



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

- ▶ 1 Non-pharmacological interventions in early schizophrenia: focus on cognitive remediation
- 13 Valutazione diagnostica dei disturbi dello spettro autistico in età adulta
- 19 Existential suicide and pathological suicide: historical, philosophical and ethical aspects
- 23 Il pregiudizio nel processo diagnostico e terapeutico in psichiatria
- 30 Shyness and psychological adjustment: the moderating role of friendship relationships
- 40 La trasmissione intergenerazionale dello stress: fattori di rischio e meccanismi sottostanti
- 48 Cognitive functioning in outpatients diagnosed with schizophrenia, with and without comorbid alcohol abuse
- 53 Alessitimia e personalità in pazienti con disturbi d'ansia e depressione maggiore: influenze sull'outcome di trattamento
- 62 Sintomi di base nel disturbo ossessivo-compulsivo
- 72 Dipendenze senza sostanza: aspetti clinici e terapeutici

### ASSESSMENT AND INSTRUMENTS IN PSYCHOPATHOLOGY

- ▶ 85 Is psychotherapy the gold standard treatment for this specific patient?  
Amenability to Psychotherapy Project (APP): towards a scale for the psychotherapy indication

### CASE REPORTS

- ▶ 93 Deep brain stimulation of the subgenual cortex for treatment of refractory bipolar disorder: case report and literature review
- 97 Severe long term chronic complications of neuroleptic malignant syndrome: a case report

### CLINICAL PSYCHO- PHARMACOTHERAPY

- ▶ 101 Use of long-acting antipsychotic medications: practical issues

[WWW.GIPsicOPATOL.IT](http://WWW.GIPsicOPATOL.IT)

Volume 21 • March 2015 • Number 1

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

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

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA





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

# JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

---

## GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA

Editor-in-chief: Alessandro Rossi

### Editorial Coordinator

Roberto Brugnoli

### Advisory Board

E. Aguglia  
C. Altamura  
A. Amati  
L. Bellodi  
M. Biondi  
F. Bogetto  
B. Carpiniello  
M. Casacchia  
G.B. Cassano  
P. Castrogiovanni  
F. Catapano  
D. De Ronchi  
L. Dell'Osso  
M. Di Giannantonio  
C. Faravelli  
F. Ferro  
F. Gabrielli  
S. Galderisi  
P. Girardi  
D. La Barbera  
C. Maggini  
M. Maj  
G. Muscettola  
M. Nardini  
G.C. Nivoli  
L. Pavan  
G.F. Placidi

R. Quartesan

R. Rossi

E. Sacchetti

P. Santonastaso

S. Scarone

A. Siracusano

E. Smeraldi

O. Todarello

E. Torre

### Editorial Board

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

### Italian Society of Psychopathology

#### Executive Council

##### President

A.C. Altamura

##### Past President

F. Bogetto

##### Secretary

A. Rossi

##### Treasurer

A. Siracusano

#### Councillors

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

#### Honorary Councillors

G.B. Cassano  
L. Ravizza

### Managing Editor

Patrizia Alma Pacini

### Editorial Assistant

Patrick Moore

### Editing

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

### Scientific Secretariat

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

© Copyright by Pacini Editore S.p.A.

### Publisher

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

**WWW.GIPSICOPATOL.IT**

Volume 21 • March 2015 • Number 1

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

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

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## Information for Authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The Journal of Psychopathology publishes contributions in the form of monographic articles, news, update articles in clinical psychopharmacology, forums in the field of psychiatry.

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

### General instructions

– *Online submission:* authors are requested to submit their manuscripts to: [www.jpsychopathol.net/journal](http://www.jpsychopathol.net/journal)

Manuscripts should be accompanied by the "Permission form" downloadable from the website, signed by all authors to transfer the copyright.

– *Software and text:* please saving files in .DOC or in .RTF format.

– *Illustrations:* a) send pictures in separate files from text and tables; b) software and format: preferably send images in .TIFF or .JPEG or .PDF format, resolution at least 300 dpi (100 x 150 mm).

The text must be written in English. The paper must include:

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

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

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

*Figures*, please strictly follow the above-mentioned instructions.

The *references* must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers in upper script and listed at the end of the manuscript in the order of mention. The first 3 Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations set out by *Index Medicus*.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

*Journal articles:*

Schatzberg AF, Samson JA, 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](http://www.pacinieditore.it)

Printed by Pacini Editore - February 2015

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](http://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](http://www.jpsychopathol.net/journal) per la sottomissione dei lavori.

I manoscritti devono essere accompagnati dal modulo "Permission form" scaricabile dal sito, firmato da tutti gli autori per trasferire i diritti d'autore.

– *Software:* testo in formato.DOC o.RTF.

– *Illustrazioni:* a) inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; b) software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o JPG o PDF, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm.

Il testo deve essere in lingua inglese e deve contenere:

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

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

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

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

*Bibliografia:* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi 3 Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

Schatzberg AF, Samson JA, 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](http://www.pacinimedica.it)

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore SpA, Pisa - Febbraio 2015  
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](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web: [www.aidro.org](http://www.aidro.org).



**Original articles**

Non-pharmacological interventions in early schizophrenia: focus on cognitive remediation  
*Interventi non farmacologici nelle fasi precoci della schizofrenia: focus sul rimedio cognitivo*  
 S. Barlati, L. De Peri, G. Deste, A. Vita.....1

Valutazione diagnostica dei disturbi dello spettro autistico in età adulta  
*Diagnosing autism spectrum disorders in adulthood*  
 R. Keller, S. Bari, A. Aresi, L. Notaro, F. Bianco, E. Pirfo.....13

Existential suicide and pathological suicide: historical, philosophical and ethical aspects  
*Suicidio esistenziale e suicidio patologico: aspetti storici, filosofici ed etici*  
 M. Martini, P. Ciliberti, L. Alfano, F. Santi, M. Schiavone, R. Ciliberti.....19

Il pregiudizio nel processo diagnostico e terapeutico in psichiatria  
*Prejudice in diagnostic and therapeutic processes in psychiatry*  
 C. Maggini .....23

Shyness and psychological adjustment: the moderating role of friendship relationships  
*Timidezza e adattamento psicologico: il ruolo moderatore delle relazioni di amicizia*  
 L. Ponti, F. Tani .....30

La trasmissione intergenerazionale dello stress: fattori di rischio e meccanismi sottostanti  
*Intergenerational transmission of stress: risk factors and underlying mechanisms*  
 A. Biaggi, C.M. Pariante .....40

Cognitive functioning in outpatients diagnosed with schizophrenia, with and without comorbid alcohol abuse  
*Funzionamento cognitivo in pazienti affetti da schizofrenia con e senza comorbidità per abuso alcolico*  
 A. Ventriglio, A. Lepore, R.J. Baldessarini, R.M. Patella, A. Borelli, A. Bellomo.....48

Alessitimia e personalità in pazienti con disturbi d’ansia e depressione maggiore: influenze sull’outcome di trattamento  
*Alexithymia and personality in patients with anxiety disorders and major depression: effects on treatment outcome*  
 E. Mori, A. Drago, D. De Ronchi, A. Serretti.....53

Sintomi di base nel disturbo ossessivo-compulsivo  
*Basic symptoms in obsessive-compulsive disorder*  
 L. Pelizza, S. Pupo.....62

Dipendenze senza sostanza: aspetti clinici e terapeutici  
*Behavioral addiction: clinical and therapeutic aspects*  
 D. Marazziti, S. Presta, M. Picchetti, L. Dell’Osso.....72

**Assessment and instruments in psychopathology**

Is psychotherapy the gold standard treatment for this specific patient?  
 Amenability to Psychotherapy Project (APP): towards a scale for the psychotherapy indication  
*La psicoterapia è il miglior trattamento per questo paziente?*  
*Amenability to Psychotherapy Project (APP): verso una scala per l’indicazione alla psicoterapia*  
 A. Ferrari, D. Taino, S.P. Papini, F. Cadeo, C. Cairone, M. Tettamanti, P. Zuglian, M. Conte, E.D. Fava.....85

**Case reports**

Deep brain stimulation of the subgenual cortex for treatment of refractory bipolar disorder: case report and literature review  
*Stimolazione cerebrale profonda della corteccia subgenuale per il trattamento del disturbo bipolare farmaco-resistente: case report e revisione della letteratura*  
 G. Messina, M. Rizzi, R. Cordella, M. Castiglione, O. Gambini, A. Franzini .....93

Severe long term chronic complications of neuroleptic malignant syndrome: a case report  
*Gravi croniche complicanze a lungo termine della sindrome maligna da neurolettici: un caso clinico*  
 C. Di Venanzio, C. Marini, I. Santini, I. De Lauretis, A. Rossi .....97

**Clinical psychopharmacotherapy**

Use of long-acting antipsychotic medications: practical issues  
*L’uso di farmaci antipsicotici long-acting nella pratica clinica*  
 M. Ragusa, S. Patriarca, P. Stratta, A. Collazzoni, A. Rossi .....101

# Non-pharmacological interventions in early schizophrenia: focus on cognitive remediation

*Interventi non farmacologici nelle fasi precoci della schizofrenia: focus sul rimedio cognitivo*

S. Barlati<sup>1</sup>, L. De Peri<sup>2</sup>, G. Deste<sup>1</sup>, A. Vita<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Mental Health, Spedali Civili Hospital, Brescia, Italy; <sup>2</sup> University of Brescia, Department of Clinical and Experimental Science, Brescia, Italy

## Summary

### Objectives

There is a growing body of evidence suggesting that barriers to functional recovery are associated with a host of neurocognitive impairments in both the early and later course of schizophrenia. Given the significant influence of cognitive functions on daily functioning, several cognitive training approaches have been developed to improve cognitive deficits in schizophrenia. Increasing amounts of data suggest that cognitive remediation leads to improvements not only in cognition, but also in functional outcomes of schizophrenia. Some researchers speculate that deficits in cognition are more amenable to remediation during earlier phases of the illness, rather than when chronicity has developed. Despite the widely cited benefits of cognitive remediation in long-term course patients, fewer studies have examined the extent to which cognitive remediation has practical implications in the early stages of schizophrenia. The aim of this paper is to review the available literature on cognitive remediation in the prodromal phase and the early course of schizophrenia.

### Methods

This review summarizes findings of cognitive changes induced in the early course and the prodromal phases of schizophrenia by different cognitive remediation approaches. Electronic

searches were performed in the PubMed database, and all the studies published until January 2013 have been taken in account. Controlled studies of cognitive training are discussed in more detail.

### Results

Few studies on the effects of cognitive training programs have been conducted in first episode or in early schizophrenia, and only three studies have been conducted in the prodromal phase of the disease or in subjects at risk for psychosis. The studies available support the usefulness of cognitive remediation when applied in the early course of schizophrenia and in subjects at risk for the disease.

### Conclusions

Although preliminary positive results have been achieved, more empirical research is needed to confirm the efficacy of cognitive remediation in the early course of schizophrenia, and future studies should address the issue of the usefulness of cognitive remediation in the prodromal phases of schizophrenia or in subjects at risk for psychosis.

### Key words

Schizophrenia • Cognitive remediation • First episode psychosis • Early intervention • At risk psychosis

## Introduction

Impairments in a wide range of cognitive abilities have been consistently reported in individuals with schizophrenia<sup>1</sup>. Deficits in cognitive functioning, including those in psychomotor speed, attention, memory and executive functions, are thought to underlie the severe functional disability associated with the disease<sup>2,3</sup>. Subjects at risk for psychosis and in the prodromal phase of schizophrenia have been shown to be already impaired in cognitive functions, especially in verbal executive and memory functions<sup>4</sup>. According to the diathesis-stress model, the

cognitive deficits in the prodromal phase of schizophrenia can also trigger illness<sup>5</sup>. Early course patients perform 0.3 to 1.0 standard deviations better than long-term course patients on neurocognitive abilities<sup>6</sup>. Declines in neurocognition are observed in the first 10 to 12 years of schizophrenia despite good clinical outcomes<sup>7</sup>. The consolidation of cognitive functions enables patients with schizophrenia to better cope with stressful life and environmental events usually determining higher risks of relapses<sup>8</sup>. Taken together, these findings underline the importance of targeting neurocognitive impairments early in the course of illness to decrease the severity of

### Correspondence

Antonio Vita, Department of Clinical and Experimental Science, University of Brescia, Brescia, Italy • Tel. +39 030 2184856 • Fax +39 030 2184871  
• E-mail: vita@med.unibs.it

associated functional disability. Furthermore, cognitive treatment may contribute to prevent or delay the onset of schizophrenia. Although pharmacological treatment has been shown to be effective in reducing the symptoms of schizophrenia, cognitive impairments have mostly been found to be resistant to such treatments<sup>9</sup>. Consequently, an important target of research regarding psychotic disorders is the development of effective methods for improving cognitive abilities<sup>10</sup>. In this context, cognitive remediation attempts to improve and/or restore cognitive functioning using a range of approaches. Cognitive remediation for schizophrenia has been recently defined as “a behavioural training based intervention that aims to improve cognitive processes (attention, memory, executive

function, social cognition or metacognition) with the goal of durability and generalisation” (Cognitive Remediation Experts Workshop – CREW, Florence, April 2010). In recent decades, a number of cognitive remediation techniques, computerized and non-computerized, designed for individual or group settings, have been developed and adopted in the multimodal treatment approaches to schizophrenia<sup>11</sup>. Some of the main structured protocols of cognitive remediation in schizophrenia are shown in Table I. Several reviews of studies, mainly in adults with schizophrenia, have indicated that cognitive remediation is effective in reducing cognitive deficits and in improving functional outcomes with long-term benefits<sup>12</sup>. Nevertheless, few studies examined the effect of cognitive reme-

**TABLE I.**

Models of cognitive remediation interventions in schizophrenia (from Vita et al., modified)<sup>11</sup>. *Modelli di intervento di rimedio cognitivo nella schizofrenia (da Vita et al., mod.)<sup>11</sup>.*

Cognitive remediation intervention	Target	Duration	Setting (Individual/Group)	Computer assisted/Not computer assisted	Individually tailored
Integrated Psychological Therapy (IPT)	Cognitive, functions, social skills and problem solving	Sessions of 60 min, 2-3 times a week (about 12 months)	Group (6-8)	Not computer assisted	–
Integrated Neurocognitive Therapy (INT)	Cognitive functions and social cognition	30 biweekly sessions, 90 min each	Group (6-8)	Computer assisted sessions and not computer assisted sessions	–
Cognitive Remediation Therapy (CRT)	Cognitive functions	40 sessions at least 3 times a week, 45-60 min each	Individual	Not computer assisted session	+
Cogpack*	Cognitive functions	Sessions variables in duration and frequency (starting from 2-3 weeks)	Individual	Computer assisted	+
Cognitive Enhancement Therapy (CET)	Cognitive functions and social cognition	Biweekly sessions (about 2.5 hours per week) for 24 months	Group (couples and then groups of 3-4 couples)	Computer assisted sessions and not computer assisted sessions	–
Neuropsychological Educational Approach to Remediation (NEAR)	Cognitive functions and problem solving	Sessions of 60 min, twice a week (about 4 months)	Individual/Group (3-10)	Computer assisted sessions and not computer assisted sessions	+
Neurocognitive Enhancement Therapy (NET)	Cognitive functions and social cognition	Sessions of 45 min at least 5 times a week (about 6 months)	Individual/Group	Computer assisted sessions and not computer assisted sessions	+
Cognitive Adaptation Training (CAT)	Cognitive functions	Variable (short weekly visits at home, lasting about 30 min)	Individual	Not computer assisted	+

\*Cogpack is a typical computer-assisted cognitive remediation (CACR) technique.



diation, and follow-up outcomes, in the early course of schizophrenia, and its usefulness in the prodromal phase of the illness or in adolescents at high risk for schizophrenia. Early detection of schizophrenia, especially in young subjects, could allow timely assessment and intervention in what is considered a crucial period of the illness. This could potentially influence the course of schizophrenia, and justify the potential usefulness of cognitive remediation interventions in a period in which neural plasticity is thought to play a major pathoplastic role<sup>13</sup>.

Herein, the authors review the current scientific literature on cognitive remediation in first episode schizophrenia, in the early course of schizophrenia or in the prodromal phase of the disease, including possible interventions applied to subjects at risk for psychosis.

## Materials and methods

### Search strategy

Electronic searches were performed in the PubMed database combining the following search terms: “cognitive remediation”, “neurocognitive enhancement”, “cognitive rehabilitation”, “first episode psychosis”, “early psychosis”, “early schizophrenia”, “prodromal psychosis”, “at risk psychosis”, “high risk for psychosis”. Detailed combinations of the above search terms are available from the authors on request. Two of the authors (SB, GD) independently reviewed the database to avoid errors in selection of publications. In addition, the reference list of the included articles was carefully searched to further identify other studies of possible interest.

### Selection criteria

All studies published until January 2013 were included, without any language restriction. Studies were included according to the following criteria: (a) an original paper published in a peer-reviewed journal; (b) contains experiments using a cognitive remediation technique in the early course or the prodromal phase of schizophrenia or in subjects at risk for psychosis as defined by international psychometric criteria<sup>14</sup>. Studies on psychological, psychosocial, and psychoeducational interventions only, without cognitive remediation, were not considered.

## Results

### Cognitive remediation in the early course of schizophrenia

Studies analyzing the effectiveness of cognitive remediation in the early course of schizophrenia are summarized in Table II.

An early study on cognitive remediation on adolescents in the early course of psychosis was a controlled randomized investigation by Ueland and Rund<sup>15</sup>. This study aimed to investigate the effects of cognitive remediation in addition to psychoeducation on cognitive performance, clinical status and psychosocial functioning in 26 adolescents with psychosis. All patients received a psychoeducational programme, while 14 also received cognitive remediation intervention, partially derived from the Integrated Psychological Therapy (IPT)<sup>16</sup>. No evidence of differential improvement between the two groups was found, but a within-group analysis showed a different profile of improvement in the two groups: the training group improved on five of the ten cognitive and three of the five functioning outcome measures, while the control group improved on three of the cognitive and one functioning outcome variable. The results indicate that the cognitive remediation programme might have beneficial effects for some specific aspects of cognition, and possibly an indirect effect on measures of functional outcome. However, based on the lack of between-group effects, the authors could not conclude that the addition of this cognitive remediation programme leads to better results than psychoeducation alone.

The same research group performed a second study to investigate the long-term effects of a cognitive remediation programme for adolescents with early onset psychosis<sup>17</sup>. All patients received a psychoeducational programme, while the experimental group (n = 14) received the addition of a cognitive remediation programme, composed of four modules, two from the IPT and two focused on attention and memory, respectively. A significant overall improvement for eight of ten cognitive and three of four outcome measures was found. Only long-term verbal memory and executive function did not improve over time in the sample as a whole. After controlling for IQ, the remediation group improved significantly more than the control group in early visual information processing from baseline to the 1-year follow-up. No other between-group differences were found, and no significant relationships between changes in cognitive functioning and changes in psychosocial functioning were reported.

Til Wykes et al.<sup>18</sup> tried a different approach on cognitive remediation in subjects with a diagnosis of schizophrenia, with an onset prior to the age of 19 years and a duration of illness of less than 3 years. The aim of this randomized controlled trial was to verify the effects of Cognitive Remediation Therapy (CRT)<sup>19</sup>, an individual cognitive remediation programme that already been demonstrated to be effective in adult patients affected by schizophrenia. The study enrolled 40 patients, randomly allocated to CRT group or to treatment as usual (TAU) group. Although all cognitive tests showed an advantage for the CRT group, the effect was significant

**TABLE II.**

Studies analyzing the effects of cognitive remediation intervention in the early course of schizophrenia.

*Studi che hanno analizzato gli effetti degli interventi di rimedio cognitivo nelle fasi precoci della schizofrenia.*

Authors	Type of Study	N	Mean Age (years) (SD)
Ueland and Rund <sup>14</sup>	RCT, adolescents with early onset psychosis	Cog Rem = 14 Ctrl = 12	Cog Rem = 15.2 (1.1) Ctrl = 15.4 (0.7)
Ueland and Rund <sup>16</sup>	RCT, adolescents with early onset psychosis	Cog Rem = 14 Ctrl = 11	Cog Rem = 16.6 (1.1) Ctrl = 16.8 (0.7)
Wykes et al. <sup>17</sup>	RCT, young patients with recent onset schizophrenia	Cog Rem = 21 Ctrl = 19	Cog Rem = 18.8 (2.6) Ctrl = 17.5 (2.2)
Eack et al. <sup>19</sup>	RCT, early course schizophrenia or schizoaffective disorder	Cog Rem = 18 Ctrl = 20	Total = 26.14 (6.54)
Eack et al. <sup>20</sup>	RCT, early course schizophrenia or schizoaffective disorder	Cog Rem = 31 Ctrl = 27	Total = 25.92 (6.31)
Eack et al. <sup>21</sup>	RCT, early course schizophrenia or schizoaffective disorder	Cog Rem = 31 Ctrl = 27	Total = 25.92 (6.31)
Lee et al. <sup>27</sup>	RCT, first episode of major depression or psychosis	Cog Rem = 28 Ctrl = 27	Cog Rem = 22.88 (4.0) Ctrl = 22.74 (4.7)
Bowie et al. <sup>29</sup>	RCT, early-course ( $\leq 5$ years of illness) and long-term course ( $\geq 15$ years of illness) schizophrenia patients	Early-course = 12 Long-term course = 27	Early-course = 28.1 (5.4) Long-term course = 45.4 (6.8)

CET: Cognitive Enhancement Therapy; Cog Rem: Cognitive Remediation group; CRT: Cognitive Remediation Therapy; Ctrl: Control group; EST: Enriched Supportive Therapy; IPT: Integrated Psychological Therapy; NEAR: Neuropsychological Educational Approach to Remediation; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standard deviation; TAU: Treatment as usual; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Cognitive Remediation Program	Duration of Cognitive Remediation	Assessment	Main Findings (Average Effect Size)
Cog Rem: IPT + specific modules + psychoeducation Ctrl: Psychoeducation	30 hours (3 months)	Cognitive, functioning, symptoms at baseline and at discharge (6 months)	No superior effects of cognitive remediation compared to psychoeducation ( $p > 0.05$ ). The remediation program may have a within group effects on specific cognitive and functioning measures (Effect Size not reported)
Cog Rem: IPT + specific modules + psychoeducation Ctrl: Psychoeducation	30 hours (3 months)	Cognitive, functioning, symptoms at baseline and at discharge (6 months) and at 1 year follow-up after discharge	Possible long-term effects of cognitive remediation on early visual information processing ( $p = 0.042$ ). No other between-group differences were found (Effect Size not reported)
Cog Rem: CRT+ TAU Ctrl: TAU	40 hours (3 months)	Cognitive, functioning, symptoms, self esteem at baseline, post therapy (3 months) and at follow-up (3 months post-therapy)	CRT can improve cognitive flexibility as measured by the WCST ( $p = 0.04$ ; Effect Size: 0.55). Cognitive change due to cognitive remediation may lead to functional improvement
Cog Rem: CET + social cognitive group Ctrl: EST (personal therapy + psychoeducation)	60 hours computerized + 45 (1.5 hours) weekly sessions on social cognition (1 year)	Social cognition at baseline and post therapy (1 year)	CET is effective on social cognition ( $p = 0.005$ ; Effect Size: 0.96)
Cog Rem: CET + social cognitive group Ctrl: EST (personal therapy + psychoeducation)	60 hours computerized + 45 (1.5 hours) weekly sessions on social cognition (2 years)	Cognition, social cognition, functioning, symptoms at baseline after 1 year of treatment and after 2 years of treatment	After 2 years, CET appears effective in improving social cognition (Effect Size: 1.55), neurocognitive function (Effect Size: 0.46), functioning (Effect Size: 1.53) and symptoms (Effect Size: 0.77)
Cog Rem: CET + social cognitive group Ctrl: EST (personal therapy + psychoeducation)	60 hours computerized + 45 (1.5 hours) weekly sessions on social cognition (2 years)	Cognition, social cognition, functioning and symptoms at baseline, after 1 year of treatment and after 2 years of treatment. Functioning after 1 year post-treatment follow-up	CET has a long-term effect on functioning ( $p = 0.003$ ; Effect Size not reported)
Cog Rem: NEAR + TAU Ctrl: TAU	Once-weekly 2-hours sessions for a total of 10 weeks	Cognition, functioning and symptoms at baseline and after treatment	Cognitive remediation improves memory ( $p < 0.01$ ) and psychosocial outcome ( $p \leq 0.05$ ) in both major depression and psychosis. Effect Size is in the large range
Cog Rem: computer-based exercises, strategic monitoring and methods to transfer cognition to behaviour in small groups	2-hours per week for 12 weeks	Cognition, competence measures, real-world functioning and symptoms at baseline and after treatment	The early-course group had larger improvements in speed of processing (Effect Size, $n^2$ : 0.41), in executive functions (Effect Size, $n^2$ : 0.22), in adaptive competence (Effect Size, $n^2$ : 0.095) and in community/household activities measures (Effect Size, $n^2$ : 0.074)

only on the Wisconsin Card Sort Test (WCST; increase of 1.1 categories). Interestingly, the authors also showed data regarding the frequency of attainment of a normal score on cognitive tests. At baseline, subjects performing below normal were equally distributed between the two treatment groups. Memory results clearly favour CRT at follow-up (44% CRT group vs. 0% control group), but not at post-treatment. Conversely, for the WCST the superiority of the number of normal subjects in the CRT group at post-treatment reduced at follow-up: 33% of the CRT group and 8% of the control group at post-treatment, and 55% of the CRT group and 44% of the control group at follow-up, achieved a normal score. On the other hand, CRT showed no direct impact on symptoms, self-esteem, or functioning. However, symptoms decreased more in the CRT group in relation to planning improvements, while in the control group improved scores in cognition did not have beneficial effects on other outcomes. There was an overall effect of cognitive change on symptoms and psychosocial functioning, and only the WCST improvement resulted correlated with a variation in symptoms.

Another research group studied the effects of another paradigm of cognitive remediation, investigating the impact of cognitive training on different outcome measures and brain morphology in a number of studies<sup>20-25</sup>.

The first step on this path was a randomized controlled trial investigating the effects of specific cognitive intervention on social cognition<sup>20</sup>. A total of 38 subjects defined as "early course schizophrenia" (n = 28) or schizoaffective disorder (n = 10) were enrolled in the study. Subjects were eligible if diagnosed within the last eight years (mean duration of illness =  $3.75 \pm 2.80$  years). Subjects randomized to the Cognitive Enhancement Therapy (CET)<sup>26</sup> completed a computer training in attention, memory and problem solving, and participated in a weekly social-cognitive group focused on managing emotions, others' perspectives and appraising the social context. On the other hand, subjects randomized to the Enriched Supportive Therapy (EST) received an intervention focused on stress reduction strategies and psychoeducation. Computerized assessment was performed at baseline and after one year of treatment using Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT), a measure of social cognition already recommended by the NIMH-MATRICES (National Institute of Mental Health – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)<sup>27</sup>. A significant superiority of CET over the other treatment was seen in social cognition, with medium to large effect sizes in three MSCEIT subscales. A series of analyses of covariance showed highly significant and large effects favouring CET for improving emotional intelligence, with the most pronounced improvements occurring in patients' ability to understand

and manage their own and others' emotions. The results of this study are of particular interest since they lend preliminary support to the previously documented benefits of CET on social cognition in schizophrenia, and suggest that such benefits can be extended to patients in the early course of the illness.

A subsequent randomized controlled trial investigated the effects of a two-year CET in a larger sample of patients with schizophrenia (n = 38) or schizoaffective disorder (n = 20)<sup>21</sup>. Early-course outpatients (mean duration of illness =  $3.19 \pm 2.24$  years) with schizophrenia or schizoaffective disorder were randomly assigned to CET or EST. After the first year of treatment, subjects in the cognitive remediation group showed significant and medium to large differential improvements in dysfunctional cognitive style, social cognition, social adjustment and symptomatology compared with those in the EST. After two years of treatment, highly significant and large differential effects were observed favouring CET on the composite indexes of cognitive style, social cognition, social adjustment and symptomatology. In addition, CET participants showed significant and medium size improvement on the neurocognitive composite by the second year of treatment. A subsequent analysis examined differential rates of improvement at two years for the individual components of the composite indexes. Social cognition and functioning were widely improved, while differential improvement in neurocognition was seen in verbal memory, executive functioning and planning. A closer inspection of the effects on employment indicated that significantly more patients receiving CET (54%) were actively engaged in paid, competitive employment at the end of two years of treatment, compared with recipients of EST (18%) ( $p = 0.026$ ). Results from this two-year trial support the hypothesis that a cognitive remediation programme, such as CET, may improve cognitive and behavioural outcomes in early schizophrenia.

A long-term follow-up study was then performed to verify the durability of the effects of CET after one year<sup>22</sup>. Of the 58 patients enrolled in the previous study<sup>21</sup>, 46 completed two years of treatment, and 42 (72%) were available at one year post-treatment follow-up. Results from intent-to-treat analyses indicated that CET effectiveness on functional outcome was broadly maintained one-year post-treatment, and that patients receiving CET continued to demonstrate highly significant differential functional benefits compared to patients treated with EST. Differential improvement favouring CET continued to be observed in four individual components of the social adjustment: relationships outside the household, participation in social leisure activities, major role adjustment and overall ratings of global functioning. Patients who demonstrated greater neurocognitive im-



provement during the active phase of treatment were significantly more likely to maintain gains in social adjustment during post-treatment follow-up. At one-year follow-up, employment rates for CET patients were similar to those observed during active treatment (48%). Taken together, these findings indicate that the beneficial effects of CET on functional outcomes in early schizophrenia can be maintained at least for one year after the completion of treatment.

Another study by Eack et al.<sup>23</sup> analyzed possible mechanisms and moderators of neurocognitive and social cognitive improvement on functional change during a 2-year trial of CET in early course schizophrenia. To accomplish this, a path analysis was performed, investigating the effects of treatment on neurocognitive and social-cognitive change, weighting the contribution of the potential moderators (neurocognitive and social-cognitive change) on the direct effects of treatment on functional improvement. Improvements over 2 years in the neurocognition and in the emotion management subscale of the MSCEIT were significantly related to improved functional outcome in early course schizophrenia patients. The authors underlined that improvements in neurocognition and social cognition that result from cognitive rehabilitation are significant mediators of functional improvement in early-course schizophrenia.

A recent study aimed to determine the effectiveness of cognitive remediation as early intervention in first-episode depressive and psychotic disorders<sup>28</sup>. Patients were included if they had a lifetime history of a single episode of major depressive disorder or a psychotic disorder. Fifty-five patients were randomly assigned to either Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR)<sup>29</sup> or TAU. In total, 36 patients completed the study, and analyses were conducted using an intent-to-treat approach. At baseline, patients with first-episode psychosis performed significantly worse than depressed patients on every cognitive composite score ( $p < 0.005$ ). Patients undergoing cognitive remediation improved significantly more than TAU patients on attention and working memory ( $p < 0.01$ ) and immediate learning and memory ( $p < 0.001$ ). Only immediate learning and memory remained significant after controlling for diagnosis and baseline attention and working memory. Similarly, the cognitive remediation group demonstrated greater improvements than the TAU group in psychosocial functioning. Improvement in delayed learning and memory independently mediated and predicted psychosocial gains at the trend level ( $p = 0.07$ ). Effect size in cognitive and psychosocial functioning was large, and generally greater than that identified in previous studies of chronic schizophrenia<sup>12</sup>. This discrepancy may indicate a better treatment response when cognitive remediation is implemented at

earlier stages of illness. The authors underline that cognitive and functional improvements were still detected after controlling for the effects of diagnosis.

Bowie et al.<sup>30</sup>, in a well-conducted study, evaluated the effectiveness and transfer to functional competence and everyday functioning of cognitive remediation in early course (within 5 years of first episode) and long-term (more than 15 years of illness) schizophrenia. Twelve patients with early psychosis (mean illness duration = 3.4 years) and 27 patients with a longer term psychosis (mean illness duration = 25.7 years) were enrolled. The early course group had larger improvements in measures of processing speed and executive functions, as well as larger improvements in adaptive competence and real world work skills. Duration of illness was significantly inversely correlated with change scores of the neurocognitive composite ( $p = 0.001$ ) and with improvement in real world work skills ( $p = 0.020$ ). These findings suggest that despite significant improvement in both groups, there is larger improvement in several cognitive domains and generalization to functioning for those in the early stages of psychosis.

#### *Neurobiological correlates of cognitive remediation in the early course of schizophrenia*

There are only two published studies on the neurobiological correlates of cognitive remediation in the early course of schizophrenia<sup>24,25</sup>. The neurobiological correlates of the effects elicited by CET have been studied in a structural magnetic resonance imaging (MRI) study<sup>24</sup>. Fifty-three of 58 subjects enrolled in the previously described study<sup>21</sup> received structural MRI assessment prior to the initiation of treatment, and then annually during the two years of treatment. Voxel-based morphometric analyses using mixed-effects models showed three primary areas of differential grey matter change between patients who received CET and those who received EST during 2 years of treatment. Significant areas of differential effects included a cluster in the left medial temporal lobe, around the amygdala, parahippocampal gyrus, hippocampus, and fusiform gyrus; a cluster covering the bilateral anterior cingulate; and a cluster in right insula. Patients who received CET demonstrated significantly greater preservation of grey matter volume over 2 years in the left hippocampus, parahippocampal gyrus and fusiform gyrus, and significantly greater grey matter increases of the left amygdala ( $p < 0.04$ ) compared with those who received EST. Less grey matter loss in the left parahippocampal and fusiform gyrus and greater grey matter increases in the left amygdala were related to improved cognition and mediated the beneficial cognitive effects of CET. This study directly supports the idea that cog-



nitive rehabilitation provides a neuroprotective effect against grey matter loss in key regions implicated in social and non-social cognitive impairment in schizophrenia. In particular, while patients who received EST demonstrated progressive loss of grey matter volume in the fusiform and parahippocampal gyrus, patients receiving CET demonstrated grey matter preservation in these areas, and significant grey matter volume increase in the left amygdala. These differential effects on grey matter changes were significantly related to improved cognitive outcome, with patients showing less grey matter decline and greater grey matter increases demonstrating greater cognitive improvement over the two years follow-up.

In a subsequent study, the same research group investigated if a greater neurobiologic reserve, as measured by cortical volume, would predict a favourable response to CET in the early course of schizophrenia<sup>25</sup>. The main findings of this study indicate that higher baseline cortical surface area and grey matter volume broadly predicted social-cognitive (but not neurocognitive) response to CET. Greater neurobiologic reserve predicted a rapid social-cognitive response to CET in the first year of treatment, while patients with less neurobiologic reserve achieved a comparable social-cognitive response by the second year.

### *Cognitive remediation in the prodromal phase of schizophrenia or in subjects at risk for psychosis*

According to our selection criteria, only three studies analyzing the efficacy of cognitive remediation techniques in the prodromal phase of schizophrenia or in subjects at risk for schizophrenia were identified (Table III)<sup>31-33</sup>.

Rauchensteiner et al. performed a pilot, non-controlled, study to examine the differential effects of a computer-based cognitive training programme (Cogpack)<sup>34</sup> in 'prodromal' patients compared to patients with fully manifested schizophrenia<sup>31</sup>. Cognitive functioning was assessed by different tests controlling for memory, attention and logical thinking, i.e. Verbal Learning Test (VLMT), Continuous Performance Test, Identical Pairs version (CPT-IP) and a non-verbal attention test. Subjects at risk for schizophrenia significantly increased their performance in the VLMT, in the CPT-IP and in five out of eight Cogpack tasks, while patients with schizophrenia did not. The results indicate that prodromal patients can improve their long-term verbal memory, attention and concentration after cognitive training. In two delayed-recall tasks of the VLMT after Cogpack training, prodromal patients were able to memorize significantly more words than at baseline. In the attention and working memory test CPT-IP, the hit rates of prodromal patients in detecting target events among intrusive and distractive numbers or shapes

**TABLE III.**

Studies analyzing the efficacy of cognitive remediation in the prodromal phase of schizophrenia or in subjects at risk for schizophrenia. *Studi che hanno analizzato l'efficacia del rimedio cognitivo nella fase prodromica della schizofrenia o in soggetti a rischio per schizofrenia.*

Authors	Type of Study	N	Mean Age (years) (SD)
Rauchensteiner et al. <sup>30</sup>	Non-controlled pilot study, subjects at risk for schizophrenia and fully manifested schizophrenia patients	Subjects at risk = 10 Schizophrenia patients = 16	Subjects at risk = 27.2 (5.3) Schizophrenia patients = 30.1 (7.8)
Urban et al. <sup>31</sup>	A single blinded 8-week RCT, subjects at risk for psychosis and adolescents with psychotic disorders	Cog Rem = 18 Ctrl = 14	Cog Rem = 15.2 (1.3) Ctrl = 16.0 (1.3)
Bechdolf et al. <sup>32</sup>	Multicentre, prospective RCT, young people with EIPS of psychosis	Cog Rem (IPI*) = 63 Ctrl = 65	IPI = 25.2 (5.4) Ctrl = 26.8 (6.2)

CACR: computer-assisted cognitive remediation; Cog Rem: Cognitive Remediation group; Ctrl: Control group; EIPS: early initial prodromal state; IPI: Integrated Psychological Intervention; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standard deviation; \*IPI consists of individual cognitive-behavioural therapy (CBT), modified social skills training (SST), cognitive remediation and multifamily psychoeducation.

also improved significantly. Subjects with at risk mental state could enhance their performance significantly more than patients with schizophrenia. Despite some limitations, this exploratory pilot study of differential cognitive training outcomes in prodromal patients with at risk mental state for schizophrenia, compared to patients with fully manifested schizophrenia, can provide a first glance on the effects of preventive non-pharmacological interventions during the early and prodromal stages of the disease.

To investigate short-term outcomes of a computer-assisted cognitive remediation (CACR) in adolescents with psychotic disorders or at high risk for psychosis, 32 adolescents (psychotic, n = 21; at high risk for psychosis, n = 11) were randomised to the treatment condition (CACR) or a control condition (a set of computer games)<sup>32</sup>. The results revealed significant differences between baseline and follow-up in executive functions/inhibition abilities and reasoning abilities, with better performances at follow-up only in the CACR group. Longer duration of CACR session was reported to be more effective in improving reasoning abilities (p = .024). These findings suggest that CACR has specific effects on some of the investigated cognitive capacities, with promising long term benefits. On the basis of these encouraging preliminary results, the authors concluded that studies with larger samples are

needed to determine whether the CACR is similarly efficient for adolescents with psychosis and for those at high risk, and whether CACR can prevent the conversion to psychosis in such cases.

A multicentre, prospective, randomised trial with two parallel groups assigned to alternative out-patient interventions was performed to investigate the effects of integrated psychological intervention (IPI) on the prevention of psychosis in the so-called “early initial prodromal state” (EIPS)<sup>33</sup>. Of 168 eligible individuals, 128 help-seeking out-patients in an EIPS were randomized to IPI or supportive counselling. The primary outcome measure was progression to psychosis (incidences of subthreshold psychosis, first-episode psychosis and first-episode schizophrenia) at 12-month (post-treatment) and 24-month follow-up. The cumulative conversion rates to subthreshold psychosis at 12 months were 3.2% for IPI and 16.9% for supportive counselling and 6.3% for IPI and 20% for supportive counselling at 24 months. The time to conversion for the entire study period was significantly shorter for the supportive counselling group than the IPI group (IPI: mean 887.1 days; supportive counselling: mean 784.2 days; p = 0.020). At the 24-month follow-up, significantly fewer patients in the IPI group than in the supportive counselling group had developed psychosis (3.2% vs. 15.4%; p = 0.018) or schizophrenia/schizophreniform disorder (1.6% vs.

Cognitive Remediation Program	Duration of Cognitive Remediation	Assessment	Main Findings (Average Effect Size)
Cog Rem: computerized cognitive training program (Cogpack)	10 single sessions (1-hour) for 4 weeks	Cognitive and symptoms at baseline and after treatment (4 weeks)	Subjects at risk increased their performance in long-term verbal memory (p < 0.01), in attention (p < 0.04) and in five out of eight Cogpack tasks, while patients with schizophrenia did not (Effect Size not reported)
Cog Rem: CACR Ctrl: Computer games	Biweekly single sessions (45 min) for 8 weeks	Cognitive and symptoms at baseline and 6 months after the end of the intervention program	Better performances at follow-up in the CACR group, with significant differences between baseline and follow-up in executive function/inhibition abilities (p = .040) and reasoning abilities (p = .005) (Effect Size not reported)
Cog Rem: computerized cognitive training program (Cogpack) Ctrl: Supportive counselling	12 sessions (12 months)	Functioning and symptoms at baseline, post treatment (12 months) and at follow-up (24 months post-treatment)	IPI was superior in preventing progression to psychosis at 12-month follow-up (p = 0.008) and at 24-month follow-up (p = 0.019) (Effect Size not reported)

12.3%;  $p = 0.033$ ). In summary, the incidence of and time to conversion to subthreshold psychotic symptoms, psychosis and schizophrenia/schizophreniform disorder during a 12-month treating period was significantly lower for patients who received specially-designed IPI than for those who were treated with supportive counselling. Furthermore, IPI appeared effective in delaying the onset of psychosis over a 24-month period in people with an EIPS. Since IPI covered a variety of psychological strategies, the trial design did not allow assessment of the relative contribution of each intervention, such as cognitive remediation.

## Discussion and conclusions

The available studies support the usefulness of cognitive remediation when applied to young, first episode schizophrenic patients. Exposure to cognitive rehabilitation may be an essential component to early-intervention programmes in psychoses. Evidence emerging from the research literature indicates that targeting cognitive impairments early in the course of the disorder can result not only in cognitive improvement *per se*, but also in significant functional benefits in such critical domains such as social functioning, employment and major role functioning. These analyses also suggest that therapy may have clinical utility if integrated into treatment programmes for young people with schizophrenia within the “critical period” for early intervention, thus offering the possibility to alter the course of disease. This should be inscribed in the well defined notion of the need for the earliest treatment as possible to improve the course of disease, as derived from a large number of studies on the duration of untreated psychosis (DUP) as a moderator of clinical and functional outcome of psychoses<sup>35</sup>. What could be added to this knowledge is that the utility of early intervention may not be confined to pharmacological approaches, but may well be applied also to cognitive remediation intervention strategies. Given that the onset of psychosis often occurs during a critical developmental period, cognitive remediation might hold potential for recovery to premorbid levels for those in the initial stages of schizophrenia. The “protective” role of early effective intervention on the neurobiological and clinical deteriorating course of the disease<sup>36</sup>, proposed for treatment with antipsychotics, especially with the 2<sup>nd</sup> generation<sup>37–38</sup> compounds, may be extended to non-pharmacological approach, such as those reviewed herein. This adds to the growing literature demonstrating the biological effects of other non-pharmacological therapies, such as psychotherapies or cognitive therapies<sup>39–40</sup>. As with many studies of cognitive rehabilitation with chronic patients with schizophrenia, important questions remain open: first, the duration of the effects of these interventions, and

their persistence over time in case they are not continuously applied; second, the generalizability of the effects to broader areas of functioning; third, the possible mediators and moderators of response; fourth, the role of social cognition and metacognition involvement in treatment effectiveness; fifth, the possible differential effects of cognitive remediation in patients treated with 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> generation antipsychotics. These are all areas in which further studies are needed.

The few studies analyzing the efficacy of cognitive remediation in the prodromal phase of schizophrenia or in subjects at risk for schizophrenia<sup>31–33</sup> provide the first evidence of the potential advantages of delivering cognitive remediation at the putative earliest stages of the disease. Prodromal patients seem to exhibit a higher rehabilitative potential concerning cognitive functions in comparison to patients with fully manifested schizophrenia, and it is conceivable that cognitive training may facilitate neuroplastic phenomena and may thus have a neuroprotective effect. Moreover, since cognitive deficits occur before the onset of psychoses<sup>4</sup> and are significantly associated with poor premorbid adjustment and functional outcome in ultra high-risk individuals and in the prodromal phase of schizophrenia<sup>41</sup>, there is a clear rationale for further research into cognitive remediation in these populations. Given the theoretical and clinical interest of the possible role of treatment for preventing the subsequent conversion in psychosis of subjects with “at risk mental states”<sup>42</sup>, the lively debate on the risk-benefit ratio and ethical concerns of exposing young people to antipsychotic treatment, it would be particularly relevant to examine whether non-pharmacological strategies of treatment could demonstrate a similar preventive efficacy.

In conclusion, given the evidence for debilitating cognitive and functional difficulties occurring at or even before the onset of psychosis and the clear relationship between these two dimensions, the maximal benefits of cognitive remediation are expected to occur early in the course of illness, even in the putative prodromal phase. This is based on the premise that the potential recovery may be higher in early psychosis due to on-going neurodevelopment in this phase of the patient’s life and stage of illness. Despite the fact that more research on the effectiveness of cognitive remediation applied in the prodromal phases of psychoses or in the so-called “at risk mental states” is needed together with rigorous experimental efforts, preliminary findings indicate that cognitive remediation should be considered as a key point for early intervention in schizophrenia.

## References

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

- 2 Green MF. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* Am J Psychiatry 1996;153:321-30.
- 3 Galderisi S, Rocca P, Rossi A. *Real world functioning of people with schizophrenia: new research perspectives.* Journal of Psychopathology 2012;18:1-4.
- 4 Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, et al. *Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia.* J Clin Exp Neuropsychol 2006;28:1388-407.
- 5 Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, et al. *The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study.* Acta Psychiatr Scand 1994;382(Suppl):58-64.
- 6 Hawkins KA, Keefe RS, Christensen BK, et al. *Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study.* Schizophr Res 2008;105:1-9.
- 7 Stirling JD, White C, Shon L, et al. *Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort.* Schizophr Res 2003;65:75-86.
- 8 Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, et al. *Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress.* Schizophr Bull 1992;18:387-425.
- 9 Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al. *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia.* Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:457-72.
- 10 Medalia A, Choi J. *Cognitive remediation in schizophrenia.* Neuropsychol Rev 2009;19:353-64.
- 11 Vita A, Barlati S, De Peri L, et al. *Tecniche di rimedio cognitivo nella schizofrenia: ambiti di intervento ed evidenze di efficacia.* In: Vita A, editor. *La riabilitazione cognitiva della schizofrenia.* Milano: Springer-Verlag Italia 2013, pp. 125-47.
- 12 Wykes T, Huddy V, Cellard C, et al. *A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes.* Am J Psychiatry 2011;168:472-85.
- 13 Keshavan MS, Hogarty GE. *Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia.* Dev Psychopathol 1999;11:525-43.
- 14 Correll CU, Hauser M, Auther AM, et al. *Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions.* J Child Psychol Psychiatry 2010;51:390-431.
- 15 Ueland T, Rund BR. *A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis.* Acta Psychiatr Scand 2004;109:70-4.
- 16 Brenner HD, Roder V, Hodel B, et al. *Integrated Psychological Therapy for schizophrenic patients.* Seattle, WA: Hogrefe & Huber 1994.
- 17 Ueland T, Rund BR. *Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study.* Acta Psychiatr Scand 2005;111:193-201.
- 18 Wykes T, Newton E, Landau S, et al. *Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial.* Schizophr Res 2007;94:221-30.
- 19 Wykes T, Reeder C. *Cognitive remediation for schizophrenia: theory and practice.* London: Routledge 2005.
- 20 Eack MS, Hogarty GE, Greenwald DP, et al. *Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects.* Schizophr Res 2007;89:308-11.
- 21 Eack MS, Greenwald DP, Hogarty SS, et al. *Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial.* Psychiatr Serv 2009;60:1468-76.
- 22 Eack MS, Greenwald DP, Hogarty SS, et al. *One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia.* Schizophr Res 2010;120:210-6.
- 23 Eack SM, Pogue-Geile MF, Greenwald DP, et al. *Mechanisms of functional improvement in a 2-year trial of cognitive enhancement therapy for early schizophrenia.* Psychol Med 2011;41:1253-61.
- 24 Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, et al. *Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial.* Arch Gen Psychiatry 2010;67:674-82.
- 25 Keshavan MS, Eack SM, Wojtalik JA, et al. *A broad cortical reserve accelerates response to cognitive enhancement therapy in early course schizophrenia.* Schizophr Res 2011;130:123-9.
- 26 Hogarty GE, Greenwald DP. *Cognitive enhancement therapy: the training manual.* Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center 2006.
- 27 Green MF, Olivier B, Crawley JN, et al. *Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference.* Schizophr Bull 2005;31:882-7.
- 28 Lee RS, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, et al. *Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first episode psychiatric out-patients.* Psychol Med 2012;14:1-13.
- 29 Medalia A, Revheim N, Herlands T. *Remediation of cognitive deficits in psychiatric outpatients: a clinician's manual.* New York: Montefiore Medical Center Press 2002.
- 30 Bowie CR, Grossman M, Gupta M, et al. *Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness.* Early Interv Psychiatry 2013 Jan 24. doi: 10.1111/eip.12029 [Epub ahead of print].
- 31 Rauchensteiner S, Kawohl W, Ozgurdal S, et al. *Test-performance after cognitive training in persons at risk mental state of schizophrenia and patients with schizophrenia.* Psychiatry Res 2011;185:334-9.
- 32 Urben S, Pihet S, Jaughey L, et al. *Computer-assisted cog-*

- nitive remediation in adolescents with psychosis or at risk for psychosis: a 6-month follow-up.* Acta Neuropsychiatr 2012;24:328-35.
- <sup>33</sup> Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al. *Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states.* Br J Psychiatry 2012;200:22-9.
- <sup>34</sup> Marker KR (1987-2007) COGPACK. *The Cognitive Training Package Manual.* Marker Software: Heidelberg & Ladenburg. Available at: <http://www.markersoftware.com>
- <sup>35</sup> Clarke M, Whitty P, Browne S, et al. *Untreated illness and outcome of psychosis.* Br J Psychiatry 2006;189:235-40.
- <sup>36</sup> Marshall M, Rathbone J. *Early intervention for psychosis.* Cochrane Database Syst Rev 2011;15:CD004718.
- <sup>37</sup> Rossi A, Tomassini A, Stratta P. *Cognition and dopamine: clinical aspects in schizophrenia.* Giorn Ital Psicopat 2004;10:493-503.
- <sup>38</sup> Rossi A, Daneluzzo E, Tomassini A, et al. *The effect of verbalization strategy on Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenic patients receiving classical or atypical antipsychotics.* BMC Psychiatry 2006;6:3.
- <sup>39</sup> Karch S, Pogarell O, Mülert C. *Functional magnetic resonance imaging and treatment strategies in schizophrenia.* Curr Pharm Biotechnol 2012;13:1622-9.
- <sup>40</sup> Vinogradov S, Fisher M, Holland C, et al. *Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?* Biol Psychiatry 2009;66:549-53.
- <sup>41</sup> Lin A, Wood SJ, Nelson B, et al. *Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis.* Schizophr Res 2011;132(1):1-7.
- <sup>42</sup> Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. *Intervention in the at-risk state to prevent transition to psychosis.* Curr Opin Psychiatry 2009;22:177-83.



# Valutazione diagnostica dei disturbi dello spettro autistico in età adulta

## *Diagnosing autism spectrum disorders in adulthood*

R. Keller, S. Bari, A. Aresi, L. Notaro, F. Bianco, E. Pirfo

Ambulatorio Disturbi dello Spettro Autistico in età adulta, ASL Torino 2

### Summary

#### Objectives

Autism spectrum disorder (ASD) is a group of genetic neurodevelopmental pathologies with varying degrees of impairments in three social domains: social interaction, communication skills, and repetitive and stereotyped patterns of behaviour, interests, and activities. The autism phenotype exhibits a broad spectrum of symptoms at presentation, differences in course and outcome, adaptive and cognitive levels and response to treatment. ASD are lifetime disorders that also need to be recognized in adult psychiatric patients.

#### Methods

To evaluate ASD in adults, firstly, a clinical history of neurodevelopment in childhood should be collected referring to three ASD social domains. Intellectual functioning should be appropriately evaluated and screening testing may be helpful. Next, as the second step, ASD diagnosis should be confirmed by specific testing, such as the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Autism Diagnostic

Interview-Revised (ADI-R), Gilliam Autism Rating Scale (GARS) and Gilliam Asperger's Disorder Scale (GADS) or RAADS-R (Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised). Biomedical and genetic investigation can be added to complete the evaluation.

#### Results

ASD should also be considered as a possible diagnosis in adulthood. High functioning ASD patients, such as those with Asperger's syndrome, can first be evaluated by a psychiatrist in adulthood, and may require consultation for depressive or anxiety symptoms activated by impairment in social cognition.

#### Conclusions

First-line ASD detection should be considered by all psychiatrists, and diagnosis by specialized second-line centres can be improved.

#### Key words

Autism spectrum disorder • Adulthood

### Introduzione

I disturbi dello spettro autistico (DSA) sono disturbi neuroevolutivi su base genetica ad esordio clinico precoce che si articolano su un piano clinico lungo un continuum che va da forme cliniche a basso funzionamento, con maggiore compromissione intellettiva e socio-relazionale, a forme ad alto funzionamento con livelli intellettivi nella norma o superiori, ma comunque sempre deficitarie sul piano della cognizione sociale.

I DSA mostrano una prevalenza stimata, secondo le linee guida italiane, di 10-13 casi su 10.000 per le forme classiche di autismo e di 40-50 casi su 10.000 per le forme dell'intero spettro<sup>1</sup>.

Questi disturbi hanno una permanenza *lifetime* nella quasi totalità dei casi ma, nonostante questo, si assiste spesso ad una perdita di specificità diagnostica nel passaggio tra l'età evolutiva e l'età adulta, tra i servizi di neuropsichiatria infantile e psichiatria adulti. Questi pazienti finiscono infatti, non raramente per venire diagnosticati da adulti

come ritardo mentale, psicosi, disturbi di personalità, perdendo quindi la corretta indicazione e specificità di intervento<sup>2</sup>.

Vi sono inoltre pazienti, come quelli afferenti alla sindrome di Asperger, che mostrano un funzionamento più elevato, che possono giungere in età adulta senza avere mai ricevuto un incontro con un clinico, compensando autonomamente in qualche modo la disabilità cognitiva sociale. Possono quindi arrivare all'osservazione psichiatrica quando, in momenti di transizione esistenziale o sotto stress sociali, presentano disturbi d'ansia o dell'umore, se non veri e propri momenti di scompenso psicotico, talora reattivi al profondo deficit di cognizione sociale sottostante e all'impatto che questo ha con la realtà ambientale.

È quindi importante che lo psichiatra che si occupa di adulti abbia una competenza nel sospettare questi disturbi e, dove non in grado di valutarli direttamente, inviarli ai centri specialistici che stanno nascendo nel settore.

All'interno del Dipartimento di Salute Mentale dell'ASL

#### Correspondence

Roberto Keller, Ambulatorio Disturbi dello Spettro Autistico Adulti, Centro Pilota Regione Piemonte, c.so Francia 73, 10138 Torino, Italia • Tel. +39 0114336129 • Fax +39 011740092 • E-mail: rokel2003@libero.it

Torino 2 opera dal 2009 un ambulatorio dedicato in modo specifico alla valutazione e cura dei DSA. Intendiamo pertanto indicare quale può essere un percorso valutativo all'interno della psichiatria degli adulti.

## La differenziazione concettuale dalle psicosi

Un primo punto da tenere presente è l'ambiguità di utilizzo del termine autismo che può generare fraintendimenti diagnostici. Il termine autismo viene messo da Bleuler<sup>3</sup> al centro del quadro schizofrenico ma quando Leo Kanner<sup>4</sup> lo riprende, per descrivere i primi pazienti autistici, indica dei quadri clinici diversi dalla psicosi schizofrenica. Egli individua infatti l'*isolamento autistico*, patognomico, (con l'incapacità dei bambini di rapportarsi nel modo usuale alla gente e alle situazioni sin dai primi momenti di vita, con un estremo isolamento che trascura, ignora, taglia via tutto ciò che viene al bambino dall'esterno, ma con una buona relazione con gli oggetti) e il *desiderio della ripetitività* (i suoni e i movimenti del bambino e tutte le sue prestazioni sono così ripetitive quanto lo sono le sue espressioni verbali, con un netto limite alla varietà delle attività spontanee mentre il comportamento è governato da un desiderio ansiosamente ossessivo di conservare la ripetitività), ma sottolinea anche la mancanza di deterioramento in questi pazienti e invece la possibilità di un apprendimento. Un altro elemento che completa la caratterizzazione clinica è la presenza di *isolotti di capacità*: il sorprendente vocabolario dei bambini che parlano, l'eccellente memoria per eventi accaduti anni prima, la fenomenale memoria automatica per le poesie, i nomi e il preciso ricordo di figure e sequenze complesse sono l'indizio di una certa intelligenza<sup>5</sup>.

In realtà sappiamo come in almeno il 70% dei pazienti si associ il ritardo mentale<sup>6</sup>.

Le forme a funzionamento più alto vengono descritte da Hans Asperger<sup>7</sup> in bambini definiti bizzarri, naif, emotivamente distaccati, autocentrati, ipersensibili alla critica ma inconsapevoli dei sentimenti degli altri, con buona padronanza grammaticale e lessicale ma con eloquio prolisso, letterale, pedante, con monologhi incentrati su temi di loro interesse e che presentano una comunicazione non verbale povera e intonazione vocale monotona e peculiare, con interessi circoscritti e che accumulano oggetti o nozioni connessi con questi, che hanno una intelligenza nella norma ma presentano difficoltà di apprendimento scolastico e che esibiscono una scarsa coordinazione motoria ma possono suonare bene uno strumento. Carenti di buon senso comune, mostrano inoltre abnormi risposte agli stimoli sensoriali, sono affascinati per gli oggetti rotanti, e esibiscono movimenti corporei stereotipati.

La mancanza di diffusione nel mondo scientifico degli scritti di Asperger sino alla ripresa da parte di Lorna

Wing<sup>8</sup> fa trascurare per molti anni una corretta individuazione diagnostica e pazienti che adesso vediamo negli ambulatori in età avanzata pertanto sono stati in passato spesso diagnosticati come disturbi dello spettro schizofrenico.

La confusione nosografica fra autismo e psicosi è sostenuta anche dal DSM che nelle prime versioni individua l'autismo come una psicosi infantile.

Ora, anche se in realtà i punti di contatto tra schizofrenia e autismo sono tutt'altro che rari in particolare sul piano neurobiologico, è importante tenere presenti le differenze cliniche in virtù soprattutto delle specificità di intervento tra le due forme.

## I sistemi nosografici di riferimento: elementi in transizione e divergenza

Nel passaggio tra il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revised* (DSM-IV-TR)<sup>9</sup> al DSM 5<sup>10</sup> stiamo assistendo a una importante modificazione del concetto di autismo. Mentre il DSM-IV delinea un modello categoriale rigido, il DSM 5 si riferisce al disturbo autistico come a uno spettro con variazioni di funzionamento che implicano livelli di assistenza minori o maggiori. Il DSM-IV-TR include: disturbo autistico, disturbo di Rett, disturbo disintegrativo dell'infanzia, disturbo di Asperger, disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, mentre nel DSM 5 viene estrapolato il disturbo di Rett (per una sua specificità neurologica e genetica) e anche il disturbo di Asperger non viene caratterizzato autonomamente<sup>11</sup>.

Nel DSM-IV i tre punti cardine per fare la diagnosi di disturbo autistico (compromissione qualitativa dell'interazione sociale, compromissione qualitativa della comunicazione, modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati) vengono nel DSM 5 accorpati in due punti:

- deficit persistente nella comunicazione e interazione sociale in diversi contesti, non giustificati, da un ritardo globale dello sviluppo;
- comportamenti ripetitivi e interessi circoscritti, che includono un elemento nuovo, relativo alla risposta anomala agli stimoli sensoriali.

Inoltre, nel DSM 5, i sintomi devono essere presenti nella prima infanzia ma possono rendersi evidenti successivamente in circostanze in cui sono richieste abilità sociali a cui il soggetto non riesce a fare fronte (non è quindi richiesta la loro comparsa entro i 36 mesi).

Viceversa, il sistema ICD-10 (*International Classification of Diseases - Tenth Revision*), mantiene il termine autismo infantile, che ingenera confusione se dobbiamo fare un diagnosi nell'adulto e, definisce la sindrome di Asperger di incerta validità nosologica<sup>12</sup>.

## L'approccio clinico specifico alla valutazione diagnostica nell'adulto

Per quanto sarebbe buona norma clinica raccogliere sempre una anamnesi accurata relativa al neuro sviluppo, se ci avviciniamo alla diagnosi di DSA in età adulta, questo elemento diventa un focus estremamente importante, ma talora di difficile enucleazione. Se abbiamo la possibilità di farci raccontare dai genitori del paziente i primi anni di vita dello stesso, questo racconto sarà spesso già di per sé fonte di sospetto clinico di autismo o di sua esclusione. Talora, più dei criteri diagnostici dei manuali, ci è clinicamente utile avere presente come possono essere stati i pazienti da piccoli.

Un bambino autistico tipico, come ci racconta Uta Frith<sup>13</sup>, potrebbe essere stato un bambino molto amato (giusto per ricordare la mancanza di base scientifica delle mamme frigorifero come causa di autismo), che nei primi anni di vita non alzava gli occhi quando lo chiamavano per nome, non indicava le cose e non guardava gli oggetti su cui gli altri cercavano di richiamare la sua attenzione e che non condivideva quindi la sua attenzione con altri; che poteva restare assorto per ore a esaminare un mattoncino dei Lego, che quando sua madre veniva a prenderlo non allargava mai le braccia, che si pensava inizialmente fosse sordo perché sembrava vivere bene in un mondo tutto suo, ma anzi che diventava evidente che l'udito non solo era del tutto normale ma piuttosto era ipersensibile a certi suoni e rumori; che aveva una grande collezione di automobili ma che era interessato solo a disporre in lunghe file e a osservare la ruota di una di queste girare, senza mostrare giochi di finzione o cercare di condividere i giochi con altri bambini; che cominciava a parlare tardi, e che si vedeva spesso agitare le mani, come una farfalla e guardarle con la coda dell'occhio, talvolta muovendosi per strada saltellando e camminando sulle punte. Il raccogliere pertanto informazioni sulla gravidanza (assunzione di valproato, rosolia?), sulla nascita (complicanze ostetriche?), sui primi anni di vita (linguaggio, deambulazione, interazione con gli altri alla scuola materna, ai giardini? ecc.) rappresenta un primo utile elemento chiarificatore.

Passando alla valutazione clinica attuale del paziente, dobbiamo tenere presente come i sintomi sono in realtà modificati dall'età del paziente e che le forme di autismo, già di per sé estremamente diversificate sul piano clinico nei singoli individui, si presentano in modo diverso in relazione all'età. Le *Scottish Guidelines*<sup>14</sup> ci descrivono, ad esempio, come in adolescenza si evidenzino delle caratteristiche sintomatologiche peculiari, che ritroviamo anche nel giovane adulto, con esacerbazione dei sintomi soprattutto nei momenti di cambiamento (termine della scuola, cambio di lavoro), con una discrepanza talora marcata tra intelligenza scolastica e abilità sociali,

con maggiori difficoltà nei momenti non strutturati (ad esempio nei momenti di pausa di scuola o di lavoro). Presentano inoltre mancanza di buon senso comune e comprensione di metafore, isolamento dai colleghi, scarsa indipendenza anche rispetto al livello intellettuale, linguaggio peculiare sia nelle modalità di parlare ma anche per la mancanza di reciprocità con monologhi su tematiche ristrette, con poca consapevolezza per le regole del gruppo, delle distanze interpersonali, della comprensione della comunicazione non verbale. Esprimono ancora comportamenti ripetitivi anche ritualistici, scarsa capacità immaginativa e inusuali reazioni a stimoli sensoriali. Spesso questi ragazzi sono inoltre oggetto di bullismo che può rappresentare il motivo di richiesta di consulto clinico.

La presentazione clinica mostra inoltre una specificità di genere. Il genere femminile mostra infatti, dal punto di vista della strutturazione psicologica e cerebrale una generale maggiore capacità empatica, che si riflette anche nei DSA e che potrebbe giustificare anche la maggiore difficoltà diagnostica. Rispetto a maschi di pari gravità nei sintomi *core* dell'autismo presenti nell'infanzia, le femmine sviluppano una maggiore abilità compensatoria socio-comunicativa<sup>15</sup>. Camuffano infatti il loro autismo clonando, ad esempio, una compagna di scuola brillante di cui imitano il vestire, il parlare, il modo di muoversi, nei minimi dettagli, anche se questo comporta una notevole fatica, stress e predispone a ansia e depressione. Anche gli interessi speciali sono meno bizzarri e insoliti rispetto ai maschi, riferendosi ad esempio al trucco o all'alimentazione anche con lo sviluppo di condotte anoressiche. D'altra parte, anche se mostrano meno il loro autismo, in realtà le ragazze *sentono* maggiormente in modo autistico, con probabilmente maggiori alterazioni nella percezione sensoriale. Possono inoltre mostrarsi con logorrea o graforrea (deficit della pragmatica del linguaggio) senza saper arrestare il loro discorso come mostrano difficoltà nello spostare l'attenzione nei compiti *multitasking* (o parlano o messaggiano al cellulare ma non svolgono i due compiti insieme)<sup>16</sup>.

## L'utilizzo di testistica specifica

Una volta definita la raccolta anamnestica in modo approfondito e eseguito un esame psichico diretto che vada a ricercare i sintomi *core* dei DSA, sia in riferimento agli aspetti specifici ma anche ai sistemi nosografici, nel caso di sospetto clinico, potrà essere utile percorrere la strada di una valutazione testistica.

Come sempre in psichiatria, i test sono strumenti da usare con cautela e consapevolezza di potenzialità e limite.

Per quanto possa essere utile una valutazione con test di livello, ad esempio per una certificazione ai fini di richiesta di invalidità civile, questa valutazione è corretta solo

**TABELLA I.**Valutazione di sospetto DSA in età adulta. *ASD evaluation in adulthood.*

<b>Valutazione di primo livello</b>
Accurata anamnesi relativa anche ad approfondire il primo sviluppo neurologico e relazionale
Esame psichico diretto con valutazione dei sintomi core età correlati e genere specifici
Valutazione con test di livello adeguati al contesto (WAIS-R, Matrici di Raven, Leiter-r)
Eventuale associazione di test di screening scelti in base anche al livello di comprensione intellettiva e culturale (AQ-EQ, STA-DI)
Valutazione psicopatologica di eventuali comorbidità e di diagnosi differenziale
<b>Approfondimento di secondo livello</b>
Utilizzo di test diagnostici specifici scelti in base alla valutazione precedente (ADOS, GARS, GADS, RAADS-R) e rivolti al paziente
Approfondimento anamnestico a fini diagnostici con strumenti standardizzati (ADI-R)
Completamento della valutazione del funzionamento intellettivo con batteria neuropsicologica
Visita genetica medica per eventuale approfondimento (cariotipo, X fragile, CGH-array)
Eventuale approfondimento neurologico (EEG e RMN cerebrale)
Esclusione di quadri metabolici primari rispetto all'autismo
Valutazione funzionale (TTAP)
DSA: disturbi dello spettro autistico; WAIS-R: <i>Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised</i> ; STA-DI: <i>scala di valutazione dei tratti autistici nelle persone con disabilità intellettiva</i> ; ADOS: <i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i> ; GARS: <i>Gilliam Autism Rating Scale</i> ; GADS: <i>Gilliam Asperger Disorder Scale</i> ; ADI-R: <i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i> ; TTAP: <i>TEACHH Transition Assessment Profile</i> ; RAADS-R: <i>Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised</i> .

se teniamo presente i limiti degli strumenti, ad esempio di come la *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised* (WAIS-R)<sup>17-19</sup> richieda una competenza verbale e di conoscenza della lingua italiana (quindi non applicabile in casi di immigrati) e di livello culturale e che anche le matrici di Raven<sup>20</sup> richiedono la somministrazione di istruzioni di tipo verbale. In mancanza di capacità verbale ci si può riferire quindi alla *Leiter-R*<sup>21</sup>.

Più utile è leggere in senso qualitativo il profilo che deriva dalla WAIS-R, che può mostrare ad esempio una discrepanza tra prove verbali e di performance, a favore delle prime nelle forme di Asperger e ancor più dei singoli item significativi. Teniamo presente però che nell'adulto alcune situazioni sono variate rispetto al bambino e anche i test ne possono, fortunatamente, risentire in positivo. Anche la valutazione del funzionamento intellettivo, proprio per evitare un riduzionismo, dovrebbe pertanto essere adeguatamente completata sia con una valutazione neuropsicologica completa (attenzione, memoria, funzioni esecutive, gnosiche, prassiche, cognizione sociale), sia con un inquadramento specifico del funzionamento con valutazioni specifiche e adatte al contesto (es. *Vineland Adaptive Behavior Scales*<sup>22</sup>, *TEACHH Transition Assessment Profile* [TTAP]<sup>23</sup><sup>24</sup>). Dovremmo infatti cercare attentamente quegli elementi di capacità, quelle isole di abilità che possono rappresentare i punti di partenza per gli interventi abilitativi.

Se desideriamo poi avere una conferma diagnostica, pos-

siamo riferirci a quelli che sono ritenuti i test specifici per i DSA.

Un primo strumento di screening per i DSA, in presenza di pazienti verbalmente competenti e di adeguato livello culturale da poter leggere un test autocompilativo, è rappresentato dal test autosomministrato di quoziente autistico e empatico (AQ<sup>25</sup>-EQ<sup>26</sup>).

In presenza di disabilità intellettiva, un test di screening eterosomministrato per la valutazione di autismo è invece dato dalla *Scala di valutazione dei tratti autistici nelle persone con disabilità intellettiva* (STA-DI)<sup>27</sup>.

Per la valutazione diagnostica, se il paziente è verbale ed è in grado di sostenere un confronto testistico, il test di riferimento è l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)<sup>28</sup>, modulo 4, rivolto direttamente al paziente, sotto forma di prove semplici sul piano cognitivo, ma volte viceversa a evidenziare la sua modalità di comunicazione e interazione con l'esaminatore.

La raccolta anamnestica ai genitori viene utilmente completata a fini diagnostici dalla intervista *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R)<sup>29</sup>, mirata alla ricostruzione dei primi anni di vita.

In caso di forme cliniche in cui la disabilità intellettiva non consenta una collaborazione ai test, possiamo utilizzare per la diagnosi, ad esempio, una scala etero valutativa come la *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS)<sup>30</sup>.

Viceversa, se la valutazione clinica ci orienta verso una sindrome di Asperger, possiamo riferirci alla valutazione



testistica diagnostica con la *Gilliam Asperger Disorder Scale* (GADS)<sup>31</sup> o con la *Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised* (RAADS-R)<sup>32</sup>.

È evidente che è improbabile l'acquisizione di questi strumenti da parte di qualsiasi Centro di salute mentale, anche per i costi degli stessi e per la formazione specifica richiesta nel somministrarli, e che pertanto laddove vi sia un sospetto clinico, l'approfondimento testistico avrebbe più senso in un centro di secondo livello dedicato ai DSA.

La valutazione clinica si completa con la valutazione degli eventuali quadri psicopatologici associati, che anzi sono più frequenti nei DSA rispetto alla popolazione generale.

Si tratta soprattutto di disturbi depressivi e ansiosi, DOC, uso di sostanze (in particolare alcol per l'azione disinibente sociale), disturbi attentivi, dell'apprendimento, alimentari, ma anche forme psicotiche, bipolari e di personalità di difficile enucleazione rispetto ai sintomi autistici con cui di sovrappongono<sup>33</sup>.

Teniamo presente che se siamo in presenza di una disabilità intellettiva, i criteri diagnostici psichiatrici saranno da riferirsi ai manuali specifici per la disabilità del DSM e dell'ICD (*Diagnostic Manual - Intellectual Disability* [DM-ID])<sup>34</sup>.

Inoltre la peculiare interpretazione letterale che hanno i pazienti con DSA, anche di livello intellettivo elevato, richiede una estrema cautela nell'utilizzo di test come il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2* (MMPI-2)<sup>35</sup> basati sulla interpretazione del testo, che possono dare dei falsi positivi per forme psicotiche.

## Il completamento biomedico

L'estrema articolazione dello spettro giustificherà l'approfondimento biomedico in modo molto diversificato rispetto ai singoli individui. Ad esempio, in particolare se saremo in presenza di ritardo mentale, avrà un significato l'applicazione dei protocolli di indagine specifici per l'esclusione di situazioni metaboliche che possono dare quadri autistici. Va prestata una specifica attenzione ai quadri di immigrazione da altri paesi in quanto va ricordato che forme cliniche da noi escluse dai protocolli di indagine neonatale e che causano autismo, come la fenilchetonuria, andranno invece ricercate con indagini biologiche. Così anche l'utilizzo di *brain imaging* nell'adulto, che non trova nelle linee guida internazionali una giustificazione di utilizzo in tutte le forme di autismo, in particolare ad alto funzionamento, può trovare una sua giustificazione dopo la valutazione clinica e neuropsicologica<sup>36 37</sup>.

Va invece ricordato, ad esempio come vi sia una maggiore comorbidità di epilessia nei DSA, che può richiedere pertanto una valutazione EEG<sup>38</sup>.

È indicata anche la valutazione da parte di un genetista

medico, in particolare se non eseguita in precedenza o eseguita in tempi remoti, in cui tecniche quali il *Comparative Genomic Hybridization* (CGH)-array non erano disponibili. Da tenere presente infatti che il cariotipo, da solo, raramente esprime alterazioni evidenti nell'autismo. Anche la valutazione per l'X fragile, che frequentemente si associa a ritardo mentale assume un significato in quanto non solo le forme sindromiche con aumento elevato di triplette hanno rilevanza clinica ma anche le forme di premutazione si correlano con alterazioni comportamentali e autistiche; nella famiglia del paziente X fragile possiamo trovare inoltre alterazioni endocrinologiche nella mamma portatrice e in soggetti in età avanzata possono comparire quadri demenziali-atassici di cui tenere conto (FXTAS)<sup>39</sup>.

## Conclusioni

Lo psichiatra che si occupa di adulti può incontrare nella sua attività clinica pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico, sia per una precedente loro valutazione da parte della neuropsichiatria infantile, sia per una possibile prima diagnosi (in particolare nelle forme ad alto funzionamento o Asperger). I mutamenti dei sistemi categoriali, attualmente più in linea con una immagine di spettro del disturbo, si rifanno comunque ai medesimi elementi *core* descritti dai primi autori. La presentazione clinica risente però dell'età in cui noi osserviamo il paziente, della individualità, e della mutevolezza nel corso della vita, in quanto i pazienti possono avere imparato o imparare delle strategie di *coping* rispetto al disturbo di cognizione sociale. È importante che nella cultura psichiatrica clinica vi sia una maggiore attenzione a questi disturbi soprattutto in età adulta perché facilmente misconosciuti, ma soprattutto perché l'intervento richiesto necessita di una elevata specificità sia sul piano abilitativo che, dove richiesto, anche farmacologico<sup>40</sup>.

## Bibliografia

- 1 Sistema Nazionale per le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. *Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti*. Milano: SNLG 2011.
- 2 Ministero della Salute. *Tavolo nazionale di lavoro sull'autismo*. Roma 2008.
- 3 Bleuler E. *Die Schizophrenien (dementia praecox)*. In: *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin: Verlag von Julius Springer 1916, pp. 277-330.
- 4 Kanner L. *Autistic disturbances of affective contact*. In: *Nervous child*. Washington, DC: V.H. Winston 1943, pp. 1-43.
- 5 Morgan H. *Adulti con autismo. Bisogni, interventi e servizi*. Trento: Erickson 2003.
- 6 Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. *Genomics, intellectual disability, and autism*. N Engl J Med 2012;366:733-43.



- 7 Asperger H. *Die autistischen psychopathen in kindesalter*. Eur Arch Psy Clin N 1944;117:76-136.
- 8 Wing L. *Asperger's Syndrome: a clinical account*. Psychol Med 1981;11:115-30.
- 9 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revised (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 10 Vivanti G. *Verso il DSM-V. Conseguenze per la ricerca e la percezione culturale dell'autismo*. Autismo e Disturbi dello Sviluppo 2012;10:395-404.
- 11 Vivanti G. *La mente autistica. Le risposte della ricerca scientifica al mistero dell'autismo*. Milano: Omega 2010.
- 12 Kemali D, Maj M, Catapano F, et al.; Organisation Mondiale de la Santé, World Health Organization. *ICD-10 classificazione delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali: descrizioni cliniche e direttive diagnostiche, criteri diagnostici per la ricerca: guida tascabile*. Milano: Elsevier Masson 1996.
- 13 Frith U. *L'autismo. Spiegazione di un enigma*. Bari: Laterza 2009.
- 14 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. A national clinical guideline*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007.
- 15 Hall J, Philip RCM, Marwick K, et al. *Social cognition, the male brain and the autism spectrum*. PLoS ONE 2012;7:e49033.
- 16 Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, et al. *Why are autism spectrum conditions more prevalent in males?* PLoS Biol 2011;9:e1001081.
- 17 Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation 1981.
- 18 Holdnack J, Goldstein G, Drozdick L. *Social perception and WAIS-IV performance in adolescents and adults diagnosed with Asperger's syndrome and autism*. Assessment 2011;18:192-200.
- 19 Speck AA, Scholte EM, Van Berckelaer-Onnes IA. *Brief report: the use of WAIS-III in adults with HFA and Asperger syndrome*. J Autism Dev Disord 2008;38:782-7.
- 20 Raven JC. *Standard progressive matrices*. Firenze: Giunti OS 1984.
- 21 Leiter RG. *The Leiter International Performance Scale*. Santa Barbara, CA: Santa Barbara State College Press 1940.
- 22 Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *The Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance Service 1984.
- 23 Mesibov GB, Thomas JB, Chapman SM, et al. *TTAP: TEACHH transition assessment profile*. Austin, TX: Pro-Ed 2007.
- 24 Keller R, Bugiani S, Fantin P, et al. *Neuroni specchio e autismo*. Giorn Ital Psicopat 2011;17:404-12.
- 25 Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, et al. *The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians*. J Autism Dev Disord 2001;31:5-17.
- 26 Baron-Cohen S, Wheelwright S. *The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences*. J Autism Dev Disord 2004;34:163-75.
- 27 Kraijer DW, La Malfa G, Lassi S. *STA-DI. Scala di valutazione dei tratti autistici nelle persone con disabilità intellettiva*. Trento: Erickson 2006.
- 28 Lord C, Rutter M, DiLavore PC, et al. *Autism diagnostic observation schedule: ADOS*. Los Angeles: Western Psychological Services 2002.
- 29 Lord C, Rutter M, LeCouteur A. *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services 2003.
- 30 Gilliam JE. *Gilliam Autism Rating Scale (GARS)*. Austin, TX: Pro-Ed 1995.
- 31 Gilliam JE. *Gilliam Asperger's Disorder Scale (GADS)*. Austin, TX: Pro-Ed 2001.
- 32 Ritvo RA, Ritvo ER, Guthrie D, et al. *The Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R): a scale to assist the diagnosis of Autism Spectrum Disorder in adults: an international validation study*. J Autism Dev Disord 2011;41:1076-89.
- 33 De Micheli AI, Faggioli R, Boso M, et al. *Comorbidità psichiatrica nell'autismo ad alto funzionamento: uno studio clinico*. Giorn Ital Psicopat 2012;18:352-8.
- 34 Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C. *Diagnostic Manual-Intellectual Disability (DM-ID): a textbook of diagnosis of mental disorders in persons with intellectual disability*. Baltimore, MD: NADD 2007.
- 35 Hathaway SR, Mckinley JC. *MMPI-2 Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2*, Minneapolis MN: University of Minnesota 1989.
- 36 Cauda F, Geda E, Sacco K, et al. *Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:1304-13.
- 37 Cauda F, Costa T, Palermo S, et al. *Concordance of white matter and gray matter abnormalities in autism spectrum disorders: a voxel-based meta-analysis study*. Hum Brain Mapp 2014;35:2073-98.
- 38 Robinson SJ. *Childhood epilepsy and autism spectrum disorders: psychiatric problems, phenotypic expression, and anticonvulsants*. Neuropsychol Rev 2012;22:271-9.
- 39 Pirozzi F, Tabolacci E, Neri G. *The FRAXopathies: definition, overview, and update*. Am J Med Genet A 2011;155A:1803-16.
- 40 Keller R. *Organizzazione dell'intervento territoriale nei disturbi dello spettro autistico in età adulta*. Autismo e disturbi dello sviluppo 2014;3:373-83.

# Existential suicide and pathological suicide: historical, philosophical and ethical aspects

## *Suicidio esistenziale e suicidio patologico: aspetti storici, filosofici ed etici*

M. Martini, P. Ciliberti<sup>1</sup>, L. Alfano, F. Santi<sup>1</sup>, M. Schiavone<sup>2</sup>, R. Ciliberti

Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università di Genova; <sup>1</sup> Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze, ASL 3 Genovese;

<sup>2</sup> Professore Emerito, Università di Genova

### Summary

The complexity of suicide problems stimulates interpretations that can be compared not only with biological, physiological and/or psychopathological questions, but also with the sensitive universe of moral, philosophical and personal choices of the individual. More than once in history the value of life was faced with that of freedom, arousing many testimonies that support the inaccessibility or, on the contrary, the admissibility to use life as extreme assertion of one's own supremacy to decide. Additionally, in the difficult connection between the principle of benefit and that of self-determination, sensitive problems

arise about the legitimacy of discouraging interventions, even if compulsory. By analysing the possible connection between existential choices and probable psychopathological disorders in suicidal behaviour, the authors wish to provide suggestions that can help to tolerate pain and prevent self-wounding behaviour.

### Key words

Existential suicide • Pathological suicide • Historical aspects of suicide • Suicide interpretations • Philosophical representations of suicide • Ethical interpretations of suicide

Non saprai mai se ciò che hai fatto l'hai voluto ...  
Ma certo *la libera strada ha qualcosa di umano*, di unicamente umano.  
Nella sua solitudine tortuosa è come l'immagine di quel dolore che ci scava.  
Un dolore che è come un sollievo, come una pioggia dopo l'afa, silenzioso e tranquillo,  
pare che sgorgi dalle cose, dal fondo del cuore.  
Questa stanchezza e questa pace, dopo i clamori del destino, sono forse l'unica cosa che è nostra davvero.  
Cesare Pavese, *I dialoghi con Leucò*

### Suicide, mass media and science

Recent dramatic facts reported on by the press have drawn attention to different historical, philosophical and ethical interpretations about suicidal behaviours. The dramatic death of the famous director Mario Monicelli (he threw himself out of the balcony of the hospital where he was admitted because of prostate cancer) did not give rise to any doubts in the media reporting. In unison and not without a certain rhetoric and a categorical-dogmatic tone, this behaviour was seen as a free choice connected to an ethic of dignity of death without even considering a psychopathological element, in spite of his advanced age (93 years old) and the risk of a depressive reaction, which is frequent in the elderly, especially when coinciding with serious pathology <sup>1</sup>.

Another solicitation comes from the death of Lucio Magri who went to a country where assisted suicide is permitted. His decision was commented on by the press in a very similar way and ignoring the possible effects of a previous depressive illness of which the journalist and politician suffered many years before when his wife died.

Even the recent suicide of the director Carlo Lizzani (died after throwing himself out of his flat on the third floor in Rome), only existential reasons were hypothesised.

These events mirror other episodes of people who died in similar situations, such as the great psychoanalyst Bruno Bettelheim in 1990 or the French philosopher Gilles Deleuze in 1995. Even in these cases, press explained and interpreted these facts from a point of view that was predominantly existential.

In addition, the debate recently developed from the in-

### Correspondence

Mariano Martini, Dipartimento di Scienze della Salute, largo R. Benzi 10 (Pad. 3), 16132 Genova, Italy • Tel. +39 010 3537832 • E-mail: mr.martini@unige.it

creasing number of suicides following the economic crisis seems relevant. The widows' procession in Bologna in 2012 claimed: 'Husbands were certainly desperate but not mad ...'. These deaths press for a reflection on the possible relationship between existential choices and probable psychopathological illness in suicidal behaviour.

## Philosophical and sociological interpretations of suicide

In the choice of willingly ending one's own life, aspects regarding both philosophical representations of reality in a pessimistic direction (on this subject *the meaningless existence and cause of pain and boredom* of Giacomo Leopardi is noted) and descriptions of the impossibility to realize one's own ethical ideal (such as Seneca's case) cannot be ignored.

There are also sociological factors (related to the dynamics of the individual with the community one belongs to) sometimes affecting even suicidal behaviour. From this point of view, Durkheim<sup>2</sup> described suicide by pointing out an *altruistic* typology characterised by a sure and full adherence to the aims of one's own group and by the moulding of the behaviour according to the culture one refers to; an *egoistic* model due to a nearly complete dissolution of societal models and to the consequent and dramatic isolation of an individual; an *anomic* configuration for the sudden break of social circumstances, relationships and points of reference; and finally, a *fatalistic* form trusted to a deep fate of personality.

Complexity of suicidal behaviour stimulates the use of filters that can examine both the sensitive universe of the moral, philosophical and personological choices of the individual and the correlated circle of biological, physiological and/or psychopathological phenomena<sup>3</sup>.

At least occasionally, contemporary bioethics have facilitated a simplified interpretation of the causes of suicidal behaviour, in an existential way, for the defence of the absolute priority of the principle of self-determination and that of the free availability of *the good life*.

In reality, the problem is much more complicated because, in our opinion, it refers to a conflict of two values, one of life and one of freedom. In most of history these were compared by generating many testimonies that priv-

ileged the principle of unavailability of life, that is now the admission of using life as extreme assertion of one's own supremacy to decide.

Examples in which suicide is not accepted are:

1. condemnation without reserve because of unavailability of life with Philolaus in Plato's *Phaedo* (indeed Plato, in his early dialogues, believed suicide morally unacceptable as meanness, in *Republic* and *Laws* he believed it right when it is for advantage of public utility or for defence of justice);
2. rejection as a cruel action (Aristotle);
3. close connection with the concept of sin (Saint Augustine - who compared suicide to homicide - and Saint Thomas);
4. incompatibility with suicide, because it is a self-centred attitude that is opposed to the universality of the moral law and to the unconditioned obligation of categorical imperative (Kant);
5. falsification of the authentic courage (Hegel);
6. illusion of evading the deceit of will (Schopenhauer).

Other testimonies, on the contrary, support admissibility of suicide with reference to several lines of reasoning:

1. impossibility to realise pleasure as the aim of life and the consequent pain that comes from it (Hegesias of Cyrene);
2. impossibility to realise the ideal and ultimate aim of virtue (Stoics, particularly Cleanthes and Zeno);
3. a wise man is free to kill himself because life does not deserve to be lived (Seneca);
4. assertion of a free and independent availability of one's own life (Montaigne, Rousseau, Voltaire);
5. freedom as release from nature influences (Hume);
6. free choice of will towards life (Nietzsche).

## Ethical interpretations of suicidal psychopathology

A critical analysis of the problem stimulates important questions, both philosophical and scientific, on the authenticity or not of free choice in suicidal behaviour. Is suicide free from any type of psychopathological, social and cultural influence possible? Even recently, many authors have asserted that suicide is always characterised by very strict aspects of psychopathological compulsion and determination<sup>4,5\*</sup>.

An uncritical reading of the risk factors that these authors

---

\* Considering that in the dynamics of suicidal behaviour the pathogenetic process is clear (but not the aetiology), the literature recalls the following risk factors: a) organic diseases (including epilepsy, multiple sclerosis, Huntington's chorea, AIDS, dementia, Alzheimer's, Cushing's, cancer, etc.), b) mental disorders (the scientific literature considers them as the major risk): first of all depressive disorder in which there is little aetiopathogenetic importance of environmental and social stressors; schizophrenic disorder; alcoholism, often combined with personality disorders. At the beginning psychosocial factors (mourning, poverty, loss of a social role) are only aggravation of a biological vulnerability. There is also a hypothesis of psycho-neuro-endocrine markers on anomalies of the axis hypothalamus-hypophysis-adrenal gland, hypothalamus-hypophysis-thyroid, hypothalamus-hypophysis-growth hormone, hypothalamus-hypophysis-prolactin.

indicate (it seems that they assign not only a decisive role to the brain, but even an exclusive role that explains suicidal behaviour) can produce interpretations of an extreme biological reductionism with the following loss of an existential and anthropological dimension of the person <sup>6</sup>.

As Hewitt <sup>7</sup> states, the specificity and the ulteriority of mental state rather than the brain cannot be denied, even in obvious admission of its genesis from physico-chemical processes of the brain.

In other words, it is not necessary to mistake the origin with the meaning and neither *quomodo* with *propter quid* (to use philosophical language).

Considering this and the changeability of answers to same stimulus, the different capacity of resilience to stressors and multidimensionality, a circular and multidimensional model that favours the correlation among several factors than simple causal explanations seems to gain reliability. We can and have to ask ourselves if it is possible to ensure with an adequate probability rate if and when suicide can correspond to a free choice that is completely free from psychopathological influences.

Certainly for the physician and healthcare worker there is a problem of legitimacy in discouraging intervention (even compulsory) and of the difficult relationship between the principle of benefit and the principle of self-determination, considering the distinction between subjective and objective good <sup>8</sup>.

In these ambits, although aware of the need to safeguard the right of self-determination of the patient and considering the extreme difficulty to exclude pathological components, in real terms it is required to privilege the principle of benefit (in the meaning of objective good) and the duty *prima facie* to prevent suicide when it is possible to prevent it, coherently with Hippocrates oath and the Code of Medical Ethics (2006).

What then is the breadth of the right of self-determination of the patient?

If one can only refer to a moral point of view where freedom acquaint his authentic meaning: 'the problem if freedom exists has its origin in myself who insist that it exists' <sup>9</sup>. And it is exactly from the point of view of the postulate of the human (Kant) that the theme of suicide needs to be discussed. If, actually, one believes in the human being as an absolute value, the defence of life is an unconditional duty. The ethical commitment, whose extreme intensity needs to be assured, must be joined up with the consciousness of a difficulty (that in no way does not mean illusion) in preventively protecting oneself from suicidal risk. In any case, a realistic direction of prevention must not be an excuse to disregard absolute duty. It is a question of encouraging a methodical prevention of suicidal behaviour to protect life as common good and freedom as subjective good.

## In pursuit of operating proposals

Today, the problem of preventing suicide is particularly relevant in Italy in relation to several cases of suicide of people affected by the economic and social crisis and various famous individuals.

Concerning suicide for psychopathological reasons, on one hand the present organization of local psychiatry represents considerable progress in treating mentally-ill patients both from a clinical and ethical points of view by contrasting the action of reaching a chronic condition in isolating the patient in closed and alienating places. On the other hand, it highlights important problems related to the risk of abandon, isolation and alienation of the person who suffers <sup>10</sup>.

However, as important researchers have noted <sup>11</sup>, further strengthening of the measures of psychosocial rehabilitation might reduce the frequency of suicides with an organic precautionary strategy.

The clinician's ethical-deontological behaviour is that of dissuasion and prevention that tends both to guide the patient's choice to goals compatible with his authentic good and to eliminate or reduce the causes and risk factors. Therefore, communication and social skills are recommended to create empathy and to encourage *compliance* <sup>12</sup>.

Above all, an ethic of listening and comprehension is encouraged, which is very important in a clinical setting. From this point of view, a phenomenological model that does not exhaust the reliability on a methodological level does not seem negligible, but extends it both to the comprehension and respect of the existential dimension of the psychic patient, establishing an attempt at restoring an interpersonal relationship and communication, even if compromised by the pathological condition <sup>13 14</sup>.

Another basic ethical rule is to eliminate pain with every available therapeutic means.

Indeed, pain represents an emergency that implies priority intervention. It is something that dehumanizes; it often dulls judgement and evaluation; it provokes a fatal decrease in the quality of life.

It is thus appropriate to adopt aggressive analgesic therapy with a well-balanced examination of the parameter costs/benefits, and if and when it is necessary, the risks of side effects and controlled toxicity while protecting the patient from rash choices.

Pain therapy represents not only a success of treatment, but a binding and inalienable ethical imperative to offer an alternative (or at least a possible re-examination) to request for euthanasia from those who suffer extremely and see ending their lives the only possibility to assert themselves and their own desire for happiness <sup>15</sup>.

Considering existential suicide, pragmatic instructions,



particularly on preventing not only suicide but also circumstances and reasons that motivate it, can be taken into account.

The first intervention is about the so-called Werther's syndrome. In reality, it is known that the spread of news on suicides and on how they were achieved provokes mimetic behaviours. More than to appeal to any kind of censure that can be labelled as illiberal, it should be necessary to recall the press to a serious moral self-regulation to distinguish exactly between authentic freedom and rash and irrational will. On this subject, the recent hard criticism from Popper along with the composed but severe appeal by Ciompi and other important members of Swiss psychiatry towards risks and damages produced by the press not only in a younger population can serve as a model<sup>16</sup>.

Although its realization is harder and slower, pedagogic intervention on the influence of the contemporary culture it is much more important (or at least as important). In other words, it is necessary to operate a critical reclamation of prejudice and myths, very common at the moment, that support self-imposed violence and directed towards others as response to pain.

It is extremely important to act through schools, local health offices and the mass media to change certain identifiable risk assessments. In particular, the short tolerance to frustration strictly connected to low self-confidence and behaviours of social isolation should be highlighted. Therefore, a campaign to support socialization and to fight isolation in every age group of the population but with more care for the weaker one should be promoted for both teenagers and elders. Synergistic connection between psychotherapy and pedagogy is needed that tends to remove possible opportunities and psychosocial influences as much as that somehow encourage the tendency to suicide. This is not only in the realm of systematic, urgently-needed health education, but also in light of a cultural proposal that favours inviolable values of the human being.

## References

- 1 Harwood Hutton K, Hope T et al. *Life problems and physical illness as risk factors for suicide in older people: a descriptive and case-control study*. *Psychol Med* 2006;36:1265-74.
- 2 Durkheim E. *Le suicide*. Paris: Alcan 1897 (trans. it. by Tosi MJ. *Il suicidio*. Torino: Utet 1969).
- 3 Bressi C, Nocito EP, Porcellana M. *Suicidio*. In: Invernizzi G, Bressi C, a cura di. *Manuale di psichiatria e psicologia clinica*. 4<sup>th</sup> ed. Milano: McGraw Hill 2012, pp. 391-9.
- 4 Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C, et al. *CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1280-7.
- 5 Pavan L. *Esiste il suicidio razionale?* Roma: Ma. Gi. 2009.
- 6 Giannelli A. *L'evento suicidario nei suoi aspetti di ambiguità e complessità*. *Psichiatria Oggi*, 2/1/4. 2004.
- 7 Hewitt J. *Why are people with mental illness excluded from the rational suicide debate?* *Int J Law Psychiatry* 2013;36:358-65.
- 8 Schiavone M. *Problemi etici in psichiatria*. In: Invernizzi G, Bressi C, a cura di. *Manuale di psichiatria e psicologia clinica*. 4<sup>th</sup> ed. Milano: McGraw Hill 2012, pp. 667-714.
- 9 Jaspers R. *Philosophie*. Munchen: Il Piper 1932.
- 10 Pompili M. *Suicide prevention: a long-lasting Italian tradition. Toward understanding the suicidal mind*. *Giorn Ital Psicopat* 2010;16:1-8.
- 11 Chesin M, Stanley B. *Risk assessment and psychosocial interventions for suicidal patients*. *Bipolar Disord* 2013;15:584-93.
- 12 Norcross J C, Wampold BE. *Evidence-based therapy relationships: research conclusions and clinical practices*. *Psychotherapy* 2011;48:98-102.
- 13 Borgna E. *Noi siamo un colloquio. Gli orizzonti della conoscenza e della cura in psichiatria*. Milano: Feltrinelli 2012.
- 14 Amore M, Innamorati M, Vittorio CD, et al. *Suicide attempts in major depressed patients with personality disorder*. *Suicide Life Threat Behav*. 2014;44:155-66.
- 15 Varelius J. *Medical expertise, existential suffering and ending life*. *J Med Ethics* 2014;40:104-7.
- 16 Popper Karl R. *Cattiva maestra televisione*. Venezia: Marsilio editori 2002.



# Il pregiudizio nel processo diagnostico e terapeutico in psichiatria

## *Prejudice in diagnostic and therapeutic processes in psychiatry*

C. Maggini

Professore Emerito di Psichiatria, Università di Parma

### Summary

*Prejudice (from latin praeiudicium: early judgment that precedes any objective evaluation of facts) is commonly conceived of as a superficial judgment associated with refusing to question its foundation as well as to test its thoroughness and coherence due to uncritical endorsement of a particular point of view or ideological stance. Nevertheless, an alternative definition of this phenomenon sees prejudice as a constitutive element of the normal process of grasping and understanding reality. In fact, the first essential stage of this process implies both reduction and simplification of the vast array of basic information-data to lump them in homogeneous realms on the basis of theoretical assumptions and preconceived ideas.*

*Therefore, prejudice can be conceived of as a modality of grasping and understanding an unknown or ambiguous reality that is carried out in advance, a sort of comprehensive intuitive pre-cognition and pre-apprehension susceptible to further corrections and adjustments throughout subsequent testing.*

*In Psychiatry, diagnostic and therapeutic procedures ought to consider both subjective and paradigm-related prejudices as*

*much relative phenomena as possible and ultimately be able to emend and optimize those kinds of prejudice. Paradigm-related prejudices, in particular, should be seen as more relative phenomena depending on a critical discernment of the flaws and weaknesses of the applied paradigm. Those prejudices which stem from psychiatrist's insecurities and needs for certainty before clinical complexity are instead the ones to be emended since they are often at risk for triggering an ideological endorsement of a certain paradigm. The prejudices to be optimized include those which have allowed us to be phenomenologists, without being aware of it, in a critical and creative daily exercise of patience and humbleness during patient-doctor encounters. Those prejudices have indeed made us capable of keeping our sensitivity receptive and attentive to listen to our own subjective inner experiences and resonate with them to intimately access our patients' world.*

### Key words

*Prejudice • Diagnosis • Pharmacotherapy • Psychotherapy • Psychopathology*

### Introduzione e richiami concettuali

Nell'accezione comune il pregiudizio è un giudizio superficiale, precipitoso ed erroneo associato al rifiuto di metterne in dubbio la fondatezza e verificarne la pertinenza per un'adesione acritica ad un particolare punto di vista o ad una particolare ideologia<sup>1</sup>. Ma c'è anche un'altra accezione, che l'illuminismo aveva espulso dall'uso linguistico, pregiudizio come elemento costitutivo del processo conoscitivo, come globale pre-cognizione intuitiva di una realtà sconosciuta o ambigua, usata criticamente e suscettibile di essere corretta sulla base di successive verifiche<sup>2</sup>. Gadamer<sup>3</sup> rifacendosi al concetto heideggeriano di pre-comprensione<sup>4</sup> contro la pretesa illuministica di abolire ogni pregiudizio con la ragione e contro l'assunto positivista della conoscenza come osservazione neutrale in cui il soggetto non ha un ruolo, riabilita la soggettività e i pregiudizi come condizioni di possibilità della conoscenza, come "precomprensioni" che "forniscono le linee

direttive fondamentali che orientano ogni giudizio". Nel "circolo ermeneutico" il continuo reciproco rinvio fra pre-cognizioni generalizzanti e loro verifica o disconferma empirica costituisce la via regia della conoscenza.

La "typification" che nello psichiatra esperto orienta e guida i primi passi della diagnosi, né è un esempio<sup>5</sup>. Questa abilità preconcettuale di tipizzare i pazienti, diversamente dalla "typification" della vita quotidiana, cui inerisce la husserliana "semplice certezza"<sup>6</sup>, si associa ad una "attitudine critica" che induce ad interrogarsi sul significato della percezione.

Il "fare" dello psichiatra non è esente dal pregiudizio, nella duplice accezione di cui si è detto, per fattori inerenti al processo cognitivo (ne è un elemento costitutivo), alle dinamiche della personalità (motivazioni ed emozioni cosce ed inconse ed i correlati meccanismi di difesa) e per fattori inerenti al paradigma di riferimento. L'esperienza clinica, il senso critico, la duttilità paradigmatica potranno consentire allo psichiatra di rendersi consapevole dei

### Correspondence

Carlo Maggini, Dipartimento Assistenziale Integrato Salute Mentale - Dipendenze Patologiche, AUSL di Parma, Ospedale Maggiore, Padiglione Braga, via Gramsci 14, Parma, Italia.

propri pregiudizi, di “starci dentro nella maniera giusta”<sup>3</sup> e “di immergersi nei fatti della vita psichica liberamente”<sup>7</sup> pervenendo a soluzioni conoscitive ed operative consone alla realtà e talora creative.

Sulla base di queste premesse saranno affrontati, senza alcuna pretesa di esaustività, i pregiudizi che operano nel processo diagnostico e terapeutico, dopo un doveroso riferimento a quelli inerenti al paradigma neo-kraepeliniano che attualmente orienta il “fare” in psichiatria.

## Il paradigma neo-kraepeliniano

Nella psichiatria italiana degli anni '80 la penetrazione del paradigma neo-kraepeliniano e del suo strumento principe, il DSM-III<sup>8</sup>, è avvenuta senza incontrare resistenza alcuna: nella psichiatria accademica perché detto paradigma era sostanzialmente in continuità storica con quello sino ad allora adottato, nella psichiatria territoriale perché esso forniva l'opportunità di trarsi fuori dalle sabbie mobili di un ideologizzato e caotico coacervo paradigmatico operativamente confusivo e improduttivo. Detto paradigma si è rapidamente imposto a spese degli altri. Un esempio: la collocazione nel DSM-III<sup>8</sup> dei disturbi di personalità su un asse distinto da quello delle sindromi cliniche, ingenuamente recepita come il riconoscimento di un ambito clinico riservato al paradigma psicologico e all'intervento psicoterapeutico è stata dettata solo da motivazioni politiche (placare le proteste del movimento psicoanalitico per la cancellazione del concetto di nevrosi)<sup>9</sup>. Ben presto si è imposto un “*new understanding*” dell'etiologia dei disturbi di personalità, ha preso avvio un rimodellamento del loro trattamento (che prevede anche il ricorso agli psicofarmaci) e non sono mancati i tentativi di sottrarre all'Asse II alcuni di questi disturbi per collocarli in continuità con le sindromi cliniche.

Altri esempi: la breve vita della categoria diagnostica psicosi reattiva breve del DSM-III<sup>8</sup> e del DSM-III-R<sup>10</sup> divenuta nel DSM-IV<sup>11</sup> disturbo psicotico breve e ancora la sostituzione della categoria disturbi psicofisiologici del DSM-II<sup>12</sup> con quella di fattori psichici che influenzano la condizione fisica del DSM-III<sup>8</sup> che, se sposta l'enfasi dalle c.d. malattie psicosomatiche al riconoscimento del ruolo dei fattori psicologici in ogni tipo di disturbo fisico, pone drasticamente l'accento sul vettore somatopsichico con perdita di un quadro di riferimento autenticamente psicosomatico.

Nello stesso anno del DSM-III è stato pubblicato il “Modello Biopsicosociale” di Engel<sup>13</sup> applicato alla psichiatria con l'intento, secondo Gaemi<sup>14</sup>, di consentire la sopravvivenza del paradigma psicoanalisi/psicoterapia in un momento di inarrestabile ascesa del riduzionismo biomedico. Un modello universalmente condiviso come ideale conoscitivo e operativo, ma nondimeno considerato una giustapposizione confusiva e talora iatrogenica

di interventi, un modello non pluralistico, ma eclettico nell'accezione negativa dell'aggettivo, un “*anything goes approach*”<sup>14</sup> in cui non sono criticamente pesati i punti di forza e di debolezza dei vari metodi, né sono forniti precisi riferimenti teorici a “*when*” e “*why*” i vari tipi di trattamento devono essere impiegati<sup>14</sup>. Questo modello peraltro è ampiamente disatteso. La psichiatria di legame, della quale questo modello costituisce il fondamento, nella maggior parte dei casi continua a declinarsi nella forma “passiva della consulenza” (richiesta estemporanea dettata dalla necessità dell'intervento psichiatrico), anziché in quella “attiva del collegamento” (rapporto continuativo di collaborazione operativa e formativa tra reparto medico o chirurgico e servizio di psichiatria)<sup>15</sup>. Lo stesso dicasi dei modelli di vulnerabilità, “*diathesis-stress*”, “*stress-coping*”, che si muovono sulla stessa linea del Modello Biopsicosociale, che stentano a calarsi nella prassi psichiatrica troppo spesso appiattita su una farmacoterapia “assolutizzata e dogmatizzata” da *guidelines* rigidamente ancorate alla decodificazione diagnostico-nosografica<sup>16</sup>.

L'adesione acritica al paradigma neo-kraepeliniano oltre ad un “pregiudizio teoretico” che “induce a vedere tutto l'osservabile alla luce di una teoria ed a non prendere in considerazione e oscurare quello che non collima con essa”<sup>7</sup> comporta altri due fondamentali pregiudizi: quello “somatico” che porta a considerare l'uomo psichicamente malato come portatore di un danno neurobiologico e quello “*diagnostico*” che privilegia il disturbo e trascura la persona.

Quali le precarietà di questo paradigma? Innanzitutto l'ipersemplificazione della semeiologia: un glossario di disturbi elementari di significato diagnostico, sintomi tutto o nulla, osservabili ed obiettabili che ha ignorato il “tesoro semiologico” accumulato da generazioni di psichiatri<sup>17 18</sup>. Un'ipersemplificazione rivelatasi inadeguata alla realtà psichiatrica ambulatoriale e territoriale con la sua primaria esigenza di gestione a lungo termine e di riabilitazione/riqualificazione socio-relazionale del malato che per una sorta di metamorfosi antropologica ha assunto, rispetto al passato, lo statuto di una soggettività intenzionante, consegnata al divenire temporale e dispiegata nello spazio-la città<sup>19</sup>.

E ancora l'inadeguatezza del modello nosografico categoriale che privilegia il tipico rispetto all'atipico (la stragrande maggioranza dei quadri clinici senza il ricorso a forzature diagnostiche, finirebbe nelle “*nosologic non entities*” rappresentate dalle categorie residue), che non tiene conto dei diversificati percorsi fenomenici che si determinano “nel confronto fra matrice personologica ed antropologica del soggetto e il disturbo che lo affligge”<sup>20</sup> e che trascura quelle condizioni mitigate o subcliniche che lo psichiatria in misura sempre maggiore incontra nella prassi quotidiana<sup>21</sup>. Un esempio, tra i tanti che si

potrebbero fare, è rappresentato da quell'area grigia di sofferenza morale dai confini incerti in cui dimora una grande varietà di stati di dolore da perdita, di solitudine da abbandono, di frustrazione da aspirazioni mancate, di tristezza da disperazione, di noia da disillusione, di demoralizzazione da fallimenti ripetuti o da lungo soffrire. Sofferenze morali non decodificabili in termini diagnostici e nosografici, che lo psichiatra può affrontare solo affidandosi alla sua capacità di ascolto e di risonanza affettiva e alle categorie ermeneutiche della psicopatologia fenomenologica.

Anche nella psichiatria di legame, che rappresenta la principale applicazione clinica dei concetti di medicina psicosomatica, i DSM si sono rivelati inadeguati a cogliere le più comuni forme di presentazione psichiatrica. Le linee guida ad hoc elaborate per superare queste inadeguatezze, peraltro appiattite su una semeiologia ipersemplicità, stentano ad essere recepite<sup>22</sup>.

In anni recenti, con la messa in crisi del concetto di comorbidità e l'emergere dei concetti di spettro e di dimensione, l'atteggiamento fideistico nei confronti del modello diagnostico-nosografico categoriale si è infranto. La psichiatria italiana si è prontamente allineata come testimonia l'affermazione di Cassano<sup>23</sup> che "è un errore non trascurabile adottare nell'attività clinica il DSM", un'affermazione che rinnega l'entusiasmo di un tempo ed estremizza, tardivamente, la cautela che lo stesso Spitzer<sup>24</sup> aveva espresso sull'impiego clinico delle categorie diagnostiche del DSM-III<sup>8</sup>. Questa presa di distanza dal modello categoriale ha sollecitato in alcune figure rappresentative della psichiatria anglofona e italiana<sup>25</sup> il recupero di una psicopatologia che, tuttavia, viene proposta come una semeiologia descrittiva meno approssimativa di quella dei DSM, con qualche concessione alla soggettività, ma ben lontana da quella disciplina che dovrebbe costituire "non solo l'itinerario formativo dello psichiatra, ma l'elemento fondante dell'autentico esercizio della psichiatria"<sup>20</sup>.

## Il recupero della psicopatologia fenomenologica

In questo contesto culturale il recupero della psicopatologia fenomenologica soggettiva di Jaspers<sup>7</sup> e di Schneider<sup>26</sup> potrebbe rappresentare un significativo passo in avanti metodologico. Ignorare questa psicopatologia significa, infatti, rinunciare all'ascolto che consente di giungere fino al limite del comprensibile, là dove i suoni si fanno indistinti e confusi, non più intellegibili e decodificabili, là dove abita il rumore, il respiro pesante e magmatico della natura. Su questa soglia la psicopatologia fenomenologica si arresta, il suo compito cessa: al di là non c'è il "paese delle meraviglie", ma il buco nero della biologia le cui leggi oscure solo la somatologia può

tentare di decifrare<sup>27</sup>. Ignorare questa psicopatologia significa rinunciare a cogliere lo scarto, la soglia che separa i fenomeni e li consegna a distinti paradigmi, ciascuno con il suo proprio metodo, le sue implicazioni, le sue applicazioni, significa, nelle parole di Gross e Huber<sup>28</sup>, una grave perdita di competenza clinica con pesanti conseguenze sulla diagnostica e sulla terapia.

Questo richiamo alla psicopatologia fenomenologica soggettiva, che non intende mitizzare il passato, ma solo considerarlo come qualcosa di vivo da integrare nel presente, può suscitare un'ironica presa di distanza da parte degli psicopatologi che la considerano una specie di intuizionismo gratuito che illumina sul senso del vissuto patologico solo il clinico dotato di speciale sensibilità e che l'hanno attraversata per approdare alle più raffinate psicopatologie filosofico-antropologico-eidetiche con le quali è consentito oltrepassare i limiti jaspersiani del comprendere e il soggettivismo dell'esperienza vissuta per cogliere l'essenza (*eidos*), i modi con cui l'uomo si rivela nel suo "essere-nel-mondo" e "essere-con-gli-altri"<sup>27</sup>. Psicopatologie cui vanno riconosciuti innegabili meriti nella conoscenza dei mondi psicotici, ma a cui attiene una "vocazione essenzialista sempre più astratta"<sup>29</sup> che rischia di essere "intellettualizzazione" e lo scivolamento in un terreno in cui si perde il legame con la clinica.

## La diagnosi

La diagnosi è il primo step del "caring" del paziente mentalmente disturbato e non il fine, l'obiettivo che esaurisce in sé (e negli automatismi terapeutici che da essa si fanno derivare) ogni discorso psichiatrico. Troppo spesso, tuttavia, in specie negli psichiatri più giovani, che hanno fatto del DSM il loro unico o prevalente strumento di formazione, il processo conoscitivo si confina all'applicazione meccanicista dei criteri diagnostici e alla ricerca della loro corrispondenza con una delle categorie contemplate nel sistema tassonomico di riferimento. In questo modo, come ammoniva Jaspers<sup>7</sup>, si rischia di seppellire sotto una "etichetta diagnostica" la potenziale ricchezza conoscitiva di una moltitudine di fenomeni psichici. Nel cono d'ombra della diagnosi si nascondono elementi di non secondaria importanza per l'evoluzione e l'esito del disturbo e per la scelta e la risposta al trattamento. Inoltre confinarsi al riconoscimento di un'ipotetica malattia, attraverso i sintomi che ne sono espressione, porta a trascurare il senso di quei sintomi. La "diagnosi criteriologica", come sottolinea Kraus<sup>30</sup>, dovrebbe entrare in risonanza dialettica con la "diagnosi fenomenologica" al fine di cogliere il senso dei sintomi e del loro raggrupparsi, nonché il modo di essere del paziente e il rapporto che egli intrattiene con se stesso e con il mondo. Il processo diagnostico è un banco di prova della formazione tecnico-professionale e della personalità del medico in cui si

attivano dinamiche che possono ostacolare la necessaria presa di distanza per una riflessione conoscitiva e per l'impiego critico degli strumenti tecnici di cui dispone e in via reattiva attivare "vie di fuga" in rassicuranti (pregiudiziali) scelte diagnostiche e terapeutiche.

## La farmacoterapia

La farmacoterapia in passato si fondava sull'assunto (pregiudizio) che ogni sindrome clinica fosse un'entità nosologica con una propria fisiopatologia da trattare con una specifica classe di farmaci, attualmente si fonda sugli assunti (pregiudizi) della comorbidità e della dimensionalità transnosografica delle sindromi che giustificano il ricorso (in passato demonizzato) ad associazioni di varie classi di psicofarmaci riproposte in modo stereotipato per la maggior parte delle sindromi cliniche.

Per ridurre la variabilità della prassi farmacoterapeutica, migliorare il "*clinical decision making*" e attenuare il gap esistente tra "medicina basata sull'evidenza" e pratica clinica sono state proposte "*clinical practice guidelines*" che, tuttavia, hanno ricevuto scarsa accoglienza da parte degli psichiatri pur consapevoli dell'opportunità di accordare decisioni cliniche e condotte terapeutiche alla miglior evidenza disponibile. E questo per motivi inerenti non tanto alle caratteristiche delle linee guida e agli inadeguati programmi di formazione, quanto alla difficoltà ad accogliere indicazioni non agevolmente conciliabili con la cura individualizzata del paziente e interferenti con l'autonomia di medico e alla riluttanza ad adottare un "*cook book approach*" ed a cambiare stereotipi decisionali anche se a livello di "*suboptimal decision-making*"<sup>31</sup>. Un atteggiamento oppositivo che, peraltro, trova sostegno nel documentato rilievo dei modesti o nulli benefici terapeutici dell'applicazione delle linee guida o addirittura degli esiti peggiori rispetto al "*treatment-as-usual*" (connessi ai maggiori effetti collaterali per i più elevati dosaggi farmacologici proposti dalle linee guida<sup>32</sup>. Lo psichiatra non può prescindere dalla conoscenza delle linee guida, né dalle acquisizioni della ricerca psicofarmacologica, ma non può del pari trascurare la personale esperienza, né rinunciare alla capacità di vagliare criticamente i risultati delle "*clinical trials*" basate su una semeiologia ipersemplicata ed orfana di qualsiasi rimando psicopatologico.

Il mancato incontro tra psicofarmacologia e psicopatologia fenomenologica non desta meraviglia se si tiene conto della fondamentale antinomia di queste due discipline: la psicofarmacologia che persegue l'esclusione della soggettività del paziente e dello sperimentatore, la psicopatologia fenomenologica che considera ineludibile la soggettività. In anni recenti con l'avvento degli antipsicotici atipici, venuta meno la diffusa convinzione dell'incapacità degli schizofrenici di valutare affidabil-

mente il loro "*subjective well-being*", le esperienze soggettive sono state accolte nella ricerca psicofarmacologica e nella valutazione psicofarmacoterapeutica. Alla "*clinicians' perspective*" (*symptom reductions*) si è quindi affiancata la "*patients' perspective*" che tuttavia si avvale di strumenti di valutazione di disarmante inadeguatezza a cogliere l'autentica esperienza soggettiva dei pazienti trattati<sup>33</sup>.

L'esperienza soggettiva non può essere ignorata prima di instaurare un intervento terapeutico che troppo spesso si declina in una sorta di "*praescriptio praecox*".

Nello psichiatra esperto e consapevole la scelta del farmaco e la strategia terapeutica rappresentano il momento finale di una complessa e articolata decodificazione non solo diagnostica, somatologica e psico-sociale, ma anche psicopatologica. Un'operazione scandita da un movimento pendolare tra distacco e comunicazione, osservazione e ascolto, focalizzazione della forma e del contenuto. Un movimento che per realizzarsi compiutamente presuppone una relazione dialogica che solo un approccio fenomenologico può consentire<sup>27</sup>. La psicopatologia fenomenologica è, infatti, la premessa indispensabile per tematizzare le esperienze interiori dei pazienti e per armonizzare ad esse l'intervento farmacoterapeutico. Con essa è consentito del pari di stemperare la tendenza, propria della "psichiatria naturalistica", a stabilire una equazione tra "fenomeno psicopatologico" e "sintomo bersaglio" che deve essere eliminato indipendentemente dalla sua "articolazione di senso nel vissuto del paziente"<sup>20</sup>. Tendenza questa che radicalizzandosi porta a trascurare che "alla normalizzazione forzata di una Gestalt psicotica delirante e allucinatória, di una esperienza di estraneità, di colpa o ossessiva può conseguire una dissoluzione radicale di ogni realizzazione esistenziale" che può esitare nel suicidio<sup>16</sup>. La "cura" deve prevedere anche il "rispetto" di certi sintomi come ci insegna il Modello dei Sintomi di Base<sup>34</sup>.

Il sintomo deve essere visto come "portatore di senso", come parte di una "storia", come "espressione di un mondo di significati" e il farmaco deve assumere uno specifico significato per entrare "nel mondo antropologico del paziente"<sup>20</sup>.

Molti psichiatri hanno questa naturale capacità, "questa specialissima modalità di penetrazione diretta nel cuore del fenomeno" e dell'esistenza del paziente in cui sanno calare l'intervento terapeutico in assenza di specifici rimandi culturali e dottrinari, il che testimonia, ancora una volta, come affermava Jaspers<sup>7</sup>, che la "terapia è un'arte che si serve della scienza come di un mezzo".

## La psicoterapia

La psichiatria neo-kraepeliniana, pur inesorabilmente legata alla farmacoterapia, negli ultimi anni si è aperta



a psicoterapie orientate all'elaborazione dei fattori stressanti e delle dinamiche relazionali coscienti (ad esempio le psicoterapie cognitivo-comportamentali e la psicoterapia interpersonale [IPT]). Altre, tuttavia, sono le possibilità di intervento psicoterapeutico la cui scelta lascia ampio spazio al pregiudizio tenuto conto delle incerte basi concettuali e degli scarsi dati empirici.

A quale psicoterapia ricorrere, ad esempio, in un paziente borderline? Alla *Dialectical Behavior Therapy* (DBT) di Linehan<sup>35</sup> o alla *Cognitive-Behavior Therapy* (CBT) di Bateman e Fonagy<sup>36</sup>, alla *Relationship Management Psychotherapy* (RMP) di Dawson<sup>37</sup> o alla *Psychodynamically Oriented Outpatient Therapy* di Perry et al.<sup>38</sup>? E nella psichiatria di consultazione quale degli interventi suggeriti dalle "clinical guidelines" adottare nel singolo caso? "Biofeedback" o "tecniche di rilassamento", "tecniche immaginative" o la *problem-solving therapy*, la *interpersonal therapy* o la *cognitive-behavioral therapy*?<sup>39</sup>

Il pregiudizio potrebbe qui trovare ampio spazio, se gliene fosse concessa la possibilità. Ma questo il più spesso non accade dovendosi ricorrere a "quello che passa il convento", ammesso che il convento passi qualcosa: sotto gli occhi di tutti sono le carenze relative alle competenze psicoterapeutiche nelle strutture territoriali, negli ambulatori e nei day-hospital delle cliniche psichiatriche e nella psichiatria di legame degli ospedali generali.

## I pregiudizi da relativizzare, emendare o utilizzare

Nel "fare" psichiatrico occorre essere consapevoli dei propri pregiudizi e di quelli inerenti al paradigma di riferimento al fine di relativizzarli, emendarli o utilizzarli al meglio. In assenza di sufficienti elementi per formulare un giudizio lo psichiatra, stante l'impossibilità clinica di "sospendere il giudizio", può ricorrere al "giudizio provvisorio" che secondo Kant<sup>40</sup> "non è un pregiudizio, ma una cautela al fine di evitarlo", peraltro spesso opportuno sul piano diagnostico e prognostico, ma anche terapeutico (valgano ad esempio le psicosi acute, il disturbo di panico, l'esordio psicotico ecc.).

Da relativizzare, mettendone in luce criticamente le inadeguatezze, sono i pregiudizi (e gli stereotipi diagnostici e terapeutici che ne discendono) inerenti al paradigma di riferimento che, per quanto attiene a quello neo-kraepeliniano, trovano motivo di continuo rinforzo nelle pubblicazioni scientifiche, nei congressi, nell'informazione farmaceutica e nell'accordo tacito e implicito tra operatori. Il richiamo al kantiano "*sapere aude*" (sappi osare; abbi il coraggio di servirti della propria intelligenza)<sup>40</sup> è destinato a cadere nel vuoto per molti psichiatri, in particolare per quelli più giovani orfani di padri-maestri di psicopatologia e di semeiologia e troppo spesso con una

esperienza clinica "fai da te" impossibilitati, quindi, ad un rapporto dialettico con il paradigma adottato.

Da emendare sono i pregiudizi che attingono alle insicurezze e ai bisogni di certezze dello psichiatra, di fronte alla complessità della clinica, responsabili spesso di una fuga ideologica in un paradigma rassicurante (come quello neo-kraepeliniano) per salvaguardare la propria identità professionale.

Parafrasando Meier<sup>41</sup>, non esiste psichiatra, "che non sia sottomesso al dominio tirannico di innumerevoli pregiudizi" di cui spesso è inconsapevole per motivi che attingono alle sue peculiarità personologiche (conformismo mentale e sociale, bisogno di certezze, intolleranza all'ambiguità) e scarsa propensione alla riflessione si potrebbe dire sulla scia di Adorno et al.<sup>42</sup> e di Allport<sup>43</sup>. Solo facendosi consapevole dei propri pregiudizi si può emendarli e avvalersene.

Da utilizzare al meglio sono i pregiudizi che, attraverso letture sapienti, non solo psichiatriche, e il critico e creativo "esercizio quotidiano di pazienza e di umiltà" nell'incontro con i pazienti ci hanno consentito di "essere fenomenologi senza saperlo", di essere cioè capaci di "tenere la nostra sensibilità in stato d'ascolto dei nostri vissuti interiori" e sulla loro eco addentrarci nel mondo dei pazienti<sup>44</sup>.

Lo psichiatra sa che il più spesso si muove nell'incerto, nell'indeterminato, nell'ibrido, ma forse non sa che proprio da queste zone d'ombra possono emergere inaspettati rischiaramenti conoscitivi e pragmatici: la "*Lichtung*", luogo aperto alla luce degli "*Holzwege*" di heideggeriana memoria<sup>45</sup>. Qui il pregiudizio, inteso come pre-comprensione (nel senso di Heidegger<sup>4</sup> e di Gadamer<sup>3</sup>) o come giudizio provvisorio non determinante (nel senso di Kant<sup>40</sup>, ma anche di Meier<sup>41</sup>) può essere un efficace strumento conoscitivo. Un elogio del pregiudizio? No! Più semplicemente una rinuncia al "pregiudizio del pregiudizio" e una "riabilitazione del pregiudizio" sulla scia di quella *ante litteram* di Meier<sup>41</sup> e di quelle successive di Kant<sup>40</sup> e di Gadamer<sup>3</sup> che peraltro gli psicoterapeuti hanno fatto propria.

In ogni psicoterapeuta<sup>46</sup>, infatti, coesistono dialetticamente un modello teorico di riferimento (freudiano, kleiniano, junghiano, politeoretico ecc.) e un "modello intrinseco"<sup>47</sup>, utilizzato nel lavoro clinico, intessuto di elementi teorici e di soggettività. Una soggettività che ha condizionato la scelta del modello teorico e la sua personale elaborazione ineludibile ai fini della conoscenza. Sulla scia del pensiero di Gadamer<sup>3</sup>, Ceruti<sup>48</sup> ha affermato che "i pregiudizi non appaiono come zavorra, come ostacoli da neutralizzare in vista di una progressiva purificazione dell'attività intellettuale, (essi) risultano le vere e irriducibili matrici costruttive della conoscenza, di ogni cambiamento e di ogni dialogo intersoggettivo".

Lo psichiatra colto e consapevole non intenziona il suo



paziente come il portatore di un disturbo cerebrale e non confina l'incontro alla ricerca dei segni di detto disturbo. Non si lascia abbacinare dal dogma dell'obiettività del disturbo che cura, lasciando sullo sfondo il paziente e sa commisurare il suo *fare* sul costante ripensamento critico del disturbo e della individualità e storicità del paziente. Il suo obiettivo non sarà solo quello di ridimensionare il disturbo, ma anche di mediare un equilibrio fra il paziente, il suo disturbo e il suo essere al mondo.

Lo psichiatra colto e consapevole, inoltre, di fronte al continuo divenire delle conoscenze e delle concettualizzazioni, spesso in contrasto con quelle acquisite (basta pensare ai concetti di spettro bipolare e psicotico, di temperamenti affettivi, di stati misti subclinici, di esordio psicotico con tutte le implicazioni diagnostiche e terapeutiche, ma anche etiche che trascinano) è capace di sottrarsi al rischio di pregiudiziali appiattimenti rassicuranti sul già acquisito o di pregiudiziali adesioni entusiastiche al nuovo mediante un critico lavoro dialettico fondato sull'esperienza personale e su una certa dose di creatività al fine di separare nel nuovo "il grano dal miglio" per coniugarlo costruttivamente con il già acquisito.

### Un'ultima considerazione.

Un'ultima considerazione rivolta agli psichiatri più giovani (ma non solo) cresciuti all'ombra dei DSM e sottoposti ad una continua, insistente, capillare opera di persuasione da parte delle grandi "holdings" farmaceutiche con le loro "clinical trials" sull'efficacia dei farmaci di volta in volta proposti che perpetuano una visione riduttiva della semeiologia psichiatrica e l'immagine di una clinica senza psicopatologia. Abitiamo l'età dell'informazione e quindi della persuasione, dice Galimberti<sup>49</sup>, con essa la parola esercita un potere sugli altri che "sensibili alla fascinazione, si lasciano modificare nelle loro opinioni". Cassandra è profetessa veritiera ma, per aver tradito un giuramento, è stata privata da Apollo del potere della persuasione e ora le sue parole sono inefficaci e, come dice il coro, non più degne di fede<sup>50</sup>. Diversamente da Cassandra che vaticinava il vero, ma la cui parola priva di persuasione non era degna di fede Pannikis, la sacerdotessa di Delfi del racconto *La morte della Pizia* di Durrenmatt<sup>51</sup> profetava a casaccio, vaticinava alla cieca, improvvisava gli oracoli, secondo gli umori del momento, ciononostante "ciecamente veniva creduta" e quanto lei vaticinava si compiva, perché la fede negli oracoli che seducendo, ella alimentava, finiva per condizionare le scelte che li realizzavano. Cassandra la cui parola non si muoveva nell'orizzonte delle apparenze, non seduceva né persuadeva, era condannata a restare veggente inascoltata. I tragici eventi che predicava alla sua famiglia e alla sua città l'avevano fatta prendere in odio e rinchiudere in una torre. Pannikis, lunga e secca, sedeva sul suo tripode nel sontuoso san-

tuario di Delfi, infagottata nel suo mantello nero e avvolta da una nuvola di tiepidi vapori e le sue parole seduttive e persuasive potevano evocare ed "inventare la verità". Il sortilegio della seduzione sta nella trasformazione delle cose in parole, nella sostituzione del senso con la fascinazione e con le trappole dell'apparenza<sup>49</sup>.

*Lettura Magistrale al XXIII Congresso Nazionale SIMP "Pregiudizio e terapie", Parma, 19-22 maggio 2011.*

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Jervis G. *Pregiudizio. Enciclopedia delle Scienze Sociali*. Roma: Istituto Enciclopedia Italiana Treccani 1995.
- <sup>2</sup> Ferraris M. *Storia dell'Ermeneutica*. Milano: Bompiani 1988.
- <sup>3</sup> Gadamer HG. *Verità e metodo*. Milano: Bompiani 1983.
- <sup>4</sup> Heidegger M. *Holzwege*. Frankfurt am Main: Klostermann 1950 (trad. it. *Sentieri interrotti*. Firenze: La Nuova Italia 1968).
- <sup>5</sup> Schwartz MA, Wiggins OP. *Typifications. The first step for clinical diagnosis in psychiatry*. J Nerv Ment Dis 1987;175:65-77.
- <sup>6</sup> Husserl E. *Experiences and judgment*. Evanston: Northwestern University Press 1973.
- <sup>7</sup> Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Heidelberg, Berlin, Göttingen: Springer-Verlag 1913 (trad. it. *Psicopatologia generale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1965).
- <sup>8</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition (DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1980.
- <sup>9</sup> Livesley WJ. *Handbook of personality disorders. Theory, research, and treatment*. New York, London: The Guilford Press 2001.
- <sup>10</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM-III-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1987.
- <sup>11</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- <sup>12</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Second Edition (DSM-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1968.
- <sup>13</sup> Engel GL. *The clinical application of the Biopsychological Model*. Am J Psychiatry 1980;137:535-44.
- <sup>14</sup> Gaemi SN. *Existence and pluralism. The rediscovery of Karl Jaspers*. Psychopathology 2007;40:75-82.
- <sup>15</sup> Fassino S. *Verso una nuova identità dello psichiatra. Interazioni cervello, mente, persona*. Torino: Centro Scientifico Editore 2002.
- <sup>16</sup> Borgna E. *I conflitti del conoscere. Strutture del sapere ed esperienza della follia*. Milano: Feltrinelli 1988.
- <sup>17</sup> Maggini C, Dalle Luche R. *La diffusione del DSM-III: verso una nuova ideologia ?* Riv Sper Freniatr 1991;115:491-503.

- <sup>18</sup> Maj M. *Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for Schizophrenia*. Br J Psychiatry 1998;152:458-70.
- <sup>19</sup> Del Pistoia L. *Saggi fenomenologici*. Roma: Giovanni Fioriti Editore 2008.
- <sup>20</sup> Ballerini A. *Psicopatologia fenomenologica. Percorsi di lettura*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2002.
- <sup>21</sup> Maggini C. *La demoralizzazione*. Riv Sper Freniatr 1996;120:613-46.
- <sup>22</sup> Bronheim HE, Fulop G, Kunkel EJ, et al.; The Academy of Psychosomatic Medicine. *Practice Guidelines for Psychiatric Consultation in the General Medical Setting*. Psychosomatics 1998;39:8-30.
- <sup>23</sup> Cassano GB. *La psicopatologia: un anello tra neuroscienze e psichiatria*. Giorn Ital Psicopat 1995;1:3-7.
- <sup>24</sup> Spitzer R. *Introduction*. In: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition (DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1987.
- <sup>25</sup> Cassano GB. *L'evoluzione della psichiatria: dalla psicopatologia alle neuroscienze ad un nuovo umanesimo*. Giorn Ital Psicopat 1999;5:8-18.
- <sup>26</sup> Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 1980. (trad. it. *Psicopatologia clinica*. Roma: Città Nuova Editrice 1983).
- <sup>27</sup> Maggini C. *Quale psicopatologia?* Giorn Ital Psicopat 2008;14:325-8.
- <sup>28</sup> Gross G, Huber G. *Do we will need psychopathology, and if so, which psychopathology?* Neurol Psychiat Br 1993;1:194-200.
- <sup>29</sup> Barale F, Ucelli S. *Il vaso di Pandora. Riflessioni sull'esperienza psicotica acuta*. In: De Martis D, Barale F, Caverzasi E, editors. *La crisi psicotica acuta*. Roma: Borla 1989, pp. 141-67.
- <sup>30</sup> Kraus A. *Phenomenological and criteriological diagnosis: different or complementary?* In: Sadler JZ, Wiggins OP, Schwartz MA, editors. *Philosophical perspective on psychiatric diagnostic classification*. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1994, pp. 148-60.
- <sup>31</sup> Zonana H. *When is a practice guideline only a guideline?* J Am Acad Psychiatry Law 2008;36:302-5.
- <sup>32</sup> Falzen PR, Garman MD. *A conditional model of evidence-base decision making*. J Eval Clin Pract 2009;15:1142-51.
- <sup>33</sup> Bobes J, Garcia-Portillo MP, Basaran MY, et al. *Quality of life in schizophrenic patients*. Dialogues Clin Neurosc 2007;9:215-26.
- <sup>34</sup> Huber G, Gross G. *The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses*. Rec Prog Med 1989;80:646-52.
- <sup>35</sup> Linehan M. *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York, London: The Guilford Press 1993.
- <sup>36</sup> Bateman A, Fonagy P. *Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up*. Am J Psychiatry 2001;158:36-42.
- <sup>37</sup> Dawson D. *Therapy of the borderline client, relationship management*. Can J Psychiatry 1988;33:370-4.
- <sup>38</sup> Perry JC, Herman JL, van der Kolk BA. *Psychotherapy and psychological trauma borderline personality disorder*. Psychiatric Annals 1990;20:33-43.
- <sup>39</sup> Grassi L. *Medicina psicosomatica*. In: Balestrieri M, Bellantuono C, Berardi D, et al., editors. *Manuale di psichiatria*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2007.
- <sup>40</sup> Kant I. *Risposta alla domanda cosa è l'Illuminismo (1784)*. In: Bobbio N, Firpo L, Mathieu V, a cura di. *Scritti politici e di filosofia della storia del diritto di Immanuel Kant*. Torino: UTET 1965.
- <sup>41</sup> Meier GF. *Beytrage zu der Lehre von den Vorurtheilen des menschlichen Geschlechts*. Halle: Carl Hermann Hemmerde 1766 (trad. it. *Contributi alla dottrina dei pregiudizi*. Pisa: ETS 2005).
- <sup>42</sup> Adorno TW, Frenkel-Brunswick E, Levinson DJ, et al. *The authoritarian personality*. New York: John Wiley & Sons 1964 (trad. it. *La personalità autoritaria*. Milano: Edizioni di Comunità 1973).
- <sup>43</sup> Allport GW. *The nature of prejudice*. Mass: Cambridge UP 1954 (trad. it. *La natura del pregiudizio*. Firenze: La Nuova Italia 1973).
- <sup>44</sup> Calvi L. *Antropologia fenomenologica*. Milano: Franco Angeli Editore 1981.
- <sup>45</sup> Heidegger M. *Sein und Zeit*. Tubingen: Max Niemeyer Verlag 1927 (trad. it. *Essere e tempo*. Milano: Longanesi 1976).
- <sup>46</sup> Maffei G, Carboni D. *Pluralità delle teorie analitiche: diversi ascolti possibili*. In: Montecchi F, editor. *Modelli teorici e tecnici della psicoterapia infantile junghiana*. Roma: Borla 1991, pp. 7-44.
- <sup>47</sup> Sandler J. *Discussione delle teorie presentate*. In: Rothstein A, editor. *Modelli della mente. Tendenze attuali della psicoanalisi*. Torino: Bollati Boringhieri 1990.
- <sup>48</sup> Ceruti M. *La hybris dell'onniscienza e la sfida della complessità*. In: Bocchi G, Ceruti M, editors. *La sfida della complessità*. Milano: Feltrinelli 1988, pp. 25-48.
- <sup>49</sup> Galimberti U. *Il gioco delle opinioni*. Milano: Feltrinelli 1989.
- <sup>50</sup> Eschilo. *Oresteia*. Milano: BUR 1995.
- <sup>51</sup> Durrenmatt F. *La morte della Pizia*. Milano: Adelphi 1988.

# Shyness and psychological adjustment: the moderating role of friendship relationships

*Timidezza e adattamento psicologico: il ruolo moderatore delle relazioni di amicizia*

L. Ponti, F. Tani

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

## Summary

### Objectives

The goals of this study were to explore the relationship between shyness and the quantitative and qualitative aspects of friendship during adolescence and to analyse the moderating role of such variables in the relationship between shyness and internalizing difficulties.

### Methods

A total of 683 adolescents who were attending secondary and high schools in Florence were enrolled: 398 early adolescents (220 males and 178 females) aged 11 to 13 ( $M = 12.32$ ;  $SD = 0.71$ ) and 285 late adolescents (161 males and 124 females) age 17 to 19 ( $M = 17.71$ ;  $SD = 0.68$ ). Subjects completed a battery of questionnaires that included measures of shyness, quantitative and qualitative aspects of friendship and internalising problems. Shyness was assessed using the Italian version (Ponti & Tani, 2009) of the Revised Cheek and Buss Shyness Scale (RCBS; Cheek, 1983). Reciprocal friendships were measured using friendship nominations (Bukowski, Hoza, & Boivin, 1994) and friendship qualities were assessed via the Italian version (Ponti, Guarnieri, Smorti, & Tani, 2010) of the Friendship Qualities Scale (FQS; Bukowski et al., 1994), which assesses 5 dimensions: conflict, companionship, help, security and closeness. Internalising problems were assessed using the Italian version (Pastorelli, Gerbino, Vecchio, Steca, Picconi & Paciello, 2002) of the Youth Self Report (YSR) developed by Achenbach (1991). Two analyses of variance (ANOVAs) were conducted to assess between group differences in the number of reciprocal friendship and in levels of social rejection. Multivariate analyses of variance (MANOVA) were conducted to as-

sess between group differences in friendship relationship qualities. Finally, a series of hierarchical regression analyses were conducted to explore the moderating role of the quality of friendship relationship on the correlation between shyness and psychological adjustment.

### Results

The results indicated that shyness does not affect the quantitative aspects of friendship considered. However, shy adolescents perceived their friendship relationships as characterized by more negative aspects than did their peers. Moreover, the moderating role only of qualitative aspect of friendship was seen: participants who perceived their friend as helpful and supportive showed significantly fewer internalising problems related to shyness.

### Conclusions

Overall, these results showed that the quantitative aspects of friendship do not vary as a function of shyness, but that, in contrast, the qualitative aspects of reciprocal friendships vary significantly between shy and non-shy individuals. In other words, shy individuals have the same number of reciprocal friendships and were not significantly more rejected by their peers than non-shy adolescents, but they do show a friendship relationship quality characterised by more negative aspects than their peers. Moreover, these results demonstrated the importance that a positive friendship relationship has in influencing individual well-being, such as internalising difficulties, especially for shy individuals.

### Key words

Shyness • Friendship relationship • Psychological adjustment

## Introduction

Several authors have already pointed out that peer relationships provide a significant context for child development and psychosocial adaptation<sup>1,2</sup>. Those claims have been amply demonstrated through numerous more recent empirical studies (see Rubin et al. for a review)<sup>3</sup>. However, in the last 30 years, peer relationships have been a topic of greater interest in clinical and developmental psychology. This growing attention is due to awareness of the impor-

tance that these relationships play in the development of children<sup>4</sup> and, consequently, of outcomes of children who interact less with their peers<sup>5</sup>. Indeed, regarding this, some authors have proposed that socially withdrawn or friendless children often experience difficulties in social and emotional development. For example, they can suffer from loneliness, internalising problems, lack of social skills, or develop negative feelings about themselves<sup>6,7</sup>. Similarly, friendship quality constitutes a significant indication of well-being. To live satisfactory and supportive friend-

### Correspondence

Franca Tani, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, viale Pierracini 6, 50139 Firenze, Italy • Tel. +39 055 4598533  
Fax +39 055 4598935 • E-mail: franca.tani@psico.unifi.it

ship relationships leads to adequate social adaptation and protects from stressful events and depressive emotions<sup>4</sup>.

## Friendship Quality and Adjustment

A growing number of empirical findings have documented that friendship is central in individuals' lives and that the quality of this relationship has a substantial impact on psychological and social adjustment. Relationships with best friends are especially important during adolescence, when young people become less dependent on their parents for emotional support and desire autonomy<sup>8</sup>. In this period, friendships became more salient and complex, and are defined not only by companionship but also by reciprocity, trust and emotional closeness<sup>9</sup>.

Several investigations have demonstrated that friendships give adolescents opportunities to improve their social skills and competence. Specifically, these relationships foster self-esteem, provide companionship and support, and increase the ability to cope with stressors<sup>10</sup>. Moreover, relationships with friends facilitate the exploration of identity and the construction of the Self, through sharing problems and disclosing one's personal thoughts and feelings<sup>11</sup>. Friends also use more positive conflict management during disagreements and more mutual orientation when working together than when working with other classmates<sup>12</sup>.

Recent studies, however, have shown that these positive outcomes on development depend on friendship quality. Specifically, only high-quality friendships, characterised by more prosocial behaviour, intimacy and support, as well low levels of conflict and antagonism, reduce the risk for psychosocial problems. In contrast, negative friendship quality increases the risk for poor developmental outcomes<sup>13</sup>. For example, studies have shown that jealousy, criticism and punishment are associated with loneliness, aggression and social maladjustment<sup>14</sup>.

Considering the advantages linked to these aspects of peer relationships, researchers who focus on shyness have devoted considerable attention to analysing characteristics of the friendship networks of shy individuals. Studies addressing the relationship between friendship and shyness have mainly focused on childhood, while relatively little attention has been devoted to friendship in shy adolescents, even though numerous studies have demonstrated that friendships are central across the lifespan<sup>15</sup>. In fact, as mentioned above, these relationships significantly promote autonomy, self-esteem, identity, social-cognitive development, overall adjustment and individual well-being<sup>4</sup>.

## Shyness and friendship

Research in the field of peer relationships has shown that shy children, those avoiding interactions with peers, are more rejected by their classmates, have a bad reputation

within the peer group and are also often the targets of peer victimisation<sup>16</sup>. Moreover, shy children have been found to be less involved, prosocial and accepted in peer interactions than uninhibited children<sup>17</sup>.

Studies in this area have also shown that these aspects seem more evident in males than in females. For example, there is evidence showing that shy boys appear to be at greater risk of peer exclusion, while shy girls appear to enjoy greater peer acceptance<sup>18</sup>.

Despite these relational difficulties, shy and non-shy children appear to have same probability of having mutual friendship, during early childhood, middle childhood and late childhood<sup>19</sup>.

However, what distinguishes the friendships of shy children from non-shy children seems to be the quality of these links. Shy children, compared to their coetaneous peers, have friendships characterised by lower quality. In particular, research has shown that they consider their friendship relationships as less useful, close, fun and resilient when inevitable conflicts and disagreements occur<sup>19</sup>.

Despite the paucity of available data, a similar trend seems to emerge during adolescence and early-adulthood<sup>20</sup>. In this regard, Asendorpf has highlighted that shy individuals, with entry into University, needed more time to establish new friendships, but some months later the numbers of friendships of shy and non-shy individuals appear to be similar. Nevertheless, shy people perceived their friendship relationship as less close and supportive than did non-shy people<sup>21</sup>.

Among the studies that have investigated friendship relationships of shy people, some authors have analysed the influence of some aspects related to peer relationships on outcomes of shyness, such as being involved in close dyadic friendship, or the level of social rejection experienced in the classroom. Regarding this, peers viewed shy children involved in close dyadic relationships as more popular and sociable than those without close friendship<sup>19</sup>. Moreover, negative outcomes of shyness seem significantly more evident in shy children that experienced peer rejection and exclusion daily, unlike shy children who did not experience significant peer exclusion. These children, in fact, showed significantly lower levels of depressive symptoms and significantly higher levels of prosocial behaviours<sup>22</sup>.

Despite the importance of such results, these studies have been conducted during middle childhood, and to the authors' knowledge no studies have analysed the possible protective role that friendship network may play during adolescence.

## The present study

The present work aims to contribute to the research on friendship of shy adolescents. More specifically, using a



*cross-sectional* design, this study aimed to investigate the characteristics, both quantitative (number of reciprocal friendship and level of social reject) and qualitative (quality of the best friendship relationship), of the friendship networks of shy individuals in two age groups: early adolescence and late adolescence. Moreover, these aspects were analysed separately for males and females to detect possible gender differences.

Subsequently, the study investigated the moderating role of such variables, both quantitative and qualitative, in the relationship between shyness and internalising difficulties during both early and late adolescence.

In line with findings from previous studies, the following hypotheses were formulated. In relation to the first aim, we expected that shy adolescents would have the same number of reciprocal friendships as non-shy adolescents, but that they would, at the same time, be more rejected by peers. In addition, we hypothesised that shy adolescents would perceive their friendship relationships as being characterised by more negative quality than their non-shy peers. Drawing on previous research in this area, it was also hypothesised that shy boys might be more rejected by their peers. Given the scarcity of data, no hypothesis was formulated about gender differences on qualitative aspects of friendship or about age differences on the quantitative and qualitative aspects of the friendship network.

In relation to the second aim, in agreement with studies conducted during childhood, we expected that some characteristics related to friendship networks would protect shy adolescents from negative adjustment outcomes. In other words, we hypothesised that the relation between shyness and internalizing difficulties would be dependent on the value of the aspects of friendships. The level of social rejection, number of reciprocal friendship and the quality of the best friendship, moderator variables in our theoretical model were expected to modify the casual effect of shyness on internalising problems.

## Materials and methods

### Participants

A total of 683 students were recruited for the present study and divided into two age groups:

1. 398 early-adolescents (220 males and 178 females) aged 11 to 13 ( $M = 12.32$ ;  $SD = 0.71$ ) attending secondary school and who were randomly selected from all the secondary schools in the metropolitan area of Florence. Specifically, five schools were randomly drawn from the list of schools of the district, and were then contacted to participate in the study;
2. 285 late-adolescents (161 males and 124 females)

aged 17 to 19 ( $M = 17.71$ ;  $SD = 0.68$ ) attending three high schools in Florence (a lyceum specializing in classical studies, a lyceum specializing in science education, and a technical institute). Firstly, one high school of any type was randomly extracted, and then three were selected at random.

Formal consent was obtained from parents and educational authorities prior to the commencement of data collection. After adolescents had also agreed to participate in the present study, they were asked to anonymously complete a battery of questionnaires in the classroom during normal school hours.

The questionnaires were designed to gather information about personal and demographic data (i.e., age, gender, grade and origin), and information about parents' school attendance and occupations. The battery also included a measure of shyness, two measures of the quantitative aspects of friendship, a measure of qualitative aspect of the best friendship and a measure of internalising problems as a measure of psychological difficulties.

More than 98 of the participants came from the centre of Italy, and particularly the area around Florence. Participants were from families who had middle to high socioeconomic status. Approximately 70% of their parents had a high school diploma or university degree (41.1% of fathers had a high school diploma and 29% had a university degree; and 48.3% of mothers had a high school diploma and 28.4% of them had a university degree). Moreover, 98.7% of fathers were employed and only 1.3% were unemployed. Finally, 99.2% of mothers were employed and only 0.8% were not employed.

After data collection, participants were classified based on their shyness scale score. Using the 40<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> percentile as cut-off points as indicated by the authors of the instrument<sup>23</sup>, participants were divided into three groups:

- I. *Shy participants*. RCBS scores above the 60<sup>th</sup> percentile: 188 early adolescents (96 M, 92 F) and 88 late adolescents (41 M, 47 F);
- II. *Shy on average participants*. RCBS scores between the 40<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> percentile: 72 early adolescents (41 M, 31 F) and 66 late adolescents (34 M, 32 F);
- III. *Non-Shy participants*. RCBS scores below the 40<sup>th</sup> percentile: 138 early adolescents (83 M, 55 F) and 131 late adolescents (86 M, 45 F).

### Measures

*Shyness*. The Italian version<sup>24</sup> of the *Revised Cheek and Buss Shyness Scale*<sup>25</sup> was used to measure shyness. This scale is a unifactorial measure of shyness consisting of 13 items that measure discomfort and inhibition in social situations. Items were measured on a 5-point scale ranging from 1 (*very uncharacteristic*) to 5 (*extremely characteristic*).

This scale has shown good psychometric properties. The



results of the Italian adaptation of the scale have confirmed a unidimensional factorial structure. Confirmatory factor analysis procedures were used to assess the adequacy of the model, and the fit index indicated an adequate fit to the data (CFI = 0.91; SRMR = 0.06). Moreover, the internal reliability of the scale, measured through the  $\rho$  index<sup>26</sup>, was 0.86.

## Friendship relationships

The quantitative dimensions of friendship were assessed via two instruments.

*Friendship nomination*<sup>27</sup>. Students were asked to write the names of their best friend classmates whom they feel to be “really good friend”. Participants could report up to three names in preference order. Using this instrument, it is possible to measure the number of reciprocal friendships considering the times in which partners choose each other as first, second, or third choice.

*Sociometric test*<sup>28</sup>. This measure was used to indicate social rejection in the classroom. In particular, students were asked to write the names of their classmates with whom they would not like to do any activities. Also in this case, participants could report up to three names.

The Italian version<sup>29</sup> of the *Friendship Qualities Scale* (FQS) developed by Bukowski et al.<sup>27</sup> was used to measure qualitative friendship dimensions. This scale consisted of 22 items that assessed 5 dimensions: (1) companionship, (2) conflict, (3) help, (4) security, and (5) closeness. Prior to filling out the questionnaire, respondents were asked to choose the friend whom they considered to be most important or closest to them and to answer the questions on the scale thinking of their *actual* relationship with this person. Response choices for each item were rated on a 5-point Likert scale from 1 (*Absolutely false*) to 5 (*Absolutely true*).

Internal consistency coefficients (Cronbach’s alpha) we-

re 0.71 for companionship dimension, 0.64 for conflict dimension, 0.82 for help dimension, 0.70 for security dimension and 0.79 for closeness dimension.

*Internalizing problems*. The Italian version<sup>30</sup> of the *Youth Self Report* (YSR)<sup>31</sup> was administered to measure internalising problems. The YSR assesses 3 syndrome scales, grouped under one broad scale that is labelled as the internalising scale (withdrawn, somatic complaints and anxious/depressed subscales). Each item is rated on a 3-point Likert scale ranging from “not true” (0) to “very true or often true” (2). The internal consistency coefficient (Cronbach’s alpha) for the internalising scales was 0.87.

## Results

### *Shyness and quantitative aspects related to peer networks*

The means and standard deviations of number of reciprocal friendship and of level of social reject for the shyness groups created are presented in Table I.

Two analyses of variance (ANOVAs) were conducted to assess between group differences in number of reciprocal friendship and levels of social rejection. The independent variables were Group (shy, shy on average, and non-shy), Gender (males and females), and Age (early adolescents and late adolescents). The dependent variable was the number of reciprocal friendship in first case and levels of social reject in second case.

Referring to the number of reciprocal friendships, an ANOVA analysis showed no significant effects for Group, Gender, and Age. In addition, there were no significant interactions for Group x Gender, Group x Age, and Group x Gender x Age.

Also with regard to levels of social rejection, an ANOVA test revealed no significant differences by Group, Gender, and Age. Also in this case, there were no significant inte-

**TABLE I.**

Means and standard deviations of the number of reciprocal friendships and social rejection by group and gender. *Medie e deviazioni standard del numero di amicizie reciproche e di rifiuto sociale in funzione del gruppo e del genere.*

	EARLY-ADOLESCENTS						LATE-ADOLESCENTS					
	Shy		Shy on average		Non-shy		Shy		Shy on average		Non-shy	
	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS
<b>Reciprocal friendships</b>												
Males	1.42	0.95	1.83	0.95	1.45	1.07	1.54	1.03	1.53	1.02	1.42	1.07
Females	1.37	1.01	1.58	1.12	1.53	1.03	1.64	0.76	1.66	1.00	1.73	.89
<b>Social reject</b>												
Males	2.30	2.84	2.15	2.29	2.07	2.24	2.15	1.96	1.59	1.44	1.59	1.91
Females	1.68	2.28	1.71	2.36	1.96	2.63	1.91	1.73	1.75	2.14	2.04	2.11

**TABLE II.**

Means and standard deviations of friendship qualities dimensions assessed through FQS instrument in early and late adolescent groups. *Medie e deviazioni standard delle dimensioni della qualità dell'amicizia valutate attraverso l'FQS nei gruppi di preadolescenti e tardo adolescenti.*

	SHY				SHY ON AVERAGE				NON-SHY			
	Males N = 96		Females N = 92		Males N = 41		Females N = 31		Males N = 83		Females N = 55	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
<b>Early adolescents</b>												
Com.	11.34	2.18	11.80	2.24	10.90	2.27	12.10	1.90	11.88	2.10	12.94	2.07
Con.	9.07	3.64	8.68	3.80	8.66	3.15	7.58	3.00	9.64	4.01	7.67	3.14
Hel.	19.29	3.92	21.51	3.50	19.39	3.48	21.65	2.50	20.47	3.78	22.82	3.44
Sec.	18.25	3.52	20.27	3.45	18.76	3.80	21.71	2.58	19.73	3.81	22.47	2.89
Clo.	19.42	3.69	21.87	3.02	19.73	3.50	23.16	2.00	20.49	3.45	23.24	2.82
<b>Late adolescents</b>												
Com.	10.32	2.39	11.19	1.83	10.70	2.30	11.74	1.54	11.22	2.01	12.18	1.54
Con.	9.32	3.09	9.06	3.16	8.94	3.33	8.22	3.66	8.89	3.33	8.91	3.15
Hel.	18.39	4.10	22.19	2.39	20.18	3.64	22.50	2.44	21.64	2.97	23.35	1.69
Sec.	17.97	3.70	20.19	2.84	19.79	3.54	21.69	2.92	20.74	3.13	22.80	1.96
Clo.	17.51	4.01	20.70	2.32	19.65	4.07	22.56	2.31	19.67	3.13	22.93	1.53

Com.: Companionship; Con.: Conflict; Hel.: Help; Sec.: Security; Clo.: Closeness.

reactions for Group x Gender, Group x Age, and Group x Gender x Age.

### *Shyness and friendship relationship qualities*

Table II illustrates the means and standard deviations for the five FQS subscales for the shyness groups identified for early adolescents and late adolescents.

Multivariate analyses of variance (MANOVA) were conducted to assess between group differences in friendship relationship qualities. A follow-up univariate ANOVA was carried out when the MANOVA results were significant. The independent variables were Group (shy, shy on average, and non-shy), Gender (males and females), and Age (early adolescents and late adolescents). The dependent variables were the five friendships relationship subscales.

The MANOVA was statistically significant, showing significant multivariate effects for Group,  $F(10, 1334) = 7.98$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.06$ , Gender,  $F(5, 667) = 28.34$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.18$  and age,  $F(5, 667) = 12.40$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.09$ . In contrast, there were no significant interactions for Group x Gender, Group x Age, and Group x Gender x Age.

Follow-up univariate analyses conducted with Group as the independent variable showed significant differences on four dimensions: *Companionship*,  $F(2, 671) = 11.99$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.04$ , *Help*,  $F(2, 671) = 16.71$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = .05$ ,

*Security*,  $F(2, 671) = 28.98$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.08$ , and *Closeness*,  $F(2, 671) = 19.35$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.06$ . In particular, Bonferroni post-hoc tests revealed that adolescents in the shy group perceived lower levels of companionship and help from their friends than did their peers from the shy on average group. These, in turn, perceived them lower than did non-shy peers. Moreover, shy participants perceived less security and less closeness than did their peers from the other two groups. No significant differences emerged between groups on the *Conflict* dimension.

Subsequent univariate analyses showed that Gender was a significant variable for four dimensions: *Companionship*,  $F(1, 671) = 29.94$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.04$ , *Help*,  $F(1, 671) = 77.64$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.10$ , *Security*,  $F(1, 671) = 71.42$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.10$ , and *Closeness*,  $F(1, 671) = 130.74$ ;  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.16$ . Girls perceived higher levels of companionship, help, security and closeness than did boys. On the contrary, no differences emerged between boys and girls in relation to perceived levels of conflict. Finally, univariate analyses of variance revealed that Age was a significant factor for two dimensions of friendship: *Companionship*,  $F(1, 671) = 11.76$ ;  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.02$ , and *Closeness*,  $F(1, 671) = 9.67$ ;  $p < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.02$ . The results indicated that early adolescents perceived higher levels of companionship and closeness from their friend than did late adolescents, however it must be noted that

there was a low power effect associated with these results. No gender differences emerged for *Conflict*, *Help*, or *Security* dimensions.

### *Shyness, quantitative and qualitative characteristics related to peer network, and psychological wellbeing*

In order to explore the moderating role of the quality of friendship relationship on the relationship between shyness and internalizing difficulties, a series of hierarchical regression analyses were conducted, following procedures recommended by Aiken and West<sup>32</sup>, separately for the early and late adolescents groups.

The independent variables were included in the regression equation in three consecutive steps. In Step 1 the shyness score was entered. In Step 2, the moderating variables relative to the number of reciprocal friendship, the levels of social rejection and the friendship relationship quality were entered. Lastly, in Step 3 the two-way interactions between shyness and the moderating variables (the multiplicative products of the standard scores, shyness x number of reciprocal friendship, shyness x level of social reject and shyness x quality of friendship relationship) were entered. As dependent variable the score obtained at the Internalizing scale of the YSR was included. Significant interaction between the predictor (the shyness score) and the moderating variables are represented graphically. Moreover, to examine the significance of each slope, simple slope analyses were conducted utilising *post-hoc* regressions<sup>31</sup>.

### *Preliminary analyses*

In order to obtain a single score for the quality of friendship relationship to include in the regression equation, two factorial analyses with the five dimensions of the FQS were conducted pre-emptively and separately for the early and late adolescent groups.

Table III shows the correlation analyses among the five dimensions of FQS in relation to the early adolescent

and late adolescent groups. As indicated in the table, the conflict dimension correlated negatively with all other dimensions in both the early and late adolescent groups. For this reason, the conflict score was reversed before factorial analyses were conducted in order to obtain loadings with the same sign on the hypothetical common factor.

Results from factor analyses indicated that the five dimensions of FQS all loaded onto a single factor that accounted for 60.41% of the total variance in early adolescents, and for 54.88% in the late adolescent group. In addition, the saturations of the five dimensions of FQS were all statistically significant, showing saturation values of 0.71, 0.34, 0.85, 0.79 and 0.82 for the early adolescents and 0.68, 0.32, 0.84, 0.68 and 0.85 for the late adolescents in relation to companionship, low conflict, help, security and closeness dimensions, respectively.

Such a single factor reflecting a global score of friendship quality showed good internal consistency in both groups (Cronbach's alpha was 0.82 for the early adolescent group and 0.73 for the late adolescent group).

To avoid the problem of multicollinearity, Aiken and West's<sup>32</sup> guidelines were followed and mean-centred the other independent variables, such as shyness score, number of reciprocal friendship and level of social reject separately for each age group.

### *Moderating analyses*

The results of the hierarchical regression analysis regarding the moderating role of the number of reciprocal friendships on the relationship between shyness ( $M = 33.73$ ;  $SD = 8.23$ ) and internalising problems ( $M = 13.48$ ;  $SD = 8.52$ ) for the early adolescent sample and shyness ( $M = 31.48$ ;  $SD = 7.71$ ) and internalising problems ( $M = 14.05$ ;  $SD = 7.80$ ) for the late adolescent sample are shown in Table IV. As can be seen, there were no significant interactions between the predictor and moderator variables in the prediction of internalising problems in both age groups.

**TABLE III.**

Correlations between the FQS dimensions in early and late adolescents. *Correlazioni tra le dimensioni dell'FQS nei pre- e nei tardo adolescenti.*

	EARLY ADOLESCENTS					LATE ADOLESCENTS				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1. Com.	-					1. Com.	-			
2. Con.	-0.28	-				2. Con.	-0.27	-		
3. Hel.	0.62	-0.29	-			3. Hel.	0.58	-0.28	-	
4. Sec.	0.57	-0.30	0.65	-		4. Sec.	0.43	-0.28	0.58	-
5. Clo.	0.57	-0.29	0.70	0.65	-	5. Clo.	0.59	-0.26	0.69	0.59

Com.: Companionship; Con.: Conflict; Hel.: Help; Sec.: Security; Clo.: Closeness.

**TABLE IV.**

Hierarchical regression analysis results for the number of reciprocal friendships as a predictor of internalising problems in the early and late adolescent samples. *Risultati dell'analisi di regressione gerarchica per il numero di amicizie reciproche come predittore di problemi internalizzati nei gruppi di pre- e tardo adolescenti.*

	b	t	p	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
<b>Early adolescents</b>					
Shyness	0.41	9.11	< 0.001	0.17	-
Number of reciprocal friendships	-0.16	-3.52	< 0.001	0.20	0.03
Shyness x Number of reciprocal friendships	-0.03	-0.69	ns	0.20	0.00
<b>Late adolescents</b>					
Shyness	.50	9.72	< 0.001	0.27	-
Number of reciprocal friendships	-0.01	-0.22	ns	0.27	0.00
Shyness x Number of reciprocal friendships	-0.07	-0.07	ns	0.27	0.00

Regarding the moderating role of the levels of social rejection hierarchical regression analysis there were no significant interactions between shyness and such moderator variable in prediction of internalising problems, either in early adolescent group or in late adolescent group (Tab. V). The results of the hierarchical regression analysis regarding the moderating role of the quality of friendship relationship in the prediction of internalising problems for the early adolescent sample are shown in Table VI.

As seen, there was a significant interaction between shyness and friendship relationship quality variables. The moderating variable that emerged acted as a *buffer* moderator on the relationship between shyness and internalising problems. In fact, shyness was more strongly associated with internalising problems at lower levels of friendship relationship quality. This relationship is graphically shown in Figure 1.

Post-hoc analyses indicated that the relationship between

shyness and friendship relationship quality was significant and positive when quality of friendship relationship was low,  $\beta = 0.54$ ,  $t(71) = 5.45$ ,  $p < 0.001$ , medium,  $\beta = 0.39$ ,  $t(265) = 6.90$ ,  $p < 0.001$ , and high,  $\beta = 0.28$ ,  $t(56) = 1.95$ ,  $p < 0.05$ .

For the late adolescent sample, a hierarchical regression analysis revealed the significant moderating effect of the friendship relationship quality variable on the relationship between shyness and internalising problems (Table VI).

Even in the late adolescent sample, the results showed a pattern consistent with that of a *buffering* process. As indicated in Figure 2, shyness was more strongly related to internalising problems when there were lower levels of friendship relationship quality.

Results of the post hoc simple slope regression equations indicated that the relationship between shyness and internalising problems was significant and positive when quality of friendship relationship was low,  $\beta = 0.65$ ,

**TABLE V.**

Hierarchical regression analysis results for the levels of social rejection as a predictor of internalising problems in the early and late adolescent samples. *Risultati dell'analisi di regressione gerarchica per i livelli di rifiuto sociale come predittore di problemi internalizzati nei gruppi di pre- e tardo adolescenti.*

	b	t	p	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
<b>Early adolescents</b>					
Shyness	0.40	8.70	< 0.001	0.17	-
Social rejection	0.16	3.51	< 0.01	0.19	0.02
Shyness x social rejection	0.08	1.85	ns	0.20	0.01
<b>Late adolescents</b>					
Shyness	0.49	9.72	< 0.001	0.26	-
Social rejection	0.22	4.26	< 0.001	0.30	0.04
Shyness x social rejection	0.09	1.76	ns	0.31	0.01

**TABLE VI.**

Hierarchical regression analysis results for the quality of friendship relationships as a predictor of internalising problems in the early and late adolescent sample. *Risultati dell'analisi di regressione gerarchica per la qualità della relazione amicale come predittore di problemi internalizzati nei gruppi di pre- e tardo adolescenti.*

	b	t	p	R2	ΔR2
<b>Early adolescents</b>					
Shyness	0.41	8.80	< 0.001	0.17	-
Social rejection	-0.15	-3.30	< 0.01	0.19	0.02
Shyness x social rejection	-0.12	-2.68	< 0.01	0.21	0.02
<b>Late adolescents</b>					
Shyness	0.42	7.95	< 0.001	0.27	-
Social rejection	-0.21	-4.08	< 0.001	0.32	0.05
Shyness x social rejection	-0.15	-2.91	< 0.01	0.34	0.02

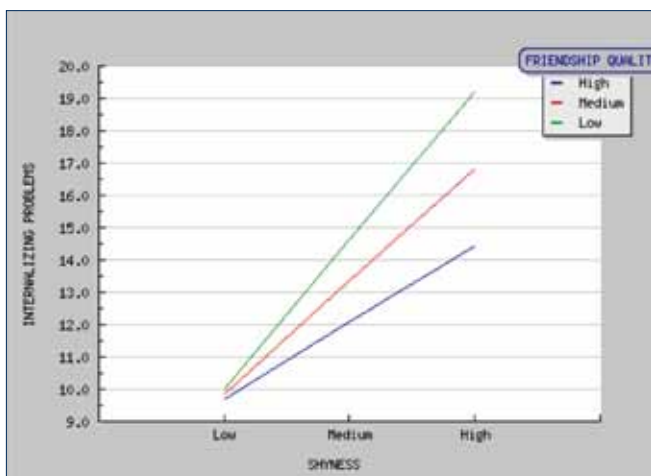
$t(36) = 4.96, p < 0.001$ , medium,  $\beta = 0.45, t(205) = 7.71, p < 0.001$ , and high,  $\beta = 0.37, t(40) = 2.51, p < 0.05$ .

## Discussion and conclusions

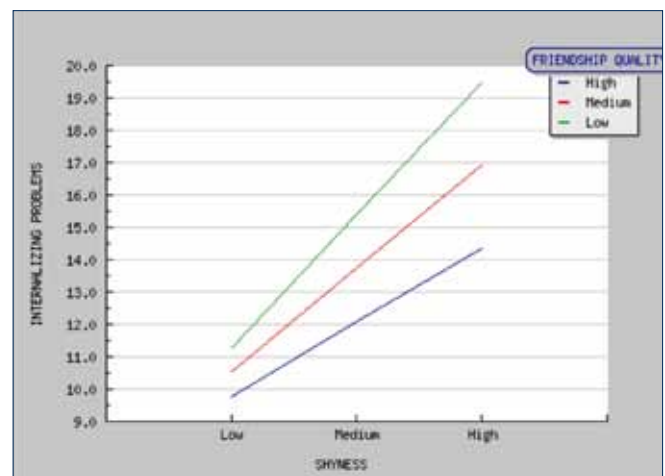
The first goal of this study was to examine the relationship between shyness and both quantitative, such as the number of reciprocal friendship and the level of social reject, and qualitative characteristics, like the quality of best friendship and friendship during adolescence.

In relation to quantitative aspects of friendship, the results indicated that shyness affected neither the number of reciprocal friendship nor the level of social reject experien-

ced in classroom. In line with our hypothesis and the data about prevalence of friendship of shy children<sup>19</sup>, both shy early adolescents and late adolescents have the same number of reciprocal friendships as their coetaneous non-shy peers. In contrast, different from our hypothesis and from existing literature, the results showed that shy participants were not significantly more rejected by their peers than non-shy early- and late-adolescents. It should be emphasised, however, that previous research has been conducted during childhood and that there are few or no studies on social rejection during the ages that we considered. Although this is an aspect that requires further research, it is possible that during childhood the child unable to interact



**FIGURE 1.** Interaction between shyness and friendship relationship quality in the prediction of internalising problems in the early adolescent sample. *Interazione tra la timidezza e la qualità della relazione amicale nella predizione di problemi internalizzati nel gruppo di preadolescenti.*



**FIGURE 2.** Interaction between shyness and friendship relationship quality in the prediction of internalising problems in the late adolescent sample. *Interazione tra la timidezza e la qualità della relazione amicale nella predizione di problemi internalizzati nel gruppo di tardo adolescenti.*



with other children that shows indices of anxiety and fear that is negatively judged and rejected. Instead, during adolescence, other types of behaviour are judged more negatively by peers, such as externalising behaviours. In this regard, Rubin et al. have pointed out that social rejection constitutes a response to several types of behaviours, including both shy and aggressive behaviours<sup>33</sup>.

Referring to qualitative aspects of best friendship relationship, the results are consistent with our hypothesis and support the data from the existing previous investigations that have been conducted on the quality of friendship of shy individuals<sup>19,20</sup> showing that among shy adolescents friendship relationship quality is characterised by more negative aspects compared to their peers. More specifically, shy youths perceived lower levels of companionship and help from their best friend and reported lower levels of security and closeness than did other participants. Overall, shy participants carry out less activities with their best friends and feel less safe and protected from bullying by peers. Moreover, shy youths rated their best friendship as less durable, strong and helpful; they viewed their friendship as relatively low in proximity, warmth and tenderness than the other participants.

No significant gender differences emerged regarding variables related to the peer networks considered. Although the data indicate greater interpersonal difficulties for males than females<sup>34</sup>, our results have shown the same probability, for both shy boys and girls, of being rejected by classmates, the same ability to establish friendship relationships and, finally, to establish friendships that are qualitatively similar to those of non-shy boys and girls. These results are in agreement with recent studies that have highlighted differences in prevalence and quality of friendship between shy males and females<sup>19,20</sup>. Moreover, our results have showed no significant differences between early- and late adolescents in the variables considered. The second aim of this study was to investigate the moderating role of the variables related to friendship networks considered in the relationship between shyness and internalising difficulties. In contrast to our hypothesis, neither the number of reciprocal friendships nor the levels of social rejection were a significant moderator in the groups of early and late adolescents. Instead, the quality of best friendship exercises a protective role on levels of internalising problems related to shyness in both early and late adolescents. In fact, adolescents who perceived their best friend as helpful, reliable when in need, available for sharing their problems and desirable as a companion with whom to spend free time, showed a lower index of internalising problems.

A broad body of studies has amply demonstrated the importance that positive friendship relationships have in influencing individual well-being and adjustment<sup>4</sup>. Numerous authors have, moreover, emphasised the importance

of this, especially for shy individuals. For example, friendship relationship closeness and durability represent for shy individuals a source of support for interpersonal difficulties experienced in the social context, protecting him from the tendency to avoid other people<sup>19</sup>. Other authors have discussed such friendships in terms of concrete support for coping with potentially anxiety-producing social situations, such as speaking with little-known peers, with classmates of the opposite sex, or with teachers<sup>35</sup>. Finally, other authors have supposed that such relationships might represent a protective factor for the development of psychological problems related to shyness<sup>19</sup>. This hypothesis was supported by our results.

Altogether, despite the explorative nature of the present study and the necessity of further examination, this work represents a significant contribution to the study of the friendship networks of shy adolescents, and especially the importance that a positive friendship relationship has for these youths.

There are a number of limitations. First, all the data are self-reported by participants. While some authors have highlighted that the individual's perception represents a source of primary importance to understand the quality of relationship itself<sup>36</sup>, it would be useful integrate the subjective point of view with another source of external information. In fact, it might be that adolescents distort the characteristics of the friendships that they have. Therefore, assessing the friendship quality from the perspective of both members in the dyad might provide more accurate information about the nature of friendship itself. Second, the cross-sectional data do not allow a thorough understanding of changes in friendship aspects investigated during this time period, and this would require longitudinal research.

Finally, to further deepen the knowledge on this important topic the use of several methods of investigation in addition to self-reported questionnaires would be needed, such as the use of observational or qualitative measurements.

## References

- 1 Piaget J. *The moral judgment of the child*. Oxford: Harcourt 1932.
- 2 Sullivan HS. *The interpersonal theory of psychiatry*. New York: Norton 1953.
- 3 Rubin KH, Bukowski W, Parker JG. *Peer interactions, relationships, and groups*. In: Eisenberg N, Damon W, editors. *Handbook of child psychology: 3. Social, emotional, and personality development*. New York: Wiley 1998, pp. 619-700.
- 4 Allen J, Porter M, Marsh P et al. *Two faces of adolescents' success with peers: Adolescents popularity, social adaptation and deviant behavior*. *Child Development* 2005;76:747-60.

- 5 Rubin KH, Asendorpf JB. *Social withdrawal, inhibition, and shyness in childhood: conceptual and definitional issue*. In: Rubin KH, Asendorpf JB, editors. *Social withdrawal, inhibition, and shyness in childhood*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates 1993, pp. 3-17.
- 6 Fonzi A, Tani F. *Amici per la pelle: le caratteristiche dei legami amicali nell'adolescenza*. In: Caprara GV, Fonzi A, editors. *L'età sospesa: itinerari del viaggio adolescenziale*. Firenze: Giunti 2000, pp. 90-120.
- 7 Ladd GW, Troop-Gordon W. *The role of chronic peer difficulties in the development of children's psychological adjustment problems*. *Child Dev* 2003;74:1344-67.
- 8 Way N, Greene ML. *Trajectories of perceived friendship quality during adolescence: the patterns and contextual predictors*. *Journal of Research on Adolescence* 2006;16:293-320.
- 9 Zimmermann P. *Attachment representations and characteristics of friendship relations during adolescence*. *J Exp Child Psychol* 2004;88:83-101.
- 10 Colarossi LG, Eccles JS. *Differential effects of support providers on adolescents' mental health*. *Soc Work Research* 2003;27:19-30.
- 11 Harter S. *The construction of the self: a developmental perspective*. New York: Guilford 1999.
- 12 Newcomb AF, Bagwell CL. *The developmental significance of children's friendship relations*. In: Bukowski WM, Newcomb AF, Hartup WW, editors. *The company they keep: friendship in childhood and adolescence*. New York: Cambridge University Press 1996, pp. 289-321.
- 13 Berndt TJ. *Friendship quality and social development*. *Curr Dir Psychol Sci* 2002;11:7-10.
- 14 Parker JG, Low CM, Walker AR, et al. *Friendship jealousy in young adolescents: individual differences and links to sex, self-esteem, aggression, and social adjustment*. *Dev Psychol* 2005;41:235-50.
- 15 Tani F. *Le amicizie negli anni della scuola. Età evolutiva* 2000;67:52-9.
- 16 Boivin M, Hymel S, Bukowski W. *The role of social withdrawal, peer rejection, and victimization by peers in predicting loneliness and depressed mood in childhood*. *Dev Psychopathol* 1995;7:765-85.
- 17 Bohlin G, Bengtsgard K, Andersson K. *Social inhibition and overfriendliness as related to socioemotional functioning in 7 and 8 year old children*. *J Clin Child Psychol* 2000;29:414-23.
- 18 Coplan RJ, Closson LM, Arbeau KA. *Gender differences in the behavioral associates of loneliness and social dissatisfaction in kindergarten*. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:988-95.
- 19 Rubin KH, Wojslawowicz JC, Rose-Krasnor L, et al. *The best friendships of shy/withdrawn children: prevalence, stability, and relationship quality*. *J Abnorm Child Psychol* 2006;34:143-57.
- 20 Nelson LJ, Padilla-Walker LM, Badger S, et al. *Associations between shyness and internalizing behaviors, externalizing behaviors, and relationships during emerging adulthood*. *J Youth Adolesc* 2008;37:605-15.
- 21 Asendorpf JB. *Shyness and adaptation to the social world of university*. In: Crozier WR, editor. *Shyness: Development, Consolidation, and Change*. New York: Routledge 2000, pp. 103-20.
- 22 Gazelle H, Rudolph K. *Moving toward and away from the world: Social approach and avoidance trajectories in anxious solitary youth*. *Child Dev* 2004;75:829-49.
- 23 Cheek JM, Buss AH. *Shyness and Sociability*. *Journal of Personality and Social Psychology* 1981;41:330-9.
- 24 Ponti L, Tani F. *Uno strumento per rilevare la timidezza nella preadolescenza: l'adattamento italiano della Revised Cheek and Buss Shyness Scale*. *Infanzia e Adolescenza* 2010;3:165-74.
- 25 Cheek JM. *The Revised Cheek and Buss Shyness Scale (RCBS)*. Unpublished manuscript. Wellesley College, MA, 1983.
- 26 Bagozzi RP. *Structural equation models in marketing research: basic principles*. In: Bagozzi RP, editor. *Principles of marketing research*. Cambridge, MA: Blackwell 1994, pp. 317-85.
- 27 Bukowski WM, Hoza B, Boivin M. *Measuring friendship quality during pre and early adolescence: the development and psychometric properties of the Friendship Qualities Scale*. *J Soc Pers Relat* 1994;11:471-84.
- 28 Coie JD, Dodge KA, Coppotelli H. *Dimensions and types of social status: a cross-age perspective*. *Dev Psychol* 1982;18:557-70.
- 29 Ponti L, Guarnieri S, Smorti A et al. *A measure for the study of friendship and romantic relationship quality from adolescence to early-adulthood*. *The Open Psychology Journal* 2010;3:76-87.
- 30 Pastorelli C, Gerbino M, Vecchio GM, et al. *School failure: risk and protective factors during preadolescence*. *Età evolutiva* 2002;71:84-91.
- 31 Achenbach TM. *Manual of the youth self-report and 1991 profile*. Burlington: University of Vermont 1991.
- 32 Aiken LS, West SG. *Multiple regression: testing and interpreting interactions*. Newbury Park, CA: Sage 1991.
- 33 Rubin KH, Wojslawowicz J, Oh W. *Le relazioni tra pari e le amicizie dei bambini socialmente ritirati*. In: Lo Coco A, Rubin KH, Zappulla C, editors. *L'isolamento sociale durante l'infanzia*. Milano: Edizioni Unicopli 2008, pp. 103-99.
- 34 Nelson LJ, Rubin KH, Fox NA. *Social withdrawal, observed peer acceptance, and the development of self-perceptions in children ages 4 to 7 years*. *Early Child Res Q* 2005;20:185-200.
- 35 Souma T, Ura M, Isobe C, et al. *How do shy people expand their social network? Using social surrogate to expand one's network*. *Asian J Soc Psychol* 2008;11:67-74.
- 36 Cunningham MR, Barbee AP. *Social support*. In: Hendrick C, Hendrick SS, editors. *Close relationships: a sourcebook*. Thousand Oaks, CA: Sage 2000, pp. 273-85.

# La trasmissione intergenerazionale dello stress: fattori di rischio e meccanismi sottostanti

## *Intergenerational transmission of stress: risk factors and underlying mechanisms*

A. Biaggi, C.M. Pariante

Section of Stress, Psychiatry and Immunology & Perinatal Psychiatry, King's College London, Institute of Psychiatry, Department of Psychological Medicine, London, UK.

### Summary

#### *Objectives*

Herein, the authors review recent research on the intergenerational transmission of stress linked to childhood maltreatment. This is particularly important because the World Health Organization has recently recognized that "there is an association between maltreatment in childhood and the risk of later becoming a perpetrator of violence or other antisocial behaviour as a teenager or adult". This issue has very important consequences that need to be considered, not only in terms of the psychological health of individuals but also in terms of the high costs for the society. Moreover, the document on the "Grand Challenges in Global Mental Health" has recently emphasized the pressing need to identify "modifiable social and biological risk factors across the life course". Indeed, very little research has been conducted with the aim to study this complex phenomenon and to determine the main risks factors and underlying mechanisms. This challenge has to be addressed urgently in order to promote adequate interventions that can interrupt the intergenerational transmission of stress.

#### *Materials and methods*

A narrative review of the literature has been performed on this topic: we collected the latest studies about the intergenerational transmission of stress, using PubMed and Psych Info databases. We have focused on all those concerning the bio-psycho-social mechanisms involved in the intergenerational transmission of stressful experiences, with the aim to provide a general overview of this complex issue.

#### *Results*

Existing research has highlighted that children of mothers who experienced maltreatment during childhood have an

increased risk of being maltreated and developing antisocial behaviour during adolescence. Recent studies have also pointed out that there is an association between maternal childhood maltreatment and antenatal depression. Moreover, antenatal depression is associated with an increased risk of maltreatment in offspring. These associations may be partly mediated by biological mechanisms, as the experience of childhood maltreatment induces lasting changes in the mechanisms of stress response, which in turn alter the uterine environment during pregnancy and increase the risk of antenatal depression. This abnormality in the uterine environment has further negative effects on both mother and child that may explain the association with maltreatment in the offspring. Within this framework, antenatal depression seems to be the vehicle for intergenerational transmission of maltreatment and stress.

#### *Conclusions*

Pregnancy is a crucial time when the intergenerational transmission of childhood exposure to stress and maltreatment can occur. To this end, preventive interventions with the objective to reduce antenatal depression could interrupt the intergenerational transmission of stress and psychopathology with positive implications on the psychological health of the future generations. Clearly, further research is needed to study in depth the risk factors, the underlying mechanisms and the role of the protective factors, in order to leverage not only on preventive and therapeutic measures, but also on interventions finalized to promotion, with the aim to develop and strengthen natural resources within the families.

#### *Key words*

Intergenerational transmission • Antenatal depression • Childhood maltreatment • Prenatal stress

### Introduzione

Il tema della trasmissione intergenerazionale delle esperienze, delle emozioni ad esse legate e, più in generale, del patrimonio psichico delle persone è molto ampio e

complesso da affrontare sia ai fini di una sua analisi e descrizione teorica sia qualora si decidesse di indagarne più a fondo la natura della problematica e i meccanismi che la governano. Sono, infatti, molteplici gli aspetti che

#### Correspondence

Alessandra Biaggi, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK • Tel. 0044 7443521794 • E-mail: alessandra.biaggi@kcl.ac.uk

potrebbero essere indagati come pure particolarmente difficili sono gli strumenti d'indagine che dovrebbero essere adottati.

La complessità e multidimensionalità della tematica è già evidente a livello etimologico. Il termine "trasmettere" deriva dal verbo latino *transmittere*, composto di "trāns" al di là e di "mittĕre" mandare. Nell'etimo della parola, possiamo quindi ritrovare l'idea di un movimento, di un passaggio che ha luogo in spazi e tempi successivi e non definiti con esattezza. Inoltre ciò che si trasmette non è obbligatoriamente qualcosa di concreto, anzi, il più delle volte si configura come qualcosa che ha contorni sfumati, qualcosa che passa nelle menti e nei corpi delle persone, da una generazione all'altra, senza che vi siano intenti precisi o una certa consapevolezza al riguardo.

In generale, l'interrogativo in merito alla trasmissibilità delle dimensioni psichiche inizia a diffondersi negli anni Venti del secolo scorso, quando sono stati compiuti i primi studi longitudinali su popolazioni psichiatriche volti ad analizzare la trasmissibilità della sofferenza mentale grave tra le generazioni. Lo studio della trasmissibilità della patologia si rivelò subito complesso poiché ci si rese conto dell'esistenza di un numero elevato di fattori di tipo genetico-biologico e psicologico-sociale che intervengono nel processo e che, mescolandosi in modi non additivi, influenzano i risultati che ne derivano con modalità diversificate e difficilmente prevedibili. Così, persone potenzialmente predisposte a sviluppare un disturbo psichiatrico, possono non manifestarlo grazie all'azione composita di moltissime variabili, una delle quali è rappresentata dal contesto familiare-sociale, sia durante l'infanzia che l'età adulta, che rende evidenti alcune caratteristiche e non altre<sup>1</sup>.

Lo studio della trasmissibilità è reso ancora più complesso dal fatto che sono necessari studi longitudinali su più generazioni, nei quali occorre considerare una serie di fattori di disturbo che potrebbero compromettere la significatività dei risultati. Tra questi, occorre ad esempio valutare il ruolo dei fattori socio-politici e culturali che si modificano nel tempo e che possono quindi indurre dei cambiamenti. Inoltre, occorre distinguere tra gli apprendimenti che possono essere fatti risalire al periodo fetale e quelli che invece si riferiscono a momenti successivi, dopo la nascita.

Per quanto lo studio della trasmissione di esperienze e dimensioni positive possa essere di grande interesse, le ricerche si sono in realtà concentrate maggiormente sull'analisi del passaggio delle esperienze negative, soprattutto quando esse sono fonte di grande sofferenza per la persona che le ha vissute tanto da essere considerate, in alcuni casi, traumatiche. A questo proposito, lo studio della trasmissione delle esperienze materne stressanti alle generazioni successive, quali ad esempio l'abuso e il maltrattamento, è una tematica di grande rilievo, soprattutto

tutto tenendo conto del fatto che queste possono avere un impatto profondo e duraturo sulla salute psichica delle persone coinvolte.

## Obiettivi

Il presente lavoro si propone di mettere in evidenza e analizzare i dati che gli studi riportano in merito alla trasmissione intergenerazionale dello stress, facendo particolare riferimento all'esposizione infantile al maltrattamento e all'abuso. All'interno dell'ampia categoria delle esperienze stressanti che possono essere sperimentate dai genitori e che possono potenzialmente avere degli effetti sulle generazioni successive, si è quindi deciso di indagare quanto le ricerche riferiscono riguardo alle situazioni di maltrattamento e abuso infantile. L'idea sottostante è infatti che queste, in quanto esperienze traumatiche vissute nell'infanzia, possano avere degli effetti negativi particolarmente rilevanti che si protraggono nel tempo a lungo termine, coinvolgendo anche più generazioni.

In modo specifico, questo lavoro si propone di rilevare quali informazioni sono state ricavate dalle ricerche in merito ai meccanismi attraverso i quali il maltrattamento materno infantile si trasferisce alla prole che si trova quindi a vivere le stesse esperienze negative dei propri genitori. A questo proposito, si fa particolare riferimento alla gravidanza che è stata messa in risalto da alcune ricerche recenti come un periodo cardine per quanto riguarda il processo di trasmissione dello stress tra le generazioni.

## Materiali e metodi

È stata eseguita una revisione narrativa della letteratura in merito alla trasmissione intergenerazionale dello stress, facendo riferimento alle esperienze infantili di maltrattamento e abuso. Inoltre, l'analisi si è concentrata in particolare modo su quei contributi che si sono proposti di indagare i meccanismi bio-psico-sociali alla base della trasmissione intergenerazionale delle esperienze stressanti e che hanno portato delle evidenze cliniche in tal senso. A questo proposito, sono stati utilizzati alcuni tra i principali database della ricerca psicologica e bio-medica esistenti, PubMed e Psych Info.

Queste evidenze più recenti sono state discusse anche in riferimento ai modelli classici di tipo psicologico e psico-sociale, allo scopo di offrire una versione composita di questo importante e complesso problema.

## La trasmissione intergenerazionale della violenza

Il tema della trasmissione o del passaggio di alcune caratteristiche psichiche da una generazione all'altra è oggetto di studio di molte discipline diverse, dalla psichiatria, all'epidemiologia, alla psicologia, alla psicoanalisi. In particolare, ciò che suscita maggior interesse e che ha



rilevanti risvolti politici e sociali è l'indagine in merito alla trasmissione delle caratteristiche negative, ovvero lo studio di come il rischio psicosociale tenda a ripetersi nelle generazioni successive all'interno di una stessa famiglia<sup>1</sup>.

All'interno del tema generale della trasmissione intergenerazionale, lo studio di come le esperienze materne negative, soprattutto quelle di maltrattamento e abuso, passino da una generazione all'altra, è stato recentemente oggetto di attenzione da parte delle Organizzazioni internazionali per la salute. L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2007<sup>2</sup> ha, infatti, riconosciuto la presenza di un'associazione tra l'aver subito maltrattamento durante l'infanzia e il perpetrare a propria volta violenza in adolescenza o in età adulta, il che comporta, oltre alle conseguenze emotivo-psicologiche sulle persone coinvolte, una serie di costi per la società civile. Contemporaneamente, anche molti ricercatori hanno sottolineato l'importanza di questa problematica. Nel recente articolo "Grand Challenges in Global Mental Health"<sup>3</sup>, Collins et al. hanno espresso l'urgenza di identificare, all'interno del ciclo di vita, i fattori di rischio bio-psico-sociali alla base di questo fenomeno e sui quali è possibile intervenire per cercare di modificarli.

I meccanismi che governano la trasmissione di stati emotivi ed esperienze negative in particolar modo materne, sono quasi del tutto sconosciuti. Tuttavia, gli studi individuano il ruolo di un ampio numero di fattori di natura diversa, genetico-biologica e psicologico-sociale, che entrano in gioco e che, mescolandosi in modi non additivi, influenzano i risultati che ne derivano.

Rispetto ai fattori di tipo genetico-biologico, le ricerche rilevano l'importanza delle alterazioni nei parametri fisiologici e neuroendocrini presenti nel feto durante la gestazione e nel bambino dopo la nascita. Gli studi clinici mettono, infatti, in evidenza che la trasmissione delle esperienze materne negative inizia ben prima della nascita. La gravidanza si configura, infatti, come un momento particolare nel quale le esperienze e le emozioni materne vengono trasmesse al feto come avviene per l'ossigeno e gli elementi nutritivi. Il passaggio avviene sotto forma di cambiamenti nei parametri e nelle configurazioni dell'ambiente uterino che il feto percepisce e ai quali reagisce adattandovisi. Così le variazioni biologiche, indotte dalle esperienze materne negative, si trasmettono al feto con conseguenze sul suo sviluppo psico-fisico, anche dopo la nascita. C'è quindi un nucleo di esperienze pre-natali che influenza lo sviluppo del Sé del bambino, anche a lungo termine<sup>1,4</sup>.

Tra i fattori psicologici coinvolti nella trasmissione, possiamo far riferimento ad alcuni di tipo cognitivo-comportamentale, come l'apprendimento di determinati comportamenti, strategie di coping, competenze socio-relazionali e particolari modalità di gestione delle emozioni

e dell'aggressività, attraverso meccanismi diversi tra cui, ad esempio, il modellamento. Esistono poi fattori che si riferiscono alla costruzione di un particolare modello di attaccamento, che nelle situazioni di psicopatologia, si configura come insicuro o disorganizzato e di corrispondenti rappresentazioni di "Sé" e dell'"Altro" sotto forma di schemi mentali, definiti "modelli operativi interni"<sup>5</sup>, che permettono all'individuo di interpretare le informazioni che provengono dal mondo esterno e di orientarne il comportamento in situazioni nuove.

Da un punto di vista psicodinamico, è importante considerare il passaggio di elementi inconsci da una generazione all'altra e lo sviluppo di identificazioni patologiche. A questo proposito, l'assunto teorico sottostante implica che i conflitti non adeguatamente elaborati vengano trasmessi alla generazione successiva, al di là di ogni volontà consapevole. Secondo il concetto di "ripetizione", elaborato da Selma Fraiberg<sup>6</sup>, le madri ripropongono ai propri figli, attraverso meccanismi di identificazione inconscia con l'aggressore, le stesse esperienze negative delle proprie relazioni infantili, nonostante il loro desiderio sia far in modo che essi non vivano le stesse situazioni di sofferenza.

Nel corso degli anni sono state accumulate numerose evidenze aneddotiche che hanno riportato dati in merito alla trasmissione dello stress tra le generazioni ma solo recentemente sono stati messi in atto alcuni studi sperimentali che ne hanno fornito una dimostrazione scientifica. In altre parole, hanno dato sostegno scientifico all'idea che donne con una storia di abuso fisico o sessuale tendono ad avere figli che sono anch'essi sottoposti a stress nel corso dei primi anni di vita<sup>7-9</sup>.

Nonostante l'avvio di questi studi che hanno permesso di incrementare la consapevolezza sul fenomeno e di iniziare a ipotizzare e sviluppare alcune forme di intervento, sono state fatte pochissime ricerche sugli esseri umani per capire quali siano i meccanismi sottostanti che governano il passaggio da una generazione all'altra. Ciò rappresenta un problema consistente poiché sappiamo che gli interventi di prevenzione e/o trattamento, per essere avviati, implicano necessariamente la conoscenza dei fattori di rischio e l'individuazione dei meccanismi che regolano e/o favoriscono la trasmissione della problematica.

### *Fattori di rischio*

I fattori di rischio coinvolti nella trasmissione dello stress tra le generazioni, ormai ampiamente riconosciuti dalla letteratura, sono la psicopatologia materna, l'isolamento sociale, la mancanza di un partner e l'assenza di un lavoro<sup>7-9</sup>. In particolare, l'associazione tra la psicopatologia genitoriale e l'esposizione dei figli a maltrattamento è stata ampiamente descritta. Ad esempio, Kim-Cohen

et al.<sup>10</sup> hanno messo in evidenza che i figli delle madri con una comorbilità di depressione e disturbi antisociali, hanno un'elevata probabilità di essere sottoposti ad abusi multipli, tra cui maltrattamenti fisici, alti livelli di ostilità materna e violenza domestica. Inoltre, i figli di madri con una storia pregressa di abuso infantile hanno più probabilità di subire un maltrattamento<sup>7-9</sup> e risultano a rischio elevato per lo sviluppo di problematiche emotivo-comportamentali durante l'infanzia<sup>11</sup> e di comportamenti distruttivi in adolescenza<sup>12</sup>. È anche interessante quanto rilevano alcune ricerche secondo le quali il comportamento stesso del bambino può indurre l'adozione di modalità genitoriali anomale e di uno stile di disciplina severa<sup>13</sup>.

Queste ricerche hanno fornito informazioni importanti in merito ai fattori di rischio coinvolti nella trasmissione dello stress ma hanno contribuito poco alla comprensione dei meccanismi che governano questo processo, con l'eccezione di alcuni studi che hanno portato dei dati interessanti al riguardo. Tra questi, Berlin et al.<sup>7</sup> hanno mostrato che i processi cognitivi materni coinvolti nella comunicazione sociale, come le attribuzioni ostili e le risposte aggressive originate da biases, rappresentano un aspetto rilevante nella relazione che lega il maltrattamento materno infantile a quello sulla prole.

Recentemente alcuni ricercatori<sup>14-16</sup> hanno ottenuto risultati innovativi introducendo nuovi fattori di rischio implicati nella trasmissione dello stress e fornendo delle ipotesi riguardo ai meccanismi sottostanti. Lo studio ha previsto il coinvolgimento di 120 donne reclutate all'interno del "South London Child Development Study" e seguite insieme ai loro bambini dalla gravidanza per sedici anni. Alcuni risultati che emergono da questo studio longitudinale confermano quanto riportato in precedenza da altre ricerche<sup>7-9,12</sup>. È stata, infatti, riscontrata un'associazione tra il maltrattamento materno infantile e la probabilità che la prole venga sottoposta anch'essa a maltrattamento prima degli undici anni e che sviluppi comportamenti antisociali in adolescenza. Non sono state invece riscontrate differenze significative nei livelli di depressione, in confronto ai figli di donne che non hanno subito maltrattamenti. Poiché sappiamo che i livelli di depressione tendono ad aumentare nel periodo di transizione dall'infanzia all'adolescenza e poi alla giovane età adulta<sup>17</sup> e sono in genere preceduti da disturbi antisociali<sup>18</sup>, si può ipotizzare che questa associazione possa rendersi evidente più tardi, una volta raggiunta l'età matura. Altri risultati sono particolarmente interessanti perché forniscono contributi nuovi nella comprensione della trasmissione intergenerazionale dello stress. A questo proposito, è stata riscontrata una relazione significativa tra l'esperienza materna di maltrattamento e la probabilità di sviluppare depressione antenatale. L'essere stati sottoposti ad un maltrattamento rappresenta, infatti, il fattore

di rischio più importante nello sviluppo di depressione in gravidanza e ciò rimane vero anche dopo aver considerato il ruolo della psicopatologia in qualunque momento del ciclo di vita materno. Altri studi clinici ed epidemiologici avevano precedentemente individuato questa associazione su campioni costituiti da donne a rischio, come ragazze adolescenti e donne con basso reddito<sup>19-21</sup>. Il presente studio ha dimostrato, per la prima volta, questa relazione su un campione tratto dalla popolazione generale e con riferimento ad una depressione clinicamente diagnosticata.

Un altro risultato rilevante è rappresentato dall'associazione significativa riscontrata tra la depressione in gravidanza e la probabilità che il figlio venga sottoposto a maltrattamento. Altre ricerche<sup>10</sup> antecedenti avevano già dimostrato che le donne con una pregressa storia di psicopatologia hanno un rischio maggiore di sottoporre i propri figli a maltrattamento ma non era mai stato considerato il ruolo della depressione antenatale. In questo studio è emerso che i bambini, le cui madri sono state depresse durante la gravidanza, hanno una probabilità quattro volte superiore di essere sottoposti ad una forma di maltrattamento entro gli undici anni, rispetto ai figli delle madri che non sono state depresse in gravidanza. Tuttavia, ciò non implica che sia la madre stessa a perpetrare il maltrattamento. Spesso, infatti, questo viene messo in atto da altri membri della famiglia o da persone esterne ad essa.

Non è invece stata evidenziata alcuna relazione simile qualora la madre abbia sperimentato depressione dopo la nascita o in qualunque altro momento dell'infanzia del bambino. Ciò significa che la psicopatologia materna in gravidanza ha degli effetti specifici che sono distinti da quelli riconducibili ad altri fattori di rischio come la psicopatologia nel post-partum.

Questa associazione tra depressione antenatale materna e maltrattamento sulla prole durante l'infanzia è stata riscontrata anche in un recente studio<sup>22</sup> che ha coinvolto un ampio campione indipendente di donne e bambini reclutati all'interno dell'"Avon Longitudinal Study of Parents and Children" (ALSPAC). La ricerca ha, infatti, messo in evidenza che lo stress antenatale materno, rappresentato da ansia e depressione e da eventi stressanti occorsi durante la gravidanza, può aumentare la vulnerabilità della prole, predisponendola più facilmente ad essere vittima di aggressività da parte dei coetanei. In particolare, lo stress antenatale sembra agire aumentando la probabilità che il bambino possa subire comportamenti aggressivi dai pari sia in modo diretto che in modo indiretto. Lo stress antenatale, infatti, agisce direttamente aumentando il rischio che il bambino subisca aggressioni ma anche indirettamente, aumentando il conflitto all'interno della coppia e l'adozione di stili genitoriali maladattivi che, a loro volta, aumentano la vulnerabilità del bambino alle

aggressioni esterne. Questo studio è particolarmente significativo perché è stato il primo ad aver analizzato la relazione tra lo stress antenatale e la vulnerabilità della prole alle aggressioni da parte dei coetanei.

I dati che provengono dal "South London Child Development Study"<sup>14-16</sup> rivelano anche che la depressione antenatale sembra svolgere un ruolo cardine nella relazione che lega il maltrattamento materno infantile agli esiti negativi sulla prole. Se è vero che il maltrattamento materno infantile è spesso associato allo sviluppo di depressione antenatale, occorre però sottolineare che il maltrattamento materno infantile può produrre esiti negativi sulla prole solo qualora sia presente anche la depressione antenatale. Infatti, secondo quanto emerge dallo studio, è la presenza di multiple esperienze di stress materno che aumenta significativamente la probabilità che i figli possano essere sottoposti a maltrattamento e che sviluppino disturbi antisociali in adolescenza. Al contrario, la sperimentazione da parte della madre di un'unica esperienza stressante (maltrattamento o depressione) sembra non essere sufficiente per aumentare il rischio di esiti negativi sulla prole. Si può quindi dire che la depressione in gravidanza funge da tramite nella trasmissione intergenerazionale, proprio perché è la sua presenza che fa sì che le esperienze materne negative dell'infanzia vengano riproposte nella relazione delle madri con i loro figli.

### **Meccanismi bio-psico-sociali coinvolti nella trasmissione intergenerazionale dello stress**

Pariante<sup>14</sup> ha formulato alcune ipotesi riguardo ai possibili meccanismi coinvolti nella trasmissione dello stress, prendendo in considerazione le alterazioni biologiche che si verificano nell'organismo quando viene sottoposto a un trauma. Il maltrattamento infantile, in quanto esperienza stressante e traumatica, determina infatti un'attivazione persistente del sistema infiammatorio e dell'asse HPA, i due principali sistemi che governano la risposta allo stress. Alcuni studi<sup>23-26</sup> hanno contribuito alla spiegazione di queste alterazioni presenti negli adulti che hanno subito un trauma durante l'infanzia, facendo riferimento al ruolo del recettore dei glucocorticoidi (GR), uno dei recettori più importanti coinvolti nella risposta allo stress. Normalmente il cortisolo, legandosi al recettore, induce l'organismo a rispondere allo stress ma, una volta cessato il "pericolo", riduce la risposta infiammatoria e l'attivazione dell'asse HPA che ritorna a un funzionamento normale. Ciò non accade nelle persone che hanno subito un maltrattamento durante l'infanzia. Al contrario, è stata riscontrata un'iperattivazione dell'asse HPA e del sistema infiammatorio proprio perché manca il feedback negativo che interrompe la risposta. Il maltrattamento, infatti, induce una resistenza del recettore dei glucocorticoidi,

il che implica una riduzione del suo funzionamento. Ciò impedisce che il cortisolo possa agire per interrompere l'attivazione dei sistemi.

L'iperattivazione di questi sistemi è presente anche durante la gravidanza. Il parto è, infatti, un evento stressante e l'organismo si prepara in questo modo ad affrontarlo. Tutto ciò risulta ancora più aumentato nel caso in cui la donna soffra di depressione o stress durante la gravidanza poiché è stato evidenziato che queste manifestazioni sono associate e/o causate dalle medesime alterazioni: iperattività del sistema infiammatorio e dell'asse HPA<sup>23-26</sup>.

In base a questi dati è possibile ipotizzare che le donne che hanno subito maltrattamenti durante l'infanzia, sviluppino una certa resistenza del recettore dei glucocorticoidi, che a sua volta le predispone allo sviluppo di depressione in età adulta e, in particolare, durante la gravidanza, periodo che è già di per sé associato a questa alterazione.

Facendo riferimento a queste modificazioni biologiche, sono state formulate due ipotesi non auto-escludentesi riguardo ai meccanismi attraverso i quali la depressione in gravidanza aumenta il rischio che i figli possano subire maltrattamento. La prima ipotesi sostiene che lo stress e la depressione in gravidanza influenzino negativamente la cura materna. Gli studi effettuati sugli animali<sup>27</sup> evidenziano, infatti, che nelle madri sottoposte a stress durante la gravidanza, sono state riscontrate delle anomalie nel funzionamento del sistema dell'ossitocina, ormone che sappiamo essere coinvolto nella cura materna e nella costruzione del legame con il bambino<sup>27-28</sup> oltre che protettivo nei confronti dello sviluppo di depressione postnatale<sup>29</sup>. Questo permette di ipotizzare che le donne sottoposte a stress durante l'infanzia, soprattutto se depresse in gravidanza, abbiano un'iperattività dei sistemi di risposta allo stress. Ciò determina una certa alterazione nel funzionamento del sistema dell'ossitocina che, di conseguenza, ostacola la costruzione della relazione con il bambino, rendendo le madri meno predisposte a prendersi cura dei loro figli, meno sensibili, sintoniche e protettive nei loro confronti, il che a sua volta aumenta il rischio che i bambini possano subire violenze da altre persone se non dalla madre stessa.

La seconda ipotesi sostiene che lo stress e la depressione della madre influenzino negativamente lo sviluppo e il comportamento della prole già dalla gravidanza. Secondo "l'ipotesi di programmazione fetale", infatti, l'ambiente uterino, soprattutto quando risulta alterato negativamente dalla presenza di stati emotivi negativi materni, ha effetti sullo sviluppo fetale che si mantengono a lungo termine, per quanto riguarda lo sviluppo del bambino, in particolare del sistema nervoso e del sistema di risposta allo stress<sup>22</sup>. Gli studi clinici<sup>27-39</sup> hanno, infatti, messo in evidenza che l'ansia e la depressione pre-natali sono associate a numerose conseguenze negative sulla prole

come ridotta crescita fetale, basso peso alla nascita e prematurità. Inoltre i bambini di madri depresse o ansiose durante la gravidanza presentano più facilmente un temperamento difficile, hanno ritardi nello sviluppo motorio durante l'infanzia, problematiche emotivo-comportamentali come disturbi dell'attenzione e iperattività e problemi antisociali in adolescenza. È quindi possibile ipotizzare che i figli delle donne che hanno subito violenza durante l'infanzia, soprattutto se sono state depresse durante la gravidanza, abbiano più probabilità di sviluppare queste problematiche e ciò li rende più a rischio di essere sottoposti a violenza. A questo proposito, anche Lereya e Wolke<sup>22</sup>, per spiegare il maggior rischio di subire violenza da parte dei pari, per i figli di madri che hanno subito stress durante la gravidanza, fanno riferimento ad un'alterazione nella risposta allo stress riscontrabile già dallo sviluppo fetale. I figli di madri stressate durante la gravidanza, infatti, svilupperebbero un sistema di risposta allo stress alterato che a sua volta li renderebbe più a rischio di subire violenza da parte dei coetanei. Questi bambini, infatti, tendono a mostrarsi ritirati nelle relazioni sociali, piangono o si arrabbiano più facilmente e non hanno un approccio attivo di fronte alle aggressioni ma tendono a scappare. Questi elementi, facilmente individuabili dagli aggressori, li rendono più facilmente vittime di violenza rispetto ad altri.

Queste due ipotesi sottolineano verosimilmente due aspetti dello stesso meccanismo di trasmissione dello stress, prendendo in considerazione il ruolo dei due protagonisti principali, la madre e il bambino che con il loro comportamento, si influenzano a vicenda. Queste ipotesi, che hanno alla base delle alterazioni nei meccanismi biologici di madre e bambino, possono essere facilmente accostate a quelle che evidenziano il ruolo dei fattori psicologici coinvolti nella patologia depressiva. A questo proposito, sappiamo che i figli di madri depresse durante la gravidanza, alla nascita, appaiono spesso più "letargici" e meno predisposti all'interazione sociale<sup>40</sup>. Questo contribuisce ad alimentare i vissuti negativi delle mamme e a rendere più complicata la costruzione della loro relazione. Contemporaneamente le madri, con il loro comportamento non sintonico, faticano a entrare in relazione con i loro piccoli e tendono così a rinforzare le loro caratteristiche negative, creando una spirale che si autoalimenta e che difficilmente si interrompe da sola, senza un intervento esterno.

## Conclusioni e prospettive future

Questi studi hanno fornito informazioni importanti in merito alla trasmissione intergenerazionale dello stress, individuando una sorta di collegamento che va dalle esperienze materne infantili di maltrattamento fino allo sviluppo di disturbi antisociali nei figli adolescenti.

È stato, infatti, messo in luce che l'aver subito un maltrattamento durante l'infanzia induce, nella donna, delle alterazioni persistenti di tipo biologico nella risposta allo stress. Questi cambiamenti, durante la gravidanza, determinano delle anomalie nell'ambiente uterino che hanno delle conseguenze negative sia sulla madre che sul bambino. Le madri che hanno subito maltrattamento durante l'infanzia sono, infatti, più a rischio di sviluppare depressione durante la gravidanza e di essere poi meno sensibili e protettive nei confronti dei loro bambini dopo la nascita che risultano quindi più a rischio di subire violenza. I bambini, di contro, sviluppano anch'essi una risposta alterata allo stress e comportamenti disturbati. L'iperattivazione del sistema infiammatorio e dell'asse HPA, infatti, si trasmette al feto che reagisce, iperattivando anche i propri sistemi di risposta allo stress e adeguando i propri livelli di cortisolo a quelli materni. Come conseguenza i bambini, dopo la nascita, sono più a rischio di sviluppare problematiche emotivo-comportamentali, il che aumenta la probabilità che subiscano violenza.

La depressione antenatale sembra quindi essere un fattore importante dalla cui presenza possono dipendere gli esiti più o meno positivi sulla prole anche a lungo termine. Questa sembra essere, infatti, il veicolo della trasmissione intergenerazionale dello stress, ovvero il mezzo attraverso il quale le esperienze infantili stressanti della madre determinano esiti negativi sulla prole in termini di maltrattamento e di psicopatologia. La gravidanza rappresenta quindi un momento molto importante perché è qui che avviene la trasmissione intergenerazionale dello stress. Se il maltrattamento infantile aumenta la probabilità che la donna sviluppi depressione in gravidanza, il che pone la prole più a rischio di essere sottoposta a sua volta a stress, potrebbe essere utile identificare le donne più predisposte allo sviluppo di depressione, così da interrompere il meccanismo della trasmissione intergenerazionale. Questo anche tenendo conto del fatto che l'essere sottoposti a violenza rappresenta un forte fattore di rischio per lo sviluppo di psicopatologia durante la vita.

A questo proposito, poiché il circolo della trasmissione sembra avere un punto focale nel corso della gravidanza, se venissero avviati degli interventi preventivi durante questo periodo, con l'obiettivo di ridurre il rischio di depressione antenatale, questi potrebbero interrompere la trasmissione intergenerazionale dello stress e della psicopatologia con conseguenze positive a lungo termine. L'intervento potrebbe quindi configurarsi come strumento per prevenire la psicopatologia del bambino e dell'adolescente.

Ciò che rimane forse ancora da approfondire è il ruolo dei fattori di protezione, fattori che intervengono diminuendo il rischio e impedendo che si verifichino conseguenze negative. Tra questi, potrebbero esserci fattori



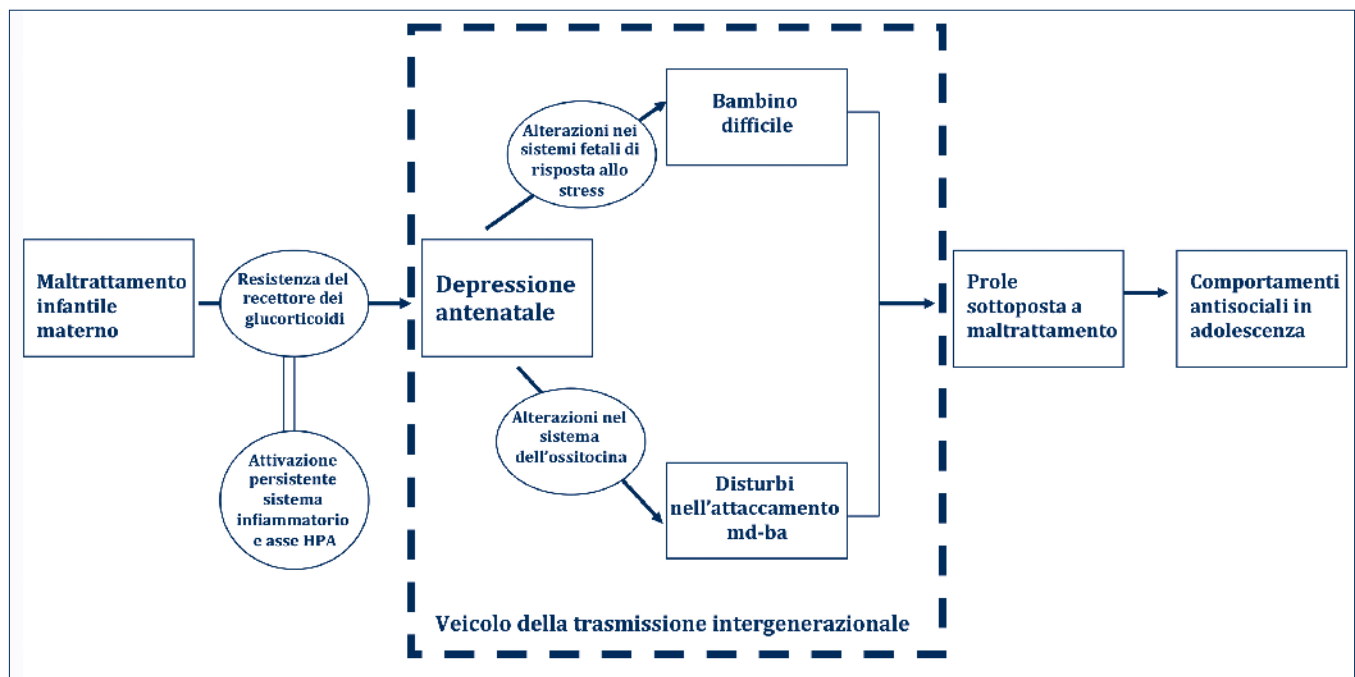


FIGURA 1.

La trasmissione intergenerazionale dello stress. *Intergenerational transmission of stress.*

genetici, di carattere ambientale come il supporto sociale e la qualità della relazione di coppia e altri tipi di fattori come caratteristiche personali e capacità di coping. La conoscenza dei fattori di protezione oltre a quelli di rischio potrebbe aggiungere un tassello importante perché, in questo modo, accanto agli interventi di prevenzione e cura, potrebbero essere avviati anche degli interventi di vera e propria promozione della salute, con l'obiettivo di rinforzare le risorse positive presenti nelle persone e nelle famiglie.

## Bibliografia

- 1 Manfredi P, Imbasciati A. *Il feto ci ascolta ... e impara ...* Roma: Borla 2004.
- 2 Briefing P. *Preventing child maltreatment in Europe: a public health approach* World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark.
- 3 Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. *Grand challenges in global mental health.* Nature 2011;475:27-30.
- 4 Imbasciati A. *Un supporto teorico alla transgenerazionalità: la teoria del proto mentale.* Psychomedia 2003.
- 5 Bowlby J (1973). *Attaccamento e perdita, vol. 2: La separazione dalla madre.* Torino: Boringhieri 1975.
- 6 Fraiberg S, Adelson E, Shapiro V. *I fantasmi nella stanza dei bambini.* In: *Il sostegno allo sviluppo.* Milano: Raffaello Cortina 1999.
- 7 Berlin LJ, Appleyard K, Dodge KA. *Intergenerational continuity in child maltreatment: mediating mechanisms and implications for prevention.* Child Dev 2011;82:162-76.
- 8 Appleyard K, Berlin LJ, Rosanbalm KD, et al. *Preventing early child maltreatment: implications from a longitudinal study of maternal abuse history, substance use problems, and offspring victimization.* Prev Sci 2011;12:139-49.
- 9 Sidebotham P, Heron J. *Child maltreatment in the "children of the nineties": a cohort study of risk factors.* Child Abuse Negl 2006;30:497-522.
- 10 Kim-Cohen J, Caspi A, Rutter M, et al. *The caregiving environments provided to children by depressed mothers with or without an antisocial history.* Am J Psychiatry 2006;163:1009-18.
- 11 Collishaw S, Dunn J, O'Connor TG, et al. *Maternal childhood abuse and offspring adjustment over time.* Dev Psychopathol 2007;19:367-83.
- 12 Miranda JK, De la Osa N, Granero R, et al. *Maternal experiences of childhood abuse and intimate partner violence: psychopathology and functional impairment in clinical children and adolescents.* Child Abuse Negl 2011;35:700-11.
- 13 Ge XC, Rand D, Cadoret, et al. *The developmental interface between nature and nurture: a mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors.* Dev Psychol 1996;32:574-89.
- 14 Pariante CM. *The intergenerational transmission of stress: psychosocial and biological mechanisms.* 2013.
- 15 Plant DT, Barker ED, Waters CS, et al. *Intergenerational*

- transmission of maltreatment and psychopathology: the role of antenatal depression.* Psychol Med 2012;43:519-28.
- <sup>16</sup> Pawlby S, Hay D, Sharp D, et al. *Antenatal depression and offspring psychopathology: the influence of childhood maltreatment 2011.* Br J Psychiatry 2011;199:106-12.
- <sup>17</sup> Costello EJ, Copeland W, Angold A. *Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults?* J Child Psychol Psychiatry 2011;52:1015-25.
- <sup>18</sup> Hipwell AE, Stepp S, Feng X, et al. *Impact of oppositional defiant disorder dimensions on the temporal ordering of conduct problems and depression across childhood and adolescence in girls.* J Child Psychol Psychiatry 2011;52:1099-108.
- <sup>19</sup> Romano E, Zoccolillo M, Paquette D. *Histories of child maltreatment and psychiatric disorder in pregnant adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:329-36.
- <sup>20</sup> Chung EK, Mathew L, Elo IT, et al. *Depressive symptoms in disadvantaged women receiving prenatal care: the influence of adverse and positive childhood experiences.* Ambul Pediatr 2008;8:109-16.
- <sup>21</sup> Rich-Edwards JW, James-Todd T, Mohlajee A, et al. *Lifetime maternal experiences of abuse and risk of pre-natal depression in two demographically distinct populations in Boston.* Epidemiology 2011;40:375-84.
- <sup>22</sup> Lereya ST, Wolke D. *Prenatal family adversity and maternal mental health and vulnerability to peer victimisation at school.* J Child Psychol Psychiatry 2013;54:644-52.
- <sup>23</sup> Heim C, Newport DJ, Mletzko T, et al., *The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans.* Psychoneuroendocrinology 2008;33:693-710.
- <sup>24</sup> Pariante CM, Lightman SL. *The HPA axis in major depression: classical theories and new developments.* Trends Neurosci 2008;31:464-8.
- <sup>25</sup> Danese A, Pariante CM, Caspi A. et al., *Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study.* Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:1319-24.
- <sup>26</sup> Binder EB. *The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorder.* Psychoneuroendocrinology 2009;34(Suppl 1):S186-95.
- <sup>27</sup> Patchev VK, Schlosser SF, Hassan AH, et al., *Oxytocin binding sites in rat limbic and hypothalamic structures: site-specific modulation by adrenal and gonadal steroids.* Neuroscience 1993;57:537-43.
- <sup>28</sup> Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, et al., *Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding.* Psychol Sci 2007;18:965-70.
- <sup>29</sup> Skrundz M, Bolten M, Nast I, et al. *Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression.* Neuropsychopharmacology 2011;36:1886-93.
- <sup>30</sup> Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K. *Prenatal stress and the programming of the HPA axis.* Neurosci Biobehav Rev 2010;35:17-22.
- <sup>31</sup> Brennan PA, Pargas R, Walker EF, et al. *Maternal depression and infant cortisol: influences of timing, comorbidity and treatment.* J Child Psychol Psychiatry 2008;49:1099-107.
- <sup>32</sup> Graciarena M, Depino AM, Pitossi FJ. *Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFbeta1 downregulation.* Brain Behav Immun 2010;24:1301-9.
- <sup>33</sup> Kentner AC, Pittman QJ. *Minireview: early-life programming by inflammation of the neuroendocrine system.* Endocrinology 2010;151:4602-6.
- <sup>34</sup> Champagne FA, Meaney MJ. *Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model.* Biol Psychiatry 2006;59:1227-35.
- <sup>35</sup> Glover V, O'Connor TG. *Effects of antenatal stress and anxiety: implications for development and psychiatry.* Br J Psychiatry 2002;180:389-91.
- <sup>36</sup> Hay DF, Pawlby S, Waters CS, et al. *Mothers' antenatal depression and their children's antisocial outcomes.* Child Dev 2010;81:149-65.
- <sup>37</sup> Pawlby S, Hay DF, Sharp D, et al. *Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study.* J Affect Disord 2009;113:236-43.
- <sup>38</sup> Marcus SM. *Depression during pregnancy: rates, risks and consequences-mother risk update 2008.* Can J Clin Pharmacol 2009;16:15-22.
- <sup>39</sup> Li D, Liu L, Odouli R. *Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study.* Human Reproduction 2009;24:146-53.
- <sup>40</sup> Field T, Diego M, Dieter J, et al. *Prenatal depression effects on the fetus and the newborn.* Inf Behav Dev 2004a;27:216-29.

# Cognitive functioning in outpatients diagnosed with schizophrenia, with and without comorbid alcohol abuse

*Funzionamento cognitivo in pazienti affetti da schizofrenia con e senza comorbidità per abuso alcolico*

A. Ventriglio, A. Lepore<sup>1</sup>, R.J. Baldessarini<sup>2</sup>, R.M. Patella<sup>1</sup>, A. Borelli<sup>1</sup>, A. Bellomo

University of Foggia, Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Psychiatry, Foggia, Italy; <sup>1</sup> ASL Foggia, Department of Mental Health, Foggia, Italy; <sup>2</sup> Department of Psychiatry, Harvard Medical School; International Consortium for Bipolar and Psychotic Disorders Research, McLean Division of Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA

## Summary

### Objectives

As the available studies suggest, inconsistently, that alcohol-abuse may be associated with greater cognitive impairment in schizophrenia patients, we compared cognitive functioning among matched schizophrenia patients with and without comorbid alcohol abuse, and matched healthy controls.

### Methods

We applied the Milan Overall Dementia Assessment (MODA) cognitive test battery to compare cognitive functioning in patients with schizophrenia meeting DSM-IV criteria with ( $n = 17$ ) or without ( $n = 40$ ) lifetime alcohol abuse, verified with the Michigan Alcohol Screening Test (MAST), and patients versus healthy controls ( $n = 21$ ) matched for age, sex, education and psychosis ratings.

## Introduction

Estimated lifetime prevalence of substance-use disorders among schizophrenia patients is high (40-60%), especially among hospitalized patients, and most often involves alcohol-abuse<sup>1,2</sup>, possibly in efforts at self-medication to ameliorate intolerable symptoms<sup>3</sup>. Cognitive impairments characteristic of schizophrenia include deficits in attention, memory, learning and executive functioning<sup>4-6</sup>. Cognitive deficits are also commonly found with alcohol abuse, including abnormalities in working memory, goal-selection, strategic planning and response-inhibition<sup>7</sup>. Cognitive deficits are not routinely assessed in schizophrenia patients, with or without comorbid alcohol abuse, even though they appear to have a strong relationship with poor clinical and functional outcomes<sup>8,9</sup>.

Despite the common association of schizophrenia and alcohol abuse, it is not certain that the two conditions, combined, lead to worse cognitive impairments than ei-

## Results

Cognitive performance was greatly impaired in both patient-groups compared to healthy controls, but only 6.2% more among patients with than without a history of alcohol-abuse. MODA and MAST scores were highly and inversely correlated.

## Conclusions

Cognitive functioning in schizophrenia patients was substantially lower than in healthy subjects, as expected, but only slightly more impaired with a lifetime history of alcohol abuse.

## Key words

Alcohol-abuse • Cognition • Comorbidity • MAST • MODA • Schizophrenia

ther disorder alone. The available research findings remain inconsistent and inconclusive, with variable outcomes on tests of specific functions. Some findings include more severe impairments among dual-diagnosis patients on at least some cognitive tests<sup>10,11</sup>, and with heavier alcohol consumption<sup>12,13</sup>, but other findings include minor or negligible differences with non-alcoholic schizophrenia patients<sup>14</sup>. Specific deficits reported to be worse among dual-diagnosis patients include verbal and working memory, executive functioning, set-shifting, and planning, as well as facial-recognition<sup>12,13</sup>. Potential confounding effects in such studies include the impact of acute psychotic illness or recent alcohol-abuse or withdrawal, as well as limited sensitivity of some assessment methods used for this purpose<sup>12-14</sup>.

Efforts to improve methods of assessing cognitive dysfunctions in psychotic-disorder patients include the U.S. National Institute of Mental Health's Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

## Correspondence

Antonio Ventriglio, via Guglielmo Marconi 3, 71041 Carapelle (FG), Italy • Tel. +39 3396466525 • E-mail: a.ventriglio@libero.it

(MATRICS) battery of tests addressing processing speed, attention-vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, problem solving and social cognition<sup>15</sup>. We previously used the relatively rapid and sensitive, validated, Italian-language, Milan Overall Dementia Assessment (MODA) battery<sup>16</sup> to compare cognition in treated, stable, adult schizophrenia outpatients and matched healthy controls: schizophrenia patients were far more impaired (Odds Ratio [OR] = 12.0 [95% CI: 3.87-37.2]), as expected<sup>17</sup>. We now report on further use of this method to compare cognitive functions among well-matched schizophrenia patients with and without co-morbid alcohol abuse, and against matched healthy control subjects.

## Materials and Methods

### Aim and subjects

We compared cognitive performance among schizophrenia patients with *versus* without alcohol abuse, and both to healthy controls. All participants provided informed consent following approval of the protocol by a local ethics review committee. The study was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. Patient-subjects screened were consecutive, adult outpatients diagnosed with schizophrenia by DSM-IV-TR criteria (based on consensus of two senior clinical investigators [AL and AB]). Patients had been ill for  $17.9 \pm 8.71$  years, received clinically determined treatments (75% received atypical antipsychotics and 25% received older neuroleptics or drug-combinations), were considered clinically stable when studied, and had not been hospitalized for at least two years. In addition, the dual-diagnosis cases also met DSM-IV-TR criteria for lifetime diagnoses of alcohol abuse, confirmed with total scores of  $\geq 6$  on the revised Michigan Alcohol Screening Test (MAST<sup>18</sup>). Subjects had never experienced alcohol-withdrawal reactions, were not intoxicated when evaluated, and had no clinically significant general medical or neurological disorders. We compared these patients to 21 healthy adults matched for sex, age and educational background.

### Assessments

Cognitive functioning was evaluated with the Milan Overall Dementia Assessment (MODA) scale<sup>16,17</sup>. This method requires approximately 40 min to administer and has yielded superior sensitivity and specificity to the Mini Mental State Examination (MMSE) in dementia patients, and addresses the same cognitive domains as the much longer MATRICS battery<sup>15,16</sup>. The MODA scale includes three sections: [a] *orientation* (temporal, spatial, personal and family, with subtotal scores ranging from 0 to 35); [b] *autonomy* (eating, walking, dressing, personal hygiene

and sphincter-control, with potential subtotal scores of 0-15), and [c] a battery of *brief neuropsychological tests* (assessing attention, intelligence, memory, language, as well as spatial and visual perception, to yield subtotals of 0-50). Total scores (MODAt) can range from 0 to 100, and are numerically adjusted for age and years of education to yield MODAa (adjusted) scores; final MODAa scores are classified as *normal* ( $> 89.0$ ), *borderline* (89.0-85.5), or *definitely impaired* ( $< 85.5$ )<sup>16</sup>.

We used the 25-item revised Michigan Alcohol Screening Test (MAST) questionnaire to verify the presence of lifetime alcohol abuse. It is sensitive and virtually unique among alcohol assessment instruments for having been validated with Italian patients<sup>18</sup>. MAST total scores can range from 0-2 (no clinically significant alcohol abuse), to 3-5 (mild-moderate abuse), and  $\geq 6$  (severe abuse or dependence). We also rated overall psychopathology with the *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS<sup>19</sup>), including items recommended by Andreasen et al.<sup>20</sup> to assess remission in schizophrenia (Table I).

### Data analysis

Statistical analyses employed Statview-5<sup>®</sup> software (SAS Institute, Cary, NC). MODA test results adjusted for age and education provided MODAa scores for statistical comparisons. Data are presented as means  $\pm$  standard deviations (SD) or values with 95% confidence intervals (CI). Continuous data were compared by single or multiple factor ANOVA (*t*), and categorical data with contingency tables ( $\chi^2$ ), and Pearson linear correlations (*r*) compared MAST ratings with cognition among comorbid patients. Findings were considered statistically significant with two-tailed  $p \leq 0.01$  to compensate for multiple comparisons.

## Results

### Sample characteristics

The 82 study subjects included 40 diagnosed with schizophrenia with no history of alcohol abuse, 17 meeting DSM-IV-TR criteria for both diagnoses, and 25 healthy controls. The subgroups compared were: [a] patients diagnosed with *schizophrenia* only (26 men, 14 women, aged  $43.8 \pm 10.8$  years, educated  $14.9 \pm 7.03$  years, with MAST scores of  $2.05 \pm 2.47$ ); [b] *dual-diagnosis* cases (12 men, 5 women, aged  $44.2 \pm 10.3$  years, educated  $13.6 \pm 7.57$  years, with MAST scores averaging  $14.8 \pm 6.53$ ); [c] 21 *healthy controls* (17 men, 8 women, aged  $45.6 \pm 10.4$  years, with  $13.8 \pm 4.11$  years of education and MAST scores of  $0.62 \pm 0.92$ ). Although the study-subgroups were well matched for age, sex and education level, MODAa scores were nevertheless adjusted numerically for effects of age and education (Table I). Duration of psychotic illness was similar with *versus*



**TABLE I.**  
Characteristics of study subjects. *Caratteristiche dei pazienti.*

Characteristic	a. Schizophrenia	b. Dual-diagnosis	c. Healthy controls
MAST score	2.05 ± 2.47	14.8 ± 6.53	0.62 ± 0.92
Current age (years)	43.8 ± 10.8	44.2 ± 10.3	43.9 ± 9.82
Sex (% men)	65.0	70.6	66.7
Years of education	14.9 ± 7.03	13.6 ± 7.57	13.8 ± 4.11
Employed (%)	72.5	64.7	76.2
Years of illness	17.1 ± 8.63	17.7 ± 9.06	–
Years of treatment	14.2 ± 7.16	13.4 ± 7.40	–
PANSS total	17.6 ± 6.15	15.0 ± 5.57	–

Dual diagnosis patients (*b*) met DSM-IV criteria for schizophrenia *and* lifetime alcohol abuse. PANSS subscales: P1 = delusions; P2 = conceptual disorganization; P3 = hallucinatory behaviour; N1 = blunted affect; N4 = passivity, apathy or social withdrawal; N6 = lack of spontaneity and decreased flow of words; G5 = mannerisms and posturing; G9 = unusual thought content. PANSS total is the sum of these subscale scores, none of which differed between the patient subgroups.

without alcohol-abuse (17.1 ± 8.63 vs. 17.7 ± 9.06 years, respectively; Table I). Years of treatment, employment status, and psychiatric morbidity ratings (PANSS total and subscale scores) all were well-matched for the patient-subgroups (Table I); most patients were receiving a second-generation antipsychotic drug (75%) and all comorbid patients had abused alcohol clinically significantly within the preceding 5 years.

### Cognitive functioning

MODAa scores differed highly significantly among the three clinical groups compared (schizophrenia alone, schizophrenia with alcohol-abuse and normal controls), based on multiple ANOVA modeling ( $t = 3.59$ ,  $p < 0.0001$ ). These cognition scores were only 6.20% lower among subjects with *versus* without alcohol abuse (80.2 ± 10.2 vs. 85.5 ± 5.11), with few and non-significant differences in subscale scores, and were impaired insignificantly more often (MODAa scores < 85.5: 58.8% vs. 45.0%) among those with vs. without co-morbid alcohol abuse (Table II). These findings suggest that comorbid alcohol abuse accounted for only minor differences in cognitive performance among alcohol-comorbid and non-comorbid schizophrenia patients.

In contrast, as expected, overall MODAa scores were significantly and similarly lower in both schizophrenia patient groups than among healthy controls (groups *a + b* vs. *c*). Differences were notable in four important domains: verbal intelligence and fluency, prose memory and reversal learning (all  $p \leq 0.01$ ; Table II).

### MODA/MAST Correlations

Finally, we correlated MODA cognitive ratings and alcohol abuse scores (MAST total) for comorbid patients.

These ratings of alcohol abuse were moderately but significantly correlated with MODAa total scores and with several subtests, ranking: total score ( $r = -0.41$ , slope [95% CI]: 0.443 [-0.663 to -0.224];  $p < 0.0001$ ) > prose memory > token test > finger agnosia (all three  $r = -0.29$  to  $-0.36$ ; all  $p \leq 0.001$ ). Nine other MODA subscale scores were not significantly correlated with MAST scores; in descending order: [a] attention, [b] reversal learning, [c] autonomy, [d] personal orientation, [e] verbal intelligence, [f] verbal fluency, [g] Street completion, [h] constructional apraxia, and [i] spatial orientation (all  $r = -0.02$  to  $-0.20$ , all  $p = 0.07$ -0.85; not shown).

### Discussion and Conclusions

The present study employed a validated testing procedure (MODA) developed and tested specifically to evaluate cognition among Italian neuropsychiatric patients. The findings add to the few and inconsistent studies that have directly compared schizophrenia patients without substance-use comorbidity to those meeting diagnostic criteria for relatively severe, lifetime alcohol abuse<sup>10-14</sup>. Limitations of the study include relatively small subgroups and the possibility that effects of prolonged psychotic illness (about 17 years) and possible effects of treatment dominated comparisons involving patients whose intensity or duration of alcohol abuse may have varied. However, the patient-groups and healthy controls were well-matched for sex, age, education and duration of illness, and the cognitive deficits observed were not correlated with ratings of psychotic morbidity (Table I). The MODA methods may not be adequately validated for assessing all aspects of cognitive impairments in schizophrenia patients, but it has demonstrated high specificity and sensitivity in de-

**TABLE II.**

Cognitive impairment in schizophrenia, dual-diagnosis patients and healthy controls. *Impairment cognitivo in pazienti affetti da schizofrenia, doppia diagnosi e in controlli sani.*

Tests	Cognitive domains	a. Schizophrenia	b. Dual-diagnosis	c. Healthy controls	p values	
					a vs. b	a + b vs. c
MAST	[Alcohol abuse]	2.05 ± 2.47	14.8 ± 6.53	0.62 ± 0.92	< 0.0001*	0.001*
MODAa < 85.5 (%)	Overall	45.0	58.8	19.0	0.482	< 0.0001*
MODAa score	Overall	85.5 ± 5.11	80.2 ± 10.2	90.9 ± 4.56	0.012*	< 0.0001*
Temporal orientation	Working memory	9.71 ± 0.84	9.01 ± 2.67	9.98 ± 0.04	0.143	0.184
Spatial orientation	Working memory	2.87 ± 0.33	2.88 ± 0.33	2.95 ± 0.21	0.939	0.338
Personal orientation	Working memory	9.72 ± 0.64	9.52 ± 0.94	10.0 ± 0.00	0.366	0.043
Family orientation	Working memory	11.7 ± 0.63	11.2 ± 1.15	11.8 ± 0.50	0.064	0.154
Autonomy scale	Social cognition, problem-solving	14.8 ± 0.36	14.5 ± 1.23	15.0 ± 0.00	0.135	0.133
Reversal learning	Verbal & visual learning	4.07 ± 1.62	3.88 ± 1.72	4.90 ± 0.43	0.689	0.017*
Attention test	Vigilance, attention	9.20 ± 1.15	8.64 ± 1.76	9.66 ± 0.43	0.167	0.049
Verbal Intelligence	Verbal learning	3.05 ± 1.51	2.70 ± 1.75	5.00 ± 1.14	0.458	< 0.0001*
Prose memory	Working memory	3.84 ± 2.64	2.65 ± 2.44	5.59 ± 1.95	0.116	0.001*
Verbal fluency	Verbal fluency	3.30 ± 1.38	3.52 ± 1.62	4.71 ± 0.64	0.588	0.0001a
Token test	Verbal learning, speed	4.91 ± 0.25	4.67 ± 0.52	4.95 ± 0.15	0.025	0.187
Finger agnosia	Processing speed	4.40 ± 0.81	3.58 ± 1.83	4.61 ± 0.74	0.023	0.116
Constructional apraxia	Processing speed	3.03 ± 0.32	3.05 ± 0.55	3.00 ± 0.00	0.857	0.621
Street completion test	Processing speed	2.27 ± 0.64	2.17 ± 0.80	2.57 ± 0.50	0.625	0.051

Comparisons are schizophrenia-only (a) versus dual-diagnosis (schizophrenia + alcohol abuse) patients (b) and all patients (a + b) versus healthy controls (c). Several MODA subtests showed no differences between groups a and b, or between patient groups (a + b) and controls (c): [a] temporal orientation, [b] spatial orientation, [c] personal orientation, [d] family orientation, [e] autonomy, [f] attention, [g] token test, [h] finger agnosia, [i] constructional apraxia and [j] Street completion test.  
\* Significantly different (two-tailed  $p \leq 0.01$  to adjust for multiple comparisons).

tecting cognitive deficits, including attention, memory, intelligence, language, space cognition and visual perception, in various neuropsychiatric patients including those diagnosed with dementia and schizophrenia<sup>17 21</sup>. Moreover, the MODA battery explores cognitive domains involved in alcohol abuse and is relatively rapid and efficient<sup>21 22</sup>.

Overall, the present findings suggest only minor, though statistically significant, additional cognitive impairment in a broad test-battery among DSM-IV-TR schizophrenia patients also meeting DSM-IV-TR criteria for lifetime alcohol abuse. Moreover, cognitive defects and MAST ratings for alcohol abuse were significantly correlated, indicating that more severe alcohol abuse was associated with greater cognitive deficits (Table II). It was not possible to assess effects of specific treatments since all patients received antipsychotic drugs. Finally, the comparison of

schizophrenia patients to healthy controls confirmed repeated findings that schizophrenia patients show cognitive impairments, notably in verbal competence and working memory<sup>4 5 17 23</sup>.

#### Acknowledgements

Supported in part by a grant from the Bruce J. Anderson Foundation and by the McLean Private Donors Psychotic Disorders Research Fund (to RJB).

#### References

- 1 Miles H, Johnson S, Amponsha-Afuwape S, et al. *Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder*. *Psychiatr Serv* 2003;54:554-61.
- 2 Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. *Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and*

- correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:164-72.
- 3 Khantzian EJ. *The self-medication hypothesis of substance use disorders: reconsideration and recent applications*. *Harv Rev Psychiatry* 1997;4:231-44.
  - 4 Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, et al. *Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
  - 5 Donohoe G, Clarke S, Morris D, et al. *Are deficits in executive sub-processes simply reflecting more general cognitive decline in schizophrenia?* *Schizophr Res* 2006;85:168-73.
  - 6 Harvey PD, Wingo A, Burdick KE, et al. *Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research*. *Bipolar Disord* 2010;12:364-75.
  - 7 Sullivan EV, Pfefferbaum A. *Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair*. *Psychopharmacology* 2005;180:583-94.
  - 8 Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
  - 9 Bates ME, Bowden SC, Barry D. *Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment*. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:193-212.
  - 10 Allen DN, Goldstein G, Aldarondo F. *Neurocognitive dysfunction in patients diagnosed with schizophrenia and alcoholism*. *Neuropsychology* 1999;13:62-8.
  - 11 Allen DN, Goldstein G, Forman SD, et al. *Neurologic examination abnormalities in schizophrenia with and without a history of alcoholism*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:184-7.
  - 12 Manning V, Betteridge S, Wanigaratne S, et al. *Cognitive impairment in dual-diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol-use disorder*. *Schizophr Res* 2009;114:98-104.
  - 13 Manning V, Wanigaratne S, Best D, et al. *Screening for cognitive functioning in psychiatric outpatients with schizophrenia, alcohol dependence, and dual diagnosis*. *Schizophr Res* 2007;91:151-8.
  - 14 Nixon SJ, Hallford, HG, Tivis RD. *Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients*. *Psychiatry Res* 1996;64:35-45.
  - 15 Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. *MATRICES Consensus Cognitive Battery: co-norming and standardization*. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-20.
  - 16 Brazzelli M, Capitani E, DellaSala S, et al. *MODA (Milan Overall Dementia Assessment)*. Florence: Editori OS 1994.
  - 17 Lepore A, Borelli A, Patella RM, et al. *Cognitive impairment in schizophrenia patients measured with MODA rating scale*. *Clin Neuropsychiatry* 2009;6:117-23.
  - 18 Selzer ML. *Michigan Alcoholism Screening Test (MAST): quest for a new diagnostic instrument*. *Am J Psychiatry* 1971;127:1653-8.
  - 19 Kay SR, Fiszbein, A, Opler LA. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual*. Toronto: Multi-Health Systems 1992.
  - 20 Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
  - 21 Brazzelli M, Capitani E, Della Sala S, et al. *A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: the Milan overall dementia assessment*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1510-7.
  - 22 Scheurich A, Müller MJ, Szegedi A, et al. *Neuropsychological status of alcohol-dependent patients: increased performance through goal-setting instructions*. *Alcohol Alcohol* 2004;39:119-25.
  - 23 O'Carroll R. *Cognitive impairment in schizophrenia*. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:161-8.

# Alessitimia e personalità in pazienti con disturbi d'ansia e depressione maggiore: influenze sull'outcome di trattamento

*Alexithymia and personality in patients with anxiety disorders and major depression: effects on treatment outcome*

E. Mori<sup>1</sup>, A. Drago<sup>2</sup>, D. De Ronchi<sup>1</sup>, A. Serretti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie – DIBINEM, Università di Bologna, Italia; <sup>2</sup>IRCCS “San Giovanni di Dio”, Fatebenefratelli, Brescia, Italia

## Summary

### Objectives

Alexithymia is frequently associated with major depression and anxiety disorders, and in the literature it is considered as a negative prognostic factor in the treatment of these disorders. Nevertheless, limited evidence is available about the effect of alexithymia on treatment outcome. In this study, we analyze the presence of alexithymia in patients with depressive or anxiety disorders. In addition, we investigate the effects of alexithymia considered as a single factor, and the interaction between alexithymia and socio-demographics and clinical variables (personality traits) as modulators of response to combined treatment.

### Materials and methods

Eighteen outpatients with major depression or anxiety disorders underwent pharmacotherapy and individual psychodynamic psychotherapy. Subjects were assessed using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) and the Toronto Alexithymia Scale 20-item (TAS-20) at baseline and after eight weeks of treatment. Personality traits were assessed with the SCID II at baseline. Outcome was the change in scores of HAM-D and HAM-A from baseline to the eight weeks of treatment. Predictor was the TAS score. The statistical relationship between outcome and predictor was analyzed by linear regression. In the regression model, we included stratification factors (socio-demographics and clinical

variables) as covariates if they had a significant statistic relationship with the main outcome and their interaction with the main outcome is included.

### Results

After eight weeks of treatment, we observed an improvement of 78% on HAM-D and of 69% on HAM-A, while 55.5% of subjects were not alexithymic, 22.2% were borderline alexithymic and 5.5% were diagnosed as alexithymic. No significant effect resulted from the analysis of alexithymia as a modulator of response to anxiety or depressive symptoms. On the other hand, the combination of alexithymia with “older age” predicted worse outcome by the HAM-D ( $p = 0.02873$ ). Moreover, we observed a negative correlation between “obsessive-compulsive personality traits” and improvement on HAM-D ( $p = 0.002314$ ), and a positive correlation between alexithymia and obsessive-compulsive personality traits ( $p = 0.02629$ ).

### Conclusions

Alexithymia may interfere with response to treatment in subjects with depressive or anxiety disorders when combined with other socio-demographic and clinical variables. Further research is mandatory to confirm these results.

### Key words

Alexithymia • Depression • Anxiety disorders • Treatment • Personality

## Introduzione

Il concetto *alessitimia*, originariamente introdotto da Sifneos (1973) per indicare la ridotta capacità di un soggetto di elaborare coscientemente i vissuti emotivi<sup>1</sup>, è stato progressivamente rielaborato individuandone tre fattori costitutivi: i) difficoltà di identificazione delle emozioni; ii) difficoltà di comunicazione delle emozioni; e iii) presenza di pensiero operatorio (*externally-oriented*

*thinking*)<sup>2,3</sup>. In accordo a questa definizione operativa sono stati elaborati strumenti di valutazione specifici e standardizzati che hanno consentito di indagare l'alessitimia in ampie popolazioni e di incrementarne la conoscenza. Le ricerche condotte ne hanno evidenziato un'elevata frequenza in associazione a disturbi mentali<sup>4-7</sup> e, in particolare, a disturbi ansiosi<sup>8-10</sup> e depressivi<sup>11-17</sup> con prevalenza fino al 32% in soggetti affetti da depressione<sup>15</sup>. La natura di tale associazione rimane, però, contro-

### Correspondence

Alessandro Serretti, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna, viale Carlo Pepoli 5, 40123 Bologna, Italy • Tel. +39 051 6584233 • Fax +39 051 521030 • E-mail: alessandro.serretti@unibo.it



versa. Alcuni Autori, infatti, considerano l'alessitimia una condizione secondaria al disturbo depressivo<sup>12 15 18</sup> ossia "stato-dipendente", Altri la assimilano ad un tratto di personalità<sup>19-21</sup> interpretandola come "fattore di tratto". Tuttavia, indipendentemente dalla sua natura "di stato" o "di tratto", l'alessitimia sembra correlare ad importanti variabili cliniche considerando che in alcuni studi risulta significativamente associata a ridotta qualità di vita in pazienti affetti da depressione<sup>22</sup>, ad un incremento del rischio di morte violenta (suicidio, omicidio, incidenti)<sup>23</sup> ed in particolare del rischio suicidario<sup>24 25</sup>. Tali riscontri hanno suscitato un crescente interesse anche rispetto alle potenziali influenze dell'alessitimia sull'esito dei trattamenti proposti. In letteratura vari studi identificano nell'alessitimia un fattore predittivo negativo di interventi farmacologici e/o psicoterapici in rapporto a molteplici malattie psichiatriche<sup>26-28</sup> ed in specifico anche a disturbi di tipo ansioso<sup>26 29</sup> e depressivo<sup>26 28 30 31</sup>. Tuttavia ad oggi il significato di tale associazione rimane ampiamente controverso, non essendo disponibili evidenze conclusive rispetto alle effettive influenze dell'alessitimia sull'esito di trattamento. Inoltre considerando che l'alessitimia rappresenta solo una delle molteplici variabili socio-demografiche e cliniche potenzialmente in grado di influire sull'outcome, le interazioni fra caratteristiche alessitimiche di un soggetto e tali variabili potrebbero avere notevoli ripercussioni in ambito clinico.

Il nostro studio si propone di indagare la presenza di alessitimia in un campione di pazienti affetti da disturbi dell'umore e/o d'ansia, trattati ambulatorialmente con farmacoterapia in associazione ad un intervento psicoterapico individuale di supporto ad orientamento psicodinamico. Inoltre ha l'obiettivo di valutare eventuali influenze dell'alessitimia sull'outcome di trattamento considerandola sia come singolo fattore sia in rapporto a variabili socio-demografiche e cliniche, quali i tratti di personalità. Il presente studio segue ad un nostro precedente lavoro inerente l'argomento<sup>32</sup> in cui l'efficacia dell'intervento farmacologico e psicoterapico in soggetti affetti da disturbi d'ansia e dell'umore era valutata mediante analisi di dati ottenuti con misurazioni trasversali. In questa ricerca, invece, un nuovo campione di pazienti, con analoghi disturbi psichiatrici, viene investigato avvalendosi di una metodologia prospettica al fine di garantire maggiore validità scientifica.

## Materiali e metodi

Il campione esaminato è stato reclutato fra i pazienti affetti all'Unità di Diagnosi e Terapia dei Disturbi d'Ansia e dell'Umore dell'Istituto di Psichiatria "P. Ottonello" di Bologna. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente della AUSL di Bologna e tutti i partecipanti hanno rilasciato consenso informato scritto. All'interno

di tale popolazione sono stati selezionati soggetti affetti da depressione maggiore o disturbo da attacchi di panico o disturbo d'ansia generalizzata o disturbo d'ansia non altrimenti specificato (NAS) e con punteggi basali alla "Hamilton Rating Scale for Depression" (HAM-D)<sup>33</sup> e/o alla "Hamilton Rating Scale for Anxiety" (HAM-A)<sup>34</sup> pari o superiori a 13. La valutazione diagnostica è stata effettuata mediante la versione italiana della "Mini International Neuropsychiatric Interview" (MINI version 5.0.1)<sup>35</sup>, escludendo coloro che presentavano comorbidità per gravi patologie internistiche e/o neurologiche e/o per abuso e/o dipendenza da sostanze e/o oligofrenia (valutata sulla base di elementi clinici). Al baseline ciascun paziente è stato valutato anche mediante la versione italiana della "Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders" (SCID-II)<sup>36</sup> per verificare la presenza sia di disturbi di personalità conclamati che di tratti. A tal fine a ciascun soggetto è stato attribuito, relativamente ad ogni disturbo della personalità indagato, un punteggio grezzo rappresentato dalla somma del numero totale di criteri a cui aveva ottenuto una valutazione di 3 (tratto clinicamente rilevante) o 2 (tratto subclinico). Tale punteggio è stato considerato un indicatore della presenza di significativi tratti di personalità inerenti un definito disturbo di personalità qualora risultasse pari o superiore a 3. Ogni paziente è stato, infine, indagato anche mediante la versione italiana della "Toronto Alexithymia Scale" a venti item (TAS-20)<sup>37</sup>, un test autosomministrato specifico per la valutazione dell'alessitimia. La somministrazione degli strumenti di valutazione è stata affidata a specialisti in psichiatria esperti nel loro utilizzo e non direttamente coinvolti nella presente ricerca. I soggetti reclutati sono stati trattati in un setting naturalistico con farmacoterapia (antidepressivi, benzodiazepine) associata ad un intervento psicoterapico individuale di supporto ad orientamento psicodinamico condotto da medici in formazione specialistica in psichiatria sotto la supervisione di uno psicoterapeuta esperto.

A distanza di otto settimane dall'inizio del trattamento è stato effettuato follow-up con somministrazione della HAM-D, della HAM-A e della TAS-20 per valutare sia la risposta al trattamento sia i cambiamenti nei valori di alessitimia in rapporto a variazioni della sintomatologia ansioso-depressiva.

## Statistica

Nelle analisi si è considerato come outcome principale la diminuzione percentuale alla HAM-D e alla HAM-A ad otto settimane di trattamento, mentre il punteggio alla TAS-20 è stato utilizzato come predittore di risposta. Le variabili cliniche e socio-demografiche sono state descritte e trattate come possibili fattori di stratificazione per l'analisi dell'outcome principale. I test chi quadro,

fisher test, t-test ed i test di associazione e differenza tra gruppi non parametrici sono stati utilizzati secondo necessità e secondo le caratteristiche delle variabili indagate. La relazione statistica tra l'outcome principale ed il fattore predittivo principale è stata analizzata attraverso una regressione lineare. Gli eventuali fattori di stratificazione sono stati inseriti nel modello di regressione come covariate e la loro interazione con l'outcome principale è stata inclusa nel modello, nel caso di associazione statisticamente significativa con l'outcome principale. Per ciascuna variabile i valori mancanti sono stati sostituiti dalla media del campione fino ad un 20% di valori mancanti. Per percentuali maggiori di valori mancanti le variabili in questione non sono state considerate. I soggetti con valori estremi ( $\pm 2$  ds) di variabili socio-demografiche e/o cliniche ( $n = 1$ ) sono stati esclusi dalle analisi.

## Risultati

### Caratteristiche cliniche del campione

Il campione selezionato è costituito da 18 soggetti di cui 7 (38,9%) maschi e 11 (61,1%) femmine con un'età media di  $49,5 \pm 15,39$  anni (Tab. I). Il 50% dei pazienti reclutati risponde a criteri per la diagnosi di depressione maggiore, mentre il restante 50% presenta diagnosi di distimia, disturbo da attacchi di panico con e senza agorafobia, disturbo d'ansia generalizzata e disturbo d'ansia NAS (Tab. II). Il 72,2% dei pazienti è stato trattato con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), il 16,7% con inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e della serotonina (SNRI) e il 16,7% con altri antidepressivi. Nel 94,4% dei casi è stato impiegato un solo antidepressivo, mentre il 50% dei soggetti ha utilizzato in associazione benzodiazepine (Tab. III). Alla SCID-II 13 soggetti (72,2%) presentano tratti ossessivo-compulsivi, 7 (38,9%) tratti oppositivi, 10 (55,5%) tratti depressivi, 6 (33,3%) tratti istrionici, 6 (33,3%) tratti narcisistici, 5 (27,8%) tratti borderline, 5 (27,8%) tratti paranoidei, 5 (27,8%) tratti evitanti, 4 (22,2%) tratti dipendenti, 3 (16,7%) tratti antisociali, 1 (5,5%) tratti schizoidi e nessuno tratti schizotipici di personalità. Al baseline dati relativi all'intero campione sono disponibili per la HAM-D e la HAM-A, mentre rispetto alla TAS-20 3 soggetti non hanno effettuato la valutazione. Il valore medio alla HAM-D è di  $15,55 \pm 3,11$ , alla HAM-A di  $15,94 \pm 3,13$  ed alla TAS-20 di  $52,87 \pm 9,53$ . Alla TAS-20 6 (33,3%) soggetti non risultano alessitimici ( $TAS-20 < 50$ ), 7 (38,9%) presentano valori borderline ( $50 \leq TAS-20 \leq 60$ ) e 2 (11,1%) vengono classificati alessitimici ( $TAS-20 \geq 61$ ).

### Outcome

Al follow-up ad otto settimane di trattamento per la HAM-D e per la HAM-A sono disponibili dati relativi

**TABELLA I.**

Caratteristiche socio-demografiche del campione. *Socio-demographic variables of patients.*

Variabili Socio-Demografiche	N°	%
Femmine	11	61,1%
Età < 60 anni	12	66,7%
Scolarità $\leq 8$ anni	2	11,1%
Scolarità > 8 anni	16	88,9%
Coniugati/conviventi	9	50,0%
Celibi/Nubili	5	27,8%
Separati-Divorziati/Vedovi	4	22,2%
Occupati	11	61,1%
Studenti	1	5,5%
Pensionati	4	22,2%
Disoccupati	2	11,1%

**TABELLA II.**

Diagnosi. *Diagnosis.*

Diagnosi	N°	%
Depressione maggiore	9	50,0%
Distimia	1	5,5%
DAP con agorafobia	2	11,1%
DAP senza agorafobia	3	16,7%
DAG	2	11,1%
Disturbo d'ansia NAS	2	11,1%
Comorbidità (distimia + DAG)	1	5,5%

DAP: disturbo da attacchi di panico; DAG: disturbo d'ansia generalizzata; NAS: non altrimenti specificato.

**TABELLA III.**

Trattamenti farmacologici. *Pharmacological therapies.*

Farmaci	N°	%
Paroxetina	5	27,8%
Escitalopram	5	27,8%
Sertralina	3	16,7%
Venlafaxina	3	16,7%
Mirtazapina	1	5,5%
Agomelatina	1	5,5%
Quetiapina (< 400 mg/die)	1	5,5%
SSRI + agomelatina	1	5,5%
SSRI + BDZ	6	33,3%
SSRI + zolpidem	1	5,5%
SNRI + BDZ	1	5,5%
Quetiapina + BDZ	1	5,5%

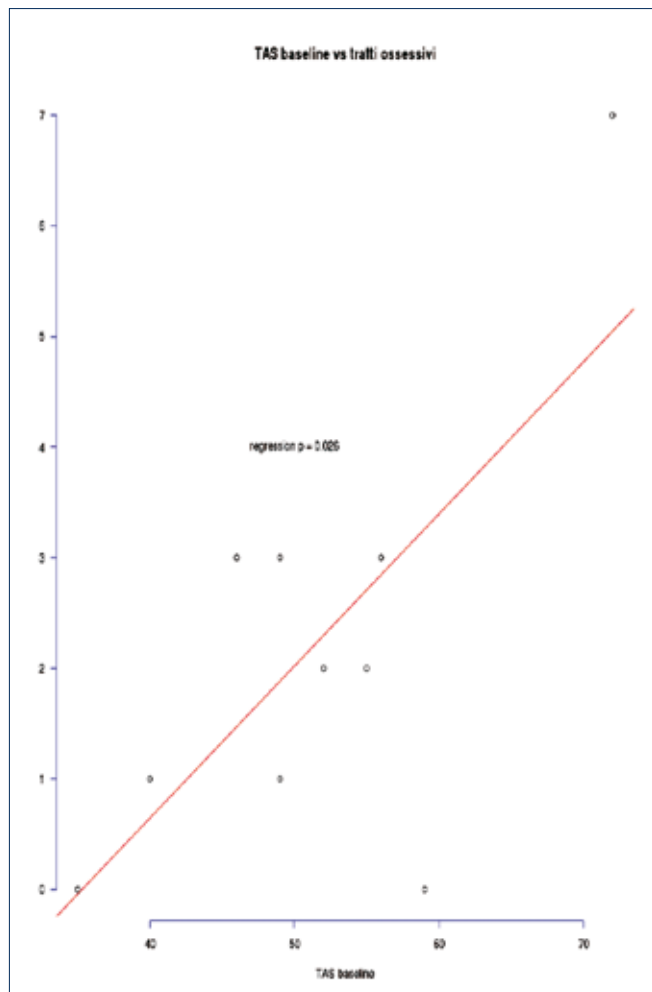
SSRI: inibitori selettivi del reuptake della serotonina; SNRI: inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e della serotonina; BDZ: benzodiazepine.

all'intero campione, mentre rispetto alla TAS-20 mancano le valutazioni relative a 3 soggetti. Il valore medio alla HAM-D è di  $3,44 \pm 4,24$  ed alla HAM-A di  $4,61 \pm 5,12$  con una percentuale di miglioramento rispettivamente del 78% e del 69%. Alla TAS-20 il punteggio medio è di  $45,4 \pm 10,36$  con 10 (55,5%) soggetti che non risultano alessitimici ( $TAS-20 < 50$ ), 4 (22,2%) che presentano valori borderline ( $50 \leq TAS-20 \leq 60$ ) e 1 (5,5%) che viene classificato alessitimico ( $TAS-20 \geq 61$ ). Le variazioni registrate alla HAM-D ed alla HAM-A non correlano in modo statisticamente significativo né ai fattori socio-demografici esaminati (sesso, età, scolarità, stato civile), né alla presenza di alessitimia intesa come singolo fattore (dati non mostrati). Le analisi, invece, evidenziano una correlazione positiva fra alessitimia e tratti di personalità ossessivo-

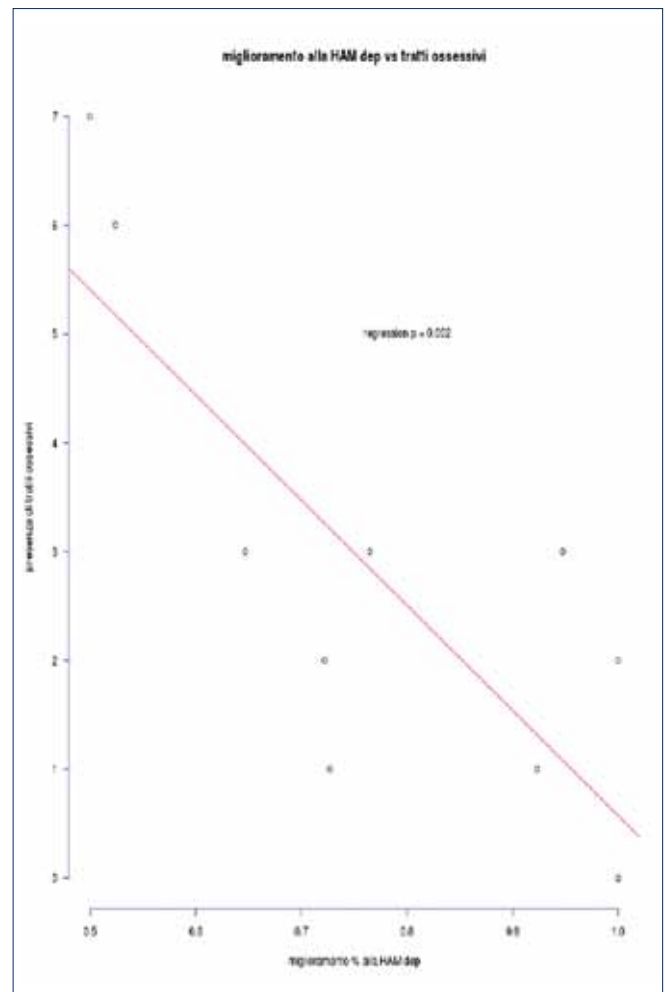
compulsivi ( $t = 2,719$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,02629$ ) (Fig. 1) ed una correlazione negativa fra tratti di personalità ossessivo-compulsivi e miglioramento alla HAM-D ( $t = -4,198$ ,  $df = 9$ ,  $p = 0,002314$ ) (Fig. 2). Inoltre l'interazione alessitimia-età avanzata ( $> 60$  anni) risulta influenzare significativamente la risposta al trattamento associandosi ad outcome sfavorevole alla HAM-D ( $t = -3,9611$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,02873$ ) con riduzione dell'entità del miglioramento registrato su tale scala (Fig. 3).

## Discussione

Il presente studio si propone di indagare gli effetti dell'alessitimia e di sue interazioni con altre variabili socio-demografiche e cliniche sulla risposta al trattamento

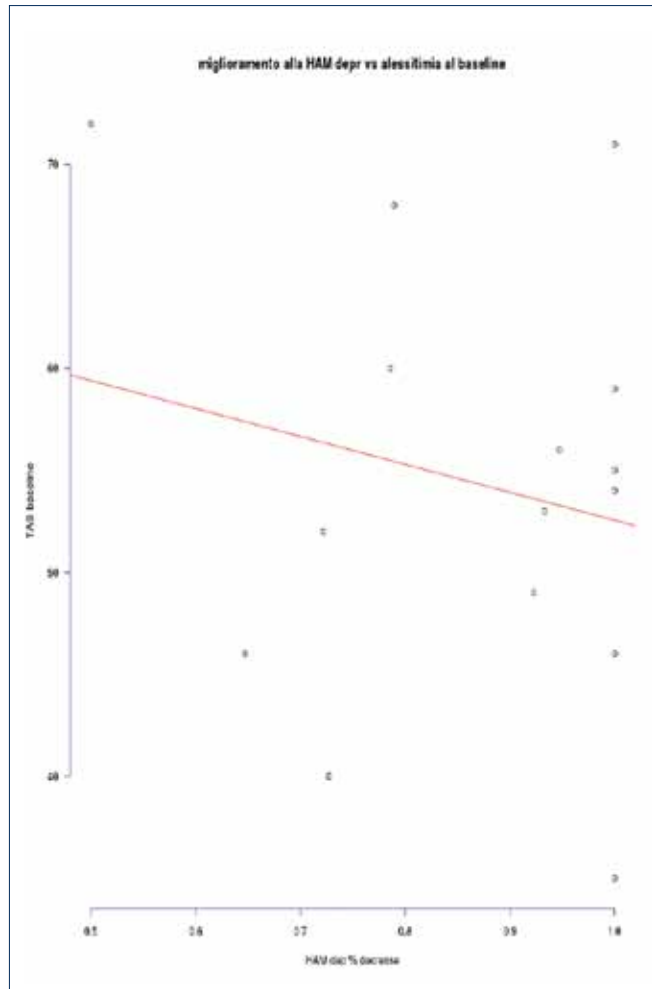


**FIGURA 1.** Correlazione positiva fra il punteggio alla TAS-20 e tratti ossessivo-compulsivi di personalità al baseline. *Positive correlation between TAS-20 score and obsessive-compulsive personality traits at baseline.*



**FIGURA 2.** Correlazione negativa fra tratti ossessivo-compulsivi di personalità e miglioramento alla HAM-D ad otto settimane di trattamento. *Negative correlation between obsessive-compulsive personality traits and improvement on HAM-D after eight weeks of treatment.*

in pazienti affetti da depressione maggiore e/o disturbi d'ansia (disturbo da attacchi di panico con e senza agorafobia; disturbo d'ansia generalizzata; disturbo d'ansia NAS) trattati in un setting naturalistico con farmacoterapia (antidepressivi e benzodiazepine) e con un intervento psicoterapico individuale di supporto ad orientamento psicodinamico. Nelle analisi condotte l'alessitimia, considerata come fattore singolo, non influenza significativamente gli esiti di trattamento sia in rapporto alla sintomatologia depressiva che ansiosa in relazione al periodo di follow-up considerato. Nonostante tale dato concordi con i risultati di un nostro precedente studio<sup>32</sup>, esso contrasta con quanto riportato in letteratura dove l'alessitimia è associata a sfavorevoli outcome sia rispetto al trattamento farmacologico<sup>15 31</sup> che psicologico<sup>27 28 30 38</sup>.



**FIGURA 3.** Correlazione fra punteggio alla TAS-20 al baseline e miglioramento alla HAM-D ad otto settimane di trattamento. *Correlation between TAS-20 score at baseline and improvement on HAM-D after eight weeks of treatment.*

Tale discrepanza potrebbe conseguire alle limitate dimensioni del campione esaminato ed al conseguente ridotto numero di soggetti alessitimici individuati. Tuttavia occorre sottolineare che i risultati disponibili relativi agli effetti dell'alessitimia sugli esiti di interventi integrati (psicoterapia psicodinamica o cognitivo comportamentale in associazione a terapia farmacologica), sono limitati e disomogenei<sup>26 39 40</sup> richiedendo ulteriori approfondimenti. Inoltre nella presente ricerca l'alessitimia mostra valore predittivo negativo rispetto alla sintomatologia depressiva in pazienti con più di 60 anni suggerendo che l'età possa mediare gli effetti dell'alessitimia sulla risposta al trattamento. Analogamente altri studi hanno evidenziato un'associazione fra alessitimia e depressione<sup>41</sup> e fra alessitimia e maggior severità dei sintomi depressivi<sup>42</sup> in soggetti con più di 50 anni. Simili correlazioni potrebbero conseguire a negative influenze dell'alessitimia sui fisiologici mutamenti che occorrono con l'età nei processi di regolazione delle emozioni. Infatti secondo la teoria della "selettività socio-emotiva" all'aumentare dell'età l'individuo, focalizzandosi maggiormente sul presente, potenzia le sue competenze nella regolazione degli affetti con conseguente riduzione nella frequenza delle emozioni negative esperite<sup>43</sup>. L'alessitimia, però, interferendo con la normale percezione ed espressione delle emozioni, potrebbe alterare tale processo influenzando negativamente anche sulle strategie di coping adottate<sup>42</sup>. Livelli più elevati di alessitimia, infatti, si associano a maggiori difese immature che possono compromettere il funzionamento del singolo<sup>44</sup>. Considerando che secondo alcuni Autori, ma non per altri<sup>45-47</sup>, l'alessitimia aumenta all'aumentare dell'età<sup>6 48-50</sup> tale fattore potrebbe avere ripercussioni clinicamente rilevanti in soggetti anziani e con scarsa risposta al trattamento.

Inoltre nel nostro campione la presenza di tratti ossessivo-compulsivi di personalità correla negativamente con il miglioramento della sintomatologia depressiva con conseguente outcome sfavorevole. La presenza di questi tratti di personalità potrebbe associarsi ad un peculiare assetto cognitivo capace di influenzare l'evoluzione del trattamento. Altre ricerche hanno infatti verificato che in pazienti affetti da un disturbo depressivo la comorbidità per un disturbo di personalità correla positivamente con la presenza di maggiori distorsioni cognitive<sup>51 52</sup> e maggiori attitudini disfunzionali anche dopo remissione dei sintomi depressivi<sup>53</sup>. Queste distorsioni cognitive potrebbero, quindi, costituire un assetto cognitivo pervasivo indipendente dallo stato psicopatologico del soggetto<sup>54</sup>. Nel nostro studio tale ipotesi viene indirettamente supportata dal riscontro di un'associazione positiva fra tratti di personalità ossessivo-compulsivi ed alessitimia, coerentemente alla correlazione positiva fra alessitimia e tratti di personalità del cluster C rilevata anche in altre ricerche<sup>55 56</sup>. L'alessitimia, configurando una modalità



peculiare di processazione, elaborazione ed espressione delle emozioni, potrebbe rappresentare un elemento costitutivo di uno specifico pattern cognitivo associato a definiti tratti di personalità. Tale peculiare assetto cognitivo potrebbe favorire distorsioni cognitive capaci, qualora non adeguatamente trattate, di influenzare negativamente la risposta al trattamento e la risoluzione della sintomatologia depressiva. Tuttavia sebbene alcuni studi concordino nell'identificare nella presenza di un disturbo di personalità del cluster C un fattore predittivo negativo nella terapia dei disturbi depressivi<sup>57-59</sup>, altri non riscontrano alcuna significativa influenza sull'outcome<sup>60-63</sup>. La carenza di evidenze conclusive in merito alla questione e gli elevati tassi di comorbidità fra disturbo depressivo e disturbi di personalità con una prevalenza media stimata del 50% circa<sup>64 65</sup>, sottolineano la necessità di effettuare ulteriori indagini che analizzino anche gli effetti dei singoli disturbi di personalità che connotandosi per caratteristiche patogenetiche, cognitive ed affettive peculiari potrebbero influenzare differenzialmente la risposta al trattamento.

Nel presente studio, tuttavia, sono ravvisabili vari limiti che debbono essere adeguatamente considerati. Le ridotte dimensioni del campione ed i possibili bias di selezione (prevalenza di soggetti di sesso femminile, con patologie di entità lieve-moderata ed appartenenti a ceti sociali medio-bassi) non consentono ampie generalizzazioni dei risultati. Limiti alla comparabilità dei dati relativi alla risposta all'intervento terapeutico derivano anche dall'assenza di un trattamento standardizzato, sebbene un setting naturalistico possa garantire potenzialmente una maggiore individualizzazione del trattamento ed abbia il vantaggio di essere più rappresentativo della realtà clinica rispetto agli studi randomizzati e controllati. Inoltre in questo studio la SCID-II è stata utilizzata con finalità non solo diagnostiche, ma anche descrittive considerando sia i criteri valutati " clinicamente rilevanti " che " subclinici ". Nonostante l'importanza dei tratti di personalità, oltre che dei disturbi conclamati, nell'influenzare la risposta al trattamento sia già stata sottolineata da Reich<sup>66</sup>, la scelta di considerare anche tratti della personalità subclinici deriva dall'ipotesi che contribuiscano alla definizione di assetti di personalità differenti e potenzialmente capaci di influire sulla risposta agli interventi terapeutici proposti. D'altra parte, in assenza di strumenti di valutazione dimensionali specifici, anche altre ricerche hanno valutato il numero di criteri per disturbi di personalità incontrati alla SCID-II, anziché la presenza o assenza di disturbi conclamati, in relazione ad altre variabili cliniche<sup>67 68</sup> oppure come predittore di risposta<sup>69</sup>. Un ulteriore fattore di confondimento potrebbe derivare dall'aver somministrato la SCID-II al baseline, ossia durante la fase acuta della patologia di asse I, favorendo potenzialmente l'accentuazione di tratti di

personalità del cluster C<sup>70</sup> o comunque influenzando la valutazione del disturbo di personalità<sup>71 72</sup>. Tuttavia il fatto che i pazienti siano stati tutti valutati nella stessa fase di malattia potrebbe aver minimizzato tale bias all'interno del campione. Inoltre precedenti ricerche supportano l'ipotesi di una non significativa influenza degli stati depressivi e/o ansiosi sulla diagnosi di disturbo di personalità<sup>73-76</sup>. Altro limite potrebbe derivare dal non aver considerato nelle analisi condotte la durata di malattia. Una maggior durata di malattia potrebbe indurre caratteristiche personologiche che pur venendo rilevate alla SCID-II come tratti patologici, potrebbero rappresentare non tratti costitutivi della personalità dell'individuo, ma sequele correlate al protrarsi del disturbo. Tuttavia in una recente review Klein et al. (2011) ritengono improbabile che episodi depressivi, anche ricorrenti, possano determinare stabili cambiamenti nella personalità dei soggetti<sup>77</sup>. Infine limiti sono ravvisabili anche nell'utilizzo della TAS-20 che in quanto scala autosomministrata introduce la possibilità di un errore sistematico da parte dell'individuo che potrebbe non valutare adeguatamente i propri stati psicologici. Tale limite appare ancor più rilevante considerando che l'elemento nucleare dell'alessitimia è identificato nell'incapacità della persona a riconoscere i propri stati emotivi. Tuttavia la TAS-20 ha dimostrato di rispondere a criteri di validità<sup>78</sup> ed attendibilità<sup>79 80</sup> ed è attualmente lo strumento di valutazione per l'alessitimia più ampiamente utilizzato a livello internazionale.

## Conclusioni

L'alessitimia potrebbe rappresentare un importante fattore capace di influenzare la risposta al trattamento in soggetti affetti da disturbi depressivi interagendo con altre variabili socio-demografiche e cliniche, quali i tratti di personalità. Ulteriori indagini sono auspicabili al fine di consolidare i risultati ottenuti e di meglio definire le interazioni dell'alessitimia con tali variabili.

## Bibliografia

- 1 Sírneos PE. *The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients*. *Psychother Psychosom* 1973;22:255-62.
- 2 Taylor GJ. *Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment*. *Am J Psychiatry* 1984;141:725-32.
- 3 Nemiah JC. *Alexithymia. Theoretical considerations*. *Psychother Psychosom* 1977;28:199-206.
- 4 Todarello O, Taylor GJ, Parker JD, et al. *Alexithymia in essential hypertensive and psychiatric outpatients: a comparative study*. *J Psychosom Res* 1995;39:987-94.
- 5 Bach M, Bach D, Bohmer F, et al. *Alexithymia and somatization: relationship to DSM-III-R diagnoses*. *J Psychosom Res* 1994;38:529-38.

- 6 Saarijarvi S, Salminen JK, Tamminen T, et al. *Alexithymia in psychiatric consultation-liaison patients*. Gen Hosp Psychiatry 1993;15:330-3.
- 7 Taylor GJ, Parker JD, Bagby RM, et al. *Alexithymia and somatic complaints in psychiatric out-patients*. J Psychosom Res 1992;36:417-24.
- 8 Eizaguirre A, de Cabezon A, de Alda I. *Alexithymia and its relationships with anxiety and depression in eating disorders*. Pers Individ Differ 2004;36:321-31.
- 9 Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM, et al. *Alexithymia in panic disorder and simple phobia: a comparative study*. Am J Psychiatry 1993;150:1105-7.
- 10 Zeitlin SB, McNally RJ. *Alexithymia and anxiety sensitivity in panic disorder and obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1993;150:658-60.
- 11 Lipsanen T, Saarijarvi S, Lauerma H. *Exploring the relations between depression, somatization, dissociation and alexithymia--overlapping or independent constructs?* Psychopathology 2004;37:200-6.
- 12 Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, et al. *Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder*. Psychosomatics 2001;42:229-34.
- 13 Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Tanskanen A, et al. *Why do alexithymic features appear to be stable? A 12-month follow-up study of a general population*. Psychother Psychosom 2001;70:247-53.
- 14 Saarijarvi S, Salminen JK, Toikka TB. *Alexithymia and depression: a 1-year follow-up study in outpatients with major depression*. J Psychosom Res 2001;51:729-33.
- 15 Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, et al. *Depression is strongly associated with alexithymia in the general population*. J Psychosom Res 2000;48:99-104.
- 16 Parker JD, Bagby RM, Taylor GJ. *Alexithymia and depression: distinct or overlapping constructs?* Compr Psychiatry 1991;32:387-94.
- 17 Haviland MG, Shaw DG, MacMurray JP, et al. *Validation of the Toronto Alexithymia Scale with substance abusers*. Psychother Psychosom 1988;50:81-7.
- 18 Wise TN, Mann LS, Mitchell JD, et al. *Secondary alexithymia: an empirical validation*. Compr Psychiatry 1990;31:284-8.
- 19 Saarijarvi S, Salminen JK, Toikka T. *Temporal stability of alexithymia over a five-year period in outpatients with major depression*. Psychother Psychosom 2006;75:107-12.
- 20 Picardi A, Toni A, Caroppo E. *Stability of alexithymia and its relationships with the 'big five' factors, temperament, character, and attachment style*. Psychother Psychosom 2005;74:371-8.
- 21 Luminet O, Bagby RM, Taylor GJ. *An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression*. Psychother Psychosom 2001;70:254-60.
- 22 Honkalampi K, Saarinen P, Hintikka J, et al. *Factors associated with alexithymia in patients suffering from depression*. Psychother Psychosom 1999;68:270-5.
- 23 Kauhanen J, Kaplan GA, Cohen RD, et al. *Alexithymia and risk of death in middle-aged men*. J Psychosom Res 1996;41:541-9.
- 24 De Berardis D, Serroni N, Campanella D, et al. *Alexithymia and its relationships with C-reactive protein and serum lipid levels among drug naive adult outpatients with major depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1982-6.
- 25 Sakuraba S, Kubo M, Komoda T, et al. *Suicidal ideation and alexithymia in patients with alcoholism: a pilot study*. Subst Use Misuse 2005;40:823-30.
- 26 Leweke F, Bausch S, Leichsenring F, et al. *Alexithymia as a predictor of outcome of psychodynamically oriented inpatient treatment*. Psychother Res 2009;19:323-31.
- 27 Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS. *The negative effect of alexithymia on the outcome of group therapy for complicated grief: what role might the therapist play?* Compr Psychiatry 2005;46:206-13.
- 28 McCallum M, Piper WE, Ogrodniczuk JS, et al. *Relationships among psychological mindedness, alexithymia and outcome in four forms of short-term psychotherapy*. Psychol Psychother 2003;76:133-44.
- 29 Bach M, Bach D. *Predictive value of alexithymia: a prospective study in somatizing patients*. Psychother Psychosom 1995;64:43-8.
- 30 Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS. *Alexithymia as a predictor of residual symptoms in depressed patients who respond to short-term psychotherapy*. Am J Psychother 2004;58:150-61.
- 31 Ozsahin A, Uzun O, Cansever A, et al. *The effect of alexithymic features on response to antidepressant medication in patients with major depression*. Depress Anxiety 2003;18:62-6.
- 32 Mori E, Drago A, De Ronchi D, et al. *Alessitimia, personalità e outcome: uno studio naturalistico in pazienti con depressione maggiore e disturbi d'ansia*. Journal of Psychopathology 2012;18:138-144.
- 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 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 20):22-33; quiz 34-57.
- 36 First M, Spitzer R, Gibbon M. *Structured clinical interview for DSM-IV personality disorders, (SCID II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997.
- 37 Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. *The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure*. J Psychosom Res 1994;38:23-32.
- 38 Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS. *Effect of alexithymia on the process and outcome of psychotherapy: a programmatic review*. Psychiatry Res 2011;190:43-8.

- <sup>39</sup> Rufer M, Albrecht R, Zaum J, et al. *Impact of alexithymia on treatment outcome: a naturalistic study of short-term cognitive-behavioral group therapy for panic disorder*. *Psychopathology* 2010;43:170-9.
- <sup>40</sup> Grabe HJ, Frommer J, Ankerhold A, et al. *Alexithymia and outcome in psychotherapy*. *Psychother Psychosom* 2008;77:189-94.
- <sup>41</sup> Katona C, Livingston G, Manela M, et al. *The symptomatology of depression in the elderly*. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 7):S19-23.
- <sup>42</sup> Bamonti PM, Heisel MJ, Topciu RA, et al. *Association of alexithymia and depression symptom severity in adults aged 50 years and older*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:51-6.
- <sup>43</sup> Cartensen L, Fung H, Charles S. *Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life*. *Motivation and Emotion* 2003;27:103-23.
- <sup>44</sup> Valliant G. *Theoretical hierarchy of adaptive ego mechanisms*. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:107-18.
- <sup>45</sup> Gunzelmann T, Kupfer J, Braehler E. *Alexithymia in the elderly general population*. *Compr Psychiatry* 2002;43:74-80.
- <sup>46</sup> Kupfer J, Brosig B, Braehler E. *[Testing and validation of the 26-Item Toronto Alexithymia Scale in a representative population sample]*. *Z Psychosom Med Psychother* 2000;46:368-84.
- <sup>47</sup> Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. *The alexithymia construct: relationship with sociodemographic variables and intelligence*. *Compr Psychiatry* 1989;30:434-41.
- <sup>48</sup> Mattila AK, Salminen JK, Nummi T, et al. *Age is strongly associated with alexithymia in the general population*. *J Psychosom Res* 2006;61:629-35.
- <sup>49</sup> Kirmayer LJ, Robbins JM. *Cognitive and social correlates of the Toronto Alexithymia Scale*. *Psychosomatics* 1993;34:41-52.
- <sup>50</sup> Pasini A, Delle Chiaie R, Seripa S, et al. *Alexithymia as related to sex, age, and educational level: results of the Toronto Alexithymia Scale in 417 normal subjects*. *Compr Psychiatry* 1992;33:42-6.
- <sup>51</sup> Evans DD, Craighead WE. *Relationships among cognitive distortions and personality disorders in severely depressed patients*. Meetings of the Association for Advancement of Behavior Therapy, Washington, DC, 1995.
- <sup>52</sup> Marton P, Korenblum M, Kutcher S, et al. *Personality dysfunction in depressed adolescents*. *Can J Psychiatry* 1989;34:810-3.
- <sup>53</sup> Farabaugh A, Mischoulon D, Schwartz F, et al. *Dysfunctional attitudes and personality disorder comorbidity during long-term treatment of MDD*. *Depress Anxiety* 2007;24:433-9.
- <sup>54</sup> Ilardi SS, Craighead WE. *The relationship between personality pathology and dysfunctional cognitions in previously depressed adults*. *J Abnorm Psychol* 1999;108:51-7.
- <sup>55</sup> Nicolo G, Semerari A, Lysaker PH, et al. *Alexithymia in personality disorders: correlations with symptoms and interpersonal functioning*. *Psychiatry Res* 2011;190:37-42.
- <sup>56</sup> Honkalampi K, Hintikka J, Antikainen R, et al. *Alexithymia in patients with major depressive disorder and comorbid cluster C personality disorders: a 6-month follow-up study*. *J Pers Disord* 2001;15:245-54.
- <sup>57</sup> Viinamaki H, Tanskanen A, Koivumaa-Honkanen H, et al. *Cluster C personality disorder and recovery from major depression: 24-month prospective follow-up*. *J Pers Disord* 2003;17:341-50.
- <sup>58</sup> Viinamaki H, Hintikka J, Honkalampi K, et al. *Cluster C personality disorder impedes alleviation of symptoms in major depression*. *J Affect Disord* 2002;71:35-41.
- <sup>59</sup> Hayden EP, Klein DN. *Outcome of dysthymic disorder at 5-year follow-up: the effect of familial psychopathology, early adversity, personality, comorbidity, and chronic stress*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1864-70.
- <sup>60</sup> Sato T, Sakado K, Sato S. *Is there any specific personality disorder or personality disorder cluster that worsens the short-term treatment outcome of major depression?* *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:342-9.
- <sup>61</sup> Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, et al. *Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program*. *Am J Psychiatry* 1990;147:711-8.
- <sup>62</sup> Pfohl B, Coryell W, Zimmerman M, Stangl D. *Prognostic validity of self-report and interview measures of personality disorder in depressed inpatients*. *J Clin Psychiatry* 1987;48:468-72.
- <sup>63</sup> Pfohl B, Stangl D, Zimmerman M. *The implications of DSM-III personality disorders for patients with major depression*. *J Affect Disord* 1984;7:309-18.
- <sup>64</sup> Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, et al. *Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions*. *J Psychiatr Res* 2005;39:1-9.
- <sup>65</sup> Brieger P, Ehrt U, Marneros A. *Frequency of comorbid personality disorders in bipolar and unipolar affective disorders*. *Compr Psychiatry* 2003;44:28-34.
- <sup>66</sup> Reich JH, Vasile RG. *Effect of personality disorders on the treatment outcome of axis I conditions: an update*. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:475-84.
- <sup>67</sup> Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. *Personality disorders and quality of life. A population study*. *Compr Psychiatry* 2006;47:178-84.
- <sup>68</sup> Dimaggio G, Carcione A, Nicolo G, et al. *Differences between axes depend on where you set the bar: associations among symptoms, interpersonal relationship and alexithymia with number of personality disorder criteria*. *J Pers Disord* 2013;27:371-82.
- <sup>69</sup> Gunderson JG, Daversa MT, Grilo CM, et al. *Predictors of 2-year outcome for patients with borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry* 2006;163:822-6.
- <sup>70</sup> Reich J. *The effect of Axis II disorders on the outcome of treatment of anxiety and unipolar depressive disorders: a review*. *J Pers Disord* 2003;17:387-405.

- <sup>71</sup> Fava M, Farabaugh AH, Sickinger AH, et al. *Personality disorders and depression*. Psychol Med 2002;32:1049-57.
- <sup>72</sup> Fava M, Bouffides E, Pava JA, et al. *Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment*. Psychother Psychosom 1994;62:160-7.
- <sup>73</sup> Lopez-Castroman J, Galfalvy H, Currier D, et al. *Personality disorder assessments in acute depressive episodes: stability at follow-up*. J Nerv Ment Dis 2012;200:526-30.
- <sup>74</sup> Morey LC, Shea MT, Markowitz JC, et al. *State effects of major depression on the assessment of personality and personality disorder*. Am J Psychiatry 2010;167:528-35.
- <sup>75</sup> Farabaugh A, Mischoulon D, Yeung A, et al. *Predictors of stable personality disorder diagnoses in outpatients with remitted depression*. J Nerv Ment Dis 2002;190:248-56.
- <sup>76</sup> Loranger AW, Lenzenweger MF, Gartner AF, et al. *Trait-state artifacts and the diagnosis of personality disorders*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:720-8.
- <sup>77</sup> Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. *Personality and depression: explanatory models and review of the evidence*. Annu Rev Clin Psychol 2011;7:269-95.
- <sup>78</sup> Taylor G, Bagby R, Parker J. *Disorders of affect regulation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 1997.
- <sup>79</sup> Porcelli P. *Update sul costrutto di alexithymia*. In: Convegno Internazionale sull'addiction. L'era dell'eccesso: clinica e psicodinamica dell'addiction, Palermo, 28-29 ottobre 2004. Available on [http://www.psychomedia.it/pm/answer/psychosoma/Porcelli-Alex\\_2005.pdf](http://www.psychomedia.it/pm/answer/psychosoma/Porcelli-Alex_2005.pdf)
- <sup>80</sup> Taylor J, Bagby R, Luminet O. *Assessment of alexithymia: self-report and observer-rated measures*. In: Parker J, Baron R, editors. *The handbook of emotional intelligence*. San Francisco: Jossey Bass 2000, pp. 301-19.



# Sintomi di base nel disturbo ossessivo-compulsivo

## *Basic symptoms in obsessive-compulsive disorder*

L. Pelizza<sup>1</sup>, S. Pupo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Salute Mentale di Guastalla, Dipartimento di Salute Mentale di Reggio Emilia, AUSL di Reggio Emilia; <sup>2</sup> Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile di Guastalla, AUSL di Reggio Emilia

### Summary

#### Objectives

*Aims of this study are: (1) to analyze psychopathological relations between basic symptoms and obsessive-compulsive and psychotic features in a group of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD); and (2) to discuss the nosological position of the obsessive subgroup with psychotic features: in particular, if they should be placed on the most serious clinical extreme of the OCD-spectrum or in the area of schizophrenia-spectrum disorders.*

#### Methods

*The patient cohort was composed of 68 patients with OCD, in two subgroups (OCD with and without psychotic features). All subjects completed the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS) and the Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders (SIDP-IV). Comparisons of sociodemographic, psychopathological, and personological features between the two subgroups were examined using Student's *t*, Mann-Whitney's *U* and  $\chi^2$  tests. In the total obsessive group, statistical relations between basic symptoms and obsessive-compulsive and psychotic features were examined using Spearman's correlation test.*

### Introduzione

I rapporti clinici tra ossessività e psicosi hanno costituito, sin dalle origini della psichiatria moderna, uno dei temi classici di riflessione psicopatologica. Alla fine del XIX secolo, Westphal<sup>1</sup> fu uno dei primi Autori a descrivere l'irrazionalità e la bizzarria di certi fenomeni ossessivi, che lo indussero a sospettare di trovarsi di fronte a sintomi clinici di una psicosi abortiva. Qualche decennio più tardi, Bleuler<sup>2</sup> e Freud<sup>3</sup> suggerirono la possibilità che, tra i prodromi della schizofrenia, potessero annoverarsi anche le idee e gli impulsi coatti, e che molti pazienti schizofrenici potessero, all'inizio del loro percorso psi-

### Results

*Twenty subjects (29.4%) were affected by OCD with psychotic features. They were characterized by an earlier onset of obsessive illness ( $p < 0.05$ ), more frequently chronic course ( $p < 0.01$ ), specific pattern of basic symptoms (manifested by cognitive disturbances of ideation and perception) ( $p < 0.01$ ) and a higher prevalence of schizotypal personality disorder ( $p < 0.01$ ). The SAPS "delusion" subscale was correlated with the BSABS "cognitive disorders of thought and perception" subscale ( $p < 0.01$ ).*

### Conclusions

*Patients affected by OCD with psychotic symptoms appear to be characterized by higher levels of cognitive basic symptoms and a higher prevalence of schizotypal personality disorder. These findings have previously been shown to be associated with a higher risk of developing schizophrenia and could be considered as peculiar psychopathological conditions belonging to the schizophrenia-spectrum disorders rather than a group of obsessive patients placed on the most serious clinical extreme of OCD-spectrum.*

### Key words

*Basic symptoms • Obsessive-compulsive disorder • OCD • Psychotic disorder • Schizophrenia • Schizotypal personality disorder*

copatologico, essere erroneamente diagnosticati come affetti da una patologia ossessiva.

Nel corso del tempo, tuttavia, la tradizione psichiatrica classica ha scelto di concettualizzare le relazioni cliniche tra ossessività e psicosi in chiave strettamente categoriale, finendo per assumere posizioni rigidamente separatiste, sulla scia di quanto sostenuto da Kraepelin<sup>4</sup> nella VIII edizione del suo *Trattato di psichiatria*. Secondo quest'ultimo, infatti, le transizioni dall'ossessione verso le altre malattie mentali (specie la paranoia), contrariamente a quanto precedentemente ipotizzato, non erano di fatto possibili.

Opinioni così assolute e radicali sono oggi, al contrario, piuttosto rare<sup>5</sup>. Il rilievo che la definizione di entità

#### Correspondence

Lorenzo Pelizza, CSM di Guastalla, via Salvo D'Acquisto 7, 42016 Guastalla (RE), Italy • Tel. +39 0522 837561 • Fax +39 0522 838980 • E-mail: anolino@yahoo.it

diagnostiche nettamente separate da un punto di vista statico-nosografico non implicava necessariamente la presenza di analoghe dicotomie sul piano della continuità sintomatologica tra fenomeni psicotici e ossessivi, ha indotto la maggior parte dei ricercatori contemporanei a preferire un atteggiamento più dinamico e dimensionale, e a sostenere come, non di rado, fosse più conveniente collocare gli uni (sintomi ossessivi) rispetto agli altri (sintomi psicotici) in modo maggiormente mobile e fluido, rinunciando a certe antinomie che la psichiatria classica riteneva assolute e che tali non sono o non lo sono sempre<sup>6</sup>. A questo proposito, lo stesso Jaspers<sup>7</sup> sottolineò come, al culmine dello stato emotivo anancastico, le ossessioni potessero trasformarsi, per un breve periodo, in un indiscutibile delirio, a testimonianza del fatto che le affezioni coatte progressive costituivano un esempio paradigmatico di quei non rari casi in cui il problema non era soltanto quello pratico della diagnosi, ma erano gli stessi concetti nosologici fondamentali a divenire problematici e a far sentire tutti i loro limiti<sup>6</sup>.

### *DOC con manifestazioni psicotiche*

Negli ultimi decenni, la sovrapposizione (transitoria o duratura) di aspetti psicopatologici propri dell'area psicotica in pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo (DOC con manifestazioni psicotiche) è stata oggetto d'indagine di numerosi studi epidemiologici, i quali ne hanno stimato una prevalenza compresa tra il 10 e il 25%<sup>8-11</sup>. A questo proposito, Eisen e Rasmussen<sup>9</sup> hanno rilevato che, rispetto al DOC puro (non psicotico), i pazienti ossessivi con sintomi psicotici apparivano, da un punto di vista psicopatologico, severamente più disturbati. Essi, infatti, presentavano un'età d'esordio più precoce della malattia ossessiva, una maggiore compromissione del loro funzionamento lavorativo, un decorso più frequentemente cronico e scarsamente responsivo al trattamento farmacologico, relazioni familiari maggiormente conflittuali ed una più spiccata sintomatologia depressiva. Quest'ultimo dato ha indotto gli Autori ad ipotizzare un possibile ruolo eziologico della depressione nella genesi dei fenomeni psicotici del DOC, legato all'azione favorente operata da una disposizione cognitiva di tipo melanconico e dalla perdita di autostima.

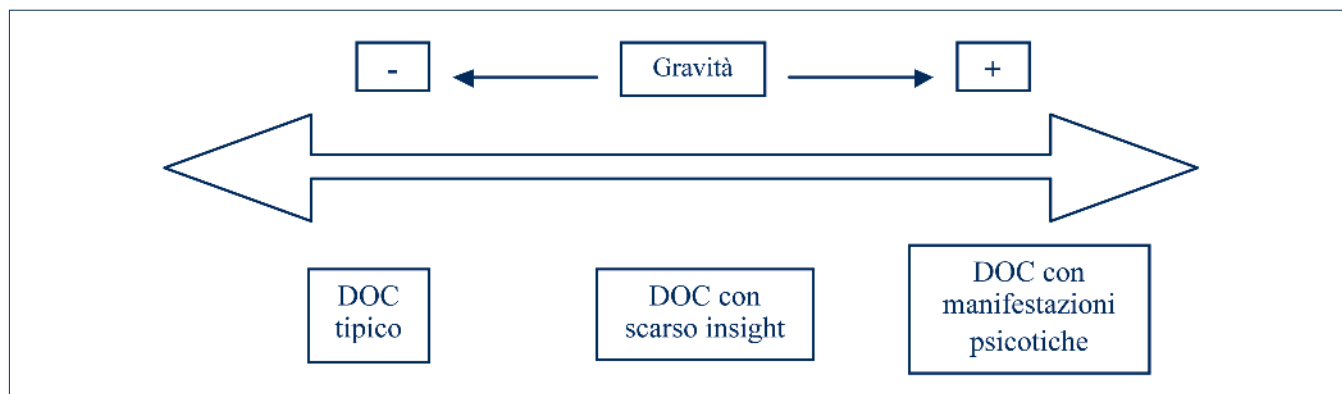
Un secondo fattore psicopatologico che è parso facilitare la trasformazione dei pensieri ossessivi in idee deliranti, è rappresentato dalla presenza di una ridotta consapevolezza soggettiva (*insight*) nei confronti degli impulsi e delle rappresentazioni coatte<sup>12-14</sup>. Secondo Giannelli<sup>6</sup>, una condizione clinica di scarso insight favorirebbe la trasformazione delle ossessioni in convinzioni deliranti operando una progressiva destrutturazione dei poteri della critica individuale, così che, in senso isosindromico, il dubbio si farebbe certezza, la domanda angosciosamen-

te dubitativa diverrebbe una risposta univoca che non ammette alternative, e il senso di appartenenza all'Io del pensiero andrebbe gradualmente perdendosi.

Un'ultima condizione clinica da considerare in questa sede è la comorbidità del DOC con il "disturbo schizotipico di personalità" (DSP), la cui prevalenza, nella popolazione ossessiva, è stimata oscillare tra il 5 e il 30%<sup>15-18</sup>. Secondo Jenike<sup>15</sup>, infatti, i soggetti ossessivi con un DSP in asse II (definiti dall'Autore come affetti da "psicosi schizo-ossessiva") mostravano più facilmente un'adesione completa ed acritica a convinzioni coatte irrazionali e presentavano un rischio più elevato di sviluppare deliri rispetto a quelli senza una schizotipia concomitante.

Il DOC con manifestazioni psicotiche è tutt'oggi al centro di un vivace dibattito nosografico. Il rilievo che, in questo sottogruppo di pazienti ossessivi, le transizioni dalle ossessioni verso il delirio difficilmente comportavano una condizione di comorbidità con la schizofrenia (trattandosi, al contrario, più spesso di psicosi reattive transitorie di tipo ora depressivo, ora paranoideo), ha indotto Insel e Akiskal<sup>8</sup> a considerare questi soggetti come affetti da un sottotipo specifico di disturbo ossessivo-compulsivo, caratterizzato da aspetti clinici peculiari e ben definiti (quali esordio precoce, decorso cronico con elevata compromissione della funzionalità sociale e lavorativa, scarsa consapevolezza soggettiva nei confronti delle ossessioni e delle compulsioni, intensa sintomatologia depressiva, frequente rilievo in asse II di un DSP). In altre parole, questi ricercatori hanno ipotizzato che la presenza di sintomi psicotici potesse collocarsi all'estremità clinicamente più grave e prognosticamente più infausta dello spettro del DOC (Fig. 1). Al contrario, i sistemi nosografici attuali (ICD-10<sup>19</sup>, DSM-IV-TR<sup>20</sup> si sono fino ad ora opposti a questa sottotipizzazione, affermando come, nei pazienti in cui i fenomeni ossessivi raggiungevano proporzioni deliranti, fosse più opportuno porre una diagnosi di "disturbo delirante" o di "disturbo psicotico non altrimenti specificato (NAS)" in comorbidità con il DOC.

L'evidenza che la sottopopolazione ossessiva con manifestazioni psicotiche risultava caratterizzata da una più elevata prevalenza di DSP (la cui appartenenza allo spettro schizofrenico era stata ampiamente documentata in numerosi lavori sperimentali a carattere sia genetico che epidemiologico)<sup>21,22</sup>, ha condotto Bogetto et al.<sup>8</sup> ad ipotizzare che essa potesse, in realtà, rappresentare una particolare condizione clinica propria dell'area schizofrenica. Secondo gli Autori, tale condizione consentirebbe ai pazienti di rimanere in uno stato di psicosi atipica o abortiva, situandosi all'interno di quell'insieme disomogeneo di sindromi psicotiche fruste, collocate ai limiti fra le nevrosi e le psicosi, che Hoch e Polatin<sup>23</sup> hanno definito con il termine di "schizofrenia pseudonevrotica". La presenza di sintomi OC nelle fasi prodromiche della schizofrenia o nelle sindromi schizofreniche conclamate



**FIGURA 1.**  
Spettro del DOC. *The OCD spectrum.*

ha trovato conferma nei risultati emersi da alcune recenti ricerche epidemiologiche, le quali ne hanno stimato una frequenza compresa tra il 15 e il 40%<sup>24-28</sup>. Secondo Sevincok et al.<sup>25</sup>, l'assenza di correlazioni statisticamente significative tra fenomeni ossessivi e fenomenica psicotica, rilevata in un gruppo di soggetti schizofrenici cronici, sembrerebbe suggerire l'esistenza di un nuovo e distinto sottotipo di schizofrenia (definito dagli Autori come "OCD-schizofrenia") piuttosto che di una forma severa di disturbo mentale appartenente allo spettro del DOC.

### *Ossessività e psicosi: il piano della soggettività*

Gli approcci esplorativi fin qui considerati hanno esaminato il rapporto tra ossessività e psicosi in una chiave prettamente statica e descrittiva, focalizzandosi su criteri discriminativi puramente sintomatologici e tenendo in scarsa considerazione le interazioni psicopatologiche dinamiche appartenenti al livello soggettivo (subclinico) delle esperienze autopsichiche, le quali possono essere adeguatamente esplorate attraverso il "modello dei sintomi di base della schizofrenia", proposto, all'inizio degli anni '80, da un gruppo di ricercatori tedeschi dell'Università di Bonn<sup>5</sup>. Sulla base di una mole imponente di casi osservati con metodo fenomenologico, Huber et al.<sup>29</sup> hanno dimostrato l'esistenza di una continuità dinamica tra i sintomi di base (SB) (esperienze elementari, acaratatteristiche ed aspecifiche, vissute come disturbi e confinate nella sfera soggettiva) ed i fenomeni finali costituenti la superstruttura psicotica conclamata della schizofrenia. Nella teoria di questi Autori, la sintomatologia schizofrenica di livello diagnostico (quali deliri, allucinazioni, sintomi negativi) verrebbe a costituire il punto di arrivo di un percorso psicopatologico a partenza dai SB, dei quali Klosterkotter<sup>30</sup> ha sottolineato l'estrema diffusione in ambito psichiatrico e la continuità con aree cliniche nevrotiche (come quella fobica e ossessiva) e con la normalità. Pertanto, vista la sostanziale inadeguatezza delle

metodiche rigidamente dicotomiche e categoriali di classificazione dei fenomeni psicotici ed ossessivi, i quali, al contrario, sembrano susseguirsi ed articolarsi, nello stesso soggetto, nelle maniere più impensabili, distribuendosi lungo un gradiente (*continuum*) assai mobile e fluido<sup>31</sup>, si può concludere che, almeno sotto il profilo descrittivo, un modello dimensionale, che sappia tener conto anche delle esperienze autopsichiche vissute dal paziente sul piano soggettivo, possa risultare particolarmente efficace, se non indispensabile, nella valutazione di tutte le fenomeniche cliniche di passaggio tra ossessività e psicosi. Scopo di questo lavoro è fornire un contributo alla comprensione delle complesse relazioni cliniche che intercorrono tra ossessività e psicosi, esplorando i rapporti psicopatologici che i sintomi di base intrattengono con la sintomatologia ossessivo-compulsiva e psicotica in un campione di pazienti affetti da DOC. In particolare, si intende indagare se siano rilevabili differenze qualitative e/o quantitative nei sintomi di base esperiti dalla sottopopolazione ossessiva con manifestazioni psicotiche rispetto a quella priva di tale sintomatologia. Si vuole, infine, discutere la collocazione nosografica del disturbo ossessivo-compulsivo con fenomenica psicotica, prendendo in esame sia la posizione di Insel e Akiskal<sup>8</sup> (che lo pongono all'estremità clinicamente più grave dello spettro del DOC) sia la tesi di Bogetto et al.<sup>18</sup> (che, al contrario, lo considerano come una particolare condizione clinica appartenente all'area schizofrenica).

### **Materiali e metodi**

Il campione in esame è composto da 68 pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo, assistiti presso gli ambulatori del Centro di Salute Mentale di Guastalla. All'atto del loro reclutamento, i soggetti avevano un'età compresa fra i 18 e i 45 anni ed erano tutti in trattamento farmacologico monoterapico con clomipramina o SSRI

(sertralina o fluvoxamina) a dosi medie giornaliere corrette secondo le linee guida internazionali per il DOC<sup>10</sup>. Per essere inclusi nello studio, i soggetti dovevano soddisfare, all'atto della valutazione iniziale, i criteri diagnostici del DSM-IV-TR per il DOC (in accordo al modulo ossessivo-compulsivo della SCID-I)<sup>32</sup> e non dovevano manifestare segni o sintomi clinici di ritardo mentale, disfunzione neurologica e malattia psichica su base organica o indotta da sostanze psicoattive. A ciascun individuo ossessivo reclutato nella ricerca, sono state somministrate le seguenti scale di valutazione psicopatologica e psicodiagnostica: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS)<sup>33</sup>, *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS)<sup>34</sup>, *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (BSABS)<sup>35</sup> e *Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders* (SIDP-IV)<sup>36</sup>.

La Y-BOCS<sup>33</sup> è un questionario eterosomministrato che misura in maniera valida ed attendibile<sup>8,9</sup> la gravità dei sintomi ossessivo-compulsivi, così come sono definiti nel DSM-IV-TR, indipendentemente dall'insight, dal numero e dal tipo di ossessioni e compulsioni manifestate dal soggetto. Esso si compone di due sezioni principali. La prima comprende 10 items (5 per le ossessioni e 5 per le compulsioni), nei quali vengono indagati, per ciascuno dei due ambiti, il tempo occupato dai sintomi, il loro grado di interferenza funzionale, il disagio soggettivo ad essi associato, la resistenza e il controllo loro opposti dall'individuo esaminato. La seconda sezione (6 items) esplora, invece, l'entità dell'insight al disturbo, l'evitamento, l'indecisione e il carattere patologico del rallentamento, della responsabilità e del dubbio. Ciascuna di queste voci è valutata secondo una scala crescente a 5 punti – da 0 (assenza del sintomo) a 4 (massima gravità del sintomo) –; la somma delle voci identifica il punteggio totale del questionario, indicativo della severità clinica generale del DOC.

La SAPS<sup>34</sup> è uno strumento di eterovalutazione che misura con elevata affidabilità<sup>10</sup> la sintomatologia positiva della schizofrenia. Esso si compone di quattro sottoscale principali ("allucinazioni", "deliri", "anomalie del comportamento" e "disturbi formali del pensiero") e di un punteggio totale indicativo della severità clinica globale della sintomatologia produttiva. I soggetti ossessivi che presentavano, al momento della valutazione iniziale, un punteggio  $\geq 2$  in almeno uno degli items della SAPS, sono stati classificati, in accordo alla metodologia di ricerca utilizzata finora in letteratura<sup>8-10</sup>, come affetti da DOC con manifestazioni psicotiche.

La BSABS<sup>35</sup> è un questionario eterosomministrato costruito appositamente per il rilievo dei sintomi di base della schizofrenia, il quale, tuttavia, nell'impostazione della sua indagine fenomenologica, evita ogni riferimento a qualsivoglia concettualizzazione nosografica<sup>30</sup>. Essendo uno strumento operativo che si avvale esclusivamente

delle descrizioni fornite dal paziente circa esperienze soggettive elementari ed aspecifiche, esso, infatti, può essere utilizzato non solo quando la diagnosi di schizofrenia è certa, ma anche nei casi in cui si può ipotizzare la presenza di prodromi clinici della malattia, nelle psicosi idiopatiche dell'ambito schizoaffettivo ed affettivo (ciclotimie monopolari e bipolari) e in tutte quelle sindromi psichiatriche nelle quali si possono manifestare alcuni dei SB comunemente rilevati nei soggetti schizofrenici (qual è, ad esempio, il DOC con fenomenica psicotica)<sup>35</sup>. La BSABS si compone di 103 items, suddivisi in cinque principali raggruppamenti sindromici: "deficit dinamici con sintomi negativi diretti (SND)", "deficit dinamici con sintomi negativi indiretti (SNI)", "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione", "cenestesie" e "disturbi vegetativi centrali".

La SIDP-IV<sup>36</sup> è un'intervista clinica semistrutturata costruita appositamente per la diagnosi dei disturbi di personalità del DSM-IV-TR. Essa si compone di 101 domande relative a ciascuno dei criteri diagnostici dei singoli disordini personologici di asse II. Ciascun item è valutato secondo una scala crescente a 4 punti – da 0 (assente) a 3 (massima pervasività) – e risulta soddisfatto solo per valori  $\geq 2$ .

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta in due fasi successive. In primo luogo, nelle due sottopopolazioni ossessive in esame (DOC con e senza manifestazioni psicotiche) la presenza di eventuali differenze statisticamente significative nei punteggi relativi ai sintomi di base e alle variabili sociodemografiche e personologiche è stata esaminata applicando, a seconda del tipo di grandezza considerata, il test t di Student, il test U di Mann-Whitney o il test  $\chi^2$  per campioni indipendenti. In secondo luogo, le eventuali relazioni statistiche esistenti tra i sintomi di base (da un lato) e la sintomatologia ossessivo-compulsiva e psicotica (dall'altro) sono state esplorate, nell'intero campione ossessivo in esame, utilizzando il test r di correlazione di Spearman.

### Risultati

Il campione esaminato risulta composto per il 29,4% (n = 20 soggetti) da pazienti affetti da "DOC con manifestazioni psicotiche", i quali, per quanto attiene alle variabili cliniche generali e sociodemografiche, hanno dimostrato di differenziarsi, da quelli privi di tale sintomatologia (70,6%, n = 48) ("DOC puro"), per una più precoce età d'esordio del disturbo ossessivo-compulsivo ( $24,88 \pm 5,53$  vs.  $28,58 \pm 6,20$  anni,  $p < 0,05$ ), per un decorso più frequentemente cronico (inteso come persistenza continua di ossessioni e/o compulsioni clinica-



**TABELLA I.**

Sintomi di base e caratteristiche cliniche generali, sociodemografiche e di personalità nei due sottogruppi ossessivi in esame (test t di Student, test U di Mann-Whitney e test  $\chi^2$ ). Comparison of basic symptoms and clinical, sociodemographical, and personalological characteristics in the two examined obsessive subgroups (Student t, Mann-Whitney U test, and  $\chi^2$  tests).

Variabile	DOC con manifestazioni psicotiche (n = 20)	DOC puro (n = 48)	t/U/ $\chi^2$
Età (anni)	28,96 ± 5,90	32,18 ± 7,80	-1,41
Livello d'istruzione (anni)	8,68 ± 1,97	9,70 ± 3,31	-0,96
Età d'esordio (anni)	24,88 ± 5,53	28,58 ± 6,20	-2,57*
Durata di malattia (anni)	5,08 ± 1,80	4,60 ± 3,06	1,24
Sesso (maschile)	60%	58,3%	0,10
Stato civile (non coniugati)	60%	60,4%	-0,06
Attività lavorativa (sì)	45%	75%	-3,89*
Decorso (cronico)	55%	25%	6,65 <sup>†</sup>
Tipologia di farmaco (% clomipramina)	35%	3,3%	0,10
Dose equivalente clomipramina (mg/die)	189,43 ± 6,25	186,29 ± 5,90	0,83
<i>Sintomi di base (BSABS)</i>			
BSABS totale	41,24 ± 8,57	40,52 ± 10,39	0,94
Deficit Dinamici con SNI	5,96 ± 1,97	7,64 ± 2,99	-2,60*
Disturbi Cognitivi del Pensiero e Percezione	14,68 ± 2,53	7,40 ± 1,87	4,39 <sup>†</sup>
Disturbi Vegetativi Centrali	3,16 ± 1,79	9,42 ± 3,90	-3,46 <sup>†</sup>
<i>Disturbi di personalità (SIDP-IV)</i>			
Paranoide	10%	8,3%	0,10
Schizoide	10%	8,3%	6,81 <sup>†</sup>
Schizotipico	30%	6,25%	0,00
Antisociale	0%	0%	0,16
Borderline	10%	6,25%	0,10
Narcisistico	10%	8,3%	-0,08
Istrionico	10%	10,4%	0,13
Evitante	20%	18,7%	-0,22
Dipendente	10%	14,6%	-3,94*
Ossessivo-compulsivo	10%	20,8%	

\*p < 0,05, <sup>†</sup>p < 0,01. In Tabella sono riportate le medie ± le deviazioni standard, le percentuali (%) e i valori della t di Student, della U di Mann-Whitney e del  $\chi^2$ .

mente significative per almeno un anno)<sup>9</sup> [55% (n = 11) vs. 25% (n = 12) (p < 0,01)] e per una percentuale inferiore di individui occupati in attività lavorative [45% (n = 9) vs. 75% (n = 36) (p < 0,05)]. Tra i due gruppi, non emergono, invece, differenze statisticamente rilevanti in termini di età cronologica, sesso, livello d'istruzione, stato civile, durata media di malattia OC, tipologia e dose media giornaliera di farmaco utilizzato (Tab. I).

### Sintomi di base

Sebbene le due sottopopolazioni in esame non presentino differenze statisticamente rilevanti in termini di punteggio totale della BSABS, i pazienti ossessivi con manifestazioni psicotiche dimostrano di avere, rispetto a quelli privi di tale sintomatologia, valori significativamente più

elevati nelle sottoscale dei SB relative ai "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione" [14,68 ± 2,53 vs. 7,40 ± 1,87 (p < 0,01)] e minori livelli di "deficit dinamici con SNI" (5,96 ± 1,97 vs. 7,64 ± 2,99 [p < 0,05]) e di "disturbi vegetativi centrali" [3,16 ± 1,79 vs. 9,42 ± 3,90 (p < 0,01)] (Tab. I). Tra i due sottogruppi non sono emerse differenze statisticamente significative nei punteggi relativi alle altre sottoscale della BSABS.

### Personalità

I dati ottenuti con la SIDP-IV evidenziano una percentuale significativamente più elevata di soggetti affetti da "disturbo schizotipico di personalità" (DSP) nella sottopopolazione ossessiva con fenomenica psicotica [30% (n = 6) vs. 6,25% (n = 3) (p < 0,01)] ed una maggiore

**TABELLA II.**

Correlazioni statistiche tra i sintomi di base e la sintomatologia ossessivo-compulsiva e psicotica nell'intero campione ossessivo in esame ( $n = 68$ ) (test  $r$  di Spearman). *Spearman's correlations between basic symptoms and obsessive-compulsive and psychotic symptoms in the total obsessive sample ( $n = 68$ ).*

Variabili psicopatologiche	Y-BOCS totale	Insight (Y-BOCS)	Deliri (SAPS)
BSABS totale	0,16	-0,11	0,10
Deficit dinamici con SNI	0,27*	-0,13	0,12
Disturbi cognitivi del pensiero e percezione	0,37 <sup>†</sup>	0,72 <sup>‡</sup>	0,37 <sup>†</sup>
Disturbi vegetativi centrali	0,26*	-0,15	0,11

\*  $p < 0,05$ , <sup>†</sup>  $p < 0,01$ , <sup>‡</sup>  $p < 0,001$ . In Tabella sono riportati i valori del coefficiente  $r$  di correlazione di Spearman (con particolare riferimento a quelli relativi alle sottoscale che sono risultate statisticamente significative).

prevalenza di "disturbo ossessivo-compulsivo di personalità" (DOCP) nel DOC privo di sintomi psicotici [10% ( $n = 2$ ) vs. 20,8% ( $n = 10$ ) ( $p < 0,05$ )]. Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa, invece, tra i due gruppi per quanto attiene alla frequenza degli altri disturbi personologici di asse II descritti nel DSM-IV-TR (Tab. I).

### Correlazioni

L'applicazione del test di Spearman sull'intero campione ossessivo in esame ha evidenziato correlazioni dirette statisticamente significative tra le seguenti variabili psicopatologiche:

- Tra il punteggio della sottoscala "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione" della BSABS (da un lato) e quelli relativi alla Y-BOCS totale ( $p < 0,01$ ), all'item "scarso insight" della Y-BOCS ( $p < 0,001$ ) e alla sottoscala "deliri" della SAPS ( $p < 0,01$ ) (dall'altro) (Tab. II).
- Tra i punteggi delle sottoscale della BSABS relative ai "deficit dinamici con SNI" e ai "disturbi vegetativi centrali" (da un lato) e quelli ottenuti alla Y-BOCS totale ( $p < 0,05$ ) (dall'altro) (Tab. II).

### Discussione

I risultati emersi da questa ricerca evidenziano, in accordo con i dati pubblicati in letteratura<sup>8-11</sup>, che la presenza di sintomi psicotici sembra attenere ad una minoranza significativa (29,4%) di pazienti affetti da DOC. Questo sottogruppo di soggetti ossessivi risulta essere caratterizzato da un'età d'esordio più precoce della malattia OC, da una maggiore compromissione del funzionamento lavorativo e da un decorso clinico più frequentemente cronico (Tab. I). A questo proposito, Ganesan et al.<sup>37</sup> hanno suggerito di considerare la comparsa di manifestazioni psicotiche nel disturbo ossessivo-compulsivo come un fattore prognostico sfavorevole, indicativo di evoluzioni infauste e scarsamente responsive al trattamento (farma-

cologico e/o psicoterapeutico) standard per il DOC.

### Sintomi di base

Il rilievo che, nel campione ossessivo in esame, è stato possibile riconoscere la presenza dei SB conferma quanto ipotizzato da Klosterkötter<sup>30</sup> a proposito della loro estrema diffusione in ambito psicopatologico e della loro continuità con aree nosografiche di tipo nevrotico. Secondo Bogetto et al.<sup>18</sup>, il comune riscontro nel DOC di livelli significativi di sintomi di base (che, nella popolazione esaminata in questa ricerca, si esprimono prevalentemente sotto forma di "deficit dinamici con sintomi negativi indiretti", di "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione" e di "disfunzioni vegetative centrali") (Tab. I) dipenderebbe in parte dall'espressione stessa di esperienze soggettive elementari di natura chiaramente ossessiva [quali, ad esempio, l'accresciuta tendenza a riflettere che si manifesta con perdita della spontaneità e della spensieratezza (item B3.1 della BSABS), la presenza di timori, impulsi e comportamenti anancastici (item B3.2), l'interferenza dei pensieri (item C1.1), le perseverazioni simil-coatte di determinati contenuti di coscienza (item C1.2)].

Il confronto dei punteggi ottenuti nella BSABS dai due sottogruppi ossessivi in studio evidenzia, tuttavia, la presenza di differenti costellazioni di sintomi di base (Tab. I). Il "DOC puro" (privo di sintomatologia psicotica) appare, infatti, caratterizzato da un grado elevato di deficit dinamici con sintomi negativi indiretti e di disfunzioni vegetative centrali. Questo specifico pattern di SB potrebbe rappresentare, in accordo a quanto suggerito da Bogetto et al.<sup>18</sup>, il prodotto autopsichico secondario del disturbo OC primitivo o di un abbassamento critico del livello energetico proprio del paziente ossessivo. Il "DOC con manifestazioni psicotiche", al contrario, appare differenziarsi per la presenza di un alto livello di disturbi cognitivi del pensiero e della percezione. Questa evidenza sembra confermare quanto ipotizzato da Ganesan et al.<sup>37</sup>, i qua-

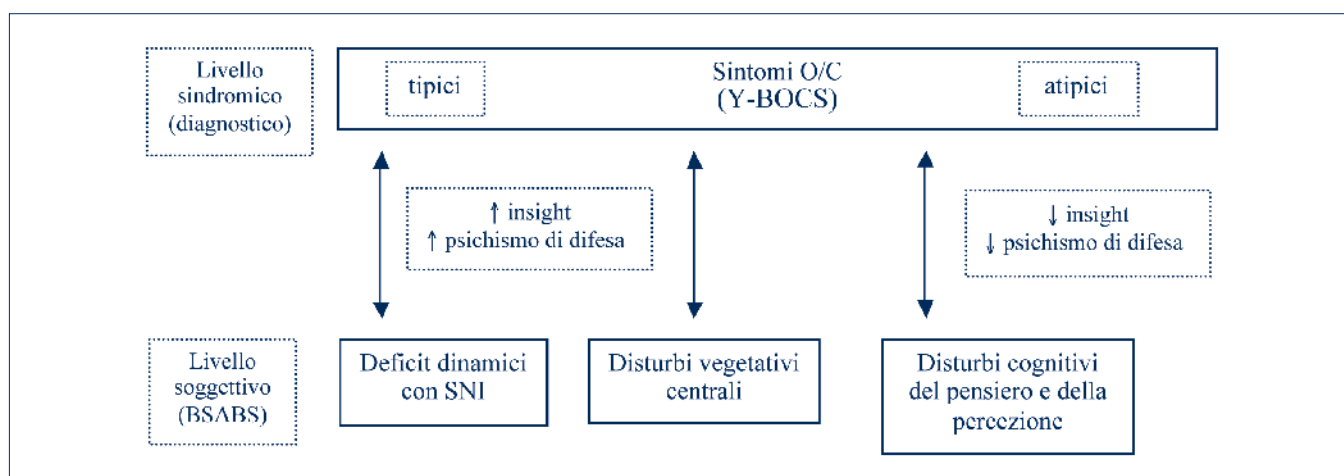
li, a questo proposito, hanno suggerito di considerare il sottogruppo ossessivo-compulsivo con sintomi psicotici come affetto da una più profonda alterazione dei processi psichici che governano la strutturazione del pensiero e l'elaborazione delle informazioni sensoriali.

Le correlazioni dirette statisticamente significative emerse tra i valori ottenuti dall'intero campione ossessivo in studio nella BSABS e nella Y-BOCS (Tab. II) sembrano suggerire l'esistenza di uno stretto rapporto psicopatologico tra alcuni specifici sintomi di base (deficit dinamici con SNI, disturbi cognitivi del pensiero e della percezione, disturbi vegetativi centrali) e la fenomenica OC. In altri termini, le ossessioni e le compulsioni misurate con la scala Yale-Brown [così, cioè, come sono definite, a livello sindromico (diagnostico), nel DSM-IV-TR]<sup>33</sup> sembrano coesistere ed essere accompagnate, sul piano soggettivo, da peculiari esperienze autopsichiche elementari che si esprimono prevalentemente sotto forma di deficit dinamico-energetici e di disfunzioni cognitive a carico dell'ideazione e dell'elaborazione percettiva (Fig. 2).

Tuttavia, il rilievo che esclusivamente la sottoscala "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione" della BSABS presenta correlazioni significative con l'item "scarso insight" della Y-BOCS (Tab. II), unitamente all'evidenza di differenti pattern di sintomi di base nelle due sottopopolazioni ossessive in esame (Tab. I), sembrerebbe suggerire che l'esistenza di dette disfunzioni basali cognitive appaia coesistere più spesso con sintomi ossessivo-compulsivi dalle caratteristiche cliniche "atipiche" (quali una scarsa consapevolezza di malattia OC, un inadeguato psichismo di difesa, una ridotta risonanza emotiva). Al contrario, la presenza di deficit dinamici con SNI e di disturbi vegetativi centrali sembrerebbe associarsi più

frequentemente a fenomeni ossessivo-compulsivi dal carattere psicopatologico "tipico" (caratterizzati, cioè, da una maggiore consapevolezza di malattia OC, da un più adeguato psichismo di difesa, da una più elevata risonanza emotiva) (Fig. 2).

Il raggruppamento sindromico "disturbi cognitivi del pensiero e della percezione" della BSABS ha dimostrato, inoltre, di intrattenere correlazioni dirette statisticamente significative con la sottoscala "deliri" della SAPS (Tab. II). Quest'evidenza può essere variamente interpretata. In primo luogo, si può supporre che i sintomi deliranti, così come sono misurati (a livello comportamentale) con la SAPS, semplicemente coesistano e siano accompagnati, sul piano soggettivo, da peculiari esperienze autopsichiche che si manifestano principalmente sotto forma di disfunzioni cognitive a carico dell'ideazione e dell'elaborazione percettiva. In alternativa, in accordo a quanto proposto da Huber et al.<sup>29</sup> e da Klosterkötter<sup>30</sup> a proposito della genesi dei fenomeni produttivi finali (diagnostici) della schizofrenia, si può ipotizzare che il delirio, di fatto, costituisca, anche nel DOC, il punto di arrivo di un percorso psicopatologico a partenza da sintomi di base di tipo prettamente cognitivo, i quali, quindi, sembrerebbero proporsi come suoi precoci precursori clinici soggettivi. In altre parole, nelle sequenze di passaggio che condurrebbero all'emergere clinico dei fenomeni deliranti, al primo livello potrebbe porsi, ad esempio, il ricorrere improvviso di intensi e duraturi disturbi cognitivi del pensiero e del linguaggio (categoria C1 della BSABS), i quali, comportando una profonda alterazione del modo di comprendere il senso della realtà, scandirebbero la nascita delle ideazioni deliranti. Il mondo circostante, cioè, verrebbe progressivamente vissuto dal paziente come



**FIGURA 2.**

Relazioni psicopatologiche tra sintomi di base e sintomatologia ossessivo-compulsiva nel DOC. *Psychopathological relations between basic symptoms and obsessive-compulsive symptoms in OCD.*

falso e irreali, si farebbe sempre più indefinito e minaccioso, fino a quando quel “qualcosa” di terrifico ed angosciante che affligge il soggetto, proiettandosi all'esterno, si specificerebbe nel “come”, “perché” e “da parte di chi”, definendo pienamente i suoi abnormi significati<sup>38</sup>. Oltre ad una transizione diretta che legherebbe questi specifici SB ai deliri [i quali emergerebbero, dunque, in modo del tutto indipendente (eterosindromico) dalla componente OC (senza, cioè, avere con essa alcun tipo di relazione formale e/o di contenuto)]<sup>39</sup>, si può anche ipotizzare che la suddetta sintomatologia cognitiva di base potrebbe indurre la comparsa di idee deliranti in modo indiretto, determinando, cioè, in primo luogo, l'emergere clinico di ossessioni e compulsioni dal carattere psicopatologico “atipico”, la cui trasformazione in delirio sarebbe, poi, favorita e facilitata, in senso isosindromico, dalla stessa perdita di insight dell'individuo nei confronti della propria sintomatologia OC (con conseguente continuità tematica fra quest'ultima ed i correlati fenomeni deliranti)<sup>40-41</sup> (Fig. 3).

### Personalità

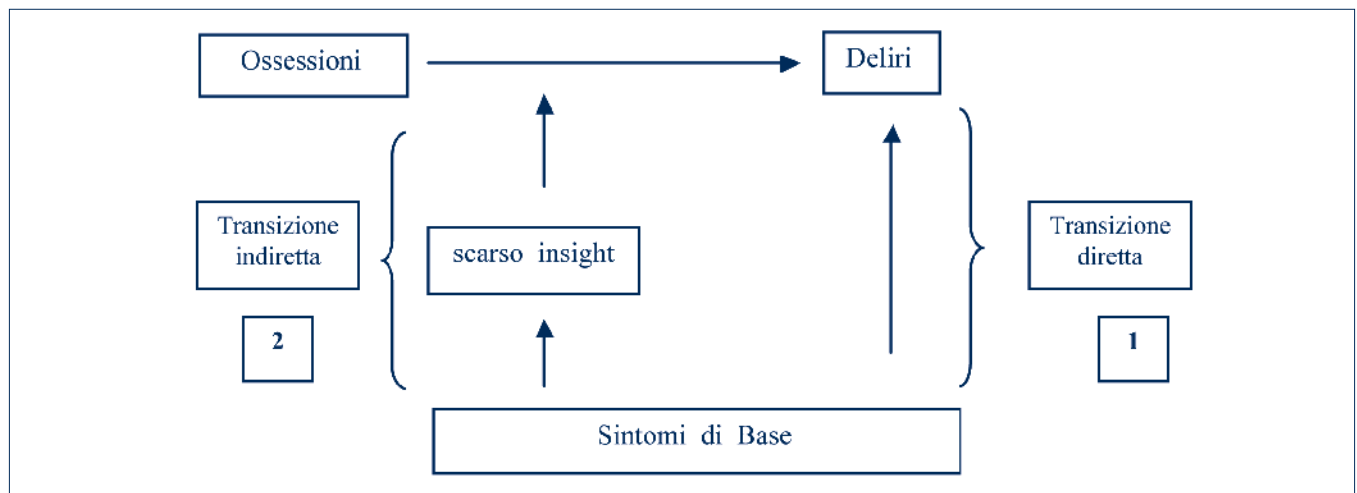
I risultati di questa ricerca evidenziano differenti profili di personalità nelle due sottopopolazioni ossessive in esame (Tab. I). I pazienti affetti da DOC con manifestazioni psicotiche presentano, infatti, una maggiore prevalenza di “disturbo schizotipico di personalità” (DSP), mentre in quelli con DOC puro si riscontra una frequenza più elevata di “disturbo ossessivo-compulsivo di personalità” (DOCP). In accordo con i dati riportati in letteratura<sup>15-18</sup>, il DSP sembra, pertanto, attenersi ad una minoranza di pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo (13,2%, n = 9) e caratterizzare specificata-

mente una quota significativa (30%) di soggetti ossessivi con fenomenica psicotica. Quest'ultima evidenza appare confermare quanto precedentemente sottolineato da Jenike<sup>15</sup> a proposito degli individui con diagnosi di DOC in comorbidità con DSP, i quali, a detta dell'Autore, si caratterizzerebbero specificatamente per un'età d'esordio più precoce di malattia OC, per un decorso più frequentemente cronico e resistente ai trattamenti (farmacologici e/o psicoterapeutici) impostati, per una prognosi peggiore con severa compromissione del funzionamento sociale e lavorativo, per una sintomatologia OC più frequentemente “atipica” (con adesione più completa a convinzioni coatte irrazionali) e per un rischio più elevato di sviluppare deliri rispetto a quelli senza una schizotipia concomitante.

I dati emersi da questa ricerca evidenziano, infine, che il DOCP sembra, al contrario, attenersi più frequentemente alla sottopopolazione ossessiva di pazienti affetti da DOC senza manifestazioni psicotiche (fattore protettivo?) e caratterizzati dalla presenza di specifici SB appartenenti alle categorie “deficit dinamici con SNI” e “disturbi vegetativi centrali” della BSABS (Tab. I), indicatori soggettivi di una diminuita capacità energetico-motivazionale nel fronteggiare fattori di stress ambientali e di un'elevata tendenza alla somatizzazione vegetativa degli aspetti clinici ansiosi.

### Conclusioni

I risultati di questo studio evidenziano che l'esistenza di manifestazioni psicotiche attiene ad una minoranza significativa di pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo (29,4%), nei quali essa dimostra di intrattenere



**FIGURA 3.**

Relazioni psicopatologiche tra sintomi di base e delirio nel DOC con manifestazioni psicotiche. *Psychopathological relations between basic symptoms and delusions in OCD with psychotic features.*



strette relazioni psicopatologiche con la presenza di specifici sintomi di base (che si esprimono prevalentemente sotto forma di disturbi cognitivi del pensiero e della percezione) e di una maggiore prevalenza di disturbo schizotipico di personalità.

Il rilievo che la sottopopolazione ossessiva con fenomenica psicotica qui esaminata è risultata caratterizzata: (1) dalla presenza di alti livelli di sintomi di base appartenenti alla categoria C della BSABS (“disturbi cognitivi del pensiero e della percezione”, i quali, in alcuni studi di follow-up<sup>29 30 37</sup>, hanno dimostrato di essere un fattore predittivo di evoluzione verso la schizofrenia conclamata); e (2) da una maggiore prevalenza di disturbo schizotipico di personalità (la cui appartenenza allo spettro schizofrenico è stata ampiamente documentata in numerosi lavori a carattere genetico ed epidemiologico)<sup>21 22</sup>, non sembrerebbe supportare la tesi di Insel e Akiskal<sup>8</sup>, i quali hanno proposto di collocare questi pazienti all'estremo clinicamente più grave dello spettro del DOC. Al contrario, queste evidenze, in accordo con quanto ipotizzato da Bogetto et al.<sup>18</sup>, sembrerebbero dare plausibilità all'idea che suggerisce di considerare il disturbo ossessivo-compulsivo con sintomi psicotici come una particolare condizione psicopatologica propria dello spettro schizofrenico, la quale potrebbe consentire ai pazienti di rimanere in uno stato di psicosi atipica o abortiva, situandosi all'interno di quell'insieme di forme cliniche di difficile interpretazione che Hoch e Polatin<sup>23</sup> avevano a loro tempo definito con il termine di “schizofrenia pseudonevrotica”. Quest'ultima posizione teorica, che, tuttavia, necessita di ulteriori conferme empiriche, riapre l'annosa questione sulla possibile esistenza di un sottotipo distinto di disturbo schizofrenico caratterizzato specificatamente dalla presenza di una rilevante fenomenica ossessivo-compulsiva<sup>25</sup>.

Si vogliono, da ultimo, sottolineare alcuni limiti del disegno sperimentale approntato in questa ricerca. Anzitutto, il numero esiguo di pazienti affetti da DOC con manifestazioni psicotiche qui esaminati (n = 20), le cui caratteristiche psicopatologiche necessitano di ulteriori conferme in campioni più ampi di popolazione affetta da disturbo ossessivo-compulsivo. In secondo luogo, è bene ricordare che il test di correlazione di Spearman evidenzia rapporti di semplice coesistenza tra le variabili esaminate. Per un'analisi più approfondita delle loro eventuali relazioni di predittività, è necessario sottoporre le ipotesi psicopatologiche qui formulate al vaglio di ricerche empiriche di tipo longitudinale. In terzo luogo, occorre ricordare che tutti i soggetti ossessivi qui esaminati erano, al momento del reclutamento, in terapia farmacologica con SSRI o clomipramina. Pertanto, al fine di verificare le ipotesi psicopatologiche qui formulate, è necessario ripetere l'analisi statistica in popolazioni ossessive non in trattamento con farmaci psicotropi, i

quali, infatti, potrebbero far risentire i loro effetti su alcune delle variabili psicopatologiche indagate in questa ricerca.

## Bibliografia

- 1 Westphal K. *Über Zwangsvorstellungen*. Nervenkr 1878;8:734-50.
- 2 Bleuler E. *Lehrbuch der psychiatrie*. Berlin: Springer 1969.
- 3 Freud S. *Il Senso dei Sintomi* (1915). Torino: Bollati Boringhieri 1980.
- 4 Kraepelin E. *Psychiatrie, VIII edition*. Leipzig: Barth 1913.
- 5 Stanghellini G, Ballerini A. *Ossessione e rivelazione*. Torino: Bollati Boringhieri 1992.
- 6 Jaspers K. *Allgemeine psychopathologie*. Berlin: Springer 1913.
- 7 Giannelli A. *Riflessioni cliniche sui rapporti fra ossessività e psicosi*. Bollettino Scientifico di Informazione 1998;5:3-9.
- 8 Insel T, Akiskal H. *Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: a phenomenologic analysis*. Am J Psychiatry 1986;143:1527-33.
- 9 Eisen J, Rasmussen S. *Obsessive-compulsive disorder with psychotic features*. J Clin Psychiatry 1993;54:373-9.
- 10 Fear C, Sharp H, Healy D. *Obsessive-compulsive disorder with delusions*. Psychopathology 2000;33:55-61.
- 11 Fontenelle L, Lopes A, Borges M, et al. *Auditory, visual, tactile, olfactory, and bodily hallucinations in patients with obsessive-compulsive disorder*. CNS Spectr 2008;13:125-30.
- 12 Marazziti D, Dell'Osso L, Di Nasso E, et al. *Insight in obsessive-compulsive disorder: a study of a clinical sample*. Eur J Psychiatry 2002;17:407-10.
- 13 Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T. *Obsessive-compulsive disorder with poor insight*. Compr Psychiatry 2002;43:150-7.
- 14 Turksoy N, Turkel R, Ozdemir O, et al. *Comparison of clinical characteristics in good and poor insight obsessive-compulsive disorder*. J Anxiety Dis 2002;16:413-23.
- 15 Jenike M. *Coexistent obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:296-301.
- 16 Joffe R, Swinson R, Regan J. *Personality features of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 1988;145:1127-9.
- 17 Baer L, Jenike M. *Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:826-30.
- 18 Bogetto P, Bellino S, Ravizza L. *Disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo schizotipico di personalità: uno studio con la scala di Bonn per i sintomi di base*. Giorn Ital Psicopat 1999;5:249-57.
- 19 World Health Organization (WHO). *ICD-10: international classification of diseases, 10th edition*. Geneve: WHO Press 1992.
- 20 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, IV edition, text revised*. Washington DC: APA Press 2000.

- <sup>21</sup> Rosenthal D, Kety S. *The transmission of schizophrenia*. New York: Pergamon 1968.
- <sup>22</sup> Kendler K, McGuire M, Gruenberg A. *The Roscommon family study, methods, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives*. Arch Gen Psychiatry 1993;50:527-40.
- <sup>23</sup> Hoch P, Polatin P. *Pseudoneurotic forms of schizophrenia*. Psych Quart 1949;23:248-76.
- <sup>24</sup> Bottas A, Cooke R, Richter M. *Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia*. J Psychiatry Neurosci 2005;30:187-93.
- <sup>25</sup> Sevincok L, Akoglu A, Arlantas H. *Schizo-obsessive and obsessive-compulsive disorders: comparison of clinical characteristics and neurological soft signs*. Psychiatry Res 2006;145:241-8.
- <sup>26</sup> Poyurovski M, Kriss V, Weisman G. *Comparison of clinical characteristics and comorbidity in schizophrenia patients with or without obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 2003;64:1300-7.
- <sup>27</sup> Schafer M, Klier C, Papegeorgiou K, et al. *Early detection of psychotic disorders*. Neuropsychiatry 2007;89:241-8.
- <sup>28</sup> Niendam T, Berzak J, Cannon T, et al. *Obsessive-compulsive symptoms in the psychosis prodrome: correlates of clinical and functional outcome*. Schizophr Res 2009;108:170-5.
- <sup>29</sup> Huber G, Gross G, Klosterkötter J. *Endogene psychosen, diagnostik, basissymptome und biologische parameter*. Stuttgart: Springer 1982.
- <sup>30</sup> Klosterkötter J. *Basissymptome und endphenomene der schizophrenie*. Berlin: Springer 1988.
- <sup>31</sup> Strauss J. *Hallucinations and delusions as points on a continua function*. Arch Gen Psychiatry 1969;21:45-50.
- <sup>32</sup> First M, Spitzer R, Gibbon M. *Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I), clinical version*. New York: New York State Psychiatric Institute 1998.
- <sup>33</sup> Goodman W, Price L, Rasmussen S, et al. *The Yale-Brown obsessive-compulsive scale: development, use and reliability*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1006-16.
- <sup>34</sup> Andreasen N. *Schizophrenia: scale per la valutazione dei sintomi positivi e negativi (SAPS e SANS)*. Milano: Raffaello Cortina 1996.
- <sup>35</sup> Gross G, Huber G, Klosterkötter J. *Scala di Bonn per la valutazione dei sintomi di base (BSABS)*. Pisa: ETS 1992.
- <sup>36</sup> Stangl D, Pfohl B, Zimmerman M. *Structured interview for the DSM-IV personality disorders (SIDP-IV)*. Arch Gen Psychiatry 1994;42:591-6.
- <sup>37</sup> Ganesan V, Kumar T, Khanna S. *Obsessive-compulsive disorder and psychosis*. Can J Psychiatry 2001;46:750-4.
- <sup>38</sup> Klosterkötter J. *The meaning of basic symptoms for the development of schizophrenic psychosis*. Neurol Psychiatry Brain Res 1992;1:30-41.
- <sup>39</sup> O'Dwyer A, Marks I. *Obsessive-compulsive disorder and delusions revisited*. Br J Psychiatry 1999;173:281-4.
- <sup>40</sup> Fear C, Healy D. *Obsessive-compulsive disorder and delusional disorder: notes on their history, nosology and interface*. J Serotonin Res 1995;1:1-13.
- <sup>41</sup> Klemperer F. *Compulsions developing into command hallucinations*. Psychopathology 1999;29:249-51.

# Dipendenze senza sostanza: aspetti clinici e terapeutici

## *Behavioral addiction: clinical and therapeutic aspects*

D. Marazziti, S. Presta, M. Picchetti, L. Dell'Osso

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

### Summary

#### **Objective**

Although traditional addictive syndromes are those related to substance use disorders, during the last decades a novel addictive group, including the so-called 'behavioral addictions', has been detected and become one of the main modern and post-modern psychopathological expressions. Both substance and behavioral addictions show similar phenomena, such as craving, dependence, tolerance and abstinence, but the former are poorly understood in terms of both clinical features and management.

#### **Materials and methods**

A literature review was carried out in Pubmed and Medline over

the last two decades on 'behavioral addictions'; some commercial books, albeit popular, were also cited.

#### **Results and conclusions**

The main 'no-drug' addictions include pathological gambling, compulsive shopping, TV-internet-social networks-videogames addictions, workaholism, sex and relationship addictions, orthorexia and overtraining syndrome. Improving knowledge about their psychopathological, clinical, and neurobiological features has relevant implications for more focused prevention and treatment strategies.

#### **Key words**

Behavioral addictions • Clinical features • Neurobiology • Treatment

### Introduzione

L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) descrive il concetto di dipendenza patologica come *quella condizione psichica, e talvolta anche fisica, derivante dall'interazione tra un organismo vivente e una sostanza tossica, e caratterizzata da risposte comportamentali e da altre reazioni, che comprendono sempre un bisogno compulsivo di assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, allo scopo di provare i suoi effetti psichici e talvolta di evitare il malessere della sua privazione.*

Per quanto le ultime versioni del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali<sup>1</sup> e del Manuale di Classificazione delle Sindromi e dei Disturbi Psicici e Comportamentali<sup>2</sup> continuano a proporre una nozione di 'dipendenza' riferita in modo esclusivo all'assunzione di sostanze ad attività psicotropa, questa viene sempre più frequentemente utilizzata anche nell'inquadramento di particolari entità sindromiche derivanti dallo sviluppo di comportamenti assuefatti che si sviluppano in assenza dell'assunzione di qualsiasi sostanza.

Il DSM ha evitato a lungo il termine 'addiction', utilizzando piuttosto di 'substance use' e 'dependence'. Se-

condo la quarta edizione del manuale, l'abuso di sostanze si riferisce a un consumo di droga ripetuto che crea problemi sul lavoro, a scuola e nella vita sociale. Per contro, la definizione di dipendenza da sostanze corrisponde a ciò che molti intendono per 'tossicodipendenza': una quantità eccessiva di tempo trascorso per entrare in possesso della sostanza, una maggiore tolleranza a essa, danni fisici o psicologici dovuti al suo consumo, tentativi falliti di interromperne l'assunzione e sintomi di astinenza. Il DSM-5 elimina la confusione fra i due termini: tutte le dipendenze e i relativi problemi rientrano nella categoria 'disturbi da uso di sostanze' in un capitolo intitolato 'disturbi da dipendenza e correlati all'uso di sostanze'. Il DSM-5 rafforza inoltre i criteri per la diagnosi di questi disturbi, graduandoli in lievi, moderati o gravi. Mentre nel DSM-IV per una diagnosi di abuso di sostanze era richiesto un solo sintomo, nella nuova edizione un disturbo da uso di sostanze lieve richiede almeno due sintomi.

Le 'nuove dipendenze', o 'dipendenze senza sostanza', si riferiscono a una vasta gamma di comportamenti anomali: tra esse possiamo annoverare il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, la cosiddetta 'new

#### Correspondence

Donatella Marazziti, Dipartimento di Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy • Tel. +39 050 2219768 • Fax +39 050 2219787 • E-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

technologies addiction' (dipendenza da TV, internet, social network, videogiochi), le dipendenze dal lavoro (*workaholism*), le dipendenze dal sesso (*sex-addiction*) e dalle relazioni affettive, e alcune devianze del comportamento alimentare come l'ortoressia o dell'allenamento sportivo come la sindrome da *overtraining*.

Francisco Alonso-Fernandez<sup>3</sup> ha proposto una classificazione allargata del concetto di 'tossicomania' basata su regolatori sociali, distinguendo così:

- le *dipendenze 'sociali' o legali*: comprendono droghe legali, ossia quelle per le quali è permessa la libera vendita (come tabacco, alcolici, farmaci), attività socialmente accettate (come mangiare, lavorare, fare acquisti, giocare, navigare in internet);
- le *dipendenze 'antisociali' o illegali*: comprendono la dipendenza da droghe e attività illegali (come derivati della cannabis, eroina, cocaina, attività sessuali illecite).

Sia le classiche dipendenze da sostanza che queste nuove dipendenze presentano numerosi elementi in comune:

- il *piacere* e il *sollievo*: sensazioni gradevoli ma limitate ai periodi iniziali dell'uso della sostanza (o della messa in atto del comportamento): è la fase della '*luna di miele*', durante la quale è anche quasi sempre presente la negazione del problema;
- la *dominanza*: la sostanza (o il comportamento) domina costantemente il pensiero (idea prevalente); vi è l'impossibilità di resistere all'impulso di assumerla (o di eseguire il comportamento), vissuta con modalità compulsiva;
- il *craving*: l'appetizione e la sensazione crescente di tensione che precede l'inizio dell'assunzione della sostanza (o del comportamento);
- l'*instabilità dell'umore*: inizialmente limitata all'inizio dell'assunzione della sostanza (o del comportamento), successivamente sempre più generalizzata e estesa a tutti gli aspetti dell'esistenza;
- la *tolleranza*: la progressiva necessità di incrementare la quantità di sostanza (o il tempo dedicato al comportamento) per ottenere l'effetto piacevole, il quale tende altrimenti a esaurirsi;
- il *discontrollo*: la progressiva sensazione di perdita del controllo sull'assunzione della sostanza (o sull'esecuzione del comportamento);
- l'*astinenza*: un profondo disagio psichico e fisico quando s'interrompe o si riduce l'assunzione della sostanza (o il periodo dedicato al comportamento);
- il *conflitto*: è la conseguenza dell'uso cronico della sostanza (o del comportamento), che determina evidenti ricadute sull'adattamento familiare, sociale, scolastico o lavorativo;
- la *persistenza*: l'uso della sostanza (o l'esecuzione del comportamento) continuano nonostante la progressi-

va ed evidente associazione con conseguenze negative sempre più gravi;

- le *ricadute*: vi è la frequente tendenza a riavvicinarsi alla sostanza (o al comportamento) dopo un periodo di interruzione;
- *poliabuso* e *cross-dipendenza*: elevata frequenza dell'assunzione di più sostanze (o dell'esecuzione di più comportamenti), nonché di passaggio nel tempo da una dipendenza a un'altra; non va poi dimenticata l'esistenza di un importante fenomeno di cross-dipendenza anche tra uso di sostanze e questi altri comportamenti additivi;
- la somiglianza dei principali *fattori di rischio*: impulsività, *sensation-seeking*, capacità metacognitive disarmoniche, inadeguato ambiente genitoriale.

La visione socio-culturale dei disturbi da dipendenza, che individua nelle caratteristiche intrinseche degli oggetti di dipendenza la principale differenza tra dipendenza da sostanze e dipendenza da comportamenti, andrà comunque approfondita e sintonizzata con le attuali conoscenze neurobiologiche. Attualmente le ipotesi più accreditate suggeriscono l'esistenza di un disequilibrio tra il sistema della serotonina, della dopamina e degli oppioidi endogeni, mediatori fondamentali per il corretto funzionamento dei processi di gratificazione, una cui primaria vulnerabilità potrebbe determinare un alterato funzionamento dei 'centri del piacere'. Con il passare del tempo, queste alterazioni tenderebbero a cronicizzarsi, costruendo una nuova, anomala, stabile e resistente condizione di 'non-equilibrio'.

Nella stesura del DSM-5<sup>1</sup> l'APA aveva originariamente proposto l'inserimento di un nuovo capitolo intitolato "Dipendenze comportamentali", ma tale capitolo non è stato incluso nella nuova edizione. Per la prima volta, tuttavia, il manuale comprende, insieme ai disturbi da uso di sostanze, anche il disturbo da gioco d'azzardo, che precedentemente era classificato tra i disturbi del controllo degli impulsi.

Un'altra dipendenza comportamentale, la 'Internet Addiction', viene inclusa nella sezione 3, riservata alle condizioni che richiedono ulteriori ricerche prima di essere formalmente considerate 'disturbi'.

L'ipotizzata "ipersessualità", che molti hanno considerato come un altro nome per la dipendenza dal sesso, è stata invece respinta dai curatori del nuovo manuale.

Il trattamento delle nuove dipendenze è attualmente stabilito su valutazioni empiriche e sulla base di caratteristiche clinico-psicopatologiche simili a quelli di disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo e impulsivo, di disturbi da uso di sostanze e umore, soprattutto di quelli appartenenti allo spettro bipolare. Sono state impiegate diverse classi di farmaci (antidepressivi, stabilizzatori dell'umore, antagonisti degli oppioidi, modulatori glutamatergici e antipsicotici atipici) che, in combinazioni personaliz-



zate, hanno mostrato una buona efficacia nella riduzione della sintomatologia e nel controllo del *craving*. Nella maggior parte dei casi è utile associare al trattamento psicofarmacologico specifici interventi psicoterapeutici e psicosociali.

Obiettivo di questa revisione della letteratura è stato quello di sintetizzare le caratteristiche peculiari e i tratti a comune più significativi non solo tra diverse tipologie di dipendenze senza sostanze, ma anche di indagare le somiglianze e interrelazioni tra esse, le classiche dipendenze da sostanze e altri disturbi psichiatrici. L'indagine clinica e la dissezione farmacologica possono difatti fornire utili informazioni per una migliore comprensione dell'etiopatogenesi di questa eterogenea ma consistente categoria di comportamenti, favorendo così la messa a punto di strategie diagnostiche e terapeutiche più selettive.

## Gioco d'azzardo patologico

Il gioco d'azzardo patologico (ludopatia, gambling patologico) è caratterizzato dalla persistente incapacità di controllare e di resistere all'impulso di mettere in atto comportamenti finalizzati al gioco d'azzardo.

La persistenza e l'intensificazione di tali comportamenti (scommesse e puntate divengono sempre più alte e rischiose così da far provare livelli di eccitazione progressivamente maggiori) determinano con il passare del tempo rilevanti ripercussioni sull'adattamento familiare, sociale, affettivo, lavorativo, fino a innescare, in alcuni casi a un deterioramento irreversibile degli stessi.

Può inoltre instaurarsi una modalità comportamentale circolare, che induce a continuare a giocare nell'intento di annullare le perdite, innescando un pericoloso circolo vizioso in grado di cronicizzare una situazione già critica. Nei casi più gravi, l'esaurimento del credito disponibile può indurre a ricorrere a prestiti da usurai, frodi o furti al fine di procurarsi il denaro necessario per giocare. Sintomi, decorso e complicanze del disturbo sono pressoché analoghi a quelli dei disturbi da uso di sostanza, compresi fenomeni specifici (*craving*, assuefazione, tolleranza, astinenza) e aspecifici (depressione, irritabilità, astenia, disturbi delle funzioni cognitive, incremento della quota di ansia generalizzata, disturbi somatoformi, disturbi del ritmo sonno-veglia).

Custer<sup>4</sup>, ha identificato sei diverse tipologie di giocatori:

- giocatori *professionisti*: si mantengono con il gioco d'azzardo che rappresenta per loro una vera e propria professione. Non sono dipendenti dal gioco, per questo riescono a controllare l'ammontare di denaro scommesso e il tempo speso a giocare;
- giocatori *antisociali*: attraverso il gioco d'azzardo ottengono denaro in maniera illegale; giocano con carte segnate o sono coinvolti in corse truccate;
- giocatori *sociali occasionali* o *'adeguati'*: giocano per

divertirsi e per socializzare e il gioco non interferisce con la loro vita;

- giocatori *sociali 'seri' costanti*: investono tempo nel gioco, che rappresenta la loro principale forma di relax e di divertimento; sono in grado di mantenere il controllo sulla loro attività di gioco e non trascurano lavoro e/o famiglia;
- giocatori *per 'fuga' e per 'alleviamento' senza sindrome da dipendenza*: riescono tramite il gioco ad alleviare sensazioni di ansia, depressione, solitudine e noia; più che una risposta euforica il gioco è per loro un potente analgesico che aiuta a non pensare alle difficoltà;
- giocatori *compulsivi con sindrome da dipendenza*: non hanno più il controllo del gioco che è diventato per loro la cosa più importante; non riescono più a smettere di giocare, indipendentemente dalla loro volontà e dal loro impegno. Famiglia, amici e lavoro sono negativamente influenzati dall'attività ludopatica.

Che si possa essere dipendenti da un comportamento come il gioco d'azzardo allo stesso modo in cui si può essere dipendenti da una sostanza rimane peraltro questione molto controversa.

Nel DSM-5<sup>1</sup> l'APA ha, almeno in parte, basato la decisione di inserire il gambling patologico tra i disturbi da uso di sostanze facendo riferimento a dati recenti secondo i quali i gambler presentano alcune alterazioni biochimiche simili a quelle dei tossicodipendenti da sostanze, e sia questi sia i giocatori d'azzardo patologici traggono beneficio dalla terapia di gruppo e da una graduale disassuefazione.

Il profilo personologico del giocatore d'azzardo patologico non sembra possedere caratteri particolarmente specifici, mentre sono evidenziabili alcuni tratti a comune con altri tipi di dipendenza, quali elevata impulsività, ridotta resistenza allo stress, facilità al discontrollo, bassa autostima, sentimenti di solitudine, deficit cognitivi con difficoltà di concentrazione, dimensioni presenti nell'area borderline, narcisistica e antisociale.

I giochi che sembrano indurre dipendenza in modo più rapido sono quelli che consentono la maggiore 'prossimità' spazio-temporale tra scommessa e premio, quali ad esempio slot-machine, gratta e vinci, roulette.

Entrambi i sessi possono essere colpiti: nella donna si nota un picco tra i 40 e i 50 anni, mentre nell'uomo si hanno due picchi significativi, il primo in età giovanile (intorno ai 20 anni) il secondo intorno ai 40 anni.

## Terapia

Quanto alle terapie biologiche, sebbene la potenziale efficacia di varie classi farmacologiche sia stata indagata in un discreto numero di studi in doppio cieco verso placebo, e nonostante una accurata metanalisi che ha incluso

16 studi randomizzati pubblicati tra 2000 e 2006 abbia confermato una generale efficacia del trattamento farmacologico con timolettici, timoregolatori, antagonisti degli oppioidi e agenti glutamatergici, a oggi nessun farmaco ha ricevuto indicazione specifica nel trattamento del gioco d'azzardo patologico.

Dato il carattere ancora empirico del trattamento del gioco d'azzardo, l'impostazione della terapia può risentire positivamente di una sottotipizzazione del disturbo in: 1) sottotipo *ossessivo-compulsivo*; 2) sottotipo *impulsivo*; 3) sottotipo *additivo*.

Studi specifici volti a indagare l'esito del trattamento farmacologico sono stati condotti per lo più su casistiche numericamente limitate, consistenti in case-report, studi in aperto e studi in singolo e a doppio cieco, spesso poco omogenei quanto a valutazione degli obiettivi (riduzione della sintomatologia vs. cessazione del comportamento ludopatico)<sup>5</sup>.

L'alterazione del controllo serotoninergico rappresenta un elemento importante nella genesi del disturbo<sup>6</sup>. Ciò è avvalorato dall'osservazione di ridotti livelli di acido 5-idrossiindolacetico, il principale metabolita della serotonina a livello cerebrospinale di soggetti di sesso maschile affetti da gioco d'azzardo patologico<sup>7</sup>, o del trasportatore plasmatico della serotonina in gruppo di giocatori di entrambi i sessi<sup>8</sup>, e dall'evidenza clinica di efficacia del trattamento con inibitori non selettivi del reuptake della serotonina come la clomipramina<sup>9</sup> e con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) nella riduzione a breve termine dei sintomi e dei comportamenti compulsivi, indipendentemente dalla presenza di sintomi depressivi<sup>10,11</sup>.

Tre studi condotti (in singolo e in doppio cieco) su campioni di modesta entità costituiti da soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico, senza una rilevante comorbilità per altri disturbi psichiatrici, hanno indagato l'efficacia del trattamento con fluvoxamina (100-250 mg/die)<sup>12,13</sup>.

L'efficacia del trattamento con paroxetina (10-60 mg/die) è stata valutata in due studi in doppio cieco controllati vs. placebo<sup>5,11</sup>; nel primo il farmaco si è dimostrato efficace, nel secondo il miglioramento non è stato confermato, per quanto sia stata evidenziata una modificazione positiva dei punteggi alla Clinical Global Impression Scale (CGI). Due studi in aperto hanno valutato l'efficacia di citalopram<sup>14</sup> e di escitalopram<sup>15</sup>. Il citalopram è stato utilizzato in un campione costituito da 15 soggetti ed è stato dimostrato che il farmaco determinava un decremento sia delle condotte di gioco (valutate sulla base alla riduzione del numero di giorni dedicati al gioco, della quantità di denaro impiegata, dell'ideazione e del desiderio di giocare) parallelamente a un miglioramento della qualità di vita. Il secondo trial è stato condotto in un campione di 16 soggetti, 14 dei quali hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi sia alla Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale opportunamente modificata (YBOCS-

PG<sup>16</sup>), utilizzata come misura di efficacia primaria, che nelle altre scale impiegate per la valutazione degli outcome secondari.

Analogamente a quanto osservato sia in studi controllati che nella pratica clinica nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo, gli SSRI sembrano poter rivestire un ruolo nel trattamento del gioco d'azzardo patologico, ma a dosi maggiori rispetto a quelle impiegate nel trattamento dei disturbi depressivi.

Tra gli altri inibitori del reuptake monoaminergico è interessante l'utilizzo del bupropione, che sembra essere particolarmente utile nel trattamento del gioco d'azzardo in presenza di comorbilità per ADHD<sup>17</sup>, e del nefazodone<sup>18</sup>. Esistono pochi studi riguardo l'efficacia degli stabilizzatori dell'umore (principalmente sali di litio, carbamazepina, valproato, topiramato, gabapentin). Il rationale d'impiego di questi farmaci può essere individuato nella comunanza di comportamenti poco controllati e impulsivi tra gioco d'azzardo e fasi miste, ipomaniacali o maniacale del disturbo bipolare<sup>19</sup>. Uno studio randomizzato in singolo cieco ha dimostrato l'efficacia del trattamento con sali di litio o acido valproico in pazienti ludopatici non bipolari<sup>20</sup>; anche la monoterapia con topiramato ha mostrato buona efficacia<sup>21</sup>.

Il naltrexone (antagonista dei recettori oppioidi  $\mu$ , efficaci nel modulare la trasmissione dopaminergica a livello mesolimbico), comunemente utilizzato nel trattamento della dipendenza da alcol e da oppioidi, ha mostrato efficacia (dose media di 188 mg/die) nel trattamento del gioco d'azzardo patologico e l'efficacia risultava maggiore nei soggetti caratterizzati da tratti impulsivi più marcati<sup>22</sup>. Il suo utilizzo è limitato dal non trascurabile rischio di tossicità epatica. In quest'ottica potrebbe risultare più promettente il ruolo del nuovo antagonista oppioide nalmefene<sup>23</sup>.

Dato che il miglioramento del tono glutamatergico a livello dell'accumbens è stato correlato a una riduzione dei comportamenti di reward-seeking nelle tossicodipendenze, l'N-acetilcisteina, un modulatore glutamatergico, è stata testata mostrando una azione sul craving per il gambling<sup>24</sup>.

Sulla stessa linea sembra promettente l'utilizzo di altri modulatori GABAergici quali acamprosato, d-cicloserina, gabapentin, pregabalin, lamotrigina<sup>25</sup>.

Pochi sono i dati relativi all'efficacia degli antipsicotici atipici, talora impiegati con successo nel potenziamento del trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo resistente; in particolare è stata valutata l'efficacia di olanzapina verso placebo nel trattamento di soggetti con dipendenza da video-poker<sup>26</sup>.

In un gruppo di gambler impulsivi è stato anche testato il trattamento con modafinil, uno stimolante atipico<sup>27</sup>. Mentre nei soggetti con elevati livelli di impulsività è stata osservata una riduzione della ricerca del gioco, soggetti con bassi livelli hanno mostrato il comportamento oppo-

sto. Questo dato indica potenziali future direzioni della ricerca, che dovranno esaminare le possibili modifiche degli effetti di un determinato trattamento in base alle differenti caratteristiche cliniche e di comorbidità del singolo soggetto.

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, le strategie terapeutiche più testate comprendono la psicoterapia cognitivo-comportamentale, la psicoterapia intersociale bifocale, le riunioni di gruppo sul modello dei 'Alcolisti Anonimi', la riorganizzazione dello schema esistenziale in unità specifiche relative al tempo dedicato alla famiglia, alle attività sociali, al lavoro, al riposo e svago.

## Shopping compulsivo

Il programma mediatico progressivamente sviluppato con l'inizio della rivoluzione industriale, basato sulla promozione all'acquisto tramite il mezzo pubblicitario, ha finito di costruire un modello comportamentale vincente secondo il quale il possesso di un bene e, più recentemente, anche l'accesso a servizi esclusivi, è sinonimo di benessere e dunque di felicità.

Lo shopping compulsivo (o *oniomania*, dal greco *onios*, 'in vendita': termine coniato dallo psichiatra tedesco Emil Kraepelin, il quale, assieme a Eugen Bleuler, ne identificò per la prima volta i sintomi intorno alla fine del XIX secolo) è un disturbo caratterizzato dalla continua polarizzazione ideativa e dalla perdita del controllo verso attività di acquisto compulsivo, generalmente non finalizzato.

Più recentemente, Susan McElroy<sup>19</sup> ha proposto una serie di criteri diagnostici atti a distinguere la normale attività di acquisto rispetto a quella patologica:

1. la preoccupazione, l'impulso o il comportamento di acquisto sono percepiti come irresistibili, intrusivi o insensati;
2. l'acquisto è frequentemente al di sopra delle proprie possibilità e/o riguarda oggetti inutili (o di cui non si ha bisogno);
3. la preoccupazione, l'impulso o l'atto del comprare causano marcato stress, determinano una significativa perdita di tempo, interferiscono significativamente con il funzionamento sociale e lavorativo o determinano problemi finanziari;
4. l'acquisto eccessivo non si presenta esclusivamente durante i periodi di mania o ipomania.

È possibile distinguere due tipi di acquisto patologico:

- *Consumopatia abusiva*: l'acquisto rappresenta un meccanismo psicopatologico compensatorio di un disturbo psichiatrico primario, come la depressione, il disturbo bipolare, alcuni disturbi d'ansia. L'eccesso negli acquisti segue un decorso sostanzialmente sintonico all'andamento del disturbo primario e si attenua fino a scomparire alla remissione del quadro affettivo e/o psicotico.

- *Consumopatia morbosa*: la compulsività all'acquisto rappresenta il fenomeno primario. Se durante le fasi iniziali del disturbo ogni nuovo oggetto comprato crea una piacevole sensazione, col passare del tempo, questa si riduce parallelamente alla comparsa dell'impossibilità di frenare l'impulso all'acquisto, mentre iniziano a comparire uno stato di tensione crescente e sentimenti di colpa e vergogna. Nel sesso femminile, più frequentemente colpito dal disturbo, l'acquisto si indirizza principalmente verso abbigliamento, indumenti intimi, scarpe, cosmetici e gioielli, mentre nel maschio sembrano essere preferiti oggetti elettronici e accessori per auto. Vi sono dipendenti che diversificano gli acquisti, mentre altri si focalizzano esclusivamente su un determinato oggetto in una sorta di 'hoarding' compulsivo. Gli oggetti acquistati il più delle volte vengono messi da parte, regalati o gettati.

Anche in questo disturbo sono presenti una serie di manifestazioni sintomatologiche e comportamentali affini alla fenomenologia dei dipendenza da sostanze (craving, assuefazione, tolleranza, astinenza).

## Terapia

Le tecniche non farmacologiche comprendono la psicoterapia cognitivo-comportamentale con un focus particolare sul rinforzo dell'autostima e compensazione dei sentimenti di insicurezza, tecniche di rilassamento e desensibilizzazione sistemica.

Sebbene non siano al momento disponibili linee-guida specifiche per il trattamento farmacologico dello shopping compulsivo, il primo report di un intervento psicofarmacologico in questo disturbo risale al 1991 quando McElroy et al.<sup>28</sup> hanno documentato la risposta al trattamento con antidepressivi (bupropione, nortriptilina e fluoxetina) in tre casi di 'compulsive buying'. Nel 1994 gli stessi autori<sup>29</sup> hanno ripetuto lo studio su 20 *compulsive shoppers* che presentavano una comorbidità con disturbi dell'umore (14 con disturbo bipolare e 5 con disturbo depressivo maggiore); dei 13 pazienti trattati farmacologicamente con monoterapia antidepressiva o in associazione con stabilizzatori dell'umore, 10 hanno mostrato una completa o parziale remissione degli stimoli all'acquisto. Va però sottolineato che il trattamento antidepressivo potrebbe agire sia mediante un effetto specifico sullo shopping compulsivo che attraverso il miglioramento del disturbo dell'umore in comorbidità.

Lejoyeux et al.<sup>30</sup> hanno riportato due casi di *compulsive buying* in pazienti depressi in cui è stata osservata la completa remissione sintomatologica dopo il trattamento con un antidepressivo triciclico, la clomipramina.

Sono stati indagati su campioni esigui trattamenti con SSRI (fluvoxamina e citalopram), timoregolatori (anche in combinazione; in particolare va poi ricordato un case

report di un soggetto che ha tratto rilevante beneficio dal trattamento in monoterapia con topiramato<sup>31</sup> e naltrexone, con buoni risultati<sup>32</sup>.

Più recentemente, la memantina, un antagonista del recettore per l'N-metil-D-aspartato in grado di inibire l'attività eccitatoria glutamatergica, è risultata in grado di favorire la riduzione del comportamento impulsivo in 9 soggetti con shopping patologico<sup>33</sup>.

### Nuove dipendenze tecnologiche (internet, social network, videogiochi, cellulare, TV)

Nel 1995 Ivan Goldberg propose in modo ironico e provocatorio l'introduzione nel DSM di una nuova sindrome da dipendenza denominata *Internet Addiction Disorder*<sup>34</sup>. La diagnosi veniva posta utilizzando un test specifico, che venne pubblicato direttamente in rete, nel quale il cut-off si raggiungeva quando l'intervistato rispondeva affermativamente ad almeno 5 su 7 domande:

1. Ti senti eccessivamente assorbito da Internet (pensi al collegamento precedente o pianifichi già la prossima sessione online)?
2. Senti il bisogno di passare sempre più tempo collegato alla rete per ottenere la stessa soddisfazione?
3. Hai tentato ripetutamente di controllare, ridurre o interrompere l'uso di Internet, ma senza successo?
4. Ti senti irrequieto, nervoso, depresso o irritabile quando tenti di ridurre o interrompere l'uso di Internet?
5. Rimani online più a lungo di quanto intendessi originariamente?
6. Hai mentito ai familiari, al terapeuta o ad altri per nascondere l'entità del tuo coinvolgimento nella rete?
7. Usi Internet come mezzo per scappare dai problemi o per alleviare l'umore disforico (per esempio, sentimenti di impotenza, colpa, ansia, depressione)?

Altre manifestazioni non specifiche, e perciò più subdole, possono essere rappresentate da alterazioni del ritmo sonno-veglia, stanchezza cronica (per la frequente preferenza per i collegamenti notturni), ridotta efficienza del sistema immunitario, alterazioni dell'appetito, scarsa cura di sé, cefalea, alterazioni della vista, comparsa di problemi ortopedici come un frequente mal di schiena e la sindrome del tunnel carpale (per l'uso continuativo del mouse). Alcuni soggetti predisposti possono presentare l'insorgenza di fenomeni di epilessia fotosensibile che si verificano per l'incessante stimolazione visiva dovuta alla lunga permanenza di fronte allo schermo del computer. Goldberg<sup>34</sup> ha descritto 5 sottotipi di dipendenza da Internet: la 'Cybersexual Addiction', che individua un uso compulsivo di siti dedicati al sesso virtuale e alla pornografia; la 'Cyber-Relational Addiction', caratterizzato da un eccessivo coinvolgimento nelle relazioni nate in rete; la 'Net-Compulsion', nella quale si evidenziano comportamenti compulsivi collegati a diverse attività online qua-

li gioco d'azzardo, shopping e e-trade; la 'Information Overload', caratterizzata da una ricerca ossessiva di informazioni sul web; infine, la 'Computer Addiction', che è caratterizzata dalla tendenza al coinvolgimento eccessivo in giochi virtuali, come per esempio i MUD's (Multi User Dimensions – giochi di ruolo).

Tra le numerose varianti con le quali l'Internet Addiction può presentarsi, particolare interesse suscita la cosiddetta *Cyber-Relational Addiction*. Questa si caratterizza per la tendenza a instaurare rapporti d'amicizia o amorosi con persone 'conosciute' online, principalmente via chat, forum o social network. Si tratta di una forma di relazione nella quale gioca un ruolo fondamentale l'anonimato, il quale permette di autoattribuirsi specifiche fisiche e caratteriali spesso distanti da quelle reali. Le relazioni virtuali possono divenire progressivamente più importanti di quelle reali e il soggetto va incontro a un crescente isolamento, vivendo in un mondo parallelo, popolato da persone idealizzate e nel quale la comunicazione è spesso simbolizzata e avviene attraverso quella forma linguistica, grammaticale e visiva del tutto speciale, chiamata 'irachese' dalla sigla IRC (Internet Relay Chat) e comprendente i ben noti *emoticon* e *smile*.

Nel 1996 Young et al.<sup>35</sup> hanno condotto una estesa ricerca empirica allo scopo di indagare la natura della dipendenza da Internet: utilizzando come modello la diagnosi del gioco d'azzardo patologico già presente nel DSM-IV, l'hanno definita come un 'disturbo nel controllo degli impulsi che non implica l'assunzione di una sostanza'.

Tra i dipendenti da Internet si possono evidenziare due tipologie di soggetti: coloro che avevano già manifestato altri disturbi psicologici in precedenza (tra i più frequenti, disturbi dell'umore, d'ansia, della condotta alimentare, del controllo degli impulsi, ma anche disturbi di personalità e quadri psicotici), e coloro che non avevano mai presentato, almeno apparentemente, alcuna psicopatologia. Nel primo caso, aver già sofferto di altri disturbi rappresenta un fattore di facilitazione per l'insorgenza di ogni tipo di assuefazione; nel secondo caso, invece, sono i primi contatti con la 'sostanza' (la rete) ad accendere il bisogno, il quale successivamente si alimenterà, si auto-manterrà e si intensificherà a ogni successiva 'assunzione', cioè a ogni collegamento.

Come il computer, anche il cellulare rappresenta uno strumento tecnologico sempre più diffuso e sofisticato. Parallelamente al notevole e rapidissimo incremento di accessori e servizi comunicativi disponibili e la moltiplicazione delle funzioni tecniche (sms, mms, videochiamata, mail, istant-messaging) si sono trasformate anche le funzioni psico-sociali di questo strumento. Il cellulare ha in parte annullato l'impatto spazio-temporale, emotivo e relazionale, interferendo così nella sperimentazione e nella gestione di molte emozioni e relazioni di base.



Il rischio, rilevante soprattutto nei giovani che rappresentano i maggiori utilizzatori dello strumento, è di affrontare tutte le relazioni interpersonali in modo 'surreale' e di impiegarlo in maniera quasi esclusiva per gestire le proprie emozioni. Altro rischio possibile e conseguente all'uso eccessivo del cellulare è la crescita esponenziale dei livelli di stress e di ansia libera, dovuti in particolare al fatto di poter essere raggiunti e controllati sempre e comunque, e di poter ugualmente raggiungere e controllare altre persone in qualsiasi luogo e momento.

Si può parlare di dipendenza quando la maggior parte del tempo e delle energie vengono spesi nell'utilizzo dello strumento, al punto che insorgono disfunzioni significative nelle principali aree esistenziali, come quella personale, relazionale, scolastica, familiare, affettiva. Il traffico telefonico quotidiano diventa così esorbitante e prevalente su tutto e su tutti e la persona impiega spazi e tempi eccessivi in attività connesse all'utilizzo del cellulare.

Le dinamiche di dipendenza da cellulare si possono sviluppare e radicare tanto da presentare fenomeni analoghi alle dipendenze da sostanze, con comparsa di craving, tolleranza e assuefazione. Altri comportamenti che possono far sospettare una dipendenza da cellulare sono un atteggiamento di intenso attaccamento verso il telefonino, il rifiuto di distaccarsene anche per poco tempo, e il suo utilizzo come unico mezzo di conoscenza e scambio interpersonale.

L'eccessivo utilizzo del cellulare ha condotto allo sviluppo di disturbi specifici, quali la 'sindrome da disconnessione' e la 'sindrome dello squillo o della vibrazione fantasma'.

Come altre dipendenze, anche quella da cellulare sembra manifestarsi più facilmente in individui con bassa autostima, difficoltà sociali, ansia diffusa, marcata sensibilità interpersonale, modalità di pensiero ossessiva e comportamenti compulsivi.

La 'teledipendenza' configura un utilizzo eccessivo ('te-leabuso': esagerata permanenza di fronte allo schermo) e/o distorto ('telefissazione': abitudine a guardare la TV da solo, immobile, in rigoroso silenzio, evitando il contatto o manifestando accessi di ira se interrotto durante l'osservazione dello strumento televisivo). Anche la teledipendenza, possibile a tutte le età della vita, può determinare un significativo scadimento della capacità prestazionali, cognitive, relazionali, affettive.

### Terapia

Sebbene non siano al momento disponibili linee-guida specifiche per il trattamento farmacologico della dipendenza da nuove tecnologie, dati recenti hanno suggerito la potenziale efficacia del bupropione e del metilfenidato nel ridurre il craving per videogiochi<sup>36 37</sup> e del naltrexone nel ridurre la dipendenza da siti pornografici<sup>38</sup>.

Un case report ha suggerito la possibile efficacia dell'esitalopram (10 mg/die)<sup>39</sup>, successivamente confermata in un trial in aperto<sup>40</sup>.

### Dipendenza dal lavoro ('workaholism')

Robinson<sup>41</sup> ha definito questo fenomeno come un '*disturbo ossessivo-compulsivo che si manifesta attraverso richieste auto-imposte, un'incapacità di regolare le proprie abitudini di lavoro ed eccessiva indulgenza nel lavoro fino all'esclusione delle altre principali attività della vita*'. Il workaholic sarebbe una '*persona il cui bisogno di lavorare è talmente eccessivo da creare notevoli disagi e interferenze nello stato di salute, nella felicità personale, nelle relazioni personali e familiari e nel suo funzionamento sociale*'.

Il workaholic presenta elevati livelli di aggressività, tensione continua, incapacità a rilassarsi, è sempre sicuro di sé, coltiva sentimenti di invincibilità, non tollerando critiche o ostacoli, è arido, anaffettivo, rigido sul piano cognitivo, concentrato pressoché esclusivamente sul successo professionale, tende a ipercontrollare ogni aspetto della sua esistenza, senza porre confine tra la vita professionale e quella personale. Trascorre il tempo libero e le ferie in attività che possano avere una qualche utilità per il lavoro e per la carriera, e se non gli è possibile avverte insopportabili sentimenti di irrequietezza e noia. Prova un forte disprezzo per attività che considera non costruttive, dunque inutili e futili, quali concerti, teatri, sport; non coltiva alcun hobby se non è in qualche modo connesso con un vantaggio lavorativo quelli connessi al suo lavoro.

### Terapia

Sebbene non siano al momento disponibili né linee guida specifiche né studi clinici controllati per il trattamento farmacologico della dipendenza da lavoro, nella pratica sono utilizzati con buoni risultati timoletici (soprattutto SSRI) e timoregolatori (acido valproico).

### Dipendenza dal sesso (sex-addiction)

La dipendenza sessuale è una relazione patologica con il sesso che, al pari di altri comportamenti di dipendenza, può essere interpretata come un tentativo di alleviare stress e/o sentimenti negativi o dolorosi che il soggetto non è capace di gestire. In base alle attuali possibilità farmacoterapeutiche, si deve tenere presente la diagnosi differenziale tra la dipendenza da reazione orgasmica (DRO) e il comportamento ipersessuale egosintonico (CISES); quest'ultima rappresenta, infatti, una condizione più arginabile dal punto di vista farmacoterapico rispetto alla DRO<sup>42</sup>.

L'assuefazione con crescente tolleranza alle sostanze endorfiniche, determinata da fattori genetici, è la cau-

sa della DRO, in cui l'incremento endorfinico prodotto dall'orgasmo non è più sufficiente a smorzare il desiderio erotico, per cui i soggetti sono portati a ripetere sempre più ulteriori orgasmi onde evitare l'instaurarsi della sindrome d'astinenza.

Il CISES è caratterizzato da alcuni elementi fondamentali:

- *centralità*: nella vita del sex-addicted la sessualità ricopre un ruolo preminente; il soggetto indirizza la sua esistenza in relazione alla possibilità di appagare i desideri sessuali che sa di non potere controllare. Vi è una ricerca continua di situazioni a carattere sessuale, in grado di stimolare il desiderio o dare occasioni per comportamenti sessuali. In un primo momento la condotta sessuale attenua il malessere legato agli stati disforici presenti, ma poi subentrano sensi di colpa, depressione, vergogna, che fortificano la condotta sessuale. La vergogna spinge a chiudersi in sé, nascondendo agli altri i suoi impulsi e le sue condotte, isolandosi sempre più e deteriorando la qualità della vita, attivando il circolo della vergogna che rinforza la dipendenza<sup>43</sup>;
- *pervasività*: le condotte sessuali tendono a estendersi a tutti i piani (mentali e pratici) dell'esistenza;
- *alterato rapporto tra obiettivi e conseguenze*: il soggetto orienta le scelte in base a un'alterata gerarchia di valori e priorità proprio perché pone al centro dell'interesse il soddisfacimento dei suoi appetiti sessuali e sottostima o ignora le conseguenze devastanti per sé e/o per gli altri;
- *incapacità di astenersi malgrado le conseguenze dannose*: in una percezione distorta della realtà, l'individuo può arrivare a negare tali conseguenze rivelando impossibilità di gestire i propri impulsi;
- *compulsività*: i comportamenti sessuali non sono diretti a procurare piacere, ma a ridurre l'ansia e la sofferenza<sup>44 45</sup>;
- *incapacità di controllare l'impulso sessuale*: l'istinto sessuale è presente con elevata frequenza e intensità e la persona è incapace di resistere al suo soddisfacimento;
- *tolleranza* (crescente frequenza delle condotte dipendenti e aumento degli stimoli volti ad attivare il comportamento) e *astinenza* (sintomi astinenziali, quali instabilità e labilità emotiva, irritabilità, reattività, in caso di impossibilità di espletare il comportamento sessuale)<sup>46</sup>.

## Terapia

Al momento non sono ancora disponibili studi controllati su questi comportamenti; la letteratura disponibile consiste in una serie di trial in aperto e alcuni case report, orientati principalmente allo studio della terapia di alcune devianze sessuali.

Sono stati osservati buoni risultati con l'utilizzo dei sali

di litio e degli antidepressivi triciclici<sup>47-49</sup>, degli SSRI<sup>50-53</sup>, del buspirone<sup>54 55</sup>, del nefazodone<sup>56</sup> e del naltrexone<sup>57</sup>.

La prima segnalazione della possibile efficacia di un trattamento farmacologico dei disturbi caratterizzati da comportamenti sessuali compulsivi è attribuita a Renynghede de Voxvrie<sup>58</sup>, il quale sottolineò un buon risultato con la clorimipramina. Tuttavia, Ananth et al.<sup>59</sup> hanno riferito che nei soggetti con comportamenti compulsivi sottoposti a terapia con clomipramina il miglioramento sintomatologico riguarda principalmente la componente ansiosa piuttosto che le condotte compulsive. Per quanto riguarda questo farmaco, e anche e soprattutto gli SSRI, va ricordato che la riduzione della libido ne rappresenta uno degli effetti collaterali più frequenti e più spiacevoli; l'ideale terapeutico ovviamente consisterebbe invece nell'ottenere una riduzione della compulsività senza una completa soppressione della libido, poiché ciò equivarrebbe a trasformare il comportamento sessuale egodistonico, cioè la DRO, in un comportamento sessuale egosintonico, ossia normalmente gestibile a seconda della necessità fisiologica e dell'opportunità situazionale. Pertanto, la farmacoterapia più mirata dovrebbe sostanzialmente rinforzare l'attività inibitoria esercitata dalle aree soppressorie GABAergiche localizzate nei lobi frontali, verosimilmente inefficiente nei soggetti affetti da DRO. L'utilizzo dunque di timoregolatori (quali valproato di sodio, dipropilacetamide dell'acido valproico, lamotrigina, gabapentin, pregabalin, topiramato, vigabatrin), tra le cui specifiche attività neurochimiche vi è proprio quella di indurre un potenziamento dell'attività GABAergica, sembrerebbe più appropriata<sup>60 61</sup>.

È infine interessante ricordare il ruolo dei cannabinoidi endogeni nel determinismo della compulsività. È già da tempo nota l'azione disinibente del  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (THC) esogeno, che ha recettori specifici implicati nel sistema di gratificazione cerebrale<sup>62</sup>. È stato osservato che l'endocannabinoide 2-AG ostacola la produzione del neurotrasmettitore inibitorio GABA<sup>63 64</sup>, riducendone a sua volta l'azione inibitoria. È dunque ipotizzabile che composti efficaci nel bloccare l'eccessivo rilascio di alcuni endocannabinoidi a livello di circuiti cerebrali specifici, possano determinare un incremento del controllo delle condotte sessuali compulsive.

Analogamente, poiché la somministrazione endovenosa di naltrexone, bloccando totalmente il rilascio di ossitocina<sup>65</sup>, riduce notevolmente il piacere orgasmico e quindi la concomitante produzione di  $\beta$ -endorfina, con conseguente mancata sedazione libidica post-orgasmica e mancata realizzazione del periodo refrattario, per cui permane ancora impellente il bisogno di avere un altro orgasmo, suggerisce che composti in grado di modulare positivamente la trasmissione ossitocinergica potrebbero favorire un'armonica riorganizzazione del desiderio sessuale.

L'istinto sessuale anormale caratteristico del CISES sembra risultare efficacemente modulato dalla somministrazione di farmaci antiandrogeni (medrossiprogesterone acetato o ciproterone acetato), tuttavia, la possibile insorgenza di seri effetti collaterali quali tromboflebiti, embolia polmonare, disfunzioni epatiche, oltre a favorire una ridotta compliance<sup>66</sup>, ne rende indicato l'utilizzo solo nei casi di resistenza ad altri tipi di trattamento. Tra questi, appare efficace la somministrazione di neurolettici tradizionali (tioridazina, pimozide, clorpromazina, flufenazina)<sup>42</sup>, tra i quali il più adeguato allo scopo, in virtù della maggiore selettività per i recettori dopaminergici concentrati nei gangli della base e nelle proiezioni limbiche-proencefaliche, sembrerebbe la tioridazina (farmaco ritirato dal commercio in Italia).

## Dipendenza dalle relazioni affettive

Il problema della dipendenza affettiva è stata affrontato per la prima volta in ambito psicanalitico: nel 1945 Otto Fenichel<sup>67</sup> nel *Trattato di Psicanalisi delle Nevrosi e Psicosi*, dove introduce il termine *amore dipendenti* per indicare *persone che necessitano dell'amore come altri necessitano del cibo o della droga*. A livello mediatico il problema esplose negli USA negli anni ottanta, quando la psicologa americana Robin Norwood pubblica il best-seller *Donne che amano troppo*<sup>68</sup>. Malgrado ciò e nonostante la discreta specificità di alcune sue manifestazioni comportamentali, questa condizione non trova ancora dignità nosografica nei vari sistemi diagnostici internazionali, tra cui anche il DSM.

Se è normale che in una relazione, in particolare durante la fase dell'innamoramento, sia presente un certo grado di dipendenza, una sorta di desiderio di fusione con l'altro, questa tende fisiologicamente a scemare con lo stabilizzarsi della relazione affettiva. Nella dipendenza affettiva patologica, invece, la pulsione fusionale perdura inalterata nel tempo, se non addirittura intensificata.

A causa delle ansie abbandoniche, il dipendente si dedica completamente all'altro, al fine di perseguire esclusivamente il suo benessere e non il proprio, come invece dovrebbe essere in una relazione 'sana'. Il partner diviene così lo scopo primario dell'esistenza e la sua assenza, anche temporanea, dà al soggetto la sensazione di non avere significato, di 'non esistere'.

La dimensione di dipendenza conduce spesso alla scelta di partner 'problematici', affetti a loro volta da instabilità dell'umore, dipendenze patologiche e disturbi del controllo degli impulsi: ciò sempre al fine di negare i propri bisogni, perché è l'altro ad aver bisogno di aiuto.

Si tratta, però, di un aiuto 'malato', nel quale non solo si diventa 'codipendenti', ma si rafforza la dipendenza dall'altro, in modo tale che questi possa essere e rimanere per sempre 'nostro': ma quasi sempre sono presenti

mancanza di rispetto, progetti di vita diversi se non opposti, bisogni e desideri non condivisi. Questa è la fase in cui la persona non può più uscire da una relazione che egli stesso ammette essere senza speranza, insoddisfacente, umiliante e spesso autodistruttiva.

Analogamente alle dipendenze da sostanze, anche in questa condizione sono presenti fenomeni di 'ebbrezza' (la relazione sentimentale dona una sensazione di euforia che diviene sempre più indispensabile per mantenere un 'equilibrio' interiore), di tolleranza (il soggetto ricerca dosi affettive sempre più grande, manifestazioni sempre più continue e concrete del suo amore, cerca di trascorrere sempre più tempo in sua compagnia), di astinenza (la sua assenza getta in uno stato di prostrazione). L'aumento della dose di 'sostanza' non di rado esclude la coppia dal resto del mondo, e, se la dipendenza è reciproca, la coppia finisce con l'alimentarsi di se stessa.

La consapevolezza dell'ingresso in un pericoloso circuito psicopatologico non è sempre completamente presente, o non lo è sempre nel tempo: ansia, sentimenti di colpa, elementi distimici cedono talvolta il passo a tensione interna, reattività, irritabilità, gelosia, possessività, spunti paranoidei che, invadendo il campo delle idee, possono innescare uno sconfinamento in un pensiero psicotico con rischio di reazioni aggressive anche di estrema gravità.

## Terapia

Non esiste, al momento, una indicazione farmacologica specifica per questo tipo di dipendenza. La pratica clinica suggerisce la possibile utilità di antidepressivi, ansiolitici, timoregolatori e talvolta anche neurolettici nel controllo dei sintomi ansiosi, affettivi e talvolta psicotici correlati.

## Ortoressia

L'ortoressia (dal greco *orthos*-corretto e *orexis*-appetito) è stata descritta per la prima volta dal dietologo Steve Bratman nel 1997 e poi sistematizzata nel 2000<sup>69</sup> sulla base di un Questionario composto da 10 item (*Spendi più di 3 ore al giorno a riflettere sulla tua alimentazione? Pianifichi i tuoi pasti diversi giorni prima? La possibilità che i cibi che assumi ti facciano ingrassare è sempre più importante del piacere di mangiarli? Lo stato di ansia nella tua vita è aumentata da quando hai riflettuto sulla tua alimentazione? Sei diventato più severo con te stesso nei confronti del tuo comportamento quotidiano e alimentare? La tua autostima aumenta quando ti alimenti in modo corretto? Hai eliminato radicalmente diversi cibi che ti piacevano in favore di cibi più salutari? Ti riesce più difficile mangiare fuori casa, in ristoranti diversi? Ti senti in colpa quando non mangi in modo corretto? Ti senti in pace con te stesso e in pieno controllo quando mangi in modo corretto?*)<sup>69</sup>.

Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di una ideazione prevalente sul controllo del regime alimentare, sulla scelta del cibo e sulle sue caratteristiche (dando l'assoluta priorità a cibi ritenuti 'sani', quali agricoltura biologica o similari), ricollegabile non solo al timore di andare incontro a un aumento ponderale, ma, e soprattutto, di costruire una condotta nutrizionale che sia in grado di permettergli il raggiungimento di un 'perfetto' stato di salute.

L'ortoressico tende a isolarsi progressivamente in un proprio stile esistenziale standardizzato e dettato esclusivamente da regole precise e imprescindibili collegate al controllo della condotta alimentare, difendendo e chiudendo la comunicazione con chi non comprende le sue scelte o non condivide in pieno le sue idee. Vive in uno stato di tensione continua, che 'supera' con la convinzione che le sue scelte siano assolutamente le uniche giuste. Anche se il disturbo può presentarsi a vari livelli di intensità, è possibile il verificarsi una progressiva distorsione del contenuto del pensiero tale che il soggetto può divenire progressivamente inaccessibile alla critica, strutturando una modalità di pensiero psicotica.

### Terapia

Non sono al momento disponibili dati riguardanti possibili trattamenti farmacologici dell'ortoressia. La presenza di caratteristiche psicopatologiche comuni con l'anorexia nervosa suggeriscono però la possibile utilità di SSRI, TCA e antipsicotici tradizionali e atipici.

### Dipendenza da sport ('Sindrome da overtraining')

La 'sindrome da overtraining' definisce un alterato equilibrio tra quantità e qualità di allenamento e tempi di recupero, con decremento delle capacità di performance per saturazione. La ricerca ossessiva del 'dare il massimo' o del 'dimagrire' o 'definire la muscolatura a ogni costo' può infatti minare, in modo anche pericoloso, i sistemi di controllo neuroendocrinologici.

Una volta comparsa, si tratta di una condizione cronica, stabilizzata, che necessita di lunghi periodi di recupero (molti mesi) e in questo si differenzia dal banale 'affaticamento', che perdura per uno-due giorni dopo un sovraccarico di allenamento, o dal cosiddetto 'over-reaching' che è comunque di breve durata (circa due settimane in media). I principali sintomi fisiologici di questa condizione sono rappresentati dalla comparsa di eccessivo affaticamento di fronte a ogni minimo sforzo, bradicardia a riposo, alterazioni dell'omeostasi pressoria, alterazioni del ritmo sonno-veglia, anomale modificazioni del rapporto massa magra-grassa con perdita di peso, dolori muscolari, insorgenza di intolleranze alimentari favorite da alimentazioni stereotipate o forzate, peggioramento tecnico con

ricomparsa di errori già superati, minore tolleranza ai carichi di lavoro. Dal punto di vista psicologico-vegetativo compaiono alterazioni del tono timico con instabilità, labilità e reattività dell'umore, ridotta motivazione verso l'allenamento, ridotta fiducia nei propri mezzi, iporessia, cefalea, disturbi gastrointestinali, maggiore facilità a infezioni. A livello biochimico possono comparire elevazione dei livelli serici di catecolamine, cortisolo e urea, riduzione del testosterone plasmatico e della calcemia, minore sintesi di glicogeno, irregolarità mestruali.

### Terapia

Non sono al momento disponibili dati riguardanti possibili trattamenti farmacologici della sindrome da overtraining. La presenza di caratteristiche psicopatologiche comuni con i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo, quali la dismorfofobia e l'anorexia nervosa, suggeriscono la possibile utilità di SSRI, ansiolitici e anche antipsicotici tipici e atipici.

### Risultati e conclusioni

Alcuni dei disturbi esaminati in questa review, come il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, la dipendenza da internet e alcune forme di dipendenza sessuale, sono stati ben descritti e analizzati nella letteratura scientifica che risulta abbastanza consistente. Per altri invece, come la dipendenza da lavoro, la dipendenza da sport e l'ortoressia, le conoscenze disponibili necessitano senza dubbio di un ulteriore approfondimento. Va sottolineato che ciascuna di queste entità offre una modalità di presentazione assolutamente originale, facilmente individuabile sul piano clinico e quindi ampiamente giustificabile come dignità nosografica autonoma. Quanto alla proposta di raggruppare tali entità in una categoria denominata 'dipendenze senza sostanza', queste, pur molto eterogenee sul piano descrittivo, sono anche fortemente accomunate da un elemento centrale caratterizzato dal coinvolgimento in un'abitudine ripetitiva e persistente, progressivamente disfunzionale, in grado di indurre una compromissione rilevante della sfera lavorativa, affettiva, relazionale e sociale. Altri elementi costantemente rilevabili sono la progressiva e ineludibile perdita del controllo sul comportamento nonostante l'evidenza delle conseguenze negative da esso determinate, l'impossibilità di procrastinare il soddisfacimento del bisogno, l'induzione di stato iniziale di euforia conseguente alla messa in atto del comportamento. Infine, analogamente a quanto ben noto per le classiche sindrome assuefative da sostanze psicoattive, sono chiaramente osservabili veri e propri fenomeni di craving, tolleranza e astinenza. Queste osservazioni, se da una parte supportano la possibile individuazione di una categoria nosografica a sé



stante, dall'altra sembrano suggerire la necessità di approfondire la conoscenza delle interrelazioni con l'area delle classiche dipendenze da sostanza. Alcuni dati neurobiologici, quali l'evidenza di alterazioni di funzionamento del circuito dopaminergico mesolimbico, la riduzione dei recettori dopaminergici di tipo D2, la presenza di anomalie corticali orbitofrontali e del cingolo, la presenza di varianti genetiche del recettore per i cannabinoidi CB1, l'up-regulation del gene BDNF, le alterazioni dell'attività della leptina<sup>70</sup>, sembrano indicare infatti l'esistenza di una stretta relazione etiopatogenetica tra i due sottotipi di dipendenza<sup>71</sup>. Pulsioni primarie, come cibo e sesso, ma anche gioco d'azzardo, shopping compulsivo, iperlavoro, ecc., rappresentano 'esperienze' capaci di attivare i circuiti responsabili della gratificazione in modo analogo a quanto accade nella gratificazione indotta dal consumo di sostanze psicoattive. Le sindromi da dipendenza, comportamentali e da sostanza, potrebbero dunque essere sottese da un comune processo derivante dall'alterato funzionamento dei tre sistemi neurofunzionali 'motivazione-gratificazione' (con conseguente cristallizzazione di meccanismi di rinforzo negativo), 'regolazione degli affetti' (con comparsa di progressiva incapacità di tollerare emozioni dolorose, che vengono 'curate' tramite il comportamento) e 'inibizione comportamentale' (con incapacità di interrompere l'esecuzione di un comportamento palesemente infruttuoso e autodistruttivo)<sup>70</sup>.

Le osservazioni neuropsicologiche, partite dall'osservazione clinica delle somiglianze tra dipendenze comportamentali e dipendenze da sostanze psicoattive, hanno evidenziato, come già notato in queste ultime, rilevanti carenze delle funzioni esecutive complesse, quali capacità di pianificazione, di modulazione, di attenzione, di inibizione della risposta, di elaborazione di strategie di problem solving, con tendenza alla perseverazione nell'errore, all'exasperata sensibilità alla ricompensa, al mantenimento di livelli anomali e aumentati di sovraeccitazione. È praticamente sempre presente la necessità improrogabile di soddisfare un piacere di tipo consumatorio, mentre in parallelo il progressivo aggravamento del quadro clinico, alterando il corretto funzionamento dei sistemi di reward, rende di fatto impossibile l'attesa di un piacere posticipato<sup>6</sup>.

Il deficit di autocontrollo è stato chiaramente associato alle aree frontali del cervello, in particolare nella corteccia prefrontale, in relazione anche con quanto osservato nella dipendenza da alcol e da oppiacei<sup>71 72</sup>. Gli studi biochimici e genetici hanno suggerito la presenza di anomalie dei principali sistemi catecolaminergici (dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico) e del sistema beta-endorfinergico, evidenziando anche una forte correlazione tra la presenza di queste anomalie 'periferiche' e il malfunzionamento dei geni che presiedono alla regolazione di questi sistemi<sup>74</sup>.

Nonostante queste cospicua mole di dati clinici, neuropsicologici, biochimici e genetici, l'area delle dipendenze comportamentali evidenzia ancora numerose aree di criticità<sup>75</sup>. È infatti ancora comunque insufficiente la determinazione dei rapporti intercorrenti tra meccanismi fisiopatologici ed eziopatogenesi; non sono disponibili dati epidemiologici validi per un corretto dimensionamento di questi fenomeni; vi è una eterogeneità degli strumenti utilizzati per la valutazione diagnostica, dei trattamenti e dell'esito degli interventi, da cui deriva l'indisponibilità di specifici protocolli di prevenzione, né programmi di intercettazione e diagnosi precoce dei soggetti vulnerabili, né interventi standardizzati di cura e riabilitazione; non è ancora possibile definire i livelli essenziali di assistenza (LEA) scientificamente orientati; in alcuni casi (ad esempio nel gioco d'azzardo) è consentita una pubblicità troppo invadente, persuasiva e incentivante, portatrice di messaggi ingannevoli e disvaloriali; quanto all'Italia, non esiste un censimento preciso delle strutture pubbliche e del privato sociale accreditate dalle Regioni, con un computo del carico assistenziale e dei costi.

Come è dunque facilmente intuibile, le implicazioni derivanti da un più raffinato inquadramento nosografico, da un approfondimento delle conoscenze neurobiologiche e dall'individuazione di prospettive terapeutiche selettive e innovative non si limitano all'incremento della cultura medica in sé, ma sconfinano nella più vasta dimensione del wellness familiare e sociale. È dunque fondamentale studiare in modo analitico le intercorrelazioni di queste sindromi tra loro e con altri modelli da dipendenza, affinare le conoscenze in termini di comorbidità intraepidemiologica e interepidemiologica lifetime, valutare se e come l'esordio di altri disturbi psichiatrici possa favorire la comparsa di questi anomali pattern comportamentali, individuando eventuali modalità sequenziali di esordio di patologie mentali apparentemente non collegate.

Le dipendenze 'senza sostanza', rappresentano dunque una delle più rilevanti sfide della psichiatria contemporanea. L'auspicio per il prossimo futuro è la costruzione di un approccio standardizzato, omnicomprensivo e multidisciplinare, che sia in grado di coordinare la ricerca neurobiochimica e genetica, il riassetto cognitivo-comportamentale, l'analisi dei fattori socio-ambientali condizionanti (di rischio o di resilienza), la programmazione e la organizzazione dei sistemi socio-sanitari, i necessari atti politici e le opportune modifiche legislative.

## Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA 2001.
- 2 *International Classification of Diseases. Tenth Version (ICD-X)*. Geneva: WHO 1994.

- 3 Alonso-Fernandez F. *Le altre droghe*. Roma: Edizioni Universitarie Romane 1999.
- 4 Custer RL. *Profile of the pathological gambler*. J Clin Psychiatry 1984;45:35-8.
- 5 Grant JE, Kim SW, Potenza MN. *Advances in the pharmacological treatment of pathological gambling*. J Gamb Stud 2003;19:85-109.
- 6 Conversano C, Marazziti D, Carmassi C, et al. *Pathological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings*. Harv Rev Psychiatry 2012;3:130-48.
- 7 Nordin C, Eklundh T. *Altered CSF 5-HIAA disposition in pathologic male gamblers*. CNS Spectrums 1999;4:25-33.
- 8 Marazziti D, Golia F, Picchetti M, et al. *Decreased density of the platelet serotonin transporter in pathological gamblers*. Neuropsychobiology 2008;57:38-43.
- 9 Hollander E, Frenkel M, DeCaria C, et al. *Treatment of pathological gambling with clomipramine*. Am J Psychiatry 1992;149:710-1.
- 10 Hollander E, De Caria CM, Finkell JN, et al. *A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in the pathological gambling*. Bio Psychiatry 2000;47:813-7.
- 11 Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. *A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling*. J Clin Psychiatry 2002;63:501-7.
- 12 Hollander E, De Caria CM, Mari E. *Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling*. Am J Psychiatry 1998;155:1781-3.
- 13 Blanco C, Petkova E, Ibanez A, et al. *A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling*. Ann Clin Psychiatry 2002;14:9-15.
- 14 Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. *An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling*. J Clin Psychiatry 2002;63:44-8.
- 15 Black DW, Shaw M, Forbush KT, et al. *An open-label trial of escitalopram in the treatment of pathological gambling*. Clin Neuropharmacol 2007;30:206-12.
- 16 DeCaria CM, Hollander E, Begas T. *Reliability and validity of a pathological gambling modification of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: preliminary findings*. III International Conference on OCD. Madeira, Portugal, September 1998.
- 17 Black DW. *An open-label trial of bupropion in the treatment of pathologic gambling*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:108-10.
- 18 Pallanti S, Baldini-Rossi N, Sood E. *Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial*. J Clin Psychiatry 2002;63:1034-9.
- 19 McElroy SL, Pope HG, Keck PE, et al. *Are impulse control disorders related to bipolar disorder?* Compr Psychiatry 1996;37:229-40.
- 20 Pallanti S, Quercioli L, Sood E, et al. *Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study*. J Clin Psychiatry 2002;63:559-6.
- 21 Dannon P, Lowengrub K, Gonopolsky Y. *Topiramate versus fluvoxamine in the treatment of pathological gambling: a randomized, blind-rater, comparison study*. Clin Neuropharmacol 2005;28:6-10.
- 22 Kim SW, Grant JE, Adson DE, et al. *Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling*. Biol Psychiatry 2001;49:914-21.
- 23 Grant JE, Potenza MN, Hollander E. *Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling*. Am J Psychiatry 2006;163:303-12.
- 24 Grant JE, Black DW, Stein DJ, et al. *Clinical case discussion: pathological gambling and nicotine dependence*. J Addict Med 2009;3:120-7.
- 25 Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, et al. *Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions*. Pharmacol Biochem Behav 2012;100:801-10.
- 26 Fong T, Kalechstein A, Bernhard B, et al. *A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine for the treatment of video poker pathological gamblers*. Pharmacol Biochem Behav 2008;89:298-303.
- 27 Zack M, Poulos CX. *Effects of the atypical stimulant modafinil on a brief gambling episode in pathological gamblers with high vs. low impulsivity*. J Psychopharmacol 2009;23:660-71.
- 28 McElroy SL, Satlin A, Pope HG, et al. *Treatment of compulsive shopping with antidepressant: a report of three cases*. Ann Clin Psychiatry 1991;3:199-204.
- 29 McElroy SL, Keck PE, Pope HG. *Compulsive buying: A report on 20 cases*. J Clin Psychiatry 1994;55:242-8.
- 30 Lejoyeux M, Hourtane M, Ades J. *Compulsive buying and depression*. J Clin Psychiatry 1995;56:38.
- 31 Guzman CS, Filomensky T, Tavares H. *Compulsive buying treatment with topiramate, a case report*. Rev Bras Psiquiatr 2007;29:383-4.
- 32 Bullock K, Koran L. *Psychopharmacology of compulsive buying*. Drugs Today 2003;39:695-700.
- 33 Grant JE, Odlaug BL, Mooney M, et al. *Open-label pilot study of memantine in the treatment of compulsive buying*. Ann Clin Psychiatry 2012;24:119-263.
- 34 Goldberg I. *Internet addictive disorder (IAD) diagnostic criteria*. 1995. Retrieved July 27, 2007, from [www.psychom.net/iadcriteria.html](http://www.psychom.net/iadcriteria.html)
- 35 Young KS. *Internet Addiction: the emergence of a new clinical disorder*. Paper presented at the 104<sup>th</sup> annual meeting of the American Psychological Association, Toronto, Canada, August 15, 1996.
- 36 Han DH, Lee YS, Na C, et al. *The effect of methylphenidate on Internet video game play in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Compr Psychiatry 2009;50:251-6.
- 37 Han DH, Hwang JW, Renshaw PF. *Bupropion sustained release treatment decreases craving for video games and cue-induced brain activity in patients with Internet video game addiction*. Exp Clin Psychopharmacol 2010;18:297-304.
- 38 Bostwicl JM, Bucci A. *Internet sex addiction treated with naltrexone*. Mayo Clin Proc 2008;83:226-30.

- 39 Sattar P, Ramaswamy S. *Internet gaming addiction*. *Can J Psychiatry* 2004;49:869-70.
- 40 Dell'Osso B, Altamura AC, Hadley SJ, et al. *An open label trial of escitalopram in the treatment of compulsive-impulsive Internet usage disorder*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(S1):82-3.
- 41 Robinson BE. *Chained to the desk: a guidebook for workaholics, their partners and children, and the clinicians who treat them*. New York: New York University Press 1998.
- 42 Liggio F. *La terapia farmacologica della dipendenza da reazione orgasmica*. In: Avenia F, Pistuddi A, editors. *Manuale sulla sexual addiction. Definizioni, diagnosi, interventi*. Milano: FrancoAngeli 2007.
- 43 Fossum M, Mason M. *Il sentimento della vergogna*. Roma: Astrolabio 1986.
- 44 Coleman E. *The obsessive-compulsive model for describing compulsive sexual behaviour*. *Am J Prev Psychiatry Neurol* 1990;2:9-14.
- 45 Goodman A. *La dipendenza sessuale. Un approccio integrato*. Roma: Astrolabio, 1998.
- 46 Griffin Shelley E. *Sex and Love. Addiction, Treatment and Recovery*. London: Praeger 1991.
- 47 Cesnik JA, Coleman E. *Use of lithium carbonate in the treatment of autoerotic asphyxia*. *Am J Psychoter* 1989;43:277-85.
- 48 Coleman E, Cesnik J, Moore A. *An exploratory study of the role of psychotropic medications in treatment of sex offenders*. *J Offend Rehabil* 1992;18:75-88.
- 49 Kruesi MJ, Fine S, Valladres L. *Paraphilias: A double-blind cross-over comparison of clomipramine versus desipramine*. *Arch Sex Behav* 1992;21:587-93.
- 50 Emmanuel NP, Lydiard RB, Ballenger JC. *Fluoxetine treatment of voyeurism*. *Am J Psychiatry* 1991;148:950.
- 51 Stein DJ, Hollander E, Anthony DT. *Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addiction, and paraphilias*. *J Clin Psychiatry* 1992;53:267-71.
- 52 Fedoroff JP. *Serotonergic drugs treatment of deviant sexual interests*. *Annals Sex Res* 1993;6:105-21.
- 53 Kafka MP. *Sertraline pharmacotherapy for paraphilias and paraphilia-related disorders: an open trial*. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:189-95.
- 54 Fedoroff JP. *Buspiron hydrochloride in the treatment of transvestic feticism*. *J Clin Psychiatry* 1988;49:408-9.
- 55 Fedoroff JP. *Buspiron hydrochloride in the treatment of atypical paraphilia*. *Arch Sex Behav* 1992;21:401-6.
- 56 Coleman E, Gratzner T, Nesvacil L. *Nefazodone and the treatment of nonparaphilic compulsive sexual behavior: a retrospective study*. *J Clin Psychiatry* 2000;61:282-4.
- 57 Raymond NC, Grant JE, Kim SM. *Treatment of compulsive sexual behavior with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies*. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:201-5.
- 58 Renynghe de Voxvrie GV. *Use of anafranil (g34586) in obsessive neuroses*. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1968;68:787-92.
- 59 Ananth J, Solyom L, Bryntwick S, et al. *Clomipramine therapy for obsessive compulsive neurosis*. *Am J Psychiatry* 1979;136:700-1.
- 60 Godin Y, Henier L, Mark J, et al. *Effects of DI-n-propylacetate, and anticonvulsive compound, on GABA metabolism*. *J Neurochem* 1969;16:869-73.
- 61 Marazziti D, Dell'Osso B. *Topiramate plus citalopram in the treatment of compulsive-impulsive sexual behaviors*. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:9.
- 62 Herkenham M. *Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward system*. *Ann Am Acad Sci* 1992;654:19-32.
- 63 Alger B. *Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids*. *Prog Neurobiol* 2002;68:247-86.
- 64 Wilson RI, Nicoll RA. *Endocannabinoid signaling in the brain*. *Science* 2002;296:678-82.
- 65 Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, et al. *Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man*. *J Clin Endocrin Metab* 1990;71:1056-99.
- 66 Bradford JM. *The hormonal treatment of sexual offenders*. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1983;11:159-69.
- 67 Fenichel O. *The psychoanalytic theory of neuroses*. New York: Norton 1945.
- 68 Norwood R. *Women who love too much*. Penguin Group (USA) 1985.
- 69 Bratman S, Knight D. *Health food junkies*. New York: Broadway Books 2000.
- 70 Goodman A. *Neurobiology of addiction. An integrative review*. *Biochem Pharmacol* 2008;75:266-322.
- 71 Grant JE, Brewer JA, Potenza M. *The neurobiology of substance and behavioral addictions*. *CNS Spectr* 2006;11:924-30.
- 72 Goldstein RZ, Volkow ND. *Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-52.
- 73 Cavedini P, Riboldi G, Keller R, et al. *Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients*. *Biol Psychiatry* 2002;51:334-41.
- 74 Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, et al. *Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study*. *Addict Biol* 2010;15:491-503.
- 75 Serpelloni G. *Gambling. Gioco d'azzardo problematico e patologico: inquadramento generale, meccanismi fisiopatologici, vulnerabilità, evidenze scientifiche per la prevenzione, cura e riabilitazione*. Manuale per i Dipartimenti delle Dipendenze. Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri 2013.

# Is psychotherapy the gold standard treatment for this specific patient? Amenability to Psychotherapy Project (APP): towards a scale for the psychotherapy indication

*La psicoterapia è il miglior trattamento per questo paziente?*

*Amenability to Psychotherapy Project (APP): verso una scala per l'indicazione alla psicoterapia*

A. Ferrari<sup>1,2</sup>, D. Taino<sup>1,2</sup>, S.P. Papini<sup>2</sup>, F. Cadeo<sup>2</sup>, C. Cairone<sup>1</sup>, M. Tettamanti<sup>1</sup>, P. Zuglian<sup>2,3</sup>, M. Conte<sup>2</sup>, E.D. Fava<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Psychiatric and Psychotherapy Unit, S.C. Psychiatry 4 in university management, A.O. Niguarda Ca' Granda, University Milan;

<sup>2</sup> Zoe Group Association - for the training and the study on quality and efficacy of mental health care; <sup>3</sup> Department of Surgery and Translational Medicine, University of Milan-Bicocca

## Summary

The goal of the Amenability Psychotherapy Project (APP) is to create a clinician-report tool that is capable of detecting patients with indications for psychotherapy based on efficacy evidence from the first visit. This easy-to-learn tool would be useful in daily clinical practice in mental health services because it is manageable, easy and quick to fill in, and clearly reliable and valid. This tool would not be confined to the boundaries of categorical diagnosis, but would also predict the effect of psychotherapy to reduce symptoms and dysfunctional relationships aside from the severity of the initial clinical picture.

In an early phase of the project, we conducted a comprehensive literature search to identify and select patient centred factors that have strong scientific evidence to predict psychotherapy outcomes; the result is a Likert-based evaluation tool, the APP Scale, composed of 22 items. The three objectives of this study are: 1) to evaluate inter-rater reliability using Cronbach's alpha;

2) to apply the APP Scale to a sample of 100 unselected consecutive psychiatric outpatients from the Psychiatric and Psychotherapy Unit (S.C. Psychiatry 4, A.O. Niguarda Ca' Granda) to assess the validity of the APP Scale in clinical practice; 3) to verify the internal validity of the Scale with principal component analysis (PCA).

The APP Scale was found to be a reliable and valid tool: it is easy and quick to fill in, and acceptable for both the patient and clinician. As for internal validity, the PCA results show a three-factor solution, which explains 62.047% of variance. We named the three components "ego strength", "psychological expression" and "illness". All of the items seem to be maintained.

## Key words

Cost effectiveness • Psychotherapy outcome and process research • Empirically supported treatments • Treatment selection • Efficacy

## Introduction

In the last few decades, several meta-analyses and reviews have demonstrated the efficacy of psychotherapy for various psychiatric disorders, with comparable or better results than pharmacotherapy<sup>1-3</sup>.

Indeed, the clinical efficacy of psychotherapy is considered solid enough to allow its inclusion in guidelines providing evidence-based recommendations for treatment of psychiatric disorders<sup>4-6</sup>. For some disorders, psychotherapy is indicated as exclusive first-line treatment, as in case of personality disorders, and in particular for clusters B and C<sup>7-9</sup>. In other cases, the effectiveness of an integrated approach, both pharmacological and psychotherapeutic, has been demonstrated in comparison with the use of pharmacotherapy alone, for example in the treatment of major depression<sup>10-13</sup>. For other disorders, psychotherapy

is indicated as second- or third-line treatment after the failure of drug therapies<sup>14</sup>. Finally, some studies have focused on the assessment of the effectiveness of specific psychotherapeutic techniques compared to others or with a pure pharmacological approach<sup>15,16</sup> with the aim of identifying the most appropriate and effective therapeutic modalities for the management of specific diseases<sup>17</sup>.

Nowadays, both in Italy and in the rest of Europe, the cost of mental health services is a critical issue since mental health disorders represent a significant public health concern in terms of health and economic impact<sup>18</sup>. Many efforts have been made to optimise costs in recent decades in order to improve access to mental health care and reduce excess costs. For example, in Italy since the early 1990s, legislation in the form of various decrees has required Departments of Mental Health to demonstrate the

## Correspondence

Alessandro Ferrari, via Stromboli 18, Centro Studi Assenza, 20144 Milan, Italy • Tel. +39 329 7877981 • E-mail: ferrale@tiscali.it



effectiveness and efficiency of their health services, and to evaluate them through the quality assessment and review of results, according to the concept of the so-called “essential levels of assistance” (LEA).

In this context, the availability of psychotherapy is a very important resource: proven assessments have shown that the choice of psychotherapy in specific pathologies (personality disorders, somatic disturbance, anxiety and mood disorders) results in significant cost savings, reduces the number of re-hospitalisations and increases the quality of life<sup>19,20</sup>.

However, in Italy the National Health System cannot always provide psychotherapy in response to clinical issues and demand; psychotherapy provided by the public mental health service falls short in firstly meeting the high number of legitimate patient demands for treatment. Secondly, appropriate selection of patients for whom this treatment should be provided is not always made. Moreover, there is a high level of drop-outs or non-responders among the few patients who have access to psychotherapy provided by the public health system<sup>21,22</sup>.

Thus, psychotherapy is inadequate from the perspective of both patients and healthcare operators, and it is therefore necessary to identify patients who can benefit from psychotherapy in order to pursue the patient’s welfare and rationalise the limited resources of the healthcare system. Unfortunately, there are no specific tools to select patients and determine their response to psychotherapy. Although in recent years research in psychotherapy has focused on the identification of predictors of treatment outcome<sup>23,26</sup>, at present there are no validated instruments to assess social, environmental and personality characteristics to select the right patient for the right therapy and predict a successful outcome<sup>27</sup>. Likewise, descriptive diagnostic methods such as DSM and ICD cannot be relied upon since they fail to consider specific predictive factors for specific treatments. In addition, it should be acknowledged that treatment indications are often based on subjective evaluations, organizational opportunities and economical issues more than on scientific evidence<sup>28</sup>. Despite this, some predictive factors are well known in the literature: the patient’s treatment motivation<sup>23</sup>, psychological mindedness and metacognition<sup>25</sup>, the patient’s interpersonal problems<sup>24</sup> and coping skills<sup>26</sup>. Only recently have researchers tried to identify potential indicators to direct the choice of psychotherapeutic treatment for individual patients<sup>28,29</sup>. Some researchers have identified potential markers for susceptibility to psychotherapeutic treatment. For example, according to Markowitz<sup>29</sup>, these indicators include: 1) patient preference; 2) severity of symptoms; 3) contraindications to pharmacotherapy; 4) history of previous treatment; 5) nature of symptoms; 6) psychosocial context; 7) control and credit; 8) new and continuous skills.

In our opinion, tools need to be developed that can give early indications as to which patients should be considered for first-line treatment with psychotherapy. Indeed, clinical experience and scientific evidence have demonstrated that in the early stages of treatment it is important to make functional treatment choices both for the improvement and/or resolution of the clinical symptoms of the patient, and to reduce the costs of health service<sup>18</sup>. Consequently, there is the need for initial assessment based on valid parameters, which are measurable and comparable, and which must be identified so that the most effective treatment for the individual patient can be undertaken; thus, effective tools are needed to identify patients who are most appropriate for psychotherapeutic treatments.

As already mentioned, decisions in clinical practice may be affected by subjective factors (e.g. exposure to massive doses of pharmaceutical propaganda or familiarity with a specific psychotherapy or medication). On the other hand, psychiatrists often use sophisticated forms of clinical judgment based on their experience, but that are not addressed by current research strategies<sup>27,28</sup>.

Psychotherapy should be considered as first choice treatment for appropriate patients. For example, depressed patients, on average, appear to express stronger preferences for psychotherapy than for antidepressant medications, a finding that is of considerable clinical importance given that treatment preference is a potent moderator of response to therapy. Patients receiving their preferred treatment (whether pharmacotherapy or psychotherapy) respond significantly better than those who do not receive their preferred therapy<sup>30,31</sup>.

The goal of the present study is to create and validate a quick and reliable tool that reveals to the clinician, in the first interview, patients who are most likely to respond positively to psychotherapeutic treatment, consequently increasing the efficiency of the proposed treatments and decreasing the drop-out rate.

## The Amenability to Psychotherapy Project

The Amenability to Psychotherapy Project started in 2011 at The Psychiatric and Psychotherapy Unit – S.C. Psychiatry 4 in university management – A.O. Niguarda Ca’ Granda – University of Study Milan in collaboration with the “Zoe Group”, for training and study of quality and efficacy of mental health care Association. The purpose of the project is to create an administered test (i.e. usable by the psychiatrist or the clinician regardless theoretical orientation) that detects patients with psychotherapy indications, based on efficacy evidence, at the very first visit. Such an easy tool would be useful in daily clinical practice in mental health services, because it would be manageable, easy and quick to fill in, and clearly reliable and

valid. This tool would not confine itself to the boundaries of categorical diagnoses, but would also predict the effect of psychotherapy in reducing symptoms and dysfunctional relationships independently of the severity of the initial clinical picture.

The critical questions were: "Does a particular patient have a specific reason for undergoing psychotherapy?" and "What is the likelihood that the patient seated in front of me will obtain a good outcome from psychotherapy?", thus thinking about a tool that has not exclusion, but inclusion criteria.

In this first phase of the project, we preferred to not discriminate any psychotherapy method among those for which efficacy had already been demonstrated, irrespective of the theoretical orientation, and decided to include individual psychotherapy as well as group psychotherapy. Therefore, we looked for all those patient-related factors associated with a good outcome from psychotherapy, regardless of the theoretical orientation (nonspecific factors).

A comprehensive literature search, including Medline, Pubmed, Embase, Psychinfo database, meta-analytic studies, narrative reviews, and outcome studies, up to December 2011, was conducted using search terms *psychotherapy outcome*, *psychotherapy predictive factors* and *patient-related factors*. We selected those factors underpinned by stronger scientific evidence and found a possible operationalization of them in some of the items of the Operationalized Psychodynamic Diagnostics (OPD-2), in particular within axis I "Experience of illness and pre-requisites for treatment" and axis IV "Structure". OPD-2 is a reliable and validated system<sup>32-34</sup>.

The result of this investigation is a Likert-based evaluation tool, the APP Scale, composed of 22 items ranked by the clinician on a scale from 0 to 4 (Tab. I).

## The APP Scale

The first 13 items are related to objective evaluation of the disorder and the subjective experience that the patient has about his/her disease. Three items evaluate the disorder chronicity and its functional severity, information that can be obtained by the clinician in objectively. The next four items investigate subjective suffering of the patient due to his/her disease, and how much his/her concept of illness is connected to psychological issues in terms of the disease source, problem presentation and treatment desired (patient theory about change). Those aspects are of extreme importance in the alliance building process, and alliance is a proven efficacy factor as established by the APA 12 Task Force work, in which the aspects of real efficacy in the psychotherapy treatment were investigated, regardless of the theoretical orientation<sup>35</sup>. The next six items evaluate the personal and social resources the

patient has access to, and in particular regarding a possible course of psychotherapy. Those dimensions are useful for treatment personalisation and can give an initial idea of the possible critical aspects to consider in relation with a specific patient, especially regarding the risk of drop-out. Finally, some aspects of the personality structure of the patient are evaluated, such as cognitive capacity of the patient and the significant other, his/her relational skills and his/her impulse control.

The clinician assesses all these different aspects of the patient during the first interview. After a training period (9 hours) to medical psychiatrists, psychiatric residents and psychologists in psychotherapeutic training, the clinician will have learned how to obtain the required information for assessing the individual areas on the APP Scale as described in the APP manual guidelines.

To use the APP Scale, a 50-min semi-structured interview is required, with an additional 5-10 min for scoring.

The interview is a synthesis of a psychodynamic interview with a series of more structured interview strategies borrowed from existing diagnostic systems and adapted as required. This procedure may best be described as an oscillation in attentive focus between a relationship-dynamic and an explorative interview stance.

The degrees of structure may thereby vary along the following lines:

- an unstructured interview procedure, which serves to bring about spontaneous unfolding of the patient's inner experiencing;
- a moderately structured procedure, which focuses on individual thematic areas in the interview and directs the patient's thoughts in certain ways, for instance in the gathering of biographical data, self-perception and perception through others;
- a structured procedure which strives to extract specific details, for example through exploration of psychopathological signs and symptoms and symptomatology so that an DSM-IV-TR syndromal diagnosis can be made.

The points of the scale are connected to anchor point descriptors that enable the clinician to form a clinical picture that corresponds to that particular score (Tab. II). The aim of the interview is to obtain the required material to assess the patient in the aspects needed. Thus, some guidelines are provided to help the clinician follow the appropriate strategies to collect relevant information. All the guidelines will be available to the clinician after a short training period of three sessions, each session lasting three hours. On completion of training, the clinician will be equipped with working knowledge of the tool so as to gather targeted aspects of information that can give reliable indication for psychotherapy treatment for that patient, through use of guided questions and strategies.

**TABLE I.**  
The APP Scale. *Scala APP*.

Interviewer _____	ID patient _____		Date ___ / ___ / _____		
Duration of disorder	< 6 months	6 – 2 4 months	2–5 years	5–10 years	> 10 years
Age at onset of the disorder	in years: _____				

	Non/hardly present	Low	Medium	High	Very high
Severity of symptoms	0	1	2	3	4
Subjective suffering	0	1	2	3	4
Presentation of psychological complaints/problems	0	1	2	3	4
Concept of illness based to psychological factors	0	1	2	3	4
Desired treatment form: psychotherapeutic treatment	0	1	2	3	4
Personal resources	0	1	2	3	4
(Psycho)social support	0	1	2	3	4
Absence of external impediments to change	0	1	2	3	4
Absence of internal impediment	0	1	2	3	4
Absence of secondary gain	0	1	2	3	4
Psychological mindedness	0	1	2	3	4

	Not integrated		Low integrated		Medium integrated		High integrated
Structure total	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Self reflection	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Affect differentiation	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Self-object differentiation	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Realistic object perception	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Impulse control	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Empathy	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Accepting help	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Release of Attachments	0	1.5	2	2.5	3	3.5	4

## Research hypothesis and methods

### Objectives

The objectives of the present study are to:

1. evaluate the inter-rater reliability of the APP Scale;
2. assess the internal validity of the APP Scale;
3. assess the feasibility in clinical practice of the APP Scale.

### Sample

Objective 1: The sample consists of 30 psychodiagnostic audio-recorded APP interviews with patients who

approached the Psychiatry and Psychotherapy Unit – S.C. Psychiatry 4 in university management – A.O. Niguarda Ca’ Granda – University of Study Milan, a second level service which is part of the mental health service.

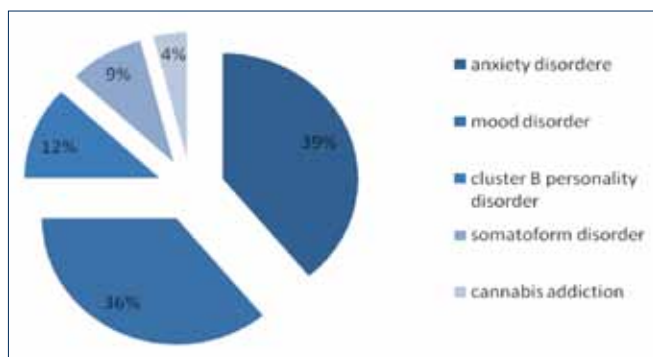
Objectives 2 & 3: The sample consists of 100 non-selected consecutive psychiatric outpatients from the same Unit. Following informed consent, patients were recruited for this study between 01/2012 and 12/2012. Patients who agreed to collaborate for research purpose were audio-recorded, and the material was used for instrument refining.

**TABLE II.**

Example of item description (subjective suffering) by OPD 2 <sup>33</sup>. *Esempio di un item OPD (sofferenza soggettiva)* <sup>33</sup>.

Symptom level scores and anchor-point descriptions	
0 - Absent to minimal	This rating is applied if a patient does not reveal any type of suffering in the course of the interview. This can be the case in situations where the patient does not express any identifiable signs. It can, however, also occur in a patient who, because of internal demands (“boys don’t cry”) rigorously suppresses any signs of emotional involvement. The patient does not cognitively engage with the stresses or problems. <i>Example:</i> A patient who experiences problems in his marital relationship while his wife is going through a depressive crisis does not feel, overall, that he suffers any impairment in his life as a result of this illness and its consequences. He therefore considers treatment unnecessary. He refuses further diagnostic investigations, as he generally does not feel any strain.
2 – Medium	A medium level of subjective suffering is present if the patient has clearly suffered from the illness and related impairments or is currently suffering from both. <i>Example:</i> A female patient with a persistent sleep disorder and job-related stress frequently visits her doctor, and is close to tears each time; this behaviour is taken as an indication of her unspoken request for help with a prescription.
4 - Very high	Subjective suffering is high as a result of interfering internal and external/situation-bound stresses (e.g. anxiety, massive worsening of symptoms, extremely stressful treatment procedures, total cessation of social support). There can also be a discrepancy between the cause of suffering and its expression. Here, the patient uses all means available for the expression of content and affect, in the effort to seek help from others, constantly expressing suffering through gestures or enacted scenes (e.g. through parasuicidal actions), and/or pressing for instant remedial action. <i>Example:</i> A female patient with repeated and intense panic attacks reports that she finds the related thoughts and feelings overwhelming, feeling persecuted by her fear of the fear. She cannot sit still, and paces the interview room with a terror-stricken expression on her face, and, with her voice cracking, demands an injection and instant transfer by ER physician to a clinic as she is unable to bear this state any longer.

Patients suffered from anxiety (39%), mood disorders (36%), cluster B personality disorder (12%), somatoform disorders (9%) and cannabis addiction (4%) as principal DSM IV TR diagnoses (Fig. 1). Moreover, 23% of the patients had comorbidities: 4% with cluster A, 5% with cluster C personality disorder and 14% diagnosis of NAS personality disorder. These patients are typical of those treated at our Unit.



**FIGURE 1.** Sample description (DSM-IV-TR). *Descrizione del campione (DSM-IV-TR).*

## Methods and Statistical analysis

Objectives 1: We trained 8 judges on the APP Scale and interview. Each of the 30 interviews was evaluated by a randomised pair of independent judges. The reliability of the APP Scale was evaluated using Cronbach’s Alpha.

Objectives 2 & 3: The initial diagnostic assessment was part of the usual diagnostic protocol performed for patients who come to our Unit. Patients are usually referred by their primary care physician, or by other mental health specialists.

The diagnostic work-up for each patient includes: a) a first session in which an expert psychiatrist applies the APP Interview and Scale and evaluates the patient using DSM-IV criteria; b) three sessions in which personal anamnesis is collected by a trainee psychotherapist; c) a concluding session in which a formulation of a treatment plan is established. After this consultation phase, patients start individual or group psychotherapy within the service.

Concerning objective 2, we conducted a Principal Component Analysis (PCA) on 100 cases. Using the Monte-Carlo simulation system, three different components were found. Determinant was  $2.91 \times 10^7$ , coherent with a good preliminary analysis. The KMO index (KMO = 0.835) and Bartlett’s Sphericity Test ( $p < 0.001$ ) also obtained good



values. Since there was correlation between the different components, the Oblimin rotation with  $\delta = 0$  was used.

## Results

Objective 1: The results varied from  $\alpha \geq 0.8$  (good) to  $\alpha \geq 0.9$  (excellent), except for 4 items (absence of external impediments to change, self-object differentiation, realistic object perception) with  $\alpha \geq 0.7$  (acceptable). The overall  $\alpha = 0.669$  indicates an acceptable result from a clinician-report instrument (Tab. III).

Objective 2: The PCA showed a three-factor solution that explained 62.047% of the variance (Tab. IV). A PCA always extracts a number (n) of factors that explains 100% of the variance. We selected a three factor solution that allowed us to identify three major dimensions that explain the majority of the variance, and did not selected the remaining variance that is explained only by one-item components that do not actually reflect any dimension. The variance explained from components 4<sup>th</sup> to n<sup>th</sup> is due to the extraction algorithm, but has no clinical relevance. The first component extracted had an eigenvalue of 8.111 and a percentage of explained variance of 38.625%. It

is composed of the following items: total structure, empathy, self-reflection, affect-differentiation, release of attachment, accepting help, self-objective differentiation, impulse control, realistic object perception, personal resources and strength, absence of secondary gain and duration of disorder. All items had a positive correlation in the component except for duration of disorder, which had a negative correlation with the component.

The second component extracted had an eigenvalue of 3.302 and a percentage of total variance explained of 15.724%. It was composed of the following items: personal resources and strength, concept of illness based to psychological complaints/problems, presentation of psychological complaints, psychological mindedness, desired treatment form [psychotherapeutic treatment, (psycho)social support] duration of disorder (negative), absence of internal impediment and age of onset of the disorder. All items had a positive correlation in the component except for age of onset, which had a negative correlation.

The third component extracted had an eigenvalue of 1.617 and a percentage of variance explained of 7.698%. It was composed only of two items: subjective suffering and severity of symptoms, which positively correlated with each other. Objective 3: The APP Scale was shown to be an easily applicable tool within our Unit in routine practice, and all the clinicians trained at the psychotherapy unit were able to administer it. It required only an extra 5 to 10 min to complete after the 50 min interview and does not significantly increase the workload as reported by interviewers. The interview follows the standards of an initial interview, except particular attention is given to some variables, namely those that are clinically essential for evaluation of the patient's situation.

**TABLE III.**

APP Scale reliability evaluated using Cronbach's alpha. *Affidabilità della scala APP secondo Cronbach.*

Severity of symptoms	0.874
Subjective suffering	0.840
Presentation of psychological complaints/problems	0.910
Concept of illness based to psychological factors	0.896
Desired treatment form: psychotherapeutic treatment	0.917
Personal resources and strengths	0.806
(Psycho)social support	0.805
Absence of external impediments to change	0.797
Absence of internal impediment	0.940
Absence of secondary gain	0.932
Psychological mindedness	0.800
Structure total	0.928
Self reflection	0.860
Affect differentiation	0.871
Self-object differentiation	0.783
Realistic object perception	0.792
Impulse control	0.834
Empathy	0.890
Accepting help	0.823
Release of Attachments	0.889

## Discussion

The APP Scale is a reliable and feasible tool: it is easy and quick to fill in, and acceptable for both the patient and clinician. The statistical analysis showed a three-factor combination, that we named "ego strength", "psychological expression" and "illness".

- Ego Strength: this is a component that collects aspects related to the personality structure of the patient, personal resources (i.e. capacities and behaviour that can promote health, well-being and help to tolerate the illness and supportive care pathways), duration of the disorder and absence of secondary gain, which corresponds to the absence of social benefits (i.e. disability certification) from the disease or its consequences. This component shows that the stronger the Ego functioning is, the shorter the time between the onset of the disorder and the request for help, and vice versa.
- Psychological Expression: in this component there is correlation among the psychological presentation of the

illness, the concept of illness based on psychological factors, and the desire of treating the problem in a psychological manner. It also concerns personal resources, the presence of a supporting social network, the absence of internal impediments to change and the capacity to recognise links among conflicts, stressful events and symptoms. The only item negative correlated to the previous ones is age of onset. It can be hypothesised that, together with the duration of disorder (which is positively correlated with all the other items), this could be connected to the presence of previous care attempts. This hypothesis should be verified by investigating the numbers of previous care attempts in future research.

- **Illness:** this component collects subjective suffering and severity of symptoms. While a two-factor solution was attempted, the first two components had clinically-inconclusive relevance. Accordingly, this third component, despite including only two items and despite explaining less variance than the other two factors, must be considered as a compensating solution.

As a result of the PCA, there was an item that was not included in any of the components: “absence of external impediment to change”. This item regards those external factors – logistic, economic, organizational ones – that render the care pathway difficult. In the literature this variable is recognised to have a significant correlation with treatment outcomes. We hypothesise that this result is connected to the specific context in which the study was conducted: a public clinic, the only one in Milan that offers a public long-term psychotherapy service and which permits access to everyone regardless of provenance; moreover, patients who access the service are already selected, since it is a secondary level service. These factors reduce possible external impediments that could emerge in private practice or in first level public services. Thus, we think that the incidence of this item is under-represented in our sample, and have decided to maintain it for future analyses to verify what happens with a wider sample, in different contexts and when the relationship with outcome is studied.

## Conclusions

The present study is the first phase of a broader research project that aims to reach a definitive version of the scale at multiple centres using a broader patient population. This is a pilot study that will end with the correlation between the APP Scale items and the psychotherapy outcome in our cohort of 100 cases. Reaching this first milestone will allow us to eliminate variables that are not predictive or irrelevant, and we will subsequently proceed with validation of the tool with an adequate sample and through other studies for comparison and validation. At present, the APP scale may represent a useful tool for the clinician to provide the patient with an indication for

**TABLE IV.**  
Principal component analysis. *Analisi delle componenti principali.*

	Components		
	1	2	3
Structure total	0.899		
Empathy	0.878		
Self reflection	0.820		
Affect differentiation	0.812		
Release of attachments	0.779		
Accepting help	0.767		
Self-object differentiation	0.767		
Impulse control	0.766		
Realistic object perception	0.743		
Personal resources and strengths	0.571	0.409	
Absence of secondary gain	0.521		
Concept of illness based to psychological factors		0.804	
Presentation of psychological complaints/problems		0.760	
Psychological mindedness		0.733	
Desired treatment form: psychotherapeutic treatment		0.683	
(Psycho)social support		0.658	
Duration of disorder	-0.564	0.577	
Absence of internal impediment		0.513	
Age at onset of the disorder		-0.498	
Subjective suffering			0.908
Severity of symptoms			0.759

psychotherapeutic treatment through a checklist of problems of different nature that are all related to outcome. Our purpose in publishing these results is to involve other services and research centres at a national and international level, with the hope that they will support further experimentation and perfection of a tool that appears to be essential to improve public health and optimise resources and the efficiency of mental health services.

## References

- 1 Carcione A. *Psychotherapy and psychiatric drugs in psychiatry: what relationship and what hierarchy?* Giorn Ital Psico-pat 2011;17:361-4.
- 2 Lipsey MW, Wilson DB. *The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment: confirmation from meta-analysis.* Am Psychol 1993;48:1181-209.
- 3 Lambert MJ, Ogles BM. *The efficacy and effectiveness of*

- psychotherapy. In Lambert M editor. *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley 2004.
- 4 Shedler J. *The Efficacy of Psychodynamic Psychotherapy*. Am Psychol 2010;65:98-109.
  - 5 Abbass AA, Hancock JT, Henderson J, et al. *Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders*. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD004687.
  - 6 De Maat S, De Jonghe F, Schoevers R, et al. *The effectiveness of long-term psychoanalytic therapy: a systematic review of empirical studies*. Harv Rev Psychiatry 2009;17:1-23.
  - 7 Messer SB, Abbass AA. *Evidence-based psychodynamic therapy with personality disorders*. In: Magnavita J, ed. *Evidence-based treatment of personality dysfunction: principles, methods and processes*. Washington, DC: American Psychological Association Press 2010.
  - 8 Soetemen DI, Verheul R, Delimon J, et al. *Cost-effectiveness of psychotherapy for cluster B personality disorders*. Br J Psychiatry 2010;196:396-403.
  - 9 Soetemen DI, Verheul R, Meerman AM, et al. *Cost-effectiveness of psychotherapy for cluster C personality disorders: a decision-analytic model in the Netherlands*. J Clin Psychiatry 2011;72:51-9.
  - 10 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. N Engl J Med 2008;358:252-60.
  - 11 Hollon SD, Ponniah K. *A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults*. Depress Anxiety 2010;10:891-932.
  - 12 Markowitz JC. *When should psychotherapy be the treatment of choice for major depressive disorder?* Curr Psychiatry Rep 2008;10:452-7.
  - 13 Gelenberg AJ. *A review of the current guidelines for depression treatment*. J Clin Psychiatry 2010;71:e15.
  - 14 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. N Engl J Med 2008;358:252-60.
  - 15 Leichsenring F, Leibling E. *Psychodynamic psychotherapy: a systematic review of techniques, indications and empirical evidence*. Psychol Psychother 2007;80:217-28.
  - 16 Leichsenring F, Rabung S. *Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis*. Br J Psychiatry 2011;199:15-22.
  - 17 Leichsenring F, Rabung S, Leibling E. *The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:1208-16.
  - 18 Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:718-79.
  - 19 Meuldijk D, Carlier IVE, van Vliet IM, et al. *A randomized controlled trial of the efficacy and cost-effectiveness of a brief intensified cognitive behavioral therapy and/or pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: design and methods*. Contemp Clin Trials 2012;33:983-92.
  - 20 Abbass A, Kisely S, Kroenke K. *Short-term psychodynamic psychotherapy for somatic disorders: systematic review and meta-analysis of clinical trials*. Psychother Psychosom 2009;78:265-74.
  - 21 Atti del Convegno "La qualità della Cura nei Servizi per la Salute Mentale" - 27/10/2012.
  - 22 Barcucci PF, Farri M, Laezza A et al. *Comunità professionale e percorso strategico degli psicologi della sanità piemontese 2012*. Ordine Psicologi Piemonte e Cergas Bocconi.
  - 23 Schneider W, Klauer T. *Symptom level, treatment motivation, and the effects of inpatient psychotherapy*. Psychother Res 2001;11:153-67.
  - 24 Davies-Osterkamp S, Strauss B, Schmitz N. *Interpersonal Problems as predictor of symptom related treatment outcome in longterm psychotherapy*. Psychother Res 1996;6:164-76.
  - 25 Davis LW, Eicher AC, Lysaker PH. *Metacognition as a predictor of therapeutic alliance over 26 weeks of psychotherapy in schizophrenia*. Schizophr Res 2011;129:85-90.
  - 26 Premkumar P, Peters ER, Fannon D, et al. *Coping styles predict responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis*. Psychiatry Res 2011;187:354-62.
  - 27 Fava ED, Zuglian P. *Fattori terapeutici e personalizzazione dei trattamenti*. In: Vigorelli M. *Laboratorio didattico per la ricerca in psicoterapia*. Milano: Libreria Cortina 2009, pp. 37-60.
  - 28 Lutz W, Lambert M J, Harmon SC, et al. *The probability of treatment success, failure and duration—What can be learned from empirical data to support decision making in clinical practice?* Clin Psychol Psychot 2006;13:223-32.
  - 29 Markowitz JC. *When should psychotherapy be the treatment of choice for major depressive disorder?* Curr Psychiatry Rep 2008;10:452-7.
  - 30 Mergl R, Henkel V, Allgaier AK, et al. *Are treatment preferences relevant in response to serotonergic antidepressants and cognitive behavioral therapy in depressed primary patients?* Psychother Psychosom 2010;79:131-5.
  - 31 Lee SY, Franchetti MK, Imanbayev A, et al. *Non-pharmacological prevention of major depression among community-dwelling older adults: a systematic review of the efficacy of psychotherapy interventions*. Arch Gerontol Geriatr 2012;55:522-9.
  - 32 Conte M, Ferrari A, Fava ED, et al. *OPD II Manuale per la diagnosi e la pianificazione del trattamento*. Milano: F. Angeli Editore 2009.
  - 33 Conte M, Ferrari A, Fava ED, et al. *Il Progetto OPD - Milano: Studio di attendibilità tra giudici nella versione italiana*. Ricerca in Psicoterapia 2007;10:11-25.
  - 34 Zuglian P, Papini SP, Conte M, et al. *Diagnosi psicodinamica operazionalizzata. Presupposti teorici, descrizione del sistema e applicazioni dello strumento*, Psichiatria di comunità 2011;10:69-76.
  - 35 Norcross JC, Karpia CP. *Clinical psychologists in the 2010s: 50 years of the APA Division of Clinical Psychology*. Clin Psychol Sci Pract 2012;19:1-12.

# Deep brain stimulation of the subgenual cortex for treatment of refractory bipolar disorder: case report and literature review

*Stimolazione cerebrale profonda della corteccia subgenuale per il trattamento del disturbo bipolare farmaco-resistente: case report e revisione della letteratura*

G. Messina, M. Rizzi, R. Cordella, M. Castiglione, O. Gambini<sup>1</sup>, A. Franzini

Department of Neurosurgery, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milan, Italy; <sup>1</sup> Department of Psychiatry, Ospedale "S. Paolo", University of Milan, Italy

## Summary

### Introduction

Deep brain stimulation (DBS) has been proposed for the treatment of severe and refractory major depressive disorder, including DBS of Brodman's area 25 (BA 25 subgenual cortex).

### Report

We report DBS of this cerebral region in a patient affected by long-lasting disabling and drug-resistant bipolar disorder previously submitted to electroconvulsive therapy (ECT) and vagal nerve stimulation (VNS).

## Introduction

Major depression is the most common psychiatric disorder and the fourth most common disabling condition worldwide<sup>1</sup>; it is nowadays seen as a system-level pathological condition affecting several cerebral functional sub-circuits, such as cortical, limbic, and subcortical circuits, and the system of related molecular and neurotransmitter mediators<sup>2,3</sup>. Pathogenesis of this disorder is multifactorial, involving genetic, mala-adaptive, and environmental factors; the treatment of the disease must thus take into account these complex physiopathological features, the heterogeneity of depression and its possible clinical evolution and worsening with time. Neuromodulation procedures have been proposed for patients who do not receive substantial benefit from conservative treatments, including drug therapy and psychotherapy; in particular, several and recent lines of evidence point to the role of subgenual cortex (Brodman area 25) as target of deep brain stimulation (DBS) in this disease and the theoretical feasibility of such modality even for bipolar patients<sup>4,5</sup>.

We report the clinical case of a patient with refractory bipolar disorder who underwent area 25 DBS after be-

### Results

After the procedure and at 2.5 years follow-up the patient presented substantial improvement of depressive symptoms and maintained a stable drug therapy regimen

### Discussion

Our results suggest a possible therapeutic role for BA 25 DBS even in patients affected by bipolar disorder previously treated by ECT and VNS.

### Key words

Major depression • Bipolar disorder • Deep brain stimulation

ing previously submitted to vagal nerve stimulation (VNS) without clinical benefit. Both procedures were performed at our Institute.

## Case report

A 46-year-old male patient suffered from depression for 20 years before the first admittance at our Institute. Depressive symptoms developed when he was 22 after a disappointment in love. He started developing decrease of self-esteem, sadness and loss of interest in his daily activities which became progressively pervasive and led the patient into a complete anhedonic state. He lost his feelings for his parents, son and friends. He tried pharmacological treatment with several classes of antidepressant medications (selective serotonin reuptake inhibitors, noradrenalin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, sodium valproate, promazine, aripiprazole, benzodiazepines) and in different combinations without clinical benefit. Depressive symptoms progressively worsened over time, and the patient started to refer suicidal intentions. Maniacal episodes (lasting about one month) were also present and intermingled with depressive episodes, with decreased need

### Correspondence

Giuseppe Messina, Department of Neurosurgery, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milan, Italy • Tel. +39 0223942421 • E-mail: giusmex@gmail.com



for sleep, increased sexual activity, ideas of grandiosity and unrestrained expenses with economical ruin). Psychotherapy in combination with drug therapy was equally ineffective. Electroconvulsive therapy (ECT) administered on 6 sessions concomitantly with the most acute stages of the disease relieved symptoms for only few hours.

He was admitted to our Institute in 2006 with Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD 21 items) score of 32 (severe depression). Drug therapy at that time consisted of carbamazepine 600 mg/day, venlafaxine 150 mg/day and mirtazapine 15 mg/day. The last manic episode occurred 1 year before admittance.

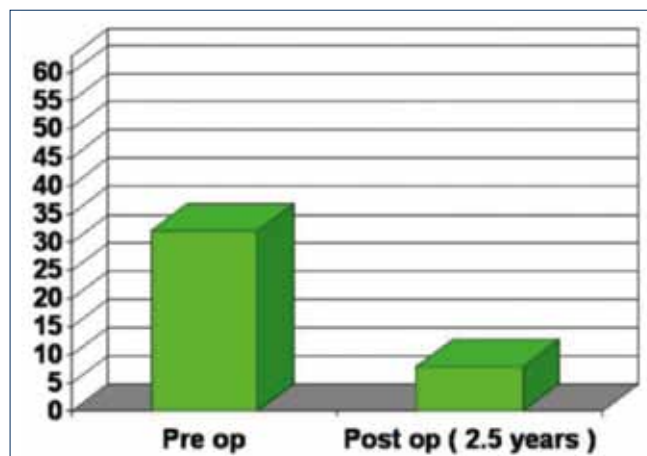
After complete review of clinical history, extensive psychiatric evaluation and informed consent he was submitted to surgical intervention of positioning of VNS system. VNS was effective for a limited period (4 months), after which he progressively worsened and was unable to perform daily activities, including going out for a walk or gardening. Ingravescence of symptoms persisted even after gradual increase of the intensity of stimulation of the VNS system to 3.0 mA, and suicidal thoughts became increasingly frequent.

We then decided to propose surgical intervention of DBS of Broadman area 25.

After informed written consent, surgery was performed in January 2008.

DBS was carried on in stereotactic conditions with the Leksell headframe (Elekta Inc., Atlanta GA, USA). Computerized tomography (CT) was used to recognize the anterior and posterior commissures in the stereotactic space, after positioning of the head frame. The stereotactic CT images were then merged with the preoperative magnetic resonance images (MR; T1 and fast spin echo inversion recovery sequences with double dose of contrast-agent) and calculation of the target coordinates was performed with the neuronavigation system (Stealth Station Treon SofamorDanek, Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA). The definitive coordinates of the target (inferior bank of subgenual cortex, bilaterally), along with the planned trajectory, were established.

In the operating room, a rigid cannula was inserted through a small hand drilled burr hole (5 mm diameter) and through the opened dura mater, bilaterally; the cannula was then indwelled till 10 mm above the estimated target. A high impedance microelectrode (250  $\mu$ m tip, and impedance 1-1.5 M $\Omega$ ; FHC Inc., Bowdoinham ME, USA) was introduced within the cannula and advanced progressively into the cortex and subcortical white matter. Microrecording tracks were performed with 0.5 mm steps until reaching the estimated target, and at this site rich multi-unit neuronal activity was confirmed, consistent with penetration of the electrode within a cortical structure (area 25 of Broadman) (Fig. 1).



**FIGURE 1.**

Decrease of the score in the Hamilton Rating Scale for Depression in our patient. Functionality in the different spheres of his life gradually improved, and the patient now spends much more time in working and often goes out for a walk. Drug therapy has remained stable until the last follow-up. *Diminuzione del punteggio della Scala di Hamilton per la depressione nel nostro paziente. La funzionalità delle diverse sfere delle attività della vita quotidiana sono gradualmente migliorate; adesso il paziente trascorre molto più tempo nell'attività lavorativa e nel tempo libero. La terapia farmacologica è rimasta stabile all'ultimo follow-up.*

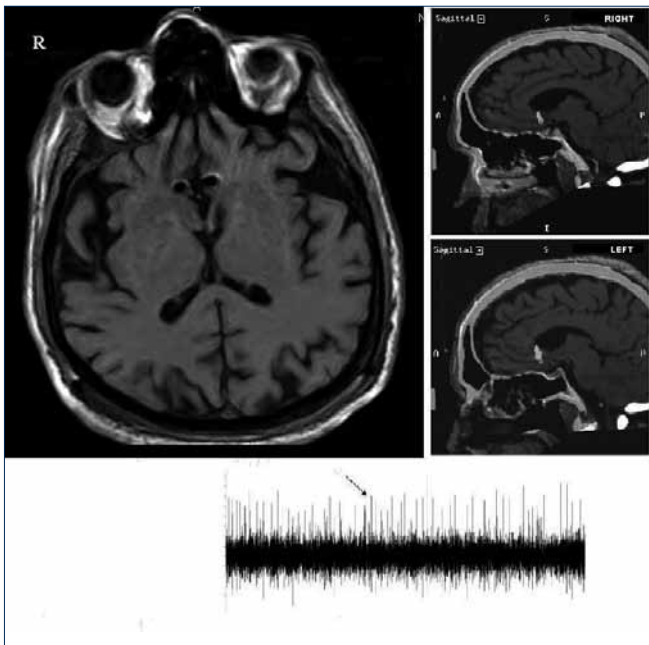
Intraoperative macrostimulation was then performed using several configurations among the four contacts of the DBS electrode (St Jude Medical, Inc., St Paul, MA, USA) in bipolar mode and in unipolar mode. It did not lead to any acute affective, cognitive or behavioural changes. At the end of the procedure a CT scan, again merged with pre-operative MRI images, confirmed the positioning of the electrode within the white matter of subgenual cortex, bilaterally, and excluded surgical complications. The patient was again led to the operating room and underwent positioning of the internal pulse generators (IPGs) under general anaesthesia.

After 6 months of chronic stimulation the patient gradually started to improve, although the search for stimulation parameters considered to be optimal for the clinical result were found only after 5 months of trial and error attempts (bilaterally: 2.5 mA, 91 microsec as pulse width, 130 Hz as frequency, unipolar stimulation with the most distal contact as cathode).

At 2.5 years-follow-up, the HRSD has decreased from 32 to 8 (mild depression) (Fig. 2).

## Discussion

Up to 20% of patients with major depression are resistant to conservative therapeutic modalities, which include



**FIGURE 2.**

*Upper left:* post operative magnetic resonance of the patient; the artefacts due to the presence of the electrodes are visible. *Upper right:* two sagittal slices of the postoperative CT scan merged with the preoperative MRI, showing the location of the electrodes. *Lower:* multi-unit neuronal activity recorded at the target (cortex of the subgenual gyrus). Sinistra, in alto: *Risonanza Magnetica encefalica post-operatoria del paziente; sono visibili gli artefatti dovuti alla presenza degli elettrodi.* Destra, in alto: *due sezioni sagittali dell'esame TAC encefalo post-operatorio fuse con l'esame RM encefalo pre-operatorio, che evidenzia la posizione degli elettrodi.* In basso: *Attività neuronale "Multi-unit" registrata al target (corteccia subgenuale).*

pharmacological treatment (often multimodal, with trial and error drug combinations), psychotherapy and electroconvulsive therapy. Given that functional neuroimaging is gaining wider acceptance as an important tool to understand some aspects of several neurological and neuropsychiatric conditions<sup>6</sup>, correlating phenomenology to dysfunction, it is not surprising that it has recently played such a role for major depression.

In fact, Mayberg in 1999 and Seminowicz in 2004<sup>7,8</sup> pointed out the increased metabolic activity of the subgenual cortex with regard to negative affective states and its relation to the efficacy of the different treatment modalities; metabolic activity of this region correlates with responsiveness to serotonergic, ECT, ablative surgery and transcranial magnetic stimulation therapies<sup>9-11</sup>.

Similar focal rise of metabolic activity had been previously detected within the posterior hypothalamus in patients with chronic cluster headache. In these patients, the high

frequency chronic stimulation of the hypermetabolic area allowed control of headache attacks.

Therefore, it was possible to speculate about the efficacy of high frequency chronic stimulation of the CG 25 area to treat major depression through inhibition of hyperactive neuronal pools.

The first study to report the results of DBS of BA 25 was that of Mayberg in 2005<sup>12</sup> in six patients. Selection criteria for surgery were clinical history of major depressive disorder (MDD) for at least one-year duration as diagnosed according to the DSM-IV, a minimum score of 20 on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), failure to a minimum of 4 treatment modalities (comprising medications, psychotherapy and ECT). Exclusion criteria were: comorbid Axis I disorders, cluster B Axis II disorders, suicidal behaviour within the past year and concomitant medical condition potentially interfering with surgery.

Response criteria was defined as a decrease of the HDRS score of 50% or more, remission criterion was a score in the HDRS of 7 or less; at six months follow-up the beneficial effect was maintained in four out of six patients; one responder patient underwent blinded discontinuation of the stimulation, with progressive loss of improvement after 3 weeks from turnoff.

Three years later the same group reported the results of BA 25 DBS in 14 additional patients, thus resulting into a series of 20 patients<sup>4</sup>. At 12 months follow-up, 55% of patients were responders and 35% were remitters; the maximal improvement of mood was achieved within 3 months, whereas improvement in the other aspects of the depressive disorder (such as anxiety and somatic symptoms) required longer times. Interestingly, PET scan performed in 8 patients who benefited from stimulation revealed a decrease in metabolism in the volumes adjacent to the electrodes, whereas significant changes in metabolism were observed in brain areas known to be functionally related to BA 25 (for instance, decrease in orbito-frontal cortex and medial prefrontal cortex and increase in the lateral prefrontal cortex and in the anterior and posterior cingulate gyrus).

Other targets for DBS in the treatment of major depression have been proposed, including the inferior thalamic peduncle (ITP), rostral cingulate cortex, nucleus accumbens/ventral striatum (Nacc) and lateral habenula; all these potential targets share substantial connections with several other cortical and subcortical structures of the limbic circuits thought to play a major role in the pathogenesis of this disorder based on metabolic and morphologic neuroimaging studies related to clinical observations<sup>13</sup>. Only three of the proposed targets have been used so far (ITP, Nacc and BA 25), with variable results.

In the present case, the patient was highly resistant to all conservative treatments attempted and to vagal nerve

stimulation, which has been reported to be effective in a substantial portion of patients in several studies<sup>14-16</sup>. The relative safety and efficacy of DBS of BA 25 as reported in the most recent studies convinced us to try such a modality for alleviating depressive symptoms in our patient, even though the diagnosis was bipolar disorder and not unipolar depressive disorder, the latter being the most frequent reported indication for DBS to date; our results seem encouraging enough to continue exploring the possibilities of DBS as adjunctive therapy in carefully selected patients in the future.

Future studies correlating neuroimaging and clinical data and involving larger groups of carefully selected patients are necessary to refine this procedure, from more accurate selection of patients to more precise assessment of predictive data. A multidisciplinary approach and regular cooperation with psychiatrists is mandatory.

## Conclusion

Our positive results with the use of BA 25 DBS suggest a possible role for BA 25 DBS even in patients previously affected by manic episodes within the context of a severe depressive syndrome; Finally, this case report suggests that the mechanisms of action of BA 25 chronic high frequency stimulation may be different from those of ECT and VNS.

## References

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet 2006;367:1747-57.
- 2 Nemeroff CB. *Recent advances in the neurobiology of depression*. Psychopharmacol Bull 2002;36(Suppl.2):6-23.
- 3 Manji HK, Drevets WC, Charney DS. *The cellular neurobiology of depression*. Nat Med 2001;7:541-7.
- 4 Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Biol Psychiatry 2008;64:461-7.
- 5 Lipsman N, McIntyre RS, Giacobbe P, et al. *Neurosurgical treatment of bipolar depression: defining treatment resistance and identifying surgical targets*. Bipolar Disord 2010;12:691-701.
- 6 Drevets WC. *Neuroimaging studies of mood disorders*. Biol Psychiatry 2010;48:813-29.
- 7 Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness*. Am J Psychiatry 1999;156:675-82.
- 8 Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, et al. *Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modelling meta-analysis*. Neuroimage 2004;22:409-18.
- 9 Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, et al. *Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression*. J Neurosurg 2003;99:1010-7.
- 10 Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. *Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response*. Biol Psychiatry 2000;48:830-43.
- 11 Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, et al. *Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients*. Psychiatry Res 2002;115:1-14.
- 12 Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron 2005;45:651-60.
- 13 Hauptman JS, DeSalles AA, Espinoza R, et al. *Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression*. Neurosurg Focus 2008;25.
- 14 Cristancho P, Cristancho MA, Baltuch GH, et al. *Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year*. J Clin Psychiatry 2011;72:1376-82.
- 15 Franzini A, Messina G, Marras C, et al. *Hamilton Rating Scale for Depression-21 modifications in patients with vagal nerve stimulation for treatment of treatment-resistant depression: series report*. Neuromodulation 2008;11:267-71.
- 16 Beekwilder JP, Beems T. *Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation*. J Clin Neurophysiol 2010;27:130-8.

## Severe long term chronic complications of neuroleptic malignant syndrome: a case report

*Gravi croniche complicanze a lungo termine della sindrome maligna da neurolettici: un caso clinico*

C. Di Venanzio<sup>1</sup>, C. Marini<sup>2</sup>, I. Santini<sup>1</sup>, I. De Lauretis<sup>1</sup>, A. Rossi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Psychiatric Unit San Salvatore Hospital, L'Aquila; <sup>2</sup> MESVA Department of Medicine, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila;

<sup>3</sup> DISCAB - Department of Clinical and Applied Sciences and Biotechnology, University of L'Aquila

### Summary

#### Objective

To report a case of neuroleptic malignant syndrome (NMS) in a young woman who survived the acute stage that gradually resolved after 3 months. Afterward she developed a chronic motor disability that was resistant to pharmacological treatment.

#### Case summary

Mrs C.A. is 30-year-old Caucasian woman with mental disability and bipolar disorder type I. In October 2013, she presented with very severe behavioural abnormalities and was treated with intensification of therapy with quetiapine 300 mg TID, haloperidol 4 mg TID, paliperidone 6 mg OD, and fluphenazine decanoate 25 mg i.m. once every 21 days, clonazepam 1 mg OD and lorazepam 2.5 mg OD. In December 2013 extrapyramidal effects developed and hospital admission was necessary. Neuroleptic therapy was immediately stopped. After a few days, fever appeared with consciousness disorders and high levels of creatine kinase. Laboratory tests and imaging studies with negative results were performed. A diagnosis of NMS was

made and she received supportive and specific therapy with dantrolene, diazepam, baclofen, rotigotine and L-Dopa. After 3 months, Mrs. C.A. survived NMS but she showed chronic rigidity and mutism. She was transferred to an intensive neuro-rehabilitation centre.

#### Discussion

The peculiarity of this case is pre-existing central nervous system (CNS) abnormality and atypical symptoms of NMS at presentation. Her mental disability, the use of polypharmacy and long-acting drug likely contributed to the long duration of NMS and its sequelae.

#### Conclusion

In a patient with extrapyramidal symptoms associated with fever and pre-existing CNS abnormalities and mental disability, particular attention must be given to the use of polypharmacy.

#### Key words

Neuroleptic malignant syndrome • Dopamine receptors • Antipsychotics • Mental disability • Rigidity

### Introduction

Neuroleptic malignant syndrome" (NMS) is a rare and potentially fatal complication of the use of neuroleptic drugs<sup>1</sup>. Its incidence is lower than 5 per 1000 persons<sup>2</sup>. NMS derives from the French "syndrome malin des neuroleptiques" and was described by Delay and colleagues, for the first time in 1960, after the introduction of antipsychotics, in association with haloperidol<sup>3</sup>. NMS is characterised by a triad of fever, rigidity and altered mental state<sup>4</sup>. The most popular theory for the development of NMS is blockage of dopamine receptors by antipsychotics to create muscle rigidity that contributes to impaired heat dissipation and hyperthermia<sup>5</sup>. The risk of developing NMS is lower using atypical versus typical antipsychot-

ics, which is based upon their action mechanisms since typical antipsychotics have a higher affinity for dopamine receptors than atypical antipsychotics<sup>6</sup>.

However, the presentation of NMS may be heterogeneous and is reflected in DSM IV criteria<sup>7</sup>. NMS is often difficult to distinguish from other diseases that manifest with extrapyramidal symptoms and from the common side effects of antipsychotic drugs<sup>8</sup> as many conditions can mimic the presentation of the NMS, including heat stroke, CNS infections, toxic encephalopathies and agitated delirium<sup>9</sup>. Several drugs can also cause extrapyramidal symptoms<sup>4</sup>.

The recent NMS literature is controversial. Some authors describe NMS and catatonia as clinical expressions of the same spectrum<sup>10-12</sup>, or consider NMS as a form of malig-

#### Correspondence

Chiara Di Venanzio • E-mail: chiara.divenanzio@gmail.com



nant catatonia induced by drugs<sup>13,14</sup>. Catatonic symptoms are described as a residual syndrome after the resolution of NMS<sup>15</sup>, since both catatonia and NMS respond to same treatments. On the other hand, according to other authors catatonia and NMS are two distinct syndromes: NMS is related to dopaminergic dysfunction, and catatonia is related to GABAergic dysfunction<sup>16</sup>. The relationship between catatonia and NMS remains unclear both psychopathologically and pathophysiologically<sup>16</sup>. Differential diagnosis of NMS is of great importance because it is a diagnosis of exclusion<sup>17</sup>. The NMS and its complications such as cardiorespiratory failure, renal failure, aspiration pneumonia and coagulopathies may evolve and can lead to patient death. Rapid diagnosis and intensive treatment are can thus be life-saving. The issue of long-term motor complications has been relatively neglected.

## Case report

Mrs C.A. is a 30-year-old Caucasian woman with mental disability as a sequel of neonatal hypoxia during difficult delivery. Mental disability was confirmed by brain magnetic resonance imaging (MRI) that showed mild cerebral atrophy. Bipolar disorder type I was diagnosed in 2005 and since then her medication included quetiapine 300 mg TID, haloperidol 4 mg TID, clonazepam 1 mg OD, lorazepam 2.5 mg OD and fluphenazine decanoate 25 mg i.m. monthly. In October 2013, she showed an exacerbation of bipolar symptoms with very severe behavioural abnormalities leading to an increased dosage of fluphenazine decanoate (25 mg i.m. once every 21 days) and of the addition of paliperidone (6 mg OD). She was managed through territorial psychiatric services. The psychiatrist had chosen the polypharmacotherapy with oral and a long-acting drug since she had a discontinuous compliance to pharmacological treatment that was related to her mental disability. Despite pharmacological treatment, it was necessary to hospitalise the patient since she continued to show behavioural problems and extrapyramidal symptoms. In December 2013, she was admitted with a flushed and sweaty face. She was unable to speak with sialorrhoea, severe dysphagia, urinary incontinence, tremors and rigidity. Antipsychotic treatment was stopped and supportive therapy with parenteral nutrition and hydration was added. A few days after admission she showed consciousness disorders and a fever from 37–39°C. The other vital parameters were: blood pressure 130/80 mmHg, heart rate 100 beats/min and respiratory rate 26 breaths/min. Physical examination showed consciousness disorders with a Glasgow Coma Scale (GCS) total score of 8, attention deficit, mutism, extreme negativism, inability to eat, generalised rigidity and lack of bowel

control. Her laboratory values were: WBC  $7.11 \times 10^9/l$ , RBC  $4.84 \times 10^{12}/l$ , Hb 14.2 g/dl, platelets  $226 \times 10^9/l$ , MB 193 ng/ml, CPK 1131 IU/L, potassium 2.9 mEq/l and pH 7.383. At the time of admission, initial differential diagnoses included head stroke, viral and bacterial infections, metabolic disorder and central nervous system degenerative diseases. Accordingly, she was submitted to laboratory tests and imaging studies. Head computed tomography Scan (CT) and MRI with contrast medium, chest X-ray, urine analysis, blood cultures, electroencephalogram and examination of the cerebro-spinal fluid showed no abnormalities. According to the DSM IV<sup>6</sup>, she met the criteria for NMS.

The patient was treated in the psychiatry unit with supportive therapy for vital functions and specific therapy. Supportive therapy included: hydration, electrolyte restoration, oxygen and blood pressure aids and parenteral nutrition together with antipyretic (i.e. paracetamol), antibiotics (i.e., cephalosporins, fluoroquinolones) and anticoagulant treatment (i.e., fraxiparin) to reduce the risk of infectious or thrombotic complications caused by immobility. The specific treatment included dantrolene (1 mg/kg) and diazepam (10 mg TID) intravenous, but no benefits were seen in the first 20 days (WBC  $3.31 \times 10^9/l$ , RBC  $4.28 \times 10^{12}/l$ , Hb 11.8 g/dl, platelets  $209 \times 10^9/l$ , MB 343 ng/ml, CPK 562 IU/L, potassium 3.0 mEq/l). Accordingly, rotigotine 6 mg/24h patch therapy was added. After 15 days she began to swallow, but the rigidity, fever and mutism did not improve (WBC  $4.27 \times 10^9/l$ , RBC  $3.83 \times 10^{12}/l$ , Hb 10.7 g/dl, platelets  $218 \times 10^9/l$ , MB 225 ng/ml, CPK 287 IU/L, potassium 3.4 mEq/L). At 30 days after the addition of baclofen (25 mg TID) and levodopa/benserazide (200/50 mg TID) body temperature and blood values returned to normal (WBC  $3.32 \times 10^9/l$ , RBC  $4.29 \times 10^{12}/l$ , Hb 11.3 g/dl, platelets  $236 \times 10^9/l$ , MB 85 ng/ml, CPK 152 IU/L, potassium 4.1 mEq/L and pH 7.48). The patient began to eat independently with improvement in consciousness disturbances (GCS 12). Rigidity and mutism was unchanged. On February 2014, the patient was transferred to an intensive neuro-rehabilitation centre. She started passive mobilisation and exercises for standing, with only minimal improvement in lower limb activity and mild worsening of upper limb motor activity. After 6 months, the patient returned to her home, motor symptoms decreased slightly and she patient was able to walk supported by walker. She was able to eat and perform autonomous functions, although dysarthric elocution with very short sentences remained.

## Discussion

The atypical case presentation is due to chronic motor symptoms, such as rigidity even after resolution of fever.

In the most cases patients recover in a few weeks and survive without sequelae; the duration of NMS episodes may be prolonged when long-acting depot antipsychotics are implicated<sup>4</sup>. Patients may sometimes remain with cognitive deficits and motor abnormalities, including rigidity, tremor and dystonic contractures<sup>17</sup>. Some cases of NMS after administration of typical and atypical antipsychotics have been described<sup>6 19 20</sup>. The use of polypharmacy is still controversial: some authors think that these medications are more effective, while others assume that they cause onset of extrapyramidal symptoms or NMS more frequently<sup>19</sup>. In this case, polypharmacy does not allow making a connection between a specific drug and the development of NMS.

The patient's mental disability related to neonatal hypoxia with cerebral atrophy is another factor that could interact with drug treatment to determine her neurological outcome. In fact, preexisting CNS abnormalities have been described as risk factors for NMS<sup>21</sup> and CNS damage is a risk factor to develop persistent sequelae<sup>22</sup>.

The muscle relaxants dantrolene and diazepam, which contrast muscle rigidity caused by antipsychotics, were not sufficient to resolve the NMS, and it was necessary to add a dopamine agonist drug such as rotigotine<sup>23</sup> which is a non-ergot dopamine agonist suitable for 24 hour transdermal delivery patches. With L-Dopa the extrapyramidal symptoms were controlled, although there was little improvement. The choice to not use bromocriptine or amantadine was made because the patient could not swallow, and thus rotigotine patches were considered a good alternative. When swallowing function was restored, L-Dopa was added.

The delay in the start of treatment may have been another cause of long duration of rigidity and mutism. In fact, the morbidity and associated with NMS can be decreased with early recognition, early discontinuation of neuroleptics and aggressive treatment<sup>25</sup>; in the present case, intravenous treatment of NMS with dantrolene and diazepam was started 10 days after laboratory tests and instrumental exams were negative. Furthermore, the rigidity, mutism and contractures of the limbs may also be explained by a residual catatonic parkinsonian state<sup>26</sup>.

## Conclusion

The peculiarity of this case with pre-existing CNS abnormalities and the atypical NMS symptoms made diagnosis difficult; polypharmacy with typical and atypical neuroleptics together with the use of long-acting drug may be possible causes of the long duration of NMS and its sequelae.

## References

- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. *Neuroleptic malignant syndrome*. *Brit J Anaesth* 2000;85:129-35.
- Gillman PK. *Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality*. *Mov Disord* 2010;25:1780-90.
- Delay J, Pichot P, Lemperier T, et al. *Un neuroleptiquemajeur un phenothiazine et non resperine, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses*. *J Annales Medicos-Psychologiques* 1960;118:145-52.
- Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. *Neuroleptic malignant syndrome*. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.
- Wargo KA, Gupta R. *Neuroleptic malignant syndrome: no longer exclusively a "neuroleptics" phenomenon*. *J Pharm Technol* 2005;21:262-70.
- Schuller Gortney J, Fagan A, Cold Kissack G. *Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine*. *Ann Pharmacother* 2009;43:785-91.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Caroff SN, Mann SC. *Neuroleptic malignant syndrome*. *Med Clin North Am* 1993;77:185-202.
- Langan J, Martin D, Shajahan P, et al. *Antipsychotic dose escalation as a trigger for Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): literature review and case series report*. *BMC Psychiatry* 2012;12:214.
- Fink M. *Neuroleptic Malignant Syndrome and catatonia*. *Biol Psychiatry* 1996;39:1-4.
- Fink M. *Catatonia: syndrome or schizophrenic subtype?* *J Neural Transm* 2001;108:637-44.
- Fink M, Taylor MA. *The many varieties of catatonia*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl 1):1/8-1/13.
- White DAC. *Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome: a single entity?* *Br J Psychiatry* 1992;161:558-60.
- Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. *Catatonia, lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome*. *Psychiatr Annals* 2000;30:347-55.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE, et al. *Residual catatonic state following NMS*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:257-59.
- Northoff G. *Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology*. *J Neural Transm* 2002;109:1453-67.
- Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. *Neuroleptic Malignant Syndrome*. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.
- Levinson DF, Simpson G. *Sequelae of neuroleptic malignant syndrome*. *Biol Psychiatry* 1987;22:273-8.
- Liu PY, Wu PC, Chen CY, et al. *Potentiating effect of fluphenazine decanoate and risperidone on development of neuroleptic malignant syndrome*. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:84.e5-7.
- Tofler IT, Ahmed B. *Atypical (olanzapine) plus conventional (fluphenazine) neuroleptic treatment associated with the*

- neuroleptic malignant syndrome*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:672-4.
- <sup>21</sup> Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. *Risk factors for neuroleptic malignant syndrome*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:914-8.
- <sup>22</sup> Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. *Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome*. Clin Neuropharmacol 2005;28:197-204.
- <sup>23</sup> Jenner P. *A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease*. Neurology 2005;65:S3-5.
- <sup>24</sup> Limbu DP, Tajhya RB, Limbu A, et al. *Neuroleptic malignant syndrome: case report*. Nepal Med Coll J 2011;13:144-6.
- <sup>25</sup> Di Fabio R, De Filippis S, Cafariello C, et al. *Low doses of rotigotine in patients with antipsychotic-induced parkinsonism*. Clin Neuropharmacol 2013;36:162-5.
- <sup>26</sup> Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. *Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome*. Clin Neuropharmacol 2005;28:197-204.

# Use of long-acting antipsychotic medications: practical issues

## *L'uso di farmaci antipsicotici long-acting nella pratica clinica*

M. Ragusa, S. Patriarca, P. Stratta, A. Collazzoni, A. Rossi

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biotecnologie (DISCAB), Sezione di Neuroscienze, Università de L'Aquila

### Summary

#### *Introduction*

Non-adherence to therapy is a significant problem in treatment of patients with a diagnosis of schizophrenia; the rate of non-adherence in psychiatric patients varies from 24% to 90%, with average of about 60%. This may be due to the lack of awareness of the disorder, weak conviction of the utility of therapy by the patient or family, complexity of treatment, or severity of side effects. To increase adherence to treatment formulations of extended-release injectable antipsychotics (long-acting injectable, LAI) have been developed that ensure a continuous supply of the drug with stable blood concentrations.

#### *Objective*

The objective of this review is to evaluate the advantages and disadvantages of LAI antipsychotics, the main guide-

lines, and attitudes of the physician and patient to their prescription and administration.

#### *Methods*

Review of the literature using PubMed. The keywords "antipsychotic long-acting", "LAI", "schizophrenia", "poor compliance" and "antipsychotic depot" were used.

#### *Conclusions*

Many authors agree on the poor use of LAI in clinical practice due to the lack of knowledge of the type of drug by both physicians and patients. A careful examination of guidelines may help to identify the ideal profile of patients who can benefit from LAI.

#### *Key words*

*Antipsychotic long-acting • LAI • Schizophrenia • Poor compliance • Antipsychotic depot*

### Advantages and disadvantages of the use of long-acting antipsychotics

Extended-release (long-acting injection, LAI) antipsychotics represent a useful modality in clinical practice to cope with the problem of poor adherence to therapy. This has been defined as "the extent to which a person's behavior towards taking a medication or change a lifestyle consistent with the medical claims"<sup>1</sup>. A definition of non-adherence includes the failure to start a treatment program, premature termination of the treatment regimen and rejection or modification of the methods of administration prescribed. It comprises both intentional non-adherence (to not assume or change dosage according to individual decisions) from a unintentional non-adherence (e.g. forgetting to take the drug)<sup>2</sup>.

Medina et al.<sup>3</sup> argues that adherence to treatment is a multifactorial phenomenon involving four types of fac-

tors: socio-demographic variables (age, sex, occupation, education level and social status); illness-related variables (type and severity of symptoms, illness insight, course of illness); treatment-related variables (dosage schedule complexity, frequency and intensity of side effects, length of treatment); and general patient values and attitudes (attitude towards illness). Cramer and Rosenheck<sup>4</sup> found that the rate of non-adherence in psychiatric patients ranges from 24% to 90%, with an average of around 60%, with potentially serious consequences, including, foremost, a high rate of relapse. The latter, together with rehospitalisation, as well as the possible long-term repercussions on the intellectual sphere and the risk of negative evolution of the disease, is associated with significant social cost. Patients with frequent relapses have more difficulty in social and occupational reintegration and often run the risk of being entirely at the expense of their families. As a result, family and social relationships

#### Correspondence

Marzia Ragusa, SPUDC Ospedale S. Salvatore, via Lorenzo Natali, 67100 L'Aquila, Italy • Tel. 333 7599016 • E-mail: ragusa.marzia@hotmail.it



and the quality of life of patients are inevitably destined to deteriorate over time <sup>5</sup>.

Numerous studies have analysed the advantages and disadvantages of the use of LAI antipsychotics (Table I). LAI antipsychotics offer advantages over oral preparations such as the 'transparency' of adhesion <sup>6</sup>, allowing the caregiver to be alerted promptly and take appropriate action if the patient does not follow therapy <sup>7</sup>. Another benefit related to LAI antipsychotics is the possibility of administration of the drug in a reliable manner, with reduced levels of peak plasma <sup>8,9</sup>, with better tolerability and less frequent side effects <sup>10,11</sup>, greater possibility of consent by the patient <sup>12</sup> and fewer relapses and rehospitalisation compared to oral treatment <sup>8,13</sup>. Peng et al. <sup>14</sup> have observed that in the 6 months prior to starting treatment with a LAI antipsychotic, 34% of patients had been hospitalised at least once, 7.5% twice and 1.4% three times. Six months after the transition to a LAI formulation, 14.3% were hospitalised once, 4.1% twice and 2% three times. The analysis of the costs incurred showed a

significant reduction in the total cost of treatment, given the reduction in the total costs due to hospitalisations. Finally, administration of the drug by skilled health personnel reduces the risk of suicide associated with the ingestion of drugs at non-therapeutic doses <sup>15</sup>.

For patients, the biggest drawback of treatment with LAI antipsychotics is the fear of being monitored by their healthcare provider; in 1960, this new treatment modality was called "chemical cosh" or "chemical straitjacket", symbolising a form of treatment that is imposed on a patient who is prevented from expressing their rights or to choose treatment <sup>16</sup>. Attributes that may influence prescribing of long-acting formulations and patient acceptance include stigma <sup>17</sup>, pain associated with injection<sup>10</sup> and embarrassment arising from the need to remove clothing for gluteal injections <sup>18</sup>. Although first generation depot antipsychotics that use oil-based formulations are associated with injection pain, aqueous-based formulations of LAI antipsychotics generally have good injection site tolerability. Furthermore, injection into the deltoid

**TABLE I.**

Advantages and disadvantages of long-acting medications. *Vantaggi e svantaggi di farmaci long-acting.*

Author	Year	Advantages	Disadvantages
Gerlach	1994	Ensures compliance Avoids first pass metabolism Stable plasma concentration of the drug Use the lowest effective dose Reduction in the rate of relapse	Delayed disappearance of side effects after suspension Feeling the patient to be controlled
Wistedt	1995	60% of patients are satisfied with LAI	Older patients complain about more side effects
Dencker et al.	1996	Relapse prevention	Patients think it is "forced treatment"
Ereshefsky et al.	2003	Reduced fluctuations in plasma drug levels	
McEvoy	2006	Release of safe medication Lack of peak plasma levels of the drug Increased evidence of poor compliance	Pain associated with injection
Jones	2006		Reactions at injection site
Emsley et al.	2008	Reduction in relapse rate The highest rate of remission Lower extrapyramidal symptoms	Increase in body mass index with risperidone
Johnson et al.	2009		Patients found to be controlled
Jaeger	2010		Stigma Patients feel limited in autonomy
Gopal et al.	2011	Improvement in scores on the Positive And Negative Syndrome Scale	Side effects of paliperidone: insomnia, nasopharyngitis, weight gain and prolactin
Tiihonen et al.	2011	Reduced hospitalisation rate	
Peng et al.	2011	Reduced hospitalisation rate Reduction of costs	
Geerts	2013		Side effects

muscle requires minimal removal of clothing. In addition to pain, other complications may also occur at the injection site, such as nodules, granulomas, muscle fibrosis, abscess formation and accumulation of the oil medium after repeated injections<sup>19</sup>.

Other side effects may hamper treatment with LAI antipsychotics; tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms are the most feared, but are also related to metabolic disorders, weight gain, sexual dysfunction and sedation<sup>20</sup>. A further disadvantage that may restrict the use of LAIs in clinical practice is related to the delayed disappearance of side effects after the interruption of therapy<sup>6</sup>.

### Comparison of oral and long-acting antipsychotics: a critical analysis of clinical trials

Many studies have compared LAI antipsychotics with oral antipsychotics reaching variable results. The factors most frequently considered in this comparison are clinical effectiveness, rates of relapse and occurrence of extrapyramidal symptoms.

Some authors have shown greater effectiveness in terms of reducing the risk of therapeutic discontinuity<sup>21,22</sup>, rehospitalisation<sup>23</sup> and improvement of symptoms<sup>24</sup> in patients treated with LAI antipsychotics. Conversely, Bai et al.<sup>25</sup> and Chue et al.<sup>26</sup>, recruiting patients treated with risperidone LAI and with the equivalent oral formulation, showed no statistically significant differences in efficacy. A study conducted by Lily et al.<sup>27</sup> concluded that patients treated with olanzapine pamoate showed no differences in efficacy or side effects, but showed a significant reduction in the rate of rehospitalisation.

The benefits shown in several studies on the use of LAI antipsychotics, especially with regards to reduction in the rate of relapse<sup>28-30</sup>, are challenged by the SOHO observational study that compared patients treated with oral olanzapine to those treated with first generation LAI antipsychotics<sup>31</sup>; the latter had a lower likelihood of achieving remission of symptoms and a higher risk of recurrence. Schooler et al.<sup>32</sup> showed no differences in relapse among patients treated with fluphenazine decanoate and those treated with oral fluphenazine; Rosenheck et al.<sup>33</sup>, evaluating patients treated with risperidone LAI and oral, also came to the same conclusion.

One element that may limit the use of LAI antipsychotics in clinical practice is provided by evidence in the literature that confirm an increase in the onset of extrapyramidal symptoms in patients treated with a first-generation-LAI antipsychotic compared to the equivalent oral formulation<sup>24,29,34</sup>. Two studies that compared oral risperidone and risperidone LAI reached the opposite conclusions: Rosenheck et al.<sup>33</sup> revealed an increase in extrapyramidal symptoms, while Bai et al.<sup>25</sup> found that the LAI for-

mulation led to a significant reduction of extrapyramidal symptoms.

In 2010, Leucht et al.<sup>35</sup> performed a meta-analysis comparing LAI and oral antipsychotic formulations in outpatients with a diagnosis of schizophrenic disorder and other related disorders (schizophreniform disorder, schizoaffective disorder and delusional). The authors used the register of the Cochrane Schizophrenia Group and Clinical Trials.gov including randomised controlled trials lasting at least 12 months. They evaluated the data on relapse, rehospitalisation due to worsening of psychopathology, non-adherence to treatment and discontinuation of therapy due to ineffectiveness of treatment, side effects, or other reasons. The results confirmed that the relapse rate was significantly reduced (21.6%) in patients treated with a LAI antipsychotic compared to those treated with oral medications (33.3%). No significant differences between the two groups in relation to the rate of rehospitalisation or discontinuation of therapy due to side effects or other reasons was seen. Considering specific reasons for discontinuation of therapy, fewer patients in the LAI group reported having suspended due to ineffectiveness of treatment (LAI 20.6% vs. oral 29.6%).

However, the validity of these results, as claimed by the authors themselves, may be questioned by confounding factors that may have increased or decreased the apparent superiority of LAIs; these include the small number of selected studies published over a period of about 30 years, with the inevitable heterogeneity of participants, methods and interventions, and finally the use, in some studies, of LAI formulations that differ from the equivalent oral medications.

### Comparison of first- and second-generation LAI antipsychotics

A comparison of the first- and second-generation LAI antipsychotics was performed by Taylor<sup>36</sup> (2009), in particular with regards to side effects. Haloperidol decanoate is primarily associated with a dose-dependent increase of prolactin levels in blood<sup>37</sup>. Perphenazine decanoate, like other first generation antipsychotics, is associated with the onset of extrapyramidal symptoms, and the prevalence of concomitant use of anticholinergic drugs varies from 29% to 55%<sup>38</sup>. Finally, zuclopenthixol typically causes extrapyramidal symptoms and alterations, usually mild, involving the autonomic nervous system such as postural dizziness and blurred vision<sup>39</sup>.

The first-generation LAI antipsychotics are associated with an increased risk of extrapyramidal symptoms and more frequent occurrence of acute and chronic local reactions at the injection site, especially when used at high doses<sup>40</sup>. Regarding second-generation antipsychotics, risperidone is associated with a reduction in the rate of onset of mo-

tor disorders, but increased risk of metabolic syndrome and hyperprolactinaemia<sup>41</sup>. The use of olanzapine is also limited by the risk of post-injection syndrome for which patients should be observed for at least 3 hours to verify the possible occurrence of signs and symptoms consistent with overdose<sup>42</sup>. These reactions occurred in 0.1% of injections and in approximately 2% of patients, characterised by sedation and/or delirium (confusion, disorientation, agitation, anxiety and other symptoms of impaired cognition) extrapyramidal symptoms, dysarthria and ataxia.

## Guidelines

The guidelines of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) UK 2009 suggest considering LAI antipsychotic medication for individuals with schizophrenia who prefer such treatment after an acute episode or when necessary to prevent hidden non-adherence (whether intentional or unintentional) to antipsychotic drug therapy as a clinical priority. Given the nature of the disorder, the frequency and consequences of psychotic relapses and the high percentage of non-adherence to prescribed therapy, psychoeducational intervention is proposed as an integral part of the treatment, almost obligatory, and consider LAI antipsychotics for all patients starting treatment<sup>43</sup>.

According to the American Psychiatric Association (APA, 2004), LAI medication may be taken into consideration for the acute phase of schizophrenia in case of assessed, repeated poor or non-adherence to drug treatment<sup>44</sup>.

A cornerstone of the scientific debate concerns the identification of the correct moment in which to introduce LAI drug therapy. On the one hand, the Texas Medication Algorithm Project recommends the use of a LAI antipsychotic at any stage of the disease in patients who are not adequately adhering to drug treatment<sup>45</sup>; on the other hand, however, the recent Guidelines of the British Association for Psychopharmacology claim that the role of LAI in the first episode remains uncertain on the basis of the absence of long-term research that compare oral antipsychotic treatment with LAI formulations<sup>46</sup>.

A good reason to start treatment with LAI antipsychotic drugs in first-episode patients derives from the fact that numerous studies have confirmed that they are associated with a reduction in the relapse rate compared to oral medications; a relapse in the first few years of the disease is very frequent and the alternating nature of the disease causes neurotoxicity, which is also correlated with structural brain alterations, such as an increase in the volume of the cerebral ventricles and cortical atrophy<sup>47</sup>. Another advantage may be the overall improvement of quality of life, with greater opportunities for social reintegration, employment and relationships.

An argument against the use of LAI antipsychotics in first episode patients is the uncertainty of diagnosis. In fact, if the clinician suspects a brief psychotic disorder, psychotic disorder not otherwise specified (NOS) or schizophreniform, the recommended duration of treatment should be shorter and a greater percentage of patients may have a chance of complete psychopathological recovery compared to patients with a diagnosis of schizophrenic disorder<sup>48</sup>.

In the 10<sup>th</sup> edition of The Maudsley prescribing guidelines (2009) before starting treatment with an LAI formulation, for first-generation antipsychotics, the administration of an initial small test dose is recommended with the aim to reveal any sensitivity of the patient to the oily solution and onset of extrapyramidal symptoms. The test dose of a second-generation LAI antipsychotic is not recommended because they have little tendency to cause extrapyramidal symptoms and the aqueous medium used is not associated with allergic reactions. These guidelines also recommend starting treatment with the lowest therapeutic dose, to prescribe the dose at the longest interval allowed and to stabilise the dose only after a period of careful assessment; moreover, adding a drug with an oral formulation during treatment with a LAI can be useful, although this may be complicated by the occurrence of side effects<sup>49</sup>.

The main conclusions consistent with the guidelines are the consideration of drug therapy in LAI formulation as maintenance therapy in stable patients who show poor adherence to treatment and suggest, however, the choice of LAI as an autonomous decision of the patient, in terms of personal comfort<sup>50</sup>.

Current guidelines for the treatment of schizophrenia, however, have been criticised as too conservative and vague<sup>51</sup>. These cannot replace clinical knowledge that aims at improving the overall health of the patient; they remain, however, points of reference for efficacy, safety and tolerability<sup>52</sup>.

## Attitudes of the physician and patient in the use of LAI antipsychotics

The attitude of patients and psychiatrists toward LAI antipsychotics has been evaluated by several authors. Wadell and Taylor<sup>53</sup> published a review examining this attitude considering 12 studies. Of the 5 studies that analyze the attitudes of patients, one highlighted the positive opinion towards the use of LAIs, 2 of these had a negative opinion and 2 were neutral. Of the 7 studies that assessed the attitudes of health in relation to LAIs, 4 showed a positive attitude to the use of LAIs, 2 a negative attitude and one was neutral. A study conducted by Heres et al.<sup>54</sup> showed a positive attitude to treatment LAI antipsychotics; only 23% of patients taking a LAI for the first time

considered it acceptable therapy, compared to 45% of those who had previously taken a LAI and compared to 73 % who were taking one in a continuous manner. This indicates that the preference for LAI increases with the familiarity with the drug and duration of treatment.

The study by Patel et al.<sup>55</sup> noted that 69% of psychiatrists surveyed believe that the benefits of therapy outweigh the negative aspects of LAI antipsychotic, while a minority of specialists consider them to be stigmatising and outdated. Srividya et al.<sup>56,57</sup> reported experiences and opinions of patients and psychiatrists towards treatment with LAI conducting focus groups. The focus groups conducted by psychiatrists yielded 4 main themes: limited knowledge about and experience with LAIs; attitudes toward LAIs (beliefs about negative perceptions of patients regarding LAIs, personal bias against needles and consensus about some advantages of LAIs); prescribing practices around LAIs (generally seen as a last-resort option for patients with a history of non-adherence); and pragmatic barriers to using LAIs (e.g., cost, storage and staffing). From the focus groups conducted with patients diagnosed with schizophrenia four prevalent themes emerged: lack of knowledge of the formulation, subjective perception about treatment regarding the mode of administration and side effects, high costs of LAI injections considered as a significant disadvantage and issues arising from the coercive context in which the LAI may be prescribed.

The main problem that emerges from the focus groups is the need for increased training and retraining of health personnel and patient involvement in the choice of treatment, as well as the need for clearer communication and information on LAI antipsychotic therapy<sup>58</sup>.

## Conclusions

There are no similar opinions on the use and the benefits of treatment with LAIs in clinical practice in terms of psychopathology and improving appearance of side effects. There is unanimous opinion, however, in attributing an important role to LAIs in improving patient adherence to drug treatment.

We still need to determine the ideal profile of the patient who should begin treatment with a LAI in order to achieve good clinical outcome. The criteria to be taken into consideration include adherence to treatment, attitude of the psychiatrist, relatives and/or patient towards antipsychotic treatment, awareness of the disease by the patient, patient's medical history, especially relapses, previous treatment with antipsychotic drugs, number of previous hospitalisations, duration of illness, presence of positive symptoms and/or negative side effects associated with the treatment. We must also consider demographic characteristics such as age, sex, ethnicity, education and possible history of substance abuse.

The ideal candidate for treatment with LAI antipsychotics should be a patient that chooses this drug therapy, who however has unsatisfactory adherence to the treatment and needs to follow a treatment plan that ensures adequate control of the disorder, in order to determine a lower number of relapses and hospitalisations, with a global improvement of the quality of life<sup>59</sup>.

### Conflict of Interest

Prof. A. Rossi, dr. P. Stratta, dr. A. Collazzoni, dr. S. Patriarca and dr. M. Ragusa have not received any grant.

## References

- Blackwell B. *Compliance*. *Psychother Psychosom* 1992;58:161-9.
- Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ. *Intentional and unintentional non-adherence to antihypertensive medication*. *Ann Pharmacother* 2005 39:1198-1203.
- Medina E, Salvà J, Ampudia R, et al. *Short-term clinical stability and lack of insight are associated with a negative attitude towards antipsychotic treatment at discharge in patients with schizophrenia and bipolar disorder*. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:623-9.
- Cramer JA, Rosenheck R. *Compliance with medication regimens for mental and physical disorders*. *Psychiatric Serv* 1998;49:196-201.
- Rossi A, Arduini L. *Strategie per il miglioramento della compliance nel disturbo schizofrenico*. Società Italiana di Neuropsicofarmacologia 2004, pp. 1-6.
- Gerlach J. *Oral versus depot administration of neuroleptics in relapse prevention*. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:28-32.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. *Introduction: Methods, Commentary, and Summary*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:5-18.
- Ereshefsky L, Mascarenas CA. *Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:18-23.
- McEvoy JP. *Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:15-8.
- Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. *A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidonepalmitate in patients with schizophrenia*. *J Psychopharmacol* 2011;25:685-697.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. *A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2011;168:603-9.
- Wistedt B. *How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help?* *Nordic Journal of Psychiatry* 1995;49:41-6.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, et al. *Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc com-*



- parison of two studies. *Clin Ther* 2008;30:2378-86.
- 14 Peng X, et al. *Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:9-14.
  - 15 Dencker SJ, Axelsson R. *Optimising the use of depot antipsychotics*. *CNS Drugs* 1996;6:367-81.
  - 16 Johnson DAW. *Historical perspective on antipsychotic long-acting injections*. *Br J Psychiatry* 2009;195:S7-12.
  - 17 Jaeger M, Rossler W. *Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists*. *Psychiatry Res* 2010;175:58-62.
  - 18 Pandarakalam JP. *The long-acting depot antipsychotic drugs*. *Hosp Med* 2003;64:603-7.
  - 19 Jones JC, Day JC, Taylor JR, et al. *Investigation of depot neuroleptic injection site reactions*. *Psychiatr Bull* 1998;22:605-7.
  - 20 Geerts P, Martinez G, Schreiner A. *Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physician and nurses*. *BMC Psychiatry* 2013;13:58.
  - 21 Tiitonen J, Walhbeck K, Lonnqvist J, et al. *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study*. *BMJ* 2006;333:224-7.
  - 22 Zhu B, Ascher-Svanum H, Shi L, et al. *Time to discontinuation of depot and oral first-generation antipsychotics in the usual care of schizophrenia*. *Psychiatric Serv* 2008;59:315-7.
  - 23 Conley RR, Kelly DL, Love RC, et al. *Rehospitalization risk with second-generation and depot antipsychotics*. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:23-31.
  - 24 Zuardi AW, Giampietro AC, Grassi ER. *Doubleblind comparison between two forms of haloperidol: an oral preparation and a new depot decanoate in the maintenance of schizophrenic inpatients*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1983;34:253-61.
  - 25 Bai YM, Chen TT, Chen JY, et al. *Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1218-25.
  - 26 Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, et al. *Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:111-7.
  - 27 Eli Lilly and Company. *Olanzapine pamoate depot versus oral olanzapine on treatment outcomes in outpatients with schizophrenia*. ClinicalTrials ID: NCT00320489. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00320489?term=NCT00320489&rank=1>
  - 28 Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. *Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia - A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials*. *Schizophr Res* 2011;127:83-92.
  - 29 Del Giudice J, Clark WG, Gocka EF. *Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate*. *Psychosomatics* 1975;16:32-6.
  - 30 Kim B, Lee SH, Choi TK, et al. *Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1231-35.
  - 31 Haro JM, Novick D, Suarez D, et al. *Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:571-8.
  - 32 Schooler NR, Levine J, Severe JB. *Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate*. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:16-24.
  - 33 Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. *Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia*. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.
  - 34 Van Praag HM, Breetveld J, Van Mesdag-Etty H, et al. *A controlled comparative study of fluphenazine and fluphenazine enanthate in acute and chronic psychotic patients*. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1970;73 :165-75.
  - 35 Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. *Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia - A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials*. *Schizophr Res* 2011;127:83-92.
  - 36 Taylor D. *Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injection: a review*. *Br J Psychiatry* 2009;195:13-9.
  - 37 Chouinard G, Annable L, Campbell W. *A randomized clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the outpatient treatment of schizophrenia*. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:247-53.
  - 38 Kistrup K, Gerlach J, Aaes-Jorgensen T, et al. *Perphenazine decanoate and cis(z)-flupentixol decanoate in maintenance treatment of schizophrenic outpatients. Serum levels at the minimum effective dose*. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105:42-8.
  - 39 Wistedt B, Koskinen T, Thelander S, et al. *Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study*. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:14-21.
  - 40 Hay J. *Complications at site of injection of depot neuroleptics*. *BMJ* 1995;311:421.
  - 41 Moller HJ. *Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia: clinical perspectives*. *Drugs* 2007;7:541-66.
  - 42 McDonnell D, Sorsaburu S, Brunner E, et al. *Post-injection delirium/sedation syndrome observed with olanzapine long-acting injection: review of the first 25 events*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:437.
  - 43 Emsley R. *Il costo reale della non aderenza nella schizofrenia*. *Mind Brain* 2010;1:17-20.
  - 44 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia*. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
  - 45 Argo TR, Crimson ML, Miller AL, et al. *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia*. The Texas Department of State Health Services 2007.

- <sup>46</sup> Barnes TR and Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2011;25:567-620.
- <sup>47</sup> Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, et al. *Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:585-94.
- <sup>48</sup> Kim B, Lee S, Yang YK, et al. *Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia: the pros and cons*. *Schizophr Res Treatment* 2012: 1-8
- <sup>49</sup> Taylor D, Paton C, Kapur S. *The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guidelines*. 10th ed. London: Informa Healthcare 2009, pp. 35-41.
- <sup>50</sup> Muscettola G, Rossi A, Scarone S. *Una valutazione ragionata delle principali linee guida internazionali sulla farmacoterapia della schizofrenia*. *Gior Ital Psicopat* 2010;16:196-224.
- <sup>51</sup> Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
- <sup>52</sup> Vieta E, Murru A, Rossi A. *Treatment guidelines for bipolar disorder: a bit unrealistic, but indispensable*. *Giorn Ital Psicopatol* 2010;16:380-8
- <sup>53</sup> Waddell L, Taylor M. *Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long acting injections: systematic review*. *Br J Psychