffusion tensor imaging (DTI) studies have previously reported callosal abnormalities in patients with OCD¹⁵. Additionally, a recent examination of axial and radial diffusivity in patients with OCD has shown that the reduced white matter integrity in the CC may be caused by a myelin abnormality. This finding is consistent with preliminary data according to which the polymorphism of a gene that is a major regulator of the development of myelin-producing cells is associated with OCD¹⁶. In some brain regions such as the CC, myelination continues during adolescence and early adulthood, a period during which OCD may easily onset¹⁷.

Neurodevelopmental irregularities leading to abnormal myelination might therefore play a role in the pathophysiology of OCD. However, this hypothesis needs support with longitudinal and postmortem studies.

The literature reports no specific psychiatric symptomatology in patients affected by Aicardi Syndrome. Judging from our observation, the patient described is the first case in which a subject affected by this syndrome displays compulsive behaviour aimed symmetrically arranging objects. In the future, in order to better assess its psychopathological aspects, it would be interesting to find out whether a similar framework is present in other patients with this syndrome. The occurrence of this symptomatology could be a further element supporting the hypotheses about a possible role of the CC in OCD.

References

- 1 Aicardi J, Levebre J, Leriche-Koechlin A. *A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;19:609-10.
- 2 Aicardi J. *Aicardi syndrome*. *Brain Dev* 2005;27:164-71.
- 3 Van den Veyver IB. *Microphthalmia with linear skin defects (MLS), Aicardi, and Goltz syndromes: are they related X-linked dominant male-lethal disorders?* *Cytogenet Genome Res* 2002;99:289-96.
- 4 Prats Vinas JM, Martinez Gonzalez MJ, Garcia Ribes A, et al. *Callosal agenesis, chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy?* *Dev Med Child Neurol* 2005;47:419-20.
- 5 Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, et al. *Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers*. *Am J Med Genet* 2005;138A:254-8.
- 6 Glasmacher MA, Sutton VR, Hopkins B, et al. *Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children*. *J Child Neurol* 2007;22:176-84.
- 7 Sutton VR, Van den Veyver IB. *Aicardi Syndrome*. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews™*. Seattle, WA: University of Washington 1993.
- 8 Raybaud C. *The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation*. *Neuroradiology* 2010;52:447-77.
- 9 Sepić-Grahovac D, Ruzić Barsić A, Ruzić K, et al. *Neurological and psychiatric aspects of corpus callosum genesis*. *Psychiatria Danubina* 2010;22:282-5.
- 10 Swayze VW, Andreasen NC, Erhardt JC, et al. *Developmental abnormalities in the corpus callosum in schizophrenia*. *Arch Neurol* 1990;47:805-8.
- 11 Bersani G, Quartini A, Iannitelli A, et al. *Corpus callosum abnormalities and potential age effect in men with schizophrenia: an MRI comparative study*. *Psychiatry Res* 2010;183:119-25.
- 12 Walterfang M, Malhi GS, Wood A, et al. *Corpus callosum size and shape in established bipolar affective disorder*. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:838-45.
- 13 Walterfang M, Wood AG, Barton S, et al. *Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1050-7.
- 14 Hutchinson AD, Mathias JL, Banich MT. *Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. *Neuropsychology* 2008;22:341-9.
- 15 Saito Y, Nobuhara K, Okugawa G, et al. *Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder: diffusion-tensor imaging study*. *Radiology* 2008;246:536-42.
- 16 Stewart SE, Platko J, Fagerness J, et al. *A genetic family-based association study of OLIG2 in obsessive-compulsive disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:209-14.
- 17 Pujol J, Vendrell P, Junque C, et al. *When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood*. *Ann Neurol* 1993;34:71-5.

Irreversible priapism during treatment with olanzapine and topiramate

Priapismo irreversibile durante terapia con olanzapina e topiramato

C. Schiraldi, O. Todarello¹

Psichiatra Responsabile CSM Molfetta, Dipartimento Salute Mentale ASL Bari; ¹ Ordinario di Psichiatria, Università di Bari

Key words

Priapism • Olanzapine • Topiramate

Introduction

Priapism is a prolonged and painful penile erection unrelated to sexual desires or stimuli. The cause of priapism is not yet fully understood. Many drugs are associated with priapism, and there are cases reported to be induced by conventional and atypical antipsychotics¹⁻³. Few data exist about the association between priapism and mood stabilizer therapy^{4,5}.

The case of a 22-year-old male who developed priapism during treatment with olanzapine and topiramate is presented.

Case report

Mr A is a 22-year-old male affected by profound mental retardation associated with chronic hallucinations who was diagnosed, during infancy, with autistic disorder. At the age of 16 years, he was prescribed risperidone 2 mg/day. At 18 years, for exacerbation symptoms (autolesionism and impulsiveness), risperidone was suspended and replaced by olanzapine 15 mg/day. One year later, topiramate 300 mg/day was added.

Priapism did not occur with risperidone. Repeated and prolonged erections, that regressed spontaneously in 2-3 hours, were observed with olanzapine from the beginning of the therapy and were not modified by the introduction of topiramate. Mr A was taking no drugs other than olanzapine and topiramate, reported no history of general medical conditions, perineal trauma, or substance abuse. These erections became more painful and prolonged until Mr A was taken to emergency room with irreversible priapism. Intracavernosal phenylephrine irri-

gation was performed, with partial reduction of tumescence, and subsequently surgical detumescence was performed by evacuating blood from the corpora cavernosa. Olanzapine and topiramate were discontinued and Mr A was given quetiapine initiated at 25 mg/day that was gradually increased to 300 mg/day. This treatment did not induce priapism. After 6 months, Mr A had developed persistent erectile dysfunction and penile fibrosis.

Discussion

Olanzapine is an atypical antipsychotic with a broad multi-receptor profile; above all, its α -adrenergic blocking and anticholinergic properties has been implicated in priapism. Topiramate is an anticonvulsant that is also used as a mood stabilizer and, to our knowledge, has never been implicated in a case of priapism. However, acidosis induced by topiramate, through inhibition of carbonic anhydrase, could stimulate production of nitric oxide with subsequent smooth muscle dilatation of afferent arterioles and the corpora cavernosa. Besides, hypoxia and acidosis make easier fibrotic evolution of corpora cavernosa. Therefore, it could be hypothesized that priapism was induced by olanzapine through α -adrenergic blocking and anticholinergic properties. Of course, it cannot be excluded that priapism was induced by topiramate or through the interaction of olanzapine and topiramate. This case confirms that prolonged erections linked to drugs are common before the onset of priapism. Clinicians, especially among patients with severe psychiatric diseases and elevated levels of disability, should pay particular attention in monitoring this infrequent adverse event.

Correspondence

Cesario Schiraldi, Centro Salute Mentale, corso V. Fornari c/o Istituto "Apicella", 70056 Molfetta (Ba), Italy • Tel./Fax +39 080 3357430 • E-mail: c.schiraldi@libero.it

References

- ¹ Compton MT, Miller AH. *Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review.* J Clin Psychiatry 2001;62:362-6.
- ² Sood S, James W, Bailon MJ. *Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review.* Int Clin Psychopharmacol 2008;23:9-17.
- ³ Kaufman KR, Stern L, Mohebati A, et al. *Ziprasidone-induced priapism requiring surgical treatment.* Journal of the Association of European Psychiatrists 2006;21:48-50.
- ⁴ Matthews SC, Dimsdale JE. *Priapism after a suicide attempt by ingestion of olanzapine and gabapentin (letter).* Psychosomatics 2001;42:3.
- ⁵ Jagadheesan K, Thakur A, Akhtar S. *Irreversible priapism during olanzapine and lithium therapy (letter).* Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2004;38:381.

Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina

Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics: focus on asenapine

U. Albert¹, E. Spina²

¹ Mood and Anxiety Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin, Italy; ² Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Policlinico Universitario, Messina

Summary

Objectives

A correct switch between two antipsychotics, carried out to overcome suboptimal efficacy or the onset of adverse effects of a drug, is a relatively difficult task. The purpose of this review is to present the main aspects that psychiatrists have to consider planning a switch between antipsychotics. In particular, the issues concerning the switch from first and second generation antipsychotics to asenapine, the latest second generation available molecule, have been underlined.

Methods

A search on the main articles on the switch between antipsychotics published after 2005, and particularly in the last years, was made on Pubmed and Medline. The most important studies on pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotic drugs have also been taken into account.

Results

The different pharmacodynamic properties of antipsychotics depend on their affinities for receptors subclasses. In particular, antipsychotic drugs with greater affinity for dopamine D2 receptors are generally more efficacious, but are also associated with worse adverse effects (e.g. extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia), at least if the action on D2 receptor is not counterbalanced by a similar or superior action on effect on serotonin 5HT2A receptor. Asenapine, however, has a

more affinity for 5HT2A receptor than for D2 receptor and this may explain both these two receptorial subclasses and efficacy on psychotic and maniacal symptoms and its fair tolerability; furthermore, its low affinity for histaminergic and cholinergic receptors is likely to be the reason for the low incidence of sedative and anticholinergic effects.

The half-life of antipsychotic drugs is the most important pharmacokinetic parameter to consider planning a switch. In fact, the incidence of rebound effects is maximal when pre- and post-switch drugs have markedly different pharmacodynamic (i.e. receptorial affinity) or pharmacokinetic (i.e. half-life) characteristics. This is particularly true when the pre-switch drug has a short half-life, especially when switch is abrupt. Therefore, different strategies to reduce the probability of the occurrence of rebound effects have been described. For example, the switch to asenapine, which has a relatively long half-life, from other antipsychotics, should not be abrupt, but follow preferably a "plateau cross-taper" mode.

Conclusions

A successful switch between antipsychotics depends on a wise planning and knowledge of pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the involved drugs.

Key words

Antipsychotic agents • Dose-response relationship • Drugs • Substance withdrawal syndrome • Drug substitution • Dopamine receptors • Asenapine

Introduzione

I farmaci antipsicotici rappresentano una fondamentale opzione terapeutica per i pazienti affetti da numerosi disturbi mentali, tra cui la schizofrenia, il disturbo bipolare, oltre che per alcune forme resistenti di depressione. I farmaci attualmente disponibili vengono distinti in antipsicotici di prima generazione o "tipici" e di seconda

generazione o "atipici". Negli ultimi anni gli antipsicotici di seconda generazione sono diventati i farmaci di prima scelta nel trattamento dei disturbi psicotici per il più favorevole profilo di tollerabilità e un più ampio spettro di efficacia clinica rispetto alle molecole di prima generazione¹. In particolare, a differenza dei composti tradizionali, i nuovi antipsicotici sono associati a una bassa incidenza di effetti extrapiramidali acuti, discinesia tar-

Correspondence

U. Albert, Mood and Anxiety Disorders Unit, Department of Neuroscience, University of Turin, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy
E. Spina, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Policlinico Universitario, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina, Italy

diva e iperprolattinemia. Va tuttavia sottolineato che gli antipsicotici di seconda generazione, con differenze tra un composto e l'altro, possono determinare effetti indesiderati di tipo metabolico quali aumento ponderale, iperglicemia ed alterazioni del profilo lipidico.

Una problematica importante legata all'uso dell'intera classe di queste molecole è rappresentata dalla gestione dello switch, cioè del passaggio da un antipsicotico a un altro.

Due sono essenzialmente le ragioni che possono condurre un clinico a programmare uno switch: 1) efficacia subottimale di un farmaco con conseguente necessità di passaggio a un farmaco con profilo farmacodinamico diverso; 2) comparsa di effetti collaterali ritenuti inaccettabili per il clinico e/o per il paziente, perché associata a rischio di riduzione dell'aderenza al progetto terapeutico e a rischio di potenziale ricorrenza. In quest'ultimo caso occorre prima di tutto essere certi della corretta attribuzione dell'effetto collaterale lamentato al farmaco che si programma di sospendere. La conoscenza del profilo farmacodinamico e farmacocinetico dell'antipsicotico risulta quindi utile, così come talvolta la relazione temporale tra comparsa dell'effetto collaterale e l'inizio del farmaco o l'incremento del dosaggio dello stesso.

L'obiettivo di questo articolo vuole essere quello di presentare, sulla base degli attuali dati disponibili in letteratura, i principali aspetti che lo psichiatra deve tenere in considerazione quando si accinge a fare uno switch da un antipsicotico a un altro. In particolare questo lavoro farà riferimento allo switch da un antipsicotico di prima o seconda generazione ad asenapina^{2,3}, ultima molecola della classe a essere disponibile.

Attraverso una ricerca sui principali motori di ricerca (pubmed e medline in particolare) sono state selezionate le review disponibili dal 2005 relative alla modalità di switch tra molecole antipsicotiche e alle caratteristiche farmacocinetiche di tutte le molecole antipsicotiche. Si è poi fatto riferimento alle evidenze di letteratura disponibili più recenti e rilevanti per redigere questo articolo. Dopo un breve riassunto sulle principali caratteristiche farmacologiche degli antipsicotici, saranno descritti i principali rischi associati allo switch tra antipsicotici (rebound farmacocinetico e farmacodinamico) e le principali modalità di switch che possono essere attuate nella normale pratica clinica per evitare o almeno ridurre tali rischi.

Switch e proprietà farmacologiche degli antipsicotici

La conoscenza delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diversi farmaci antipsicotici risulta essenziale non solo per prevedere la risposta terapeutica e gli eventuali effetti indesiderati, ma anche per compren-

dere le problematiche cliniche associate allo switch fra antipsicotici e per consentirne una gestione ottimale^{4,5}.

Le azioni farmacologiche degli antipsicotici, come è noto, sono riconducibili alla loro capacità di legame con i recettori di diversi neurotrasmettitori. La principale caratteristica farmacodinamica degli antipsicotici è rappresentata dalla loro capacità di bloccare i recettori dopaminergici D_2 post-sinaptici con conseguente riduzione dell'iperattività dopaminergica a livello mesolimbico, che si ipotizza essere alla base dell'insorgenza delle psicosi, della mania e dell'aggressività⁶. Se da un lato il meccanismo comune degli antipsicotici è l'azione di antagonismo a livello dei recettori D_2 , dall'altro esistono differenze farmacodinamiche clinicamente rilevanti tra le varie molecole. Le principali differenze tra gli antipsicotici di prima e seconda generazione risiedono sia in una diversa affinità di legame a livello dei recettori D_2 (Tab. I), sia nella caratteristica e significativa azione di antagonismo sui recettori serotoninergici $5HT_{2A}$ mostrata dagli antipsicotici atipici a differenza dei cosiddetti "tipici". Gli antipsicotici atipici, grazie a quest'azione farmacodinamica, consentono di ridurre il rischio e l'intensità di alcuni eventi avversi, in particolare effetti extrapiramidali (EPS) e iperprolattinemia, caratteristici degli antipsicotici di prima generazione⁷.

Relativamente all'affinità mostrata in Tabella I è possibile ipotizzare come una maggiore affinità a livello dei recettori D_2 da un lato conferisca a un antipsicotico una maggiore incisività ed efficacia sui sintomi psicotici e maniacali, all'altro esponga il farmaco a un maggior rischio di eventi avversi, quali EPS o iperprolattinemia, specie se tale azione non è "controbilanciata" da una maggiore azione antagonista sui recettori $5HT_{2A}$ (quindi da una maggiore affinità per i recettori $5HT_{2A}$ rispetto a quella sui D_2 - affinità relativa).

Si può quindi osservare come, ad esempio, tra gli antipsicotici atipici ad azione multirecettoriale (clozapina, olanzapina, quetiapina e asenapina), asenapina sia associata a una maggiore affinità per i recettori D_2 bilanciata allo stesso tempo da un'alta affinità per i recettori $5HT_{2A}$, aspetti questi che potrebbero giustificare la sua efficacia antimaniacale e atipica e il suo buon profilo di tollerabilità³.

Ulteriori differenze farmacodinamiche tra i vari antipsicotici riguardano l'affinità per altri sottotipi recettoriali, tra cui quelli serotoninergici, alfa-adrenergici, istaminergici e muscarinici colinergici. Le implicazioni cliniche di una maggiore affinità antagonista per questi diversi sistemi recettoriali da parte delle diverse molecole è riassunta nella Tabella II. Incrociando i valori di K_i delle varie molecole per i vari sistemi recettoriali della Tabella I con gli effetti descritti nella Tabella II, è possibile avere un'idea dei loro diversi profili clinici e dei loro profili di tollerabilità.

TABELLA I.
Profili di legame recettoriale dei farmaci antipsicotici. Le affinità di legame recettoriale sono espresse come costanti di equilibrio (Ki) (da Correll, 2010, mod.).
Receptor binding profiles of antipsychotic drugs. Receptor binding affinities are expressed as equilibrium constants (Ki) (from Correll, 2010, mod.)^a.

Classe di farmaci	Antipsicotici di seconda generazione											Antipsicotici di prima generazione			
	AMI	ARI	ASE	CLO	ILO	OLA	PALI	RIS	QUE	SER	ZIP	HAL	MOL	PER	
Profili farmacodinamici: affinità di legame recettoriale (Ki)															
D ₂	1,3 ^c	0,66 ^{b,c}	8,9 ^c	210	3,3	20	2,8	3,77	770	2,7	2,6	2,6	120	1,4 ^c	
5-HT _{1A}	>10.000 ^d	5,5 ^{b,c}	8,6 ^c	160	33	610	480	190	300	2.200	1,9 ^{b,c}	1.800	3.797 ^c	421	
5-HT _{2A}	2.000 ^d	8,7 ^c	10,15 ^c	2,59	0,2	1,5	1,2	0,15	31	0,14	0,12	61	5.000	5 ^c	
5-HT _{2c}	>10.000 ^d	22 ^c	10,46 ^c	4,8	14	4,1	48	32	3.500	6,0	0,9	4.700	>10.000 ^c	132 ^c	
α ₁	7.100 ^d	26 ^c	8,9 ^c	6,8	0,31	44	10	2,7	8,1	3,9	2,6	17	2.500	10	
α ₂	1.600 ^d	74 ^b	9,5 ^c	158	3	280	80	8	80	190	154	600	625	500	
H ₁	>10.000 ^e	30 ^c	9,0 ^c	3,1	12,3	0,08	3,4	5,2	19	440	4,6	260	>10.000 ^c	8	
M ₁	N/A	6.780 ^c	5,09 ^c	1,4 ^c	4.898 ^c	2,5 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	120 ^c	5.000	300 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.500	
M ₂	N/A	3.510 ^c	4,5 ^c	204 ^c	3.311 ^c	622 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	630 ^c	N/A	>3.000 ^c	>10.000 ^c	N/A	N/A	
M ₃	N/A	4.680 ^c	4,67 ^c	109 ^c	>10.000 ^c	126 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.320 ^c	2.692 ^c	>1.300 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	1.848 ^c	
M ⁴	N/A	1.520 ^c	5,09 ^c	27 ^c	8.318 ^c	350 ^c	>10.000 ^c	>10.000 ^c	660 ^c	N/A	>1.600 ^c	>10.000 ^c	N/A	N/A	

AMI: amisulpride; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; CLO: clozapina; ILO: iloperidone; OLA: olanzapina; PALI: paliperidone; QUE: quetiapina; SER: sertindolo; ZIP: ziprasidone; HAL: aloperidolo; MOL: molindone; PER: perfenazina

^a I dati sono rappresentati come costante di equilibrio (Ki) (nM), cioè quantità nanomolare di antipsicotico necessaria a bloccare il 50% dei recettori in vitro. Perciò un numero inferiore denota una maggiore affinità di legame recettoriale; ^b Agonismo parziale; ^c Dati ottenuti da recettori recettoriali umani clonati; ^d Dati provenienti dal ratto; ^e Dati provenienti dalla cavia.

In generale per esempio emerge come tra gli antipsicotici atipici, clozapina, quetiapina e olanzapina, in virtù di un'elevata affinità per i recettori istaminergici, siano molecole associate a un elevato rischio di sonnolenza, sedazione e di aumento ponderale. Tra gli antipsicotici di nuova generazione, aripiprazolo e asenapina, meno affini per questi sistemi recettoriali, appaiono invece decisamente meglio tollerabili da questo punto di vista. Allo stesso modo clozapina e olanzapina appaiono mostrare una maggiore azione anticolinergica rispetto a quetiapina, laddove asenapina non mostra alcuna azione a tale livello con le implicazioni cliniche che emergono dalla Tabella, soprattutto in termini di minori rischi cardiovascolari e problemi cognitivi. Gli antipsicotici sono composti altamente lipofili che vengono in genere assorbiti rapidamente e pressoché completamente nel tratto gastrointestinale. La loro biodisponibilità varia notevolmente a causa dell'elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Gli antipsicotici sono infatti estesamente metabolizzati a livello epatico, a opera di vari enzimi di ossidazione e coniugazione, prima di essere escreti prevalentemente per via renale. L'emivita plasmatica è il parametro più importante di cui è necessario tener conto nell'effettuare uno switch tra due antipsicotici. Come sarà spiegato in dettaglio più avanti, il rischio di effetti indesiderati rebound è particolarmente elevato in seguito alla brusca interruzione di un antipsicotico a emivita breve e sua sostituzione con un antipsicotico a emivita più lunga.

Possibili problematiche cliniche associate allo switch tra antipsicotici

Date le differenti proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche esistenti tra i diversi antipsicotici, lo switch tra queste molecole può spesso essere associato all'insorgenza, seppur transitoria, di manifestazioni cliniche indesiderate. In particolare, se lo switch non è condotto correttamente, possono manifestarsi effetti indesiderati imputabili a effetto rebound e sintomi da sospensione⁸. La possibilità di effetti rebound e da sospensione è maggiore quando i due antipsicotici (pre- e post-switch) differiscono tra loro per profilo farmacodinamico (rebound farmacodinamico) o quando l'emivita dell'antipsicotico pre-switch è particolarmente breve (rebound farmacocinetico).

TABELLA II.

Effetti del blocco dei recettori durante lo switch (da Correll, 2010, mod.)⁴. *Effects of blockade of receptors during switching (from Correll, 2010, mod.)⁴.*

Recettore	Effetti del blocco
D ₂	Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressione, EPS/acatisia, discinesia tardiva, aumento della prolattina
α ₁ -adrenergico	Ipotensione posturale, vertigini, sincope
α ₂ -adrenergico	Antidepressivo, aumento della vigilanza, aumento della pressione arteriosa
H ₁	Ansiolitico, sedazione, induzione del sonno, aumento di peso, anti-EPS/acatisia
M ₁ (centrale)	Memoria, capacità cognitive, bocca secca, anti-EPS/acatisia
M ₂₋₄ (periferico)	Visione sfuocata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione
5-HT _{1A} (agonismo parziale)	Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia
5-HT _{2A}	Anti-EPS/acatisia, antipsicotico (?)
5-HT _{2C}	Aumento di appetito/peso (?)

È importante tenere a mente che gli eventi avversi che compaiono durante uno switch da antipsicotico ad altro antipsicotico possono essere imputabili ovviamente anche al nuovo antipsicotico, ma più spesso sono attribuibili ad effetto rebound derivante dalla eccessivamente rapida sospensione del primo antipsicotico.

Si ha un effetto **rebound farmacodinamico** quando i recettori di un paziente precedentemente esposti per un periodo prolungato di tempo a un'azione di blocco da parte di uno specifico antipsicotico (con conseguente effetto di up-regulation) si ritrovano improvvisamente esposti al ligando endogeno per quel tipo di recettore.

Questo può verificarsi alla sospensione brusca di un antipsicotico o in una fase di switch brusco ad altro farmaco con affinità minore nei confronti di quel medesimo sistema recettoriale.

Gli effetti rebound che il paziente manifesta sono generalmente opposti a quelli imputabili al blocco recettoriale.

Nella Tabella III sono riassunti i più frequenti effetti clinici potenzialmente associati a sospensioni brusche di farmaci con alte affinità per i recettori indicati.

Tanto maggiore è l'affinità di un antipsicotico per uno specifico sistema recettoriale rispetto a quello che vi subentra, tanto maggiore sarà il rischio di comparsa di effetti da rebound farmacodinamico.

Le principali sindromi da rebound che si possono verificare in corso di switch tra antipsicotici sono essenzialmente tre.

La prima è quella da **rebound dopaminergico**, dovuta a ipersensibilità nei confronti della dopamina endogena, che si manifesta come psicosi o mania da supersensibilità (per effetto sul sistema mesolimbico) oppure con discinesia da rebound (per effetto sul sistema nigrostriatale).

La diagnosi differenziale tra una possibile recidiva e la comparsa di sintomatologia psicotica o maniacale da su-

persensibilità si basa sul fatto che nella recidiva i sintomi hanno insorgenza tardiva, mentre nella psicosi da supersensibilità dopaminergica vi è una rapida insorgenza dei sintomi immediatamente dopo la sospensione del primo farmaco⁹.

Nel caso per esempio di switch rapido ad asenapina si potrebbe avere un effetto rebound dopaminergico se il precedente antipsicotico, interrotto troppo bruscamente, ha una K_i per i recettori D₂ più bassa (cioè una maggiore affinità) rispetto a quella di asenapina, come nel caso degli antipsicotici tipici (aloperidolo, perfenazina) o da risperidone, paliperidone e ziprasidone.

Analoghi fenomeni di rebound si potrebbero verificare in caso di switch repentino da queste stesse molecole a olanzapina, clozapina, quetiapina e aripiprazolo.

La seconda sindrome è quella da **rebound istaminergico**, frequente in caso di sospensione brusca di un antipsicotico con una potente azione di blocco istaminergico, come nel caso di clorpromazina, clozapina, quetiapina e olanzapina. Questi farmaci hanno un'affinità relativa per i recettori H₁ all'incirca 100 volte superiore rispetto ad asenapina (appaiono infatti associati a maggiore sonnolenza rispetto ad asenapina); poiché il blocco del recettore H₁ è associato a un effetto ansiolitico, sedativo, di induzione del sonno, aumento di appetito e di peso, una brusca sospensione di uno degli antipsicotici precedentemente menzionati con switch ad asenapina potrebbe determinare l'insorgenza di agitazione, ansia e insonnia, oltre a EPS/acatisia come effetti da rebound istaminergico. Analoghi effetti potrebbero verificarsi in caso di switch da queste molecole ad aripiprazolo.

Il terzo tipo di **rebound farmacodinamico** è quello **colinergico**, che si verifica se si interrompe un antipsicotico con una potente azione di blocco colinergico, come nel caso di clozapina, olanzapina e quetiapina; in sostanza,

TABELLA III.

Possibili effetti da sospensione/rebound durante lo switching (da Correll, 2010, mod.)⁴. *Potential withdrawal/rebound during switching (from Correll, 2010, mod.)⁴.*

Recettore	Possibili effetti da rebound/sospensione
D ₂	Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione
α ₁ -adrenergico	Tachicardia, ipertensione
α ₂ -adrenergico	Ipotensione
H ₁	Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia
M ₁ (centrale)	Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia
M ₂₋₄ (periferico)	Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope
5-HT _{1A} (agonismo parziale)	Ansia, EPS/acatisia
5-HT _{2A}	EPS/acatisia, psicosi (?)
5-HT _{2C}	Riduzione dell'appetito (?)

si tratta degli stessi farmaci che possono determinare il rebound istaminergico. Anche in questo caso, il brusco passaggio ad asenapina, per eccessiva stimolazione del recettore M₁ (centrale), può determinare sintomi da rebound come agitazione, insonnia, confusione mentale, psicosi, ansia, scialorrea, EPS/acatisia; inoltre, per eccessiva stimolazione dei recettori M₂₋₄ (periferici) può verificarsi l'insorgenza di una sorta di *flu-like syndrome*, con diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope.

Clozapina e olanzapina sono certamente le molecole con maggiore affinità per i recettori colinergici e si ipotizza che questa azione rappresenti una delle ragioni per cui qualsiasi switch da queste molecole (in particolare da clozapina) sia tra quelli che richiedono tempi più lunghi e maggiori accortezze cliniche.

Correll⁴ rappresenta le affinità relative per i vari sistemi recettoriali per ogni molecola di antipsicotico, andando a prevedere i possibili fenomeni da rebound che possono verificarsi durante i vari passaggi tra antipsicotici (Fig. 1).

Possibili strategie per gestire il rischio di sindromi da astinenza e da rebound in corso di switch

Fortunatamente sono disponibili differenti strategie per prevenire o almeno ridurre di intensità le sindromi da astinenza e da rebound durante lo switch nel trattamento con antipsicotici.

Queste comprendono l'utilizzo di benzodiazepine, antistaminici, anticonvulsivanti, anticolinergici, beta-blocanti oppure il protrarsi della fase di switch e l'applicare la strategia di switch mirata sulla base delle specificità delle molecole coinvolte nello switch^{10,11}. L'uso di farmaci anticolinergici potrebbe per esempio aiutare ad evitare

il rebound colinergico¹². Al fine di ridurre il rischio di insonnia da rebound quando si interrompe il trattamento con un antipsicotico ad alta affinità per i recettori istaminergici H₁, una strategia adeguata potrebbe invece essere rappresentata dall'utilizzo aggiuntivo di benzodiazepine o di altri sedativi. Una buona informazione inoltre ai pazienti circa questi fenomeni da rebound, dovrebbe essere sempre messa in atto per favorire l'adesione alla nuova terapia impostata.

Certamente l'impostazione di una specifica modalità di switch tra antipsicotici tra quelle descritte in letteratura possono contribuire enormemente a ridurre il rischio dei fenomeni sopra descritti (Figg. 1, 2)⁸⁻¹⁰.

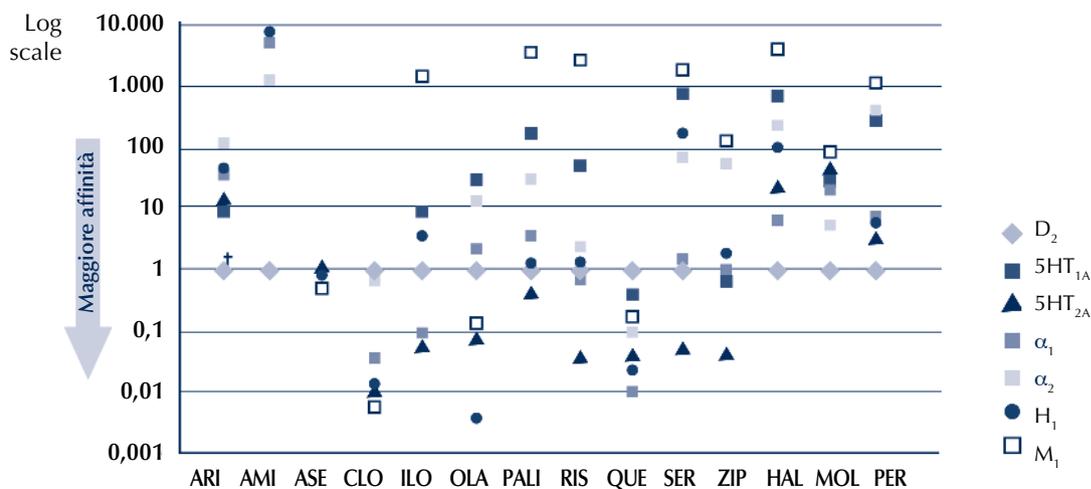
La strategia più semplice è la cosiddetta "abrupt switch", in cui si sostituisce in maniera immediata un farmaco con un altro (brusca interruzione del primo farmaco antipsicotico, successiva introduzione a dosaggio pieno del secondo antipsicotico). Questa modalità di switch è quella che spesso si riscontra nella pratica clinica in quanto i pazienti interrompono bruscamente e autonomamente il trattamento antipsicotico e il medico è costretto a ripristinare, altrettanto rapidamente, un trattamento antipsicotico quando viene a conoscenza della interruzione. È il tipo di switch che è associato a un maggior rischio di fenomeni rebound.

Se programmato dal clinico, andrebbe invece riservato esclusivamente ai casi in cui un paziente riporti un evento avverso grave imputabile alla terapia antipsicotica in corso.

Un caso di abrupt switch in tal senso è quello a cui per esempio potrebbe dover ricorrere il clinico nel caso di comparsa di complicazioni cliniche importanti associate all'uso di clozapina quali per esempio miocarditi, fenomeni di agranulocitosi, di fronte alle quali, non è possibile procedere a riduzioni graduali della clozapina, ma

Il grafico riporta per ogni farmaco antipsicotico le costanti di affinità relative secondo una scala logaritmica (affinità relative rispetto alla affinità per i recettori D_2 , convenzionalmente considerate pari a 1 per ogni singolo farmaco). Se si prende come esempio olanzapina, si può dedurre che alla dose necessaria per bloccare il 50% dei recettori D_2 , olanzapina mostra una affinità circa 10 volte superiore per i recettori M_1 e $5HT_{2A}$, e almeno 100 volte superiore per quelli H_1 . Clinicamente, ciò significa che: 1) come parte dell'azione antipsicotica/antimaniacale di olanzapina avrà anche un'azione anti-istaminergica e anti-muscarinica (sedazione); 2) l'effetto sedativo dovuto all'azione anti-istaminergica si avrà prima del raggiungimento di una dose efficace sui sintomi psicotici (affinità relativa per i recettori H_1 superiore di circa 100 volte rispetto a quella per i recettori D_2)

Ogni volta che il valore K_i per un sistema recettoriale è più basso (affinità superiore) che per il recettore dopaminergico, ci si aspetta come parte del trattamento antipsicotico un effetto collaterale derivante dal blocco di quel sistema recettoriale.



AMI: amisulpride; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; CLO: clozapina; ILO: iloperidone; OLA: olanzapina; PALI: paliperidone; QUE: quetiapina; SER: sertindolo; ZIP: ziprasidone; HAL: aloperidolo; MOL: molindone; PER: perfenazina
 $K(nM)$: concentrazione nanomolare dell'antipsicotico richiesta per bloccare il 50% dei recettori in vitro (cioè un numero inferiore equivale a una maggiore affinità di legame al recettore).
 Dati basati esclusivamente su recettori cerebrali umani. † Agonismo parziale

FIGURA 1.

Valori approssimativi di K_i relativi ai profili rilevanti del sistema recettoriale degli antipsicotici selezionati (da Correll, 2010, mod.)⁴.
Approximate relative K_i values for relevant receptor binding profiles of selected antipsychotics (from Correll, 2010, mod.)⁴.

per la sicurezza del paziente è necessario interrompere immediatamente la terapia. Esiste poi la modalità del "taper switch", in cui alla graduale sospensione del primo farmaco corrisponde l'immediato inizio del secondo antipsicotico a dosaggio terapeutico; questa modalità si può attuare nei casi in cui il nuovo farmaco non necessiti di titolazione; in caso contrario sarebbe più utile e corretta la modalità del "cross-taper switch", in cui alla graduale sospensione del primo farmaco corrisponde il progressivo incremento del dosaggio del nuovo antipsicotico. La modalità in molti casi più adeguata per effettuare

lo switch è quella del cosiddetto "plateau cross-taper switch", che prevede l'aggiunta alla dose terapeutica piena somministrata del primo antipsicotico, del secondo antipsicotico (con aumento di dosaggio del nuovo farmaco, se prevista una titolazione), un periodo in cui ambedue gli antipsicotici vengono somministrati a dosaggio terapeutico e una successiva graduale sospensione del primo farmaco. Il periodo di co-somministrazione delle due molecole deve avvenire per un periodo di tempo tale da dare il tempo al nuovo antipsicotico di raggiungere il picco massimo di concentrazione, ed essere quindi in

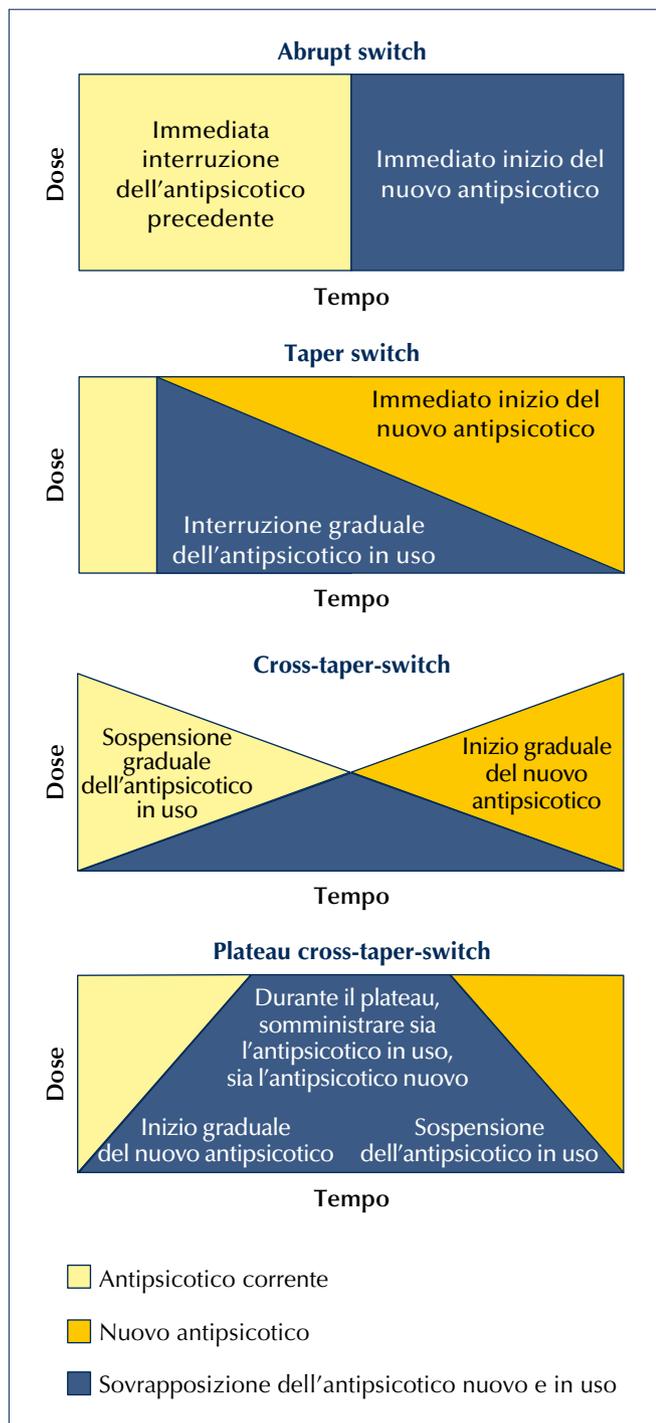


FIGURA 2. Possibili strategie di switch. *Possible switch strategies.*

grado, quando si inizierà la sospensione della prima molecola, di legarsi ai vari sistemi recettori (D_2 in particolare) senza che questi rimangano scoperti e iperstimolati dal loro substrato dando origine ai fenomeni di rebound. Ad eccezione dell' "abrupt switch", le altre strategie di

switch prevedono la contemporanea somministrazione, a diverso dosaggio, dei due farmaci per un certo periodo di tempo. In teoria, nel caso in cui i due farmaci abbiano un profilo farmacodinamico simile, la co-somministrazione potrebbe risultare in una transitoria accentuazione degli eventuali effetti indesiderati. Tuttavia, una rassegna della letteratura riguardante studi in cui erano state utilizzate modalità di switch con "crossover" tra antipsicotici non ha documentato un aumentato rischio di effetti indesiderati nella fase di passaggio tra un antipsicotico e l'altro¹³. In caso di concomitante terapia con altri farmaci che possono inibire o indurre in modo significativo gli enzimi responsabili del metabolismo dei vari antipsicotici, la situazione potrebbe risultare ovviamente più complessa da gestire¹⁴. Senza entrare troppo nel merito di questo aspetto, che non rientra negli obiettivi di questo articolo, è importante tuttavia evidenziare come diverse molecole tra cui alcuni antidepressivi (in particolare fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina), o alcuni stabilizzatori dell'umore (ad esempio, carbamazepina e acido valproico), farmaci antiepilettici etc possono influenzare il metabolismo degli antipsicotici¹⁴.

Come si è detto, generalmente, è raccomandabile passare lentamente da un antipsicotico a un altro con una fase di sovrapposizione tra entrambi gli antipsicotici somministrati (plateau-cross taper switch)^{15 16}. Questa modalità appare essere la migliore soprattutto nel caso di switch da molecole ad elevata affinità per i recettori istaminergici e/o colinergici quali olanzapina, clozapina e quetiapina ad asenapina⁴.

Nel caso specifico del passaggio da queste molecole ad asenapina, sulla base dei dati disponibili in letteratura e sulla base delle differenti caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche esistenti tra le varie molecole, si potrebbe ipotizzare che lo switch possa avvenire con una iniziale aggiunta ad uno degli antipsicotici sopra citati (clozapina, olanzapina, quetiapina XR) di asenapina alla dose standard che deve essere somministrata (5 mg 2/die o 10 mg 2/die, BID). La co-somministrazione dovrebbe durare almeno 3 giorni (tempo per raggiungere lo steady-state di asenapina). Dopo questo periodo, prolungabile sulla base del giudizio del clinico, l'antipsicotico da sospendere dovrebbe essere ridotto gradualmente del 25 o del 50% della sua dose iniziale ogni 4-5 sue $T_{1/2}$ (Tab. IV). Facendo riferimento ad altri antipsicotici, nel passaggio condotto troppo bruscamente per esempio da risperidone ad asenapina, i potenziali rischi di rebound (EPS/acatasia e psicosi) potrebbero essere dovuti ad eccessiva esposizione dei recettori serotoninergici $5-HT_{2A}$ sovraespressi al ligando endogeno (serotonina). Analoghi rischi potrebbero verificarsi nel passaggio da risperidone ad olanzapina o quetiapina.

Vista la ipotizzata azione antipsicotica del blocco $5HT_{2A}$ oltre a quella di attenuazione degli effetti collate-

TABELLA IV.
Emivita dei farmaci antipsicotici. *Half-life of antipsychotic drugs.*

Quetiapina IR, ziprasidone	7-12 ore
lloperidone	14-17 ore
Amisulpride, clozapina, quetiapina XR	20-24 ore
Aloperidolo, perfenazina	20-24 ore
Risperidone/paliperidone	20-24 ore
Olanzapina	30-36 ore
Aripiprazolo, sertindolo	72, 53-102 ore

rali sempre legata a tale blocco, asenapina, così come amisulpiride, olanzapina e quetiapina andandosi a sostituire troppo repentinamente a risperidone potrebbe apparire scarsamente incisiva sui deliri e sui sintomi maniacali e maggiormente gravata da EPS che invece sarebbero più correttamente da attribuire al brusco switch. Ancora una volta la modalità di switch migliore da adottare può considerarsi quella del plateau cross-taper e, visti i valori di emivita delle due molecole, i tempi e le modalità di switch possono orientativamente essere sovrapponibili a quelle da olanzapina o quetiapina XR verso asenapina.

Nel caso del passaggio troppo veloce da aloperidolo ad asenapina, il rischio di rebound maggiore potrebbe essere quello dopaminergico, così come da amisulpride, paliperidone, risperidone, ziprasidone. Le modalità ed i tempi di switch sono sovrapponibili a quelli già descritti per il passaggio dagli antipsicotici atipici.

Il rebound su base farmacocinetica si verifica, come anticipato, quando l'antipsicotico post-switch è relativamente sottodosato, cioè quando i suoi livelli plasmatici non sono sufficientemente elevati (perché ancora instabili) per raggiungere un grado di blocco funzionale dei recettori simile a quello ottenuto dal farmaco pre-switch. In termini clinici, il risultato del rebound su base farmacocinetica è identico a quello del rebound farmacodinamico, ma per motivi farmacocinetici.

Un effetto rebound farmacocinetico si verifica, per esempio, quando l'antipsicotico post-switch ha un'emivita molto superiore rispetto a quella del farmaco pre-switch e la sospensione di questo è avvenuta troppo velocemente.

In generale, tanto minore è il valore di emivita di un antipsicotico che deve essere sospeso e sostituito con un altro antipsicotico, tanto maggiore sarà il rischio della comparsa di effetti rebound farmacodinamici alla sua brusca sospensione. Ciò è ancora più evidente se si inserisce in terapia un antipsicotico con emivita molto più lunga; in tal caso prima che il nuovo antipsicotico (post-switch) abbia raggiunto lo steady-state (livelli plasmatici stabili tali da bloccare costantemente i recettori bersaglio) il precedente antipsicotico (pre-switch) avrà smes-

so di agire, il che comporta una esposizione al ligando endogeno dei recettori precedentemente bloccati, con comparsa di effetti clinici rebound.

Il caso più evidente è quello della quetiapina IR, che ha una $t_{1/2}$ di 7-12 ore. Quindi, per prevenire i sintomi da rebound farmacocinetico in questi casi, la sospensione della quetiapina IR o lo switch ad altro antipsicotico con emivita più lunga, per esempio ad asenapina, dovrà essere più lenta rispetto a quando lo switch viene fatto a partire da quetiapina XR ($t_{1/2} = 20-24$ ore).

Se durante il passaggio da quetiapina IR ad asenapina il rischio di rebound farmacocinetico richiede che si applichino tempi più lunghi per lo switch, questo non accade per lo switch da aripiprazolo, il farmaco antipsicotico ad emivita più lunga ($t_{1/2} = 72$ ore). Esso impiega circa 15 giorni a scomparire del tutto dal plasma e circa 6 giorni a ridurre la sua concentrazione plasmatica al 25% di quella originaria. Lo switch da aripiprazolo ad asenapina può infatti considerarsi tra i più rapidi ad effettuarsi, previa co-somministrazione per almeno 3 giorni delle due molecole (tempo necessario ad asenapina per raggiungere lo steady-state).

Per comprendere l'effetto rebound farmacocinetico, paradigmatico è il caso dello switch tra quetiapina IR (antipsicotico con emivita più breve) ad aripiprazolo (antipsicotico con emivita più lunga): se si interrompe bruscamente la quetiapina IR e si inizia aripiprazolo, ci sarà un lungo periodo di tempo in cui il paziente rimarrà scoperto dall'azione di blocco recettoriale dopaminergico; di conseguenza il paziente resterà a lungo esposto all'azione della dopamina endogena (iperattiva a livello mesolimbico, ad esempio) su recettori che risulteranno sovra-rappresentati per effetto del precedente blocco (up-regulation). Questo può determinare effetti clinici rilevanti di peggioramento sintomatologico e può indurre erroneamente a pensare che aripiprazolo sia inefficace in quel determinato paziente.

Conclusioni

Switch di successo (sia che si tratti del passaggio da un farmaco di prima generazione a uno di seconda generazione, sia che si tratti del passaggio tra antipsicotici di seconda generazione) richiedono pianificazione, tempo e dosaggi accurati.

Le possibilità di un paziente di raggiungere una monoterapia stabile e di successo sono massimizzate da una corretta modalità di switch che non può essere lasciata al caso, ma che deve essere selezionata e impostata sulla base della conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei due antipsicotici coinvolti nello switch.

Questo è alla base di una corretta interpretazione della risposta clinica al nuovo antipsicotico che viene sommi-

nistrato al paziente, non confondendo i reali effetti della molecola da quelli che invece potrebbero essere effetti da rebound dal precedente trattamento, destinati quindi a ridursi nel tempo.

Tra le possibili modalità di switch, il cosiddetto “plateau cross-taper switch” è da preferirsi ove possibile, soprattutto nei casi in cui si passi 1) da un antipsicotico con elevata affinità per i recettori H_1 e M_1 (clorproamazina, clozapina, olanzapina e quetiapina) ad uno con ridotta affinità per gli stessi; 2) da un antipsicotico con breve emivita (ad esempio quetiapina IR) a uno con emivita molto più lunga; 3) da un antipsicotico con elevata affinità per i recettori D_2 (ad esempio un antipsicotico tipico,

risperidone, paliperidone) a uno con minore affinità o con agonismo parziale.

Asenapina, insieme alle sue caratteristiche di efficacia e tollerabilità, può considerarsi una delle molecole più facilmente utilizzabili in caso di switch in quanto ha un profilo recettoriale bilanciato e non necessita di titolazione, potendo quindi essere iniziato già a dose piena applicando un plateau cross-taper switch¹⁷.

Informare paziente e caregiver non solo sui potenziali benefici dello switch, ma anche sugli spiacevoli ma temporanei effetti che potrebbero verificarsi, rappresenta inoltre un fattore critico nel raggiungimento del miglior outcome terapeutico possibile¹⁸.

Asenapina è un antipsicotico di seconda generazione, indicato per il trattamento degli episodi maniacali associati a disturbo bipolare di tipo I. Appartiene alla famiglia delle dibenzossepinoirrolidine e agisce come antagonista sia dei recettori D_2 della dopamina sia sui recettori $5-HT_{2A}$ della serotonina. Tuttavia, dal punto di vista farmacodinamico asenapina si differenzia dagli altri antipsicotici di seconda generazione, perché oltre ad essere multi-target ed avere un elevato rapporto di affinità $5-HT_{2A/D2}$ è in grado di legarsi con elevata affinità e funzionare da antagonista anche sulle varie sottoclassi di recettori alfa₁ e alfa₂-adrenergici, sui recettori D_1 , D_3 e D_4 della dopamina e sui recettori H_1 dell'istamina, così come per 8 sottotipi di recettore per la serotonina²³. Asenapina mostra invece una bassa affinità nei confronti dei recettori colinergici di tipo muscarinico.

L'assenza di azione anticolinergica, insieme alla minor affinità sui recettori H_1 rispetto agli antipsicotici atipici ad azione multi-recettoriale, quali clozapina, quetiapina ed olanzapina, la rendono una molecola estremamente maneggevole perché associata a minor rischio di sonnolenza, sedazione, ma soprattutto di complicazioni di natura cardiometabolica.

Da un punto di vista del profilo di tollerabilità, negli studi clinici in fase acuta, asenapina ha mostrato un basso rischio di sintomi extrapiramidali, sovrapponibile ad olanzapina (7,2% vs. 7,9%)¹⁹; mentre ha mostrato un minor rischio di aumento ponderale e un minor impatto sui parametri metabolici rispetto ad olanzapina, sia nel breve che nel lungo termine²⁰.

Tra gli effetti collaterali che si possono verificare con maggiore frequenza possono rientrare manifestazioni d'ansia e sonnolenza (RCP asenapina). Quest'ultima in molti casi si manifesta tuttavia in maniera transitoria nel tempo²¹. L'alta e bilanciata affinità per diversi recettori serotoninergici possono rappresentare un vantaggio in termini di efficacia clinica, oltre che antimaniacale anche antidepressiva e ansiolitica rispetto ad altri farmaci simili, sfruttabile soprattutto nel trattamento degli episodi misti associati a disturbo bipolare di tipo I.

Dal punto di vista farmacocinetico, la T_{max} di asenapina è di 30-90 minuti e l'emivita è di circa 24 ore dopo una fase iniziale di redistribuzione. Il farmaco viene eliminato per glucuronidazione, a opera dell'UGT1A4, e per metabolismo ossidativo da parte del citocromo P450, principalmente dall'isoenzima CYP1A2. Un dato importante è che asenapina, a differenza di altri antipsicotici, non necessita di titolazione della dose. Il farmaco disponibile in compresse sublinguali a rapida dissoluzione richiede delle precise modalità di somministrazione: posta sotto la lingua, non deve essere ingoiata o masticata ma è necessario attendere che si dissolva in pochi secondi. Per 10 minuti, inoltre, per evitare alterazioni nella biodisponibilità del farmaco, è necessario che non vengano assunti cibi o bevande (RCP asenapina). La formulazione sublinguale, in alcuni pazienti può determinare fenomeni di ipoestesia e disgeusia (RCP asenapina).

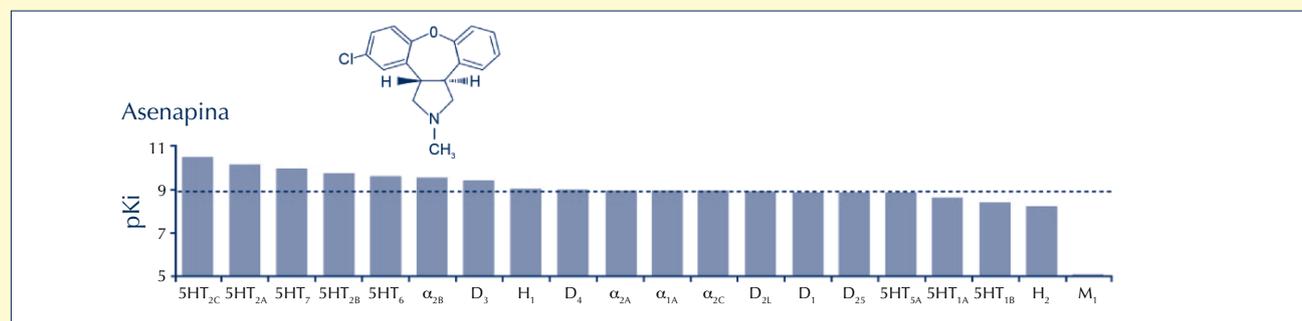


FIGURA 3.

Profilo recettoriale di asenapina. La linea tratteggiata rappresenta la pKi del recettore D_2 ³. *Selected receptor signatures of asenapine. The dotted line represents the respective pKi for the D_2 receptor³.*

Conflitto di interessi

Il dott. Umberto Albert è stato relatore in simposi sponsorizzati da Lundbeck, Eli Lilly, Valeas, Otsuka e Bristol-Myers Squibb. Negli ultimi tre anni, il prof. Edoardo Spina è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen e Lundbeck.

Bibliografia

- ¹ Stahl SM. *Antipsychotic agents*. In *Stahl' Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press 2013, pp. 129-236.
- ² Stoner SC, Pace HA. *Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic*. Clin Ther 2012;34:1023-40.
- ³ Shahid M, Walker GB, Zorn SH et al. *Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature*. J Psychopharmacol 2009;23:65-73.
- ⁴ Correll CU. *From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics*. Eur Psychiatry 2010;25(Suppl 2):S12-21.
- ⁵ Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, et al. *The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice: a longitudinal perspective*. Schizophr Res 2011;130:40-6.
- ⁶ Den Boer J, Korf J. *Dopamine receptor subtypes and schizophrenia: a clinical perspective*. In: Ellenbroek BA, Cools AR, eds. *Atypical antipsychotics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag 2000, pp. 163-90.
- ⁷ Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009;373:31-41.
- ⁸ Cerovecky A, Musil R, Klimke A et al. *Withdrawal Symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations*. CNS Drugs 2013;27:545-72.
- ⁹ Lambert TJ. *Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes*. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl 6):10-3.
- ¹⁰ Buckley PF, Correll CU. *Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management*. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 1):4-17.
- ¹¹ Rossi A, Canas F, Fagiolini A, et al. *Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: focus on ziprasidone*. Postgrad Med 2011;123:135-59.
- ¹² Mori K, Nagao M, Yamashita H, et al. *Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:659-65.
- ¹³ Remington G, Chue P, Stip E, et al. *The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence?* Schizophr Res 2005;76:267-72.
- ¹⁴ de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C et al. *Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:311-34.
- ¹⁵ Davis JM, Leucht S. *Commentary on strategies for switching antipsychotics*. BMC Med 2008;6:18.
- ¹⁶ Kane JM, Leucht S, Carpenter D et al. *The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders: introduction: methods, commentary, and summary*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 12):5-19.
- ¹⁷ Cazorla P, Mackle M, Zhao J et al. *Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:247-57.
- ¹⁸ Correll CU. *Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:9-20.
- ¹⁹ McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states*. Bipolar Disorder 2009;11:673-86.
- ²⁰ Lambloom et al. Poster presented at the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 May 2011.
- ²¹ Cazorla et al. Poster presented at the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 May 2011.

Genere e disturbi del sonno. Studio multicentrico e ricerca qualitativa nella popolazione italiana

Gender and sleep disorders. Italian multicentric study and qualitative research

C. Mencacci¹, A. Ullo², R. Larcana⁴, N. Orthmann³, F. Merzagora³, E. Aguglia²

¹ Dipartimento Neuroscienze A.O. Fatebenefratelli Oftalmico, Milano; ² U.O. P.I. Psichiatria, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania - Facoltà di Scienze Psicologiche, Università di Messina; ³ O.N.Da Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna, Milano; ⁴ Università di Messina, Facoltà di Scienze Psicologiche

Summary

Objectives

Sleep disorders are a very common problem, yet often unrecognized, under diagnosed and improperly treated. For this reason, ONDa (National Observatory of Women's Health) has done a preliminary research (quantitative investigation) designed to outline the issue in the population in terms of clinical and epidemiological studies. In the second research (qualitative investigation) was chosen to explore the problem in the female population with the aim of exploring the experience of women related to these disorders and the difficulties of access to treatments.

Methods

Quantitative investigation. Was conducted a multicenter study, through a questionnaire drawn up by a multidisciplinary group of experts (White Nights Group) and distributed to the population from general practitioners. The aim of the survey was to operate a clinical-diagnostic evaluation of sleep disorders. A total of 2896 cards were received, of which 2886 considered valid for statistical analysis, 60% of the sample were women.

Qualitative investigation. Were organized three focus groups formed by eight participants, each group was representative of the reality of a geographic area and was formed according to the following criteria: female, aged between 35 and 60 years, history of sleep disorders, non-pharmacological treatment for these types of disorders.

Results

Quantitative investigation. The investigation revealed a significant frequency of sleep disorders in the Italian population with a predominant involvement of women. 78.3% of the population questioned reported to not enjoy a restful sleep with follow-

ing psycho-physical discomfort throughout the day after sleep. Insomnia has been identified as the real reason for the medical support request in 55.9% and in the 31.2% of cases appeared as result of other pathological conditions. In 66.4% of cases was suggested drug therapy mainly represented by short and ultra short biological half-life benzodiazepines in drops.

Qualitative investigation. In general, sleep disorders are perceived as responsible for corrosion of the quality of patient's lives, but in most cases women accept to live with the problem underestimating the consequences. Frequently there is not a specific diagnosis by a physician and patients recur to the use of self-made solutions because are afraid of potential side effects of the therapy. It comes to light the need for women to have more information, especially about the nature of these disorders and therapeutic alternatives related. Furthermore the patients necessitate a guarantee on the mode of action of drugs and the explanation of all the possible side effects in the short and long term.

Conclusions

Sleep disorders deserve more specific attention, in view of the dissemination of the phenomenon and relevant in terms of impact on quality of life and reduced productivity. Women are in higher danger because they have a natural vulnerability related to the hormonal changes that accompany them at all stages in their lives. At the end emerges the need of a guided management of the problem, which is essential for its correct classification, for the formulation of appropriate diagnosis and therefore for the adoption of the most adequate therapeutic solution.

Key words

Insomnia • Qualitative research • Quantitative research • Sleep disturbance • women

Introduzione

I disturbi del sonno rappresentano un problema spesso misconosciuto, sottodiagnosticato e non adeguatamente trattato, nonostante si stimi che nel nostro Paese sia-

no circa 12 milioni le persone che soffrono di insonnia cronica o transitoria (circa 1 adulto su 4, secondo i dati dell'Associazione Italiana per la Medicina del sonno). In base alla durata, infatti, l'insonnia è classificata in for-

Correspondence

Nicoletta Orthmann, O.N.Da Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna, Foro Buonaparte 48, Milano, Italy • Tel. 02 29015286 • E-mail: n.orthmann@ondaosservatorio.it; Angelida Ullo, U.O. P.I. Psichiatria, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, via S. Sofia 78, Catania, Italy • Tel. 095 3782560 • E-mail: angelida.ullo@libero.it / Università di Messina, Facoltà di Scienze Psicologiche, via Concezione 6/8, Italy • Tel. 090 344831

me acute, a medio termine e croniche, che riconoscono cause diverse: in genere, mentre l'insonnia cronica è più frequentemente correlata alla presenza di comorbidità di tipo psichiatrico e medico, quella acuta è tipicamente determinata da condizioni di stress, patologie acute o farmaci.

L'insonnia è definita come percezione soggettiva di difficoltà nella fase di addormentamento e/o di persistenza del sonno, nonché di scarsa qualità di riposo; da sintomo diventa una vera e propria patologia quando si associa a significativo distress e riduzione della funzionalità in importanti aree, quali quella sociale e lavorativa¹. Nel DSM IV-TR l'insonnia viene distinta in disturbo primario, per la cui diagnosi è richiesta l'esclusione di associati disturbi psico-fisici o l'uso di sostanze/farmaci, e in disturbo secondario, direttamente correlato a una comorbidità di ordine psichiatrico o medico (disturbi dell'umore e d'ansia, disturbi psicotici, patologie cardiovascolari, polmonari, neurologiche ...), ma sufficientemente severo per giustificare un'attenzione clinica indipendente e specifica.

Come dimostrano i dati prodotti in letteratura, i disturbi del sonno hanno maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini, rappresentando un problema diffuso ed estremamente rilevante, in particolare, nel periodo del climaterio e della menopausa²⁻⁹. I ritmi frenetici della vita quotidiana, familiare e lavorativa, portano a una riduzione del numero di ore dedicate al sonno e gli alti livelli di stress e ansia, interferendo con la qualità del riposo notturno, ne minano le potenzialità ristoratrici; a ciò si aggiunge che le donne, in ragione del proprio assetto ormonale, scandito da bioritmi che si modificano nel corso delle diverse fasi della vita, sono fisiologicamente esposte al rischio di sviluppare disturbi del sonno¹⁰⁻¹².

Poiché dal sonno sono regolati i più importanti ritmi biologici cardiovascolari, neuroendocrini e riproduttivi, un'alterazione in termini quantitativi e qualitativi di tale funzione, reiterata nel tempo, produce pesanti ripercussioni sull'equilibrio psico-fisico della persona, compromettendone l'efficienza funzionale globale, inficiandone la qualità di vita e lo stato di salute – generale, psico-emotiva, riproduttiva – sino a predisporre all'insorgenza di patologie organiche e psichiche, nonché di disturbi della fertilità¹³.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'insonnia rappresenta un importante fattore di rischio per molti disordini psichici, essendo in grado, in assenza di altri sintomi, di aumentare il rischio di sviluppare disturbi ansiosi, sindrome depressiva e comportamenti dipendenti da alcol e droga¹⁴⁻¹⁷.

Obiettivo di questo lavoro è offrire un inquadramento clinico-epidemiologico della problematica nella popolazione generale e di approfondire, per quella femminile,

alcuni particolari aspetti, quali l'impatto di questi disturbi sulla qualità di vita delle donne, il vissuto, i bisogni e le barriere di accesso alle terapie.

Materiali e metodi

Indagine quantitativa

È stato condotto uno studio multicentrico sul territorio nazionale attraverso un questionario elaborato da un gruppo multidisciplinare di esperti *White Nights Group*¹⁸ per operare una valutazione clinico-diagnostica dei disturbi del sonno.

Il questionario è stato somministrato e compilato da medici di medicina generale che hanno arruolato i pazienti secondo un criterio di reclutamento consecutivo. Tutti i dati riportati nelle schede sono stati inseriti all'interno di un database ai fini dell'elaborazione statistica.

In totale sono pervenute 2.896 schede, di cui 2.886 ritenute valide (10 schede sono state restituite non compilate). Il 60% del campione è rappresentato da donne (1.744) con range di età 16/98 (età media 56), il 39% da maschi (1.137) con range di età 19/97 (età media 58); per il restante 1% non è specificato il sesso (5). I questionari sono stati somministrati nelle seguenti regioni: Lombardia (167), Liguria (310), Toscana (226), Veneto (59), Piemonte (178), Lazio (365), Emilia Romagna (223), Marche (261), Puglia (167), Campania (397), Calabria (248), Sicilia (294) e Sardegna (55).

Il questionario utilizzato, prevalentemente strutturato con domande chiuse in dodici item, è riportato in Figura 1.

Indagine qualitativa

La ricerca è stata condotta ricorrendo alla metodologia qualitativa dei *focus group*^{19,20}. Il *focus group* è una dinamica di gruppo che implica la presenza di un moderatore (psicologo), attivo nel promuovere lo scambio e il confronto tra i partecipanti; tale metodica, da un lato, consente di sfruttare le potenzialità intrinseche della dinamica interattiva di gruppo (ovvero agevolare il confronto fra opinioni e punti di vista differenti, permettere l'espressione di diverse posizioni e motivazioni, stimolare l'emergere di nuove idee e spunti, sia dal punto di vista emotivo sia da quello razionale), dall'altro, permette il ricorso a specifiche tecniche di indagine di natura creativa e/o proiettiva.

A differenza dell'analisi quantitativa, che ha l'obiettivo di classificare, misurare e analizzare statisticamente le variabili oggetto della ricerca, in modo che i risultati possano essere generalizzati a popolazioni più ampie del campione, l'analisi qualitativa mira a descrivere gli aspetti che caratterizzano uno specifico contesto. La ricerca qualitativa, basata sulla discussione in piccoli

Disturbi del Sonno
Check-list diagnostico-clinica

Data: __/__/__ Sesso: _____ Et : aa _____

1 Da quanto tempo ha difficolt  di sonno? in _____ o _____ e _____
giorni settimane mesi

2 Caratteristiche specifiche del tipo di sonno del paziente:

- a che ora si corica? _____
- ha difficolt  ad addormentarsi? SÌ NO
- ha frequenti risvegli con facile ripresa del sonno? SÌ NO
- presenta un risveglio unico con successiva incapacit  a riprendere sonno? SÌ NO
- al risveglio si sente bene? SÌ NO

3 Compare eccessiva sonnolenza diurna:

- durante attivit  importanti? SÌ NO
- durante lavori ripetitivi? SÌ NO
- quando   rilassato? SÌ NO

4 la persona che dorme con lei ha notato suoi strani movimenti durante il sonno? SÌ NO

Se s , quali _____

5 lei russa? SÌ NO

6   in stato di gravidanza? SÌ NO

7   in fase menopausale? SÌ NO

8 Stato di salute generale e abitudini di vita:

- qual   lo stato di umore del paziente? normale lievemente ridotto depresso
- c'  evidenza di qualche forma di depressione? SÌ NO
- c'  evidenza di qualche sindrome ansiosa? SÌ NO
- presenta altri sintomi? dolore tosse prurito

9 Stato di salute generale e abitudini di vita (segue):

- soffre di dispnea notturna? SÌ NO
- soffre di frequente nicturia? SÌ NO
-   affetto da malattie che creano disturbo al suo sonno (es. problemi respiratori)? SÌ NO
- Se s , quali _____
- assume farmaci? SÌ NO
- Se s  quali? _____
- assume sostanze eccitanti? SÌ NO
- Se s  quali? _____
- fa attivit  fisica/sportiva? SÌ NO
- Se s  in quale momento della giornata? mattina sera

10 Fattori esterni:

- la camera da letto   esposta ad eccessivo rumore? SÌ NO
- la camera da letto   esposta ad eccessiva luce? SÌ NO
- il letto   confortevole? SÌ NO
-   disturbato dalla persona con cui dorme? SÌ NO

11 Significato del disturbo:

-   realmente "insonnia" il motivo della visita? SÌ NO
- spesso il sintomo pu  essere un indicatore usato dal paziente per altri problemi meno facilmente presentabili. Le sembra questo il caso? SÌ NO

12 Il paziente ha gi  assunto, in passato, farmaci per l'insonnia? SÌ NO

Se s  quali? _____

13 Ritiene utile suggerire:

- Norme di igiene del sonno? SÌ NO
- Farmaci ipno-inducenti? SÌ NO
- Se s  quali? _____
- e in quale forma farmaceutica preferibilmente? gocce cpr cps

Basati scientificamente:
Agrippa F., Biggio G., Caputi A.P., Orsini C., Grimaldi A., Giuseffi M., Minicucci E., Scorsari F., Vignatelli G.
Dipartimento di Neuroscienze - Ospedale Policlinico S. Matteo

FIGURA 1.

Il questionario elaborato dal gruppo multidisciplinare *White Nights Group* impiegato nell'indagine quantitativa. *The questionnaire developed by the multidisciplinary team White Nights Group employed a quantitative survey.*

gruppi, non prevede dunque l'assegnazione di frequenze alle caratteristiche individuate nei dati.

Per la ricerca in esame sono stati condotti tre *focus group* in tre differenti realt  nazionali: nord, centro e sud. Ciascun *focus group* ha previsto il coinvolgimento di 8 partecipanti ed   durato mediamente 2,5 ore. I partecipanti sono stati reperiti attraverso un questionario di *screening* che considerava i seguenti criteri di inclusione:

- sesso: femminile;
- et : 4 donne con et  35-43 e 4 donne con et  44-60 per ogni gruppo;
- professione: 4 donne lavoratrici (a tempo pieno o part time) e 4 casalinghe per ogni gruppo;
- donne che nell'ultimo mese abbiano sofferto di almeno uno dei seguenti disturbi: difficolt  ad addormentarsi, frequenti risvegli notturni, unico risveglio con incapacit  di riprendere sonno;
- donne che non stiano seguendo una terapia farmacologica

logica per i disturbi del sonno, ma che eventualmente assumano medicinali o rimedi naturali al bisogno.

Risultati

Indagine quantitativa

Dallo studio condotto emerge una significativa incidenza dei disturbi del sonno nella popolazione italiana indagata, con un maggiore interessamento delle donne (60% circa del campione) che risultano per l'1,9% in gravidanza e per il 42,2% in menopausa; nel 67% dei casi il problema persiste da pi  di dodici mesi.

Per quanto riguarda la tipologia del disturbo, risulta che il 64,1% ha difficolt  di addormentamento, il 54% riferisce di avere frequenti risvegli durante la notte, mentre il 45,2% riporta un unico risveglio precoce con incapacit  a riprendere sonno. Nella maggioranza dei casi le alterazioni sonno, la cui durata – in termini di persistenza

nel tempo – aumenta con il progredire dell'età, si traducono in una perdita della funzione ristoratrice del riposo notturno e, infatti, nel 78,3% dei casi è riferito un senso di malessere psico-fisico al risveglio con conseguente comparsa di eccessiva sonnolenza diurna durante lo svolgimento di attività importanti (23,9%), lavori ripetitivi (41,2%) e soprattutto nei momenti di rilassamento (59,8%) (Fig. 2).

Indagando l'eventuale presenza di manifestazioni che accompagnano il sonno e che possono potenzialmente interferire con esso, risulta assai più frequente il russamento (42,8%), per altro significativamente più rappresentato negli uomini (60,3 vs. 31,4%, $p < 0,001$), rispetto alla presenza di agitazione motoria (13,9%). Parimenti, risulta più ricorrente nel genere maschile la presenza di nicturia (31,7 vs. 17,2%, $p < 0,001$) e di dispnee notturne (13,3 vs. 6%, $p < 0,001$).

In merito alla concomitanza di disturbi psichici, risultano una sindrome ansiosa e disturbi depressivi rispettivamente nel 58,4 e 28% dei casi; mettendo a confronto i risultati analizzati per genere emerge una maggior frequenza di questi disturbi nelle donne (per i disturbi d'ansia 63,1 vs. 51,3%; per i disturbi depressivi 30,7 vs. 23,9%, $p < 0,001$). Tra le patologie che si presentano in comorbidità con i disturbi del sonno, prevalgono le malattie respiratorie (57,6%) e il dolore cronico (per il quale occorre sottolineare la marcata differenza di genere: 51% delle donne vs. 9,8% degli uomini), a cui fanno seguito, a grande distanza patologie cardiache (6,4%), reumatologiche (4,7%), endocrine-metaboliche (4,9%), urologiche (4,2%) e psichiatriche (2,4%).

Per quanto riguarda le variabili "ambientali", queste risultano interferire con il sonno con ridotta frequenza; i fattori maggiormente citati sono l'eccessiva rumorosità

dell'ambiente (14,1%) e l'azione disturbante della persona con cui si dorme (14,6%).

Ha dichiarato di svolgere attività fisica circa il 30% dei soggetti coinvolti nell'indagine; i dati emersi in merito non evidenziano sostanziali differenze tra coloro che praticano lo sport di sera rispetto a quelli che lo praticano di mattina.

Risultano prescritti nel passato farmaci per l'insonnia nel 31,9% dei casi.

Venendo alla sezione finale del questionario, dedicata alle conclusioni da parte del medico relative al caso specifico sulla base di tutte le informazioni fornite dal paziente, risulta che l'insonnia è riconosciuta come il reale motivo della visita nella maggior parte dei casi (55,9%), mentre è interpretata come manifestazione correlata ad altre condizioni patologiche nel 31,2%.

Nel campione di riferimento, all'81,5% dei soggetti indagati sono state consigliate norme di igiene del sonno mirate a correggere scorrette abitudini e nel 66,4% dei casi è stata prescritta una terapia farmacologica.

Per quanto riguarda i farmaci, risultano prevalentemente consigliate benzodiazepine a emivita ultra breve (52%) e breve (11%), preferibilmente nella formulazione in gocce. Nel 5% dei casi sono stati prescritti ipnoinducenti, il 19% si riferisce a varie tipologie di prescrizioni effettuate con bassa percentuale (melatonina, fitoterapici, integratori, BDZ a emivita lunga, BDZ a emivita intermedia, ansiolitici e antidepressivi), mentre nel 13% dei casi non è stata riportata alcuna indicazione specifica. Nel 26% dei casi non è stata ravvisata la necessità di impostare una terapia e solo nel 6% dei casi non è stato neppure ritenuto utile dare indicazioni per correggere le abitudini che interferiscono con il riposo notturno.

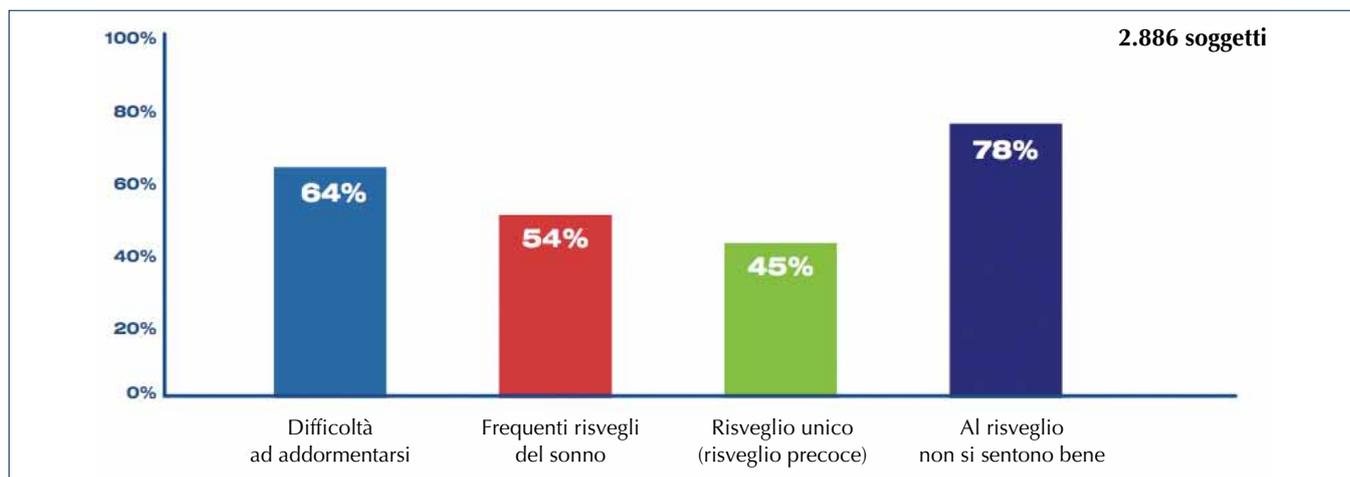


FIGURA 2. Caratteristiche del disturbo del sonno. *Characteristics of sleep disturbance.*

Indagine qualitativa

In generale i disturbi del sonno sono percepiti come responsabili di un peggioramento della qualità della propria vita, ma nella maggior parte dei casi le donne scelgono di convivere subendone e talvolta sottovalutandone le conseguenze, emergendo un senso di impotenza e di accettazione passiva.

I risvegli frequenti durante la notte rappresentano il disturbo del sonno più diffuso tra le intervistate (in media sono riferiti 2-3 episodi per notte) e spesso si accompagnano a difficoltà di addormentamento. Per la maggioranza, tali disturbi si verificano mediamente 3-4 volte alla settimana e solo per una minoranza questa problematica è quotidiana.

Dalla discussione di gruppo emerge chiaramente che i disturbi del sonno impattano sull'esistenza, peggiorando la qualità di vita. Al di là dell'impatto sul piano fisico (tra i disturbi più citati mal di testa, senso di spossatezza, occhi gonfi) e psichico (riferiti, in particolare, ansia notturna, irritabilità e nervosismo diurni, stress, tensione), questi disturbi risultano interferire pesantemente con la sfera socio-relazionale in ambito sia lavorativo (calo delle performance e scarso rendimento) sia familiare e affettivo. Ne risulta un senso di insoddisfazione, frustrazione, insicurezza, isolamento e senso di colpa.

Aspetto comune è la mancanza di una diagnosi specifica formulata da un medico, anche se le donne si danno da sole le risposte che cercano, riconducendo i disturbi del sonno a cause ben precise come eccessiva stanchezza, premenopausa e menopausa, stato di tensione, eventi traumatici o cambiamenti radicali ...

E, infatti, solo la minor parte di loro si è rivolta al medico di base e, ancor meno, a uno specialista, ricorrendo a un'autogestione del problema con adozione di soluzioni *self-made* a base di prodotti naturali (di cui, tuttavia, viene riconosciuta la modesta efficacia) o di rituali personalizzati o, ancora, di strategie comportamentali preventive (abolizione del caffè, pratica di yoga).

L'accesso alle opzioni terapeutiche farmacologiche è ostacolato da più fattori: in primo luogo dalla mancanza di una figura medica di riferimento e, secondariamente, dal diffuso timore degli effetti collaterali, tra i più temuti quello della dipendenza. Spaventa anche molto l'idea di perdere il controllo sul proprio sonno e sulle proprie azioni/reazioni.

Dalla ricerca emerge una scarsa fiducia nei confronti del medico di medicina generale per quanto riguarda i disturbi del sonno, mentre assume particolare rilevanza la figura del farmacista che rappresenta la soluzione più facilmente accessibile e diretta.

Quando si chiede alle donne di definire le caratteristiche di una "terapia ideale" emergono questi aspetti: assunzione limitata nel tempo, efficacia immediata, nessun ri-

schio di dipendenza o di altri effetti collaterali, prodotto il più naturale possibile. Per quanto riguarda la formulazione, sono particolarmente apprezzati i preparati in gocce, poiché vengono percepiti come più naturali delle compresse e più facilmente tollerabili a livello gastrico; inoltre sono ritenuti più semplici da assumere e gestire.

Le donne in definitiva chiedono maggiore informazione, in particolare sulla natura di questi disturbi, sulle cause, sulle figure di riferimento e sulle alternative terapeutiche, evidenziando il bisogno di ricevere assicurazioni sulla modalità di azione dei farmaci e sui possibili effetti collaterali nel breve e lungo termine.

Discussione

I disturbi del sonno meritano un'attenzione specifica, in considerazione della diffusione del fenomeno e della rilevanza in termini di ripercussioni sulla qualità della vita e di riduzione della produttività.

La ricerca quantitativa ha evidenziato come, al di là della tipologia di disturbi del sonno (difficoltà di addormentamento o mantenimento del sonno, risveglio precoce con incapacità a riaddormentarsi), sia comune ed estremamente frequente la sensazione di malessere psico-fisico al risveglio.

Nella maggior parte dei casi (66,4%) il problema, interpretato come insonnia primaria nel 55,9% e secondaria nel 31,2%, è stato ritenuto meritevole di una prescrizione terapeutica farmacologica rappresentata prevalentemente da benzodiazepine a emivita ultra-breve e breve, in formulazione in gocce. Ben noti sono, infatti, i vantaggi dei preparati in gocce che hanno un effetto più rapido grazie al più veloce assorbimento, consentono una più fine regolazione del dosaggio e dunque una migliore adattabilità posologica nella personalizzazione del trattamento, oltre a richiedere una "ritualità attiva" da parte del paziente che si sente così maggiormente coinvolto nella risoluzione del problema^{21 22}.

La maggior rappresentanza femminile all'interno del campione indagato conferma un dato già noto tanto nella letteratura scientifica quanto nella pratica clinica. Le donne, infatti, sono maggiormente esposte a questi disturbi rispetto agli uomini, dal momento che presentano una fisiologica vulnerabilità correlata alle modificazioni ormonali che le accompagnano in tutte le fasi della loro vita. Ciò rende ragione del fatto che le alterazioni dell'architettura del sonno, tipiche dell'insonnia, sono più frequenti quando tali fluttuazioni sono di maggior entità, dunque durante il periodo premenstruale, la gravidanza e la menopausa^{10 11}. Nelle donne, infatti, sonno e funzione ormonale sono strettamente interconnessi, interagendo attraverso meccanismi delicati e complessi.

Il climaterio e la menopausa sono i periodi senza dubbio più critici e, infatti, sono numerose le donne che lamen-

tano, tra i disturbi più rilevanti, l'insonnia²⁻¹². Le irregolari fluttuazioni ormonali, che caratterizzano la perimenopausa, e il deficit estrogenico del periodo post, comportano, infatti, un'importante alterazione dei principali bioritmi e della loro circadianità, sovvertendo la struttura del sonno. Ciò si realizza non solo per l'azione diretta delle alterazioni ormonali sui centri del sonno, ma anche per effetto indiretto causato dai risvegli notturni, spesso ricorrenti, conseguenti alle crisi vasomotorie tipiche di questo periodo^{5,7}.

A prescindere dalle note modificazioni fisiologiche, la menopausa si caratterizza anche come un periodo di grandi riadattamenti sociali e psicologici associati a cambiamenti dell'immagine di sé e del proprio corpo, che svolgono un ruolo destabilizzante sull'equilibrio affettivo, tant'è che le donne presentano depressione e ansia in percentuali maggiori; tutto ciò può avere un impatto negativo sul sonno. La deprivazione di sonno concorre ad aggravare le manifestazioni di tipo depressivo correlate alla carenza estrogenica menopausale, che a loro volta interferiscono con il sonno, amplificando così gli effetti negativi sul tono dell'umore.

Numerosi studi scientifici hanno documentato una correlazione bidirezionale tra insonnia e depressione^{14-15 23-26}: l'insonnia è uno dei più comuni disturbi dei pazienti affetti da depressione e rappresenta un fattore di sviluppo o mantenimento della depressione stessa, minando il delicato e complesso equilibrio tra neurotrasmettitori e ormoni steroidei. Si stima che l'incidenza di depressione nei 3,5 anni successivi risulti quasi quadruplicata nei soggetti insonni rispetto a coloro che non soffrono di disturbi del sonno.

Non mancano ricerche di genere su questo aspetto, che evidenziano come le donne con insonnia cronica, indipendentemente dall'età, siano a più alto rischio di sviluppo o mantenimento di depressione⁴.

Dall'indagine quantitativa ben si evidenzia il legame tra disturbi psichici e insonnia per il genere femminile nel quale ricorrono in anamnesi, con maggior frequenza, depressione e ansia.

Altro dato da evidenziare è che nel campione indagato il 51% delle donne riferisce la presenza di dolore contro il 9,8% degli uomini. Il dato è in linea con gli studi epidemiologici che documentano che molte delle sindromi dolorose croniche tendono ad avere incidenza più elevata nella popolazione femminile (lombalgie, cefalee, artrosi, sindrome del colon irritabile, artrite reumatoide, dolore pelvico cronico, endometriosi ...) ^{27,28}.

Come noto, il dolore cronico si associa frequentemente a insonnia, comportando un peggioramento del quadro clinico: da un lato il dolore interferisce con la qualità del sonno per le difficoltà ad addormentarsi e i frequenti risvegli notturni, dall'altro la deprivazione di sonno che ne consegue influisce sulla percezione del dolore, abbas-

sandone la soglia e dunque rendendo più vulnerabili alla sensazione dolorosa.

Sono stati inoltre prodotti diversi studi che hanno evidenziato la correlazione, caratteristica del genere femminile, tra insonnia e aumento del rischio di cardiopatia coronarica, ipertensione arteriosa e diabete tipo 2²⁹⁻³². Si tratta di aspetti rilevanti, che documentano come i disturbi del sonno, oltre a influire negativamente sulla qualità della vita, interferiscano con lo stato di salute generale, addirittura aumentando il rischio di sviluppare patologie cardio-vascolari, metaboliche e psichiche.

Eppure le donne tendono a sottovalutare il problema e ad accettarlo passivamente, come dimostrano le risposte offerte dall'indagine qualitativa, svolta in un secondo tempo con l'obiettivo di comprendere come le donne vivono e gestiscono i disturbi del sonno.

Sebbene le donne denuncino una pesante interferenza di questi disturbi con il proprio benessere psico-fisico e con la vita di relazione, esse li affrontano nella maggior parte dei casi in autonomia e senza avere una figura medica di riferimento. Se hanno bisogno di qualche consiglio, preferiscono rivolgersi al farmacista, ma di base prevale un atteggiamento di totale autogestione del problema con il conseguente ricorso a soluzioni *self-made*, come prodotti naturali e rituali personalizzati.

L'assenza di un riferimento medico per questi disturbi rappresenta il principale ostacolo di accesso alle terapie farmacologiche disponibili, verso le quali le donne manifestano timori e perplessità in ordine ai possibili effetti collaterali, primo fra tutti il rischio di sviluppare dipendenza.

Conclusioni

I disturbi del sonno correlati all'insonnia possono rappresentare un'alterazione primitiva dei suoi meccanismi regolatori e dunque dei fisiologici ritmi del ciclo sonno-veglia o essere l'espressione clinica di altre patologie, organiche o psichiche.

La deprivazione cronica di sonno, alterando il ciclo sonno-veglia e tutti i ritmi biologici associati, compromette non solo la qualità della vita in tutte le sue dimensioni – personale, affettiva, familiare, socio-relazionale e lavorativa – ma anche, nel lungo periodo, la salute psico-fisica.

In ragione di ciò, tali disturbi devono sempre essere indagati e presi in seria considerazione per identificare e dunque eliminare, laddove possibile, le eventuali cause scatenanti, attraverso un intervento mirato farmacologico e non (igiene del sonno, approccio cognitivo-comportamentale).

È anzitutto fondamentale comprendere se l'insonnia è conseguente a particolari situazioni personali o ambientali, o semplicemente a una scorretta igiene del sonno, o

se invece rappresenti la “spia” di patologie in atto, che richiedono un intervento specifico causale, dunque mirato al problema di base.

La cosiddetta igiene del sonno, che si realizza attraverso l'adozione di comportamenti che hanno lo scopo di favorire un buon riposo notturno, già consente di migliorare la qualità del sonno e di mantenerla nel tempo, rappresentando la strategia primaria per combattere l'insonnia. Ma quando tali misure non risultano sufficienti, a fronte del protrarsi del problema e delle conseguenze invalidanti, si rende necessario il ricorso a terapie farmacologiche che avranno come principali obiettivi il miglioramento della qualità e quantità di sonno e la prevenzione di un'eventuale cronicizzazione del disturbo.

La presenza di disturbi del sonno deve essere sempre indagata e trattata in presenza di altre patologie internistiche o psichiatriche, poiché ne influenza sensibilmente la prognosi.

In particolare, una diagnosi differenziale, per quanto complessa, è particolarmente importante laddove i disturbi del sonno coesistano con disturbi della sfera psichica che possono rappresentarne la causa o l'effetto sino a creare un circolo vizioso con gravi conseguenze sulla qualità di vita.

Con particolare accuratezza dovranno essere valutate le pazienti in climaterio e menopausa per ricercare l'eventuale presenza di disturbi del sonno che rappresentano un noto fattore di rischio per la depressione.

Risulta importante valorizzare il ruolo del medico di medicina generale nella ricerca e nell'inquadramento diagnostico del disturbo, nella selezione dei pazienti che necessitano di una presa in carico da parte dello specialista psichiatra (o eventualmente afferente ad altro ambito nel caso si comorbilità internistiche) nonché nel monitoraggio nel lungo periodo.

Particolare attenzione meritano gli aspetti relativi alla comunicazione sulle soluzioni terapeutiche farmacologiche che incutono molti timori, soprattutto relativamente ai potenziali effetti collaterali, primo fra tutti la dipendenza: la partecipazione attiva e consapevole del paziente al processo di cura garantisce l'aderenza al trattamento e dunque la sua efficacia.

Auspicabile rimane una maggiore collaborazione tra medico di medicina generale, specialista e farmacista al fine di dare un messaggio univoco e direttive precise per il trattamento dei disturbi del sonno.

Conflitti di interessi

Il prof. Claudio Mencacci ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Lundbeck, Lilly, Pfizer, Angelini, Valeas, Italfarmaco, AstraZeneca, Takeda, Medipharma, DOC generici, Stroeder, Servier, Shire, Chiesi, Janssen. La dott.ssa Ullo Angelida dichiara di aver ricevuto, per l'anno

2010-2011, grant di ricerca dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna O.N.Da in merito allo studio sui disturbi del sonno, per realizzare l'elaborazione e l'analisi di dati, di un'indagine nazionale multicentrica, sui fattori critici nella valutazione diagnostica dei disturbi del sonno nelle donne e identificare specifici interventi terapeutici.

La dott.ssa Francesca Merzagora non ha ricevuto alcun grant.

La dott.ssa Nicoletta Orthmann non ha ricevuto alcun grant.

Il prof. Eugenio Aguglia è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Valeas, Lundbeck, Otsuka, Pfizer.

Bibliografia

- 1 Corradetti R, Samani F, Ciancio A, et al. *I disturbi del sonno: dall'insonnia sintomo all'insonnia sindrome*. Rivista SIMG 2009;(Suppl. 1).
- 2 Guidozzi F. *Sleep and sleep disorders in menopausal women*. Climacteric 2013;16:214-9.
- 3 Nowakowski S, Meliska CJ, Martinez LF, et al. *Sleep and menopause*. Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9:165-72.
- 4 Hirschman Miller E. *Women and Insomnia*. Clin Cornerstone 2004;6(Suppl 1B):S8-18.
- 5 Freedmann R, Roehrs TA. *Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes*. Fertil Steril 2004;86:138-44.
- 6 National Institutes of Health. *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms*. Ann Intern Med 2005;142:1003-13.
- 7 Ohayon MM. *Severe hot flashes are associated with chronic insomnia*. Arch Intern Med 2006;166:1262-8.
- 8 Phillips BA, Collop NA, Drake C, et al. *Sleep disorders and medical conditions in women*. J Womens Health 2008;17:1191-9.
- 9 Eichling PS, Sahni J. *Menopause related sleep disorders*. J Clin Sleep Med 2007;1:291-300.
- 10 Parry BL, Martínez LF, Maurer EL, et al. *Sleep, rhythms and women's mood. Part I. Menstrual cycle, pregnancy and postpartum*. Sleep Med Rev 2006;10:129-44.
- 11 Parry BL, Martínez LF, Maurer EL, et al. *Sleep, rhythms and women's mood. Part II Menopause*. Sleep Med Rev 2006;10:197-208.
- 12 Baker FC, Driver HS. *Circadian rhythms, sleep and the menstrual cycle*. Sleep Med 2007;8:613-22.
- 13 Graziottin A. *Disturbi del sonno e salute della donna*. Rivista SIMG 2009;(Suppl. 1).
- 14 Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?* JAMA 1989;262:1479-84.
- 15 Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. *Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young Adults*. Biol Psychiatry 1996;6:411-8.
- 16 Buysse DJ, Angst J, Gamma A. *Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults*. Sleep 2008;31:473-80.

- 17 Soehner AM, Harvey AG. *Prevalence and functional consequences of severe insomnia symptoms in mood and anxiety disorders: results from a nationally representative sample.* *Sleep* 2012;35:1367-75.
- 18 Check-list diagnostico-clinica elaborata dal Board Scientifico composto da Aguglia E, Biggio G, Caputi AP, Cricelli C, Graziottin A, Guazzelli M, Mencacci C, Samani F, Ventriglia G.
- 19 Kitzinger J. *Qualitative research: introducing focus groups.* *BMJ* 1995;311:299-302.
- 20 Wong LP. *Focus group discussion: a tool for health and medical research.* *Singapore Med J* 2008;49:256-60.
- 21 Guerra P, Soto A, Carcas AJ, et al. *Comparison of lormetazepam solution and capsules in healthy volunteers: early exposure and drug pharmacokinetics.* *Clin Drug Investigation* 2002;22:859-66.
- 22 Ancolio C, Tardieu S, Soubrouillard C, et al. *A randomized clinical trial comparing doses and efficacy of lormetazepam tablets or oral solution for insomnia in a general practice setting.* *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:129-34.
- 23 Tsuno N, Besset A, Ritchie K. *Sleep and depression.* *J Clin Psychiatry* 2005;66:1254-69.
- 24 Ohayon MM, Roth T. *Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders.* *J Psychiatr Res* 2003;37:9-15.
- 25 Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, et al. *Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly.* *Behav Sleep Med* 2006;4:104-13.
- 26 Franzen PL, Buysse DJ. *Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications.* *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:473-81.
- 27 Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. *Chronic pain epidemiology and its clinical relevance.* *Br J Anaesth* 2013;111:13-8.
- 28 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.* *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- 29 Sands-Lincoln M, Loucks EB, Lu B, et al. *Sleep Duration, Insomnia, and Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative.* *J Women's Health* 2013;22:477-86.
- 30 Suarez EC. *Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: Evidence for gender disparity.* *Brain, Behavior and Immunity* 2008;22:960-8.
- 31 Newmann AB, Spiekerman CF, Enright P, et al. *Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The cardiovascular health study research group.* *J Am Geriatr Soc* 2000;48:115-23.
- 32 Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. *Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension. The Whitehall II Study.* *Hypertension* 2007;50:693-700.

Indice titoli

Acidi grassi omega-3 associati al valproato nel trattamento del disturbo borderline di personalità: uno studio controllato <i>Omega-3 fatty acids associated with valproate in the treatment of borderline personality disorder: a controlled study....</i>	296
A review of self-report and interview-based instruments to assess mania and hypomania symptoms <i>Una rassegna degli strumenti autovalutativi ed eterovalutativi per valutare i sintomi maniacali e ipomaniacali.....</i>	143
Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica <i>Asenapine: a systematic review on the main topics of clinical practice</i>	247
Augmentative dopaminergic interventions for treatment-resistant bipolar depression: a focus on dopamine agonists and stimulants <i>Interventi farmacologici dopaminergici in associazione per il trattamento della depressione bipolare farmaco-resistente: focus su dopamino-agonisti e stimolanti.....</i>	327
Awareness and education on mental disorders in teenagers reduce stigma for mental illness: a preliminary study <i>L'informazione e la sensibilizzazione sui disturbi mentali negli adolescenti riducono lo stigma nei confronti della malattia mentale: uno studio preliminare</i>	209
"Borderlines": verso una tipizzazione clinica e psicopatologica. Alcune idee dall'esperienza nei servizi psichiatrici pubblici <i>"Borderline patients": towards typification. Some suggestions from a public psychiatric services perspective</i>	341
Clinical phenomenology and its psychotherapeutic consequences <i>Fenomenologia clinica e sue implicazioni psicoterapeutiche.....</i>	230
Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) and Trauma and Loss Spectrum (TALS), 12 months after an earthquake in Italy <i>Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) e Trauma and Loss Spectrum (TALS), 12 mesi dopo un terremoto in Italia</i>	68
Compulsive behaviour in a patient with Aicardi syndrome. Agenesis of the corpus callosum, <i>Condotte compulsive in paziente con sindrome di Aicardi. Agenesia del corpo calloso</i>	359
Creutzfeldt-Jacob Disease with psychiatric onset: a case report <i>Malattia di Creutzfeldt-Jacob con presentazione psichiatrica: un caso clinico</i>	73
Dal Lutto Complicato (Complicated Grief) al Persistent Complex Bereavement Disorder <i>From Complicated Grief to Persistent Complex Bereavement Disorder</i>	185
Depictions of community care for the mentally ill in two English newspapers: a pilot, qualitative study <i>Descrizione dell'assistenza territoriale per le persone affette da malattia mentale in due quotidiani inglesi: uno studio qualitativo pilota</i>	109
Diagnosi precoce di nefropatia da litio <i>Early diagnosis of lithium-induced nephropathy</i>	114
Disturbi di personalità e psicosi: revisione critica della letteratura <i>Personality disorders and psychosis: a critical review of literature</i>	214

Efficacy of supportive family interventions in bipolar disorder: a review of the literature <i>Efficacia degli interventi di sostegno familiare nel disturbo bipolare: una review della letteratura</i>	134
Empatia e psicopatologia: analisi storico-epistemologica del concetto di comprendere in Karl Jaspers <i>Empathy and psychopathology: a historical and epistemological analysis of Jaspers' understanding</i>	14
Enhancing stability in bipolar disorder <i>Il valore della stabilizzazione nel disturbo bipolare</i>	172
Epidemiology of suicide attempts in a psychiatric setting in Northern Italy <i>Epidemiologia dei tentati suicidi in un Servizio di Salute Mentale del Nord Italia (Rovigo)</i>	119
Esiste un approccio europeo alle comunità terapeutiche per i disturbi correlati a sostanze? Una revisione narrativa <i>Is there a European approach to drug-free therapeutic communities? A narrative review</i>	27
Genere e disturbi del sonno. Studio multicentrico e ricerca qualitativa nella popolazione italiana <i>Gender and sleep disorders. Italian multicentric study and qualitative research</i>	375
Il disturbo paranoide di personalità: nuove linee di ricerca nella diagnosi e per l'impostazione dei trattamenti <i>Paranoid personality disorder: new areas of research in diagnosis and treatment</i>	310
Il lavoro del Centro di Studio e Ricerche G. Devereux – Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) con i rifugiati e i richiedenti asilo: per una memoria utile <i>Work of the Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) with refugees and asylum seekers: when remembering helps</i>	236
Internet come strumento per valutare l'opinione degli psichiatri in merito alla loro attività di consulenza in Pronto Soccorso: un'indagine quali-quantitativa <i>Internet as a tool to estimate psychiatrists' opinions on consultation activity in the Emergency Room: a mix-method survey</i>	304
Intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: from clinical research to clinical practice <i>Aripiprazolo intramuscolare per il trattamento dell'agitazione nella schizofrenia e nel disturbo bipolare: dalla ricerca alla pratica clinica</i>	34
Irreversible priapism during treatment with olanzapine and topiramate, <i>Priapismo irreversibile durante terapia con olanzapina e topiramato</i>	363
La gestione e la cura degli stati misti <i>Management and care of mixed states</i>	264
La terapia elettroconvulsivante nella depressione resistente: una casistica di 25 pazienti <i>Electroconvulsive therapy in resistant depression: a case series of 25 patients</i>	160
Miglioramento delle abilità linguistiche e dell'assertività nei disturbi del comportamento alimentare: studio randomizzato controllato di un'attività di laboratorio letterario <i>Improving linguistic skills and assertiveness in eating disorders: a randomized controlled trial on a literary workshop activity</i>	60
New therapeutic approaches in alcohol dependence: reduction of consumption as a step in the therapeutic goal <i>Nuovi approcci terapeutici nei disturbi correlati all'uso di alcol: la riduzione del consumo come step terapeutico</i>	164

Not Employed in Education or Training (NEET) adolescents with unlawful behaviour: an observational study <i>Adolescenti né studenti né lavoratori (NEET) con comportamenti devianti: studio osservazionale</i>	42
Post-traumatic stress disorder in the DSM-5 <i>Il disturbo post-traumatico da stress nel DSM-5</i>	85
Postpartum depression and melancholic type of personality: a pilot study <i>Depressione postpartum e personalità melanconica: uno studio pilota</i>	3
Principi farmacodinamici e farmacocinetici dello switch ottimale tra antipsicotici: focus su asenapina, <i>Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics: focus on asenapine</i>	365
Psichiatria clinica: rigore e creatività <i>Clinical psychiatry: rigor and creativity</i>	1
Psychopathology and body dissatisfaction in prospective plastic surgery patients: the SMILE experience <i>Psicopatologia e insoddisfazione per il proprio corpo in pazienti candidati a interventi di chirurgia plastica: l'esperienza del servizio SMILE</i>	21
Psychopathological severity index and dissociative symptomatology in a group of non-psychotic outpatients <i>Indici di gravità psicopatologica e sintomatologia dissociativa in una popolazione di pazienti ambulatoriali non psicotici</i> .	105
Semeiotica e diagnosi psico(pato)logica <i>Psycho(patho)logical semeiotics and diagnosis</i>	351
Social connectedness as resource of resilience: Italian validation of the Social Connectedness Scale - Revised, <i>Social connectedness come risorsa di resilienza: validazione italiana della Social Connectedness Scale - Revised</i>	320
Stress, cortisolo, plasticità neuronale e patologia depressiva <i>Stress, cortisol, neuronal plasticity, and depressive disorder</i>	77
The concept of mixed state in bipolar disorder: from Kraepelin to DSM-5 <i>Il concetto di stato misto nel disturbo bipolare: da Kraepelin al DSM-5</i>	287
The phenomenon of "hikikomori" (social withdrawal) and the socio-cultural situation in Japan today <i>Il fenomeno del ritiro sociale "hikikomori" e la situazione socio-culturale in Giappone oggi</i>	191
Trattamento con escitalopram e peso corporeo: dati preliminari <i>Escitalopram treatment and weight changes: preliminary data</i>	49
Un approccio psicoterapeutico focalizzato sui bisogni del paziente <i>A psychotherapeutic approach based on patient's needs</i>	244
Uno studio pilota sulla qualità della vita in pazienti con sclerosi multipla <i>Quality of life in patients with multiple sclerosis: a pilot study</i>	126
Uso di cannabis ed esordi psicotici: dall'epidemiologia alla clinica <i>Cannabis use and psychosis onset: from epidemiology to clinical practice</i>	89
Utilizzi clinici delle benzodiazepine. Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia <i>Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders</i>	274
Validity and reliability of the Italian version of the Measure Of Parental Style (MOPS) <i>Validità e affidabilità della versione italiana della Measure Of Parental Style (MOPS)</i>	54

Indice autori

Agnello T.....	310	Cocchio S.....	119
Agrimi E.	114	Collazzoni A.	320
Aguglia E.....	375	Colletti C.	359
Alamia A.....	200	Conca A.	247
Albert U.	365	Copercini B.	114
Altamura A.C.....	327	Cortini E.	21
Ambrosini A.	3	Cotugno B.	49
Anastasia A.....	359	Crema schi L.	327
Angeletti G.....	209	Crema sco A.....	214
Antonioni M.C.....	164	Dalle Luche R.P.....	341
Aragona M.	14	Daneluzzo E.....	68
Arimatea E.....	42	De Bernardis E.....	60
Arnone F.	60	De Chiara L.	209
Augusto S.	49	De Filippis S.....	34
Azzarelli O.....	34	De Grandi E.	296
Baldo V.	119	De Michele F.....	54
Bellantuono C.	42	De Pascale I.	126
Belli S.....	49	Del Casale A.	209
Bellino S.....	214, 296	Del Gaudio L.....	134
Bellomo A.	34	Del Giovane C.	60
Berardi D.....	236	Del Vecchio V.....	134
Bersani F.	359	Dell'Osso B.	327
Bersani G.	359	Dell'Osso L.	68, 85, 185
Bertetto N.....	287	Di Emidio G.	68, 320
Bianchini V.	14, 89	Di Fiorino A.	49
Biggi G.	77	Di Marco S.....	236
Biondi M.	54, 105	Di Salvo G.....	287
Bogetto F.....	1, 214, 287, 296	Di Ubaldo V.....	68
Boidi G.....	34	D'Ubaldo V.....	320
Borghini E.....	274	Doerr-Zegers O.	230
Bossini L.....	274	Domene Boccolini F.....	287
Bozzatello P.	296	Donelli S.	60
Braca M.....	236	Fabi E.	54
Brugnoli C.	209	Fagiolini A.....	34, 143, 274
Brugnoli R.....	209	Fante C.	310
Brunetti C.....	214, 296	Feggi A.....	73
Caccia F.	209	Ferrari S.....	60, 304
Caccia V.....	209	Fertonani Affini G.....	164
Caltagirone S.S.	209	Fiorillo A.	134
Calugi S.....	143	Forghieri M.....	60
Campi S.....	105	Galimberti G.L.	200
Cantello R.	73	Gamba A.....	351
Capanna C.	320	Garofani P.....	164
Cargioli C.....	49	Gaviano I.	54
Carmassi C.	68, 185	Giampieri E.	200
Carrà G.	27, 109	Girardi P.....	172, 209
Casacchia M.....	14, 89	Gislon M.C.....	244
Catellani S.....	60	Giuliani M.....	14
Chierici M.L.	60	Giunto P.....	42
Cifone M.G.	89	Giustina L.....	164
Clerici M.	21, 109, 200		

Grossi A.	119	Rigatelli M.	60, 304
Guadagni E.	89	Rinaldi C.	214
Haghighat R.	209	Rocchetti G.	34
Ketter T.A.	327	Roncone R.	14, 89
Kotzalidis G.D.	209	Roselli V.	54
Larcan O.	375	Rossi A.	68, 85, 160, 320
Lombardi A.	73	Rosso G.	287
Londrillo F.	160	Rucci P.	143
Lucarelli C.	42	Salvatori F.	236
Luciano M.	134	Salviati M.	105
Macrì F.	105	Sampogna G.	134
Maina G.	264, 287	Savi E.	164
Manfredi G.	209	Schiraldi C.	363
Maraone A.	54	Serafini G.	172
Marino A.	68	Serata D.	209
Massimetti G.	68	Shear M.K.	185
Mattei G.	304	Spagnolin G.	327
Mauri M.	49	Spina E.	365
Melcore C.	105	Stanghellini G.	230
Mencacci 236, 375		Stefana A.	351
Merzagora F.	375	Storbini V.	236
Miniati M.	143	Stratta P.	68, 320
Moscariello M.M.	105	Struglia F.	160
Mostallino M.C.	73	Suwa M.	191
Nardi B.	42	Suzuki K.	191
Nisticò R.A.	160	Tamorri S. M.	209
Nocella S.	42	Tarricone I.	236
Nolet M.	236	Tarsitani L.	54
Nucera V.	164	Tatarelli R.	209
Orthmann N.	375	Tedeschini E.	304
Pacciardi B.	49	Terlizzi S.	105
Pacifico R.	320	Tinghino B.	200
Padovan Lang A.	34	Todarello O.	363
Pagnini F.	244	Tomassini A.	14, 89
Patriarca S.	68	Toni A.	54
Picardi A.	54	Toniolo E.	119
Pingani L.	60, 304	Torre E.	73
Pizzo R.	119	Tosone A.	89
Poli R.	114	Turrini G.	60
Pollice R.	21, 89	Ullo A.	375
Prinzivalli E.	359	Ussorio D.	89
Provenzano A.	105	Valeriani G.	359
Pruneti C.	310	Verni L.	89
Quartini A.	359	Villari V.	34
Ragusa M.	320	Vinci V.	60
Rapinesi C.	209	Zaltieri S.	164
Resentini M.	200	Zanini S.	244
Riccardi I.	68	Zanone Poma S.	119
		Zeppegno P.	73
		Zoccali G.	14

Indice argomenti

Abstinence	164	Doctor-patient relationship.....	351
Agenesis of the corpus callosum.....	359	Dopamine agonists.....	327
Agomelatine	77	Dopamine receptors	365
Aicardi syndrome	359	Dose-response relationship.....	365
Alcohol Dependence	164	Drug substitution	365
Antidepressant medications	172	Drugs	365
Antipsychotic agents	365	Dual diagnosis	200
Antipsychotics	264	Dysmorphia	359
Anxiety.....	105, 274	Eating disorders	60
Anxiety disorders.....	274	Educational programmes	209
Aripiprazole	34	Efficacy	296
Armodafinil	327	Electroconvulsive therapy (ECT)	160
Asenapina	247	Emergency Room	304
Asenapine	365	Empathy	14
Assertiveness	60	Epidemiology	119, 310, 351
Asylum seekers	236	Escitalopram.....	49
At risk mental state	89	Europe	21
Attachment Reliability	54	Global clinical improvement.....	160
Attenuated psychotic syndrome.....	341	Health care	200
Benzodiazepines	274	Heavy drinking	164
Bipolar depression	327	Helping relations	236
Bipolar disorder.....	34, 105, 134, 172, 287, 327	High School students.....	209
Bipolar spectrum	143	Hikikomori (social withdrawal)	191
Body dissatisfaction.....	21	Hypomania	143
Body Dysmorphic Disorder	21	Insomnia	375
Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT).....	236	Integrated therapy	244
Borderline personality disorder.....	34, 214, 296	Internet Survey	304
Cannabis	89	intervention	134
CAPE	68	Interview	143
Circadian rhythm	77	Japanese culture	191
Clinical psychology.....	244	Literary workshop.....	60
Cognitive factors	310	Lithium	114
Cognitive functioning	126	Maintenance treatment	172
Community mental health services	109	Mania	143
Comorbid anxiety.....	49	Melancholic type.....	3
Compulsive behaviour	359	Mental and psychomotor developmental delay	359
Consultation-Liaison Psychiatry	304	Mental Disorders.....	42
Cortisol	77	Mental illness	209
Creutzfeldt-Jacob Disease	73	Mental-Health Service.....	119
Delusions	73	Mentally ill persons	109
Depression	49, 77, 105	Methylphenidate	327
Deviant behaviours	42	Mixed Depression	287
Diagnosis	287, 351	Mixed Mania	287
Dialectical model	230	Mixed State	287
Disability	126	Mixed states	264
Disadvantaged youth	42	Modafinil	327
Dissociation	105	Modified Fatigue Impact Test Scales (MFIS)	126
Dissociative disorders	105	Mood stability	172
Disturbo bipolare	247	Mood stabilizers.....	172, 264

Morbidity	164	Quantitative research	375
MRI	73	Questionnaire	143
Multiple Sclerosis	126	Rating scales	143
Multiple Sclerosis Quality of life-54 (MSQOL-54)	126	Reduction of alcohol consumption	164
Nalmefene.....	164	Refugees	236
NEET	42	Relational factors Quality of life	310
Nephrotoxicity	114	Reliability	54, 143
Not Employed in Education or Training	42	Renal microcysts	114
Obsessive-compulsive disorder	105	Resiliency	320
Olanzapine	363	Ropinirole	327
Omega-3 fatty acids	296	Schizophrenia	34, 214, 230
Onset psychosis	89	Schizotypal personality disorder.....	214, 341
Paranoid personality Disorder	310	Semeiotic	351
Parenting Reliability	54	Sense of fatigue	126
Personality disorders	214	Sleep disturbance	375
Perspectivism	230	Social competence	320
Pharmacotherapy	296	Social Skill Training	60
Phenomenology	14, 230	Social support	320
Physical and mental health.....	320	Stigma	209
Physical functioning.....	126	Stimulants	327
Plastic Surgery.....	21	Stress.....	105
Position-taking	230	Subclinical psychological symptoms	68
Postpartum depression.....	3	Substance abuse	200
Pramipexole	327	Substance withdrawal syndrome	365
Pre-morbid personality	3	Substance-Related Disorders	21
Priapism.....	363	Suicide-attempt	119
Primary hikikomori	191	supportive family.....	134
Printed Media	109	Temperament.....	3
Prion	73	Therapeutic Communities	21
Psychiatric disorder	200	Tolerability.....	296
Psychiatric rehabilitation	60	Topiramate.....	363
Psychoeducation, family burden.....	134	Trauma.....	68
Psychological dysfunction	320	Treatment-resistant depression	160
Psychological feature	191	Understanding	14
Psychopathology	3, 14, 21, 230	Unlawful behaviours/Juvenile crimes.....	42
Psychopathology	351	Validity	143
Psychosis.....	68, 89	Validity Reliability.....	54
Psychotherapy	230, 244	Valproate.....	296
Psychotic character	341	Vulnerability	68
Psychotic disorders	214	Weight	49
Qualitative evaluation	109	women	375
Qualitative research	375		
Quality of life (QoL)	126		

Hanno contribuito con revisioni di articoli per i fascicoli del volume 19, 2013
i seguenti membri del panel dei referees:

Eugenio Aguglia	Giuseppe Maina
Umberto Albert	Vincenzo Manna
Bruno Baldaro	Giovanna Martinotti
Arnaldo Ballerini	Paolo Migone
Silvio Bellino	Gianpaolo Minnai
Paolo Brambilla	Palmiero Monteleone
Roberto Brugnoli	Marcello Nardini
Massimo Bustini	Angelo Picardi
Massimo Clerici	Giuseppe Piegari
Pasquale De Fazio	Stefano Pini
Bernardo Dell'Osso	Maurizio Pompili
Roberto Delle Chiaie	Giorgio Racagni
Andrea Fagiolini	Giorgio Rezzonico
Andrea Fiorillo	Valdo Ricca
Maremmani Icro	Alessandro Rossi
Giorgio Katzalidis	Gabriele Sani
Fabio Madeddu	Antonio Vita

TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione

TRAZODONE CLORIDRATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRITTICO 50 mg compresse rivestite con film
TRITTICO 100 mg compresse rivestite con film
TRITTICO 25 mg/ml gocce orali, soluzione
TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trittico 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene: trazodone cloridrato 50 mg pari a trazodone 45,5 mg.

Trittico 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene: trazodone cloridrato 100 mg pari a trazodone 91,1 mg.

Trittico 25 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono: trazodone cloridrato 2,5 g pari a trazodone 2,3 g (ogni goccia contiene 1 mg di trazodone cloridrato).

TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono: trazodone cloridrato 6 g pari a trazodone 5,5 g (ogni goccia contiene 2 mg di trazodone cloridrato). Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese 50 mg

Comprese rivestite con film giallo-arancio pallido, rotonde, biconvesse, con linea di frattura centrale.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Comprese 100 mg

Comprese rivestite con film bianche o quasi bianche, rotonde, biconvesse con linea di frattura centrale.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Gocce orali

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbi depressivi con o senza componente ansiosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso del prodotto è limitato ai pazienti adulti.

Si consiglia di iniziare il ciclo terapeutico con una somministrazione serale e con dosaggi giornalieri crescenti. Assumere il farmaco per cicli terapeutici di almeno un mese. L'assunzione di trazodone dopo i pasti riduce l'insorgenza di effetti indesiderati (aumento del riassorbimento e riduzione del picco di concentrazione plasmatica).

COMPRESSE

Le compresse sono divisibili per consentire una posologia progressiva con dosi frazionate, a seconda della gravità della malattia, del peso, dell'età e delle condizioni generali del paziente.

Adulti:

all'inizio 75 - 150 mg al giorno somministrati con dosaggi ripetuti dopo i pasti. La dose serale deve essere assunta la sera prima di coricarsi

La dose può essere aumentata fino a 300 mg al giorno, da assumersi in dosi ripetute, la cui porzione maggiore deve essere assunta al momento di coricarsi.

Nei pazienti ospedalizzati la dose può essere ulteriormente aumentata fino a 600 mg al giorno in dosi ripetute.

Gocce 25 mg/ml

Adulti:

25-50 gocce, diluite in poca acqua o altri liquidi, 2-3 volte al giorno, possibilmente a stomaco pieno, secondo il giudizio del medico.

Una goccia equivale a 1 mg di principio attivo.

Gocce 60 mg/ml

Adulti:

13-25 gocce, diluite in poca acqua o altri liquidi, 2-3 volte al giorno, possibilmente a stomaco pieno, secondo il giudizio del medico.

Una goccia equivale a 2 mg di principio attivo.

Anziani:

nei pazienti molto anziani o in quelli defedati, la dose iniziale raccomandata è di 100 mg al giorno, somministrata con dosaggi ripetuti o in dose singola da assumere la sera. Questa dose potrà essere poi aumentata, come descritto nella posologia per gli adulti, secondo il giudizio del medico, in accordo alla tollerabilità ed efficacia. In generale dosi singole superiori a 100 mg dovrebbero essere evitate in questi pazienti. E' comunque improbabile che siano necessari dosaggi superiori a 300 mg al giorno.

Popolazione pediatrica:

l'uso di trazodone non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza.

Insufficienza epatica:

Trazodone è soggetto ad un intenso metabolismo epatico, vedere paragrafo 5.2, ed è inoltre stato associato ad epatotossicità, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Prestare cautela quando trazodone è prescritto a pazienti con insufficienza epatica, soprattutto nei casi di insufficienza epatica grave. Valutare la necessità di monitorare periodicamente le funzioni epatiche.

Insufficienza renale:

generalmente non sono necessari aggiustamenti del dosaggio, ma occorre porre cautela quando il trazodone viene prescritto a pazienti con insufficienza renale severa (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Intossicazione alcolica ed intossicazione da ipnotici.

Infarto acuto del miocardio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Trazodone non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. Avvertire i pazienti (o chi si prende cura di loro) della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al medico qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Per ridurre il rischio potenziale di tentativi di suicidio, particolarmente all'inizio della terapia, prescrivere quantitativi ridotti di trazodone ad ogni visita.

Si raccomanda di porre particolare attenzione al dosaggio e monitorare regolarmente i pazienti affetti da:

- Epilessia, evitare in particolare bruschi incrementi o riduzioni di dosaggio
- Insufficienza epatica o renale, specialmente se severa
- Cardiopatie, quale ad esempio angina pectoris, disturbi della conduzione o blocchi A-V di diverso grado, infarto del miocardio recente
- Iperteroidismo
- Disturbi della minzione, come ipertrofia prostatica, quantunque non siano prevedibili problemi in tal senso dato il trascurabile effetto anticolinergico del trazodone
- Glaucoma ad angolo acuto, aumento della pressione intraoculare, sebbene gravi alterazioni non si siano ancora evidenziate a causa del minor effetto anticolinergico del trazodone.

Interrompere il trattamento in caso di comparsa di ittero.

La somministrazione di antidepressivi in pazienti con schizofrenia o altri disturbi psicotici può comportare un peggioramento dei sintomi psicotici. I pensieri paranoici possono intensificarsi. Durante la terapia con trazodone l'episodio depressivo può variare da psicosi maniaco-depressiva a maniacale. In questo caso interrompere il trattamento.

Con l'uso concomitante di sostanze ad azione serotoninergica (quali antidepressivi triciclici, SSRI, SNRI ed inibitori delle MAO) e neurolettici sono stati riportati casi di interazioni in termini di sindrome serotoninergica/sindrome neurolettica maligna. In caso di co-somministrazione con neurolettici, per i quali la sindrome neurolettica maligna è una reazione avversa nota, sono stati riportati casi di sindromi neurolettiche maligne, anche fatali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8 per ulteriori informazioni).

Se si presentano mal di gola e febbre si raccomanda di effettuare controlli ematici, dato che l'agranulocitosi può manifestarsi con sintomi simili all'influenza.

Con l'uso di Trazodone è stata riportata ipotensione, inclusa ipotensione ortostatica e sincope. La somministrazione concomitante di terapia antiipertensiva e trazodone, può richiedere una riduzione del dosaggio del farmaco antiipertensivo. I pazienti anziani sono spesso più sensibili agli antidepressivi, soprattutto per quanto concerne l'ipotensione ortostatica e gli altri effetti anticolinergici.

A seguito di trattamento con trazodone, in particolare se prolungato, si raccomanda una riduzione graduale del dosaggio prima di interrompere il trattamento, al fine di minimizzare la comparsa dei sintomi di astinenza, caratterizzati da nausea, mal di testa, malessere. Non c'è evidenza che il trazodone possa dare origine a fenomeni di abuso/assuefazione.

Come per altri antidepressivi, con trazodone sono stati riportati raramente casi di prolungamento dell'intervallo QT. Si raccomandano particolari precauzioni nella somministrazione di trazodone con altri farmaci noti per causare un prolungamento dell'intervallo QT. Trazodone deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari, incluse quelle associate a prolungamento dell'intervallo QT.

Gli inibitori del CYP3A4 possono causare un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di trazodone. Vedere paragrafo 4.5 per ulteriori informazioni.

Come con altri farmaci dotati di effetti alfa adrenolitici, in corso di trattamento con trazodone sono stati segnalati rari casi di priapismo che può essere trattato con un'iniezione intracavernosa di un agente alfa-adrenergico come adrenalina o metaraminolo. Tuttavia sono stati riportati casi in cui il priapismo indotto da trazodone ha richiesto un intervento chirurgico o ha comportato disfunzione sessuale permanente. Interrompere immediatamente il trattamento nei pazienti che sviluppano questa sospetta reazione avversa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Comprese rivestite con film

Trittico compresse rivestite con film 50 e 100 mg contengono lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

Trittico compresse rivestite con film 50 mg contiene giallo tramonto (E110): può causare reazioni allergiche.

Gocce orali

Trittico 25 mg/ml gocce orali, soluzione contiene:

- glicerolo: il prodotto è, pertanto, pericoloso ad alte dosi, può causare emicrania, problemi gastrici e diarrea,

- etanolo: le gocce contengono circa l'1% di alcool etilico: il prodotto va, pertanto, usato con cautela in soggetti che soffrono di patologie epatiche, alcoolismo, epilessia, problemi o patologie cerebrali, bambini e donne in gravidanza.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

Trittico 60 mg/ml gocce orali, soluzione contiene glicole propilenico: può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Generali

Gli effetti sedativi di farmaci antipsicotici, ipnotici, sedativi, ansiolitici e antistaminici possono essere intensificati; in questi casi ridurre il dosaggio.

Il metabolismo degli antidepressivi è accelerato dagli effetti epatici dei contraccettivi orali, fenitoina, carbamazepina e barbiturici. Il metabolismo degli antidepressivi è inibito dalla cimetidina e da altri antipsicotici.

Inibitori del CYP3A4

I risultati di studi *in vitro* sul metabolismo del farmaco, suggeriscono una potenziale interazione farmacologica in caso di co-somministrazione di trazodone con inibitori del citocromo P4503A4 (CYP3A4), quali eritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, indinavir e nefazodone. Gli inibitori del CYP3A4 possono causare un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di trazodone. Studi *in vivo* in volontari sani hanno dimostrato che una dose di ritonavir da 200 mg BID aumenta i livelli plasmatici del trazodone più del doppio, causando nausea, sincope ed ipotensione. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di trazodone con un potente inibitore del CYP3A4, è necessario ridurre il dosaggio di trazodone. Tuttavia la somministrazione concomitante di trazodone e di potenti inibitori del CYP3A4 dovrebbe essere evitata dove possibile.

Carbamazepina

La co-somministrazione di carbamazepina in associazione con trazodone ne riduce la concentrazione plasmatica. L'uso concomitante di carbamazepina 400 mg al giorno porta ad una riduzione dei livelli plasmatici di trazodone e del suo metabolita attivo m-clorofenilpiperazina del 76% e 60%, rispettivamente. Per questo motivo, i pazienti che assumono trazodone in associazione con carbamazepina dovrebbero essere attentamente monitorati per accertare se è richiesto un aumento nel dosaggio del trazodone.

Antidepressivi triciclici

Evitare l'uso concomitante con trazodone per il rischio di interazione. Valutare con attenzione l'eventuale insorgenza di sindrome serotoninergica e di effetti avversi cardiovascolari.

Fluoxetina

Sono stati riportati casi rari di aumento dei livelli plasmatici di trazodone e l'insorgere di effetti avversi quando il trazodone è somministrato con fluoxetina, un inibitore del citocromo CYP1A2/2D6. Il meccanismo alla base dell'interazione farmacocinetica non è stato completamente chiarito. Un'interazione farmacodinamica (sindrome serotoninergica) non può essere esclusa.

Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)

Occasionalmente sono stati riportati casi di interazione con inibitori della monoamino ossidasi (IMAO). Sebbene alcuni medici siano soliti prescrivere questi farmaci contemporaneamente, si sconsiglia la somministrazione concomitante di trazodone con IMAO, o entro le due settimane successive all'interruzione del trattamento con IMAO. Non è altresì raccomandata la somministrazione di IMAO nella settimana successiva all'interruzione del trattamento con trazodone.

Fenotiazine

E' stata osservata ipotensione ortostatica severa in caso di somministrazione concomitante di fenotiazina, quali ad esempio clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina.

Anestetici e miorilassanti

Trazodone cloridrato può aumentare gli effetti dei miorilassanti e degli anestetici volatili, pertanto occorre prestare cautela in caso di uso concomitante.

Alcool

Trazodone potenzia gli effetti sedativi dell'alcool. Evitare l'assunzione di alcool durante la terapia con trazodone.

Levodopa

Gli antidepressivi possono accelerare il metabolismo della levodopa.

Altro

L'uso concomitante di Trazodone con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT può aumentare il rischio di aritmia ventricolare, incluse "Torsioni di Punta". Prestare cautela quando questi farmaci vengono co-somministrati con trazodone.

Dato che trazodone è un debole inibitore del re-uptake della noradrenalina e non modifica la risposta pressoria alla tiramina, è improbabile un'interferenza con l'azione ipotensiva dei composti

guanetidina-simili. Tuttavia studi condotti in animali di laboratorio suggeriscono che il trazodone può inibire gran parte delle azioni acute della clonidina. Anche se non sono riportati casi di interazione clinica con altri farmaci anti-ipertensivi, dovrà comunque essere presa in considerazione la possibilità di un effetto di potenziamento. Gli effetti indesiderati possono essere più frequenti durante l'uso contemporaneo di preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Sono stati riportati casi di modifica del tempo di protrombina in pazienti trattati con trazodone e warfarin. L'associazione di trazodone con digossina e fenitoina può portare ad un incremento dei livelli ematici di questi ultimi. Monitorare le concentrazioni plasmatiche in questi pazienti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati su un numero limitato (<200) di donne gravide esposte al trazodone indicano l'assenza di effetti avversi per la gravidanza e la salute del feto/neonato. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza né sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale alle dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3).

Prestare cautela quando trazodone viene somministrato alle donne gravide. Quando il trazodone viene usato fino al parto, i neonati dovrebbero essere monitorati per l'eventuale comparsa della sindrome da astinenza.

Allattamento

Un numero limitato di dati indica che l'escrezione del trazodone nel latte umano è bassa, mentre i livelli del suo metabolita attivo non sono noti. Data la scarsità di dati la decisione sull'uso di trazodone durante l'allattamento deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno e dei benefici per la donna della terapia con trazodone.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il trazodone ha una influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare e sull'utilizzo di macchinari. I pazienti dovrebbero essere allertati circa i rischi di guidare o usare macchinari, a meno che essi siano sicuri di non essere affetti da sonnolenza, sedazione, vertigini, stato confusionale o visione offuscata.

4.8 Effetti indesiderati

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati durante la terapia con Trazodone o nelle prime fasi che seguono la sospensione del trattamento.

I seguenti sintomi, alcuni dei quali sono comunemente riportati in caso di depressione non trattata, sono stati registrati in pazienti trattati con trazodone:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	FREQUENZA <i>non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Discrasia ematica (agranulocitosi, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia e anemia)
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche
Patologie endocrine	Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iponatremia ¹ , calo ponderale, anoressia, aumento dell'appetito,
Disturbi psichiatrici	Idee suicidarie o comportamento suicida ² , stato confusionale, insonnia, disorientamento, mania, ansietà, nervosismo, agitazione (che del tutto occasionalmente si esacerbano fino al delirio), delirio, reazione aggressiva, allucinazioni, incubi, diminuzione della libido, sindrome da astinenza
Patologie del sistema nervoso	Sindrome da serotonina, convulsioni, sindrome maligna da neurolettici, capogiri, vertigini, cefalea, sonnolenza ³ , irrequietezza, ridotta vigilanza, tremore, visione annebbiata, disturbo della memoria, mioclono, afasia espressiva, parestesia, distonia, gusto alterato.
Patologie cardiache	Aritmie cardiache ⁴ (incluse Torsioni di Punta, palpitazioni, contrazioni ventricolari premature, coppie ventricolari, tachicardia ventricolare), bradicardia, tachicardia, anomalie elettrocardiografiche (prolungamento del QT)
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica, ipertensione, sincope

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, secchezza della bocca, stipsi, diarrea, dispepsia, dolore allo stomaco, gastroenterite, aumento della salivazione, ileo paralitico
Patologie epatobiliari	Anormalità della funzione epatica (incluso ittero e danno epatocellulare) ⁵ , colestasi intraepatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore degli arti, dolore dorsale, mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Disturbo della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Priapismo ⁶
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Debolezza, edema, sintomi simili-influenzali, affaticamento, dolore toracico, febbre
Esami diagnostici	Enzimi epatici elevati

¹ Lo stato di fluidi ed elettroliti deve essere controllato nei pazienti sintomatici.

² Vedere anche paragrafo 4.4

³ Trazodone è un antidepressivo con proprietà sedative e la sonnolenza, qualche volta si manifesta nei primi giorni di trattamento, generalmente scompare nel prosieguo della terapia

⁴ Studi negli animali hanno dimostrato che Trazodone è meno cardiossico degli antidepressivi triciclici, e studi clinici suggeriscono che è meno probabile che causi aritmie cardiache nell'uomo. Studi clinici in pazienti con malattie cardiache preesistenti indicano che trazodone può essere aritmogeno in alcuni pazienti di quella popolazione.

⁵ Raramente sono stati riportati effetti avversi sulla funzione epatica, qualche volta severi.

⁶ Vedere anche paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Caratteristiche di tossicità

Le reazioni più frequentemente riportate in caso di sovradosaggio includono sonnolenza, vertigini, nausea e vomito.

Nei casi più seri sono stati riportati coma, tachicardia, ipotensione, iponatremia, convulsioni e insufficienza respiratoria.

Le alterazioni cardiache possono includere bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e "Torsioni di Punta".

I sintomi possono comparire entro 24 ore o più dopo il sovradosaggio. Il sovradosaggio di trazodone in combinazione con altri antidepressivi può causare sindrome serotoninergica.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico al trazodone. Il carbone attivo può essere utilizzato negli adulti che hanno ingerito più di 1 g di trazodone o nei bambini che hanno assunto più di 150 mg di trazodone entro 1 ora dalla comparsa dei sintomi. In alternativa la lavanda gastrica, negli adulti, può essere effettuata entro un'ora dall'assunzione di una dose potenzialmente pericolosa.

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per almeno 6 ore dall'assunzione (o 12 ore nel caso di assunzione di forme farmaceutiche a rilascio prolungato).

Monitorare la pressione sanguigna, il polso e la Glasgow Coma Scale (GCS). Monitorare la saturazione dell'ossigeno se la GCS è ridotta.

Il monitoraggio cardiaco è appropriato in pazienti sintomatici.

Le convulsioni brevi e singole non richiedono trattamento. Le convulsioni frequenti e prolungate devono essere trattate con somministrazione endovena di diazepam (0.1-0.3 mg/kg di peso corporeo) o lorazepam (4 mg negli adulti e 0.05 mg/kg nei bambini). Se queste misure non controllano la crisi, procedere con un'infusione endovena di fenitoina.

Somministrare ossigeno e correggere l'equilibrio acido-base ed i disturbi metabolici secondo le necessità del caso.

In caso di ipotensione ed eccessiva sedazione il trattamento è sintomatico e supportivo. Se persiste una severa ipotensione, considerare l'uso di inotropi, quali dopamina o dobutamina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalitici, antidepressivi
Codice ATC: N06AX05

Trazodone è un derivato triazolpiridinico efficace nel trattamento di tutti i disturbi depressivi, compresa la depressione associata ad ansia ed i disturbi del sonno (codice ATC: N06AX05), caratterizzato da una breve latenza dell'effetto terapeutico (circa una settimana).

Trazodone è un inibitore della ricaptazione della serotonina e un antagonista dei recettori 5-HT₂, la cui attivazione è comunemente associata ad insonnia, ansia, agitazione psicomotoria ed alterazioni della funzione sessuale.

A differenza di altri psicofarmaci il trazodone non è controindicato nel glaucoma e nei disturbi della minzione, non produce fenomeni di tipo extrapiramidale ed inoltre, non potenziando la trasmissione adrenergica ed essendo virtualmente sprovvisto di effetti anti-colinergici, non presenta gli effetti caratteristici degli antidepressivi triciclici sulla conduzione cardiaca.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione nel giovane di Trittico 100 mg in dose singola si raggiunge un C_{max} di 1.2 µg/ml con un T_{max} ad 1 ora. L'AUC_{0-∞} è di 7.3 µg/ml/h e l'emivita è di 6.6 ore.

Dopo somministrazione orale singola nell'anziano di Trittico 100 mg viene raggiunta una C_{max} di 1.6 µg/ml, con un T_{max} a circa 1.5 ore dopo l'assunzione ed una AUC_{0-∞} di circa 17 µg/ml/h. Dopo somministrazione ripetuta il T_{max} e l'AUC restano praticamente invariati, il C_{max} è di circa 2 µg/ml. L'emivita è di 9-11 ore.

Studi condotti in vitro su microsomi epatici umani indicano che trazodone viene principalmente metabolizzato dal citocromo P4503A4 (CYP3A4).

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

Tossicità acuta. La DL₅₀ del trazodone per via orale è 610 mg/kg nel topo, 486 mg/kg nel ratto e 560 mg/kg nel coniglio. Gli effetti osservati consistevano in sedazione, salivazione, ptosi palpebrale e convulsioni cloniche.

Tossicità ripetuta. Sono stati condotti studi subcronici nel ratto, coniglio e cane e cronici nel ratto, cane e scimmia. Le dosi somministrate per via orale erano comprese tra 15 e 450 mg/kg/die nel ratto, tra 15 e 100 mg/kg/die nel coniglio, tra 3 e 100 mg/kg/die nel cane e tra 20 e 80 mg/kg/die nella scimmia. Nel ratto, il trattamento ha indotto ipertrofia degli epatociti e del reticolo endoplasmatico liscio con conseguente epatomegalia. Quest'ultimo effetto è il risultato di un meccanismo di detossificazione, che non può essere interpretato come un fenomeno patologico. Inoltre dosi provviste di effetti letali hanno indotto anche effetti già osservati negli studi di tossicità acuta. Il relativo NOEL (No Observed Adverse Effect Level) risulta essere pari a 30 mg/kg/die. Nel coniglio sono stati osservati solo effetti depressori a carico del sistema nervoso centrale e il relativo NOEL risulta essere 50 mg/kg/die. Nel cane, i sintomi già osservati con l'intossicazione acuta risultano aggravati con la somministrazione ripetuta e il relativo NOEL è pari a 10 mg/kg/die. La scimmia appare essere più resistente del cane e presenta solo disturbi farmacodinamici. Il NOEL risulta essere pari a 20 mg/kg/die.

Tossicità riproduttiva. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nel ratto fino alla dose di 300 mg/kg/die. Gli studi di teratogenesi nel ratto hanno evidenziato un aumento dell'embrioletalità solo alle dosi provviste di effetti tossici sull'organismo materno (300-450 mg/kg/die). Nel coniglio sono stati osservati embrioletalità e rari casi di anomalie congenite solo a dosi tossiche sulle madri (210-450 mg/kg/die). L'assenza di effetti diretti sull'embrione è confermata dagli studi del passaggio del trazodone attraverso la barriera placentare nel ratto: le concentrazioni del farmaco nei tessuti embrionali e nel liquido amniotico sono risultate trascurabili. Gli studi peri- e post-natali nel ratto hanno evidenziato solo una riduzione dell'incremento ponderale dei neonati a dosi superiori a 30 mg/kg/die.

Mutagenicità. I test di mutagenesi in vitro (nelle cellule batteriche, nelle cellule V77 di criceto cinese, nelle cellule di linfoma murino, di aberrazione cromosomica nelle cellule CHO, CHL/IU e nei linfociti umani) come pure i test di mutagenesi in vivo (del micronucleo nel topo e dell'analisi della metafase cromosomica nel ratto) non hanno evidenziato effetti mutageni.

Potenziale carcinogeno. Sono stati condotti studi nel topo e nel ratto e non sono stati evidenziati potenziali rischi di tumori.

Antigenicità. Il trazodone è risultato essere privo di attività antigenica.

Cardiotossicità. Gli effetti cardiovascolari del trazodone sono stati studiati nel ratto, cavia, gatto e cane. Il farmaco è risultato essere praticamente privo di cardiotossicità in quanto non induce alterazioni del tracciato ECG a dosi non ipotensive.

Effetti ormonali. Singole dosi superiori a 20 mg/kg per via intraperitoneale nel ratto femmina hanno indotto un lieve aumento della prolattina. Tale effetto

scompareva con la somministrazione in cronico nella dieta.

Farmacodipendenza. Due studi condotti nel ratto hanno permesso di escludere potenziali effetti di farmacodipendenza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trittico 50 mg compresse rivestite con film:

lattosio monoidrato, calcio fosfato dibasico diidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, carbossimetilamido sodico, povidone, magnesio stearato, giallo tramonto (E 110), etilcellulosa, olio di ricino, cera E, talco.

Trittico 100 mg compresse rivestite con film:

lattosio monoidrato, calcio fosfato dibasico diidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, carbossimetilamido sodico, povidone, magnesio stearato, etilcellulosa, talco, olio di ricino, cera E.

Trittico 25 mg/ml gocce orali, soluzione:

saccarina, sodio bicarbonato, glicerolo, etanolo, acqua depurata.

Trittico 60 mg/ml gocce orali, soluzione:

glicole propilenico, Macroglol 400, propile gallato, sodio edetato, sucralosio, acido citrico anidro, sodio ipossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

- TRITTICO 50 mg compresse rivestite con film: 4 anni

- TRITTICO 100 mg compresse rivestite con film: 4 anni

- TRITTICO 25 mg/ml gocce orali, soluzione: 2 anni

- TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione: 3 anni

Utilizzare il prodotto entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TRITTICO 50 mg compresse rivestite con film: 2 blister in PVC/alluminio contenenti ciascuno 15 compresse, confezione da 30 compresse.

TRITTICO 100 mg compresse rivestite con film: 2 blister in PVC/alluminio contenenti ciascuno 15 compresse da 100 mg, confezione da 30 compresse.

TRITTICO 25 mg/ml gocce orali, soluzione: flacone in vetro ambrato con capsula di chiusura in polipropilene e contagocce in vetro, confezione da 30 ml.

TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione; flacone in vetro ambrato con capsula di chiusura in polipropilene e contagocce in vetro, confezione da 30 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia, 70 - 00181 ROMA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TRITTICO 50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse
022323036

TRITTICO 100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse
022323048

TRITTICO 25 mg/ml gocce orali, soluzione, flacone 30 ml
022323051

TRITTICO 60 mg/ml gocce orali, soluzione, flacone 30 ml
022323099

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.1971/01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Trittico 50mg 30 cpr div; Classe A-RR-PP: 4,86 €

Trittico 100mg 30 cpr div; Classe A-RR-PP: 8,84 €

Trittico 25mg/ml gocce os soluz 30 ml; Classe A - RR - PP: 3,93 €

Trittico 60mg/ml gocce os soluz 30 ml; Classe A-RR-PP: 6,76 €

Dep. AIFA in data 26.06.2013



ANGELINI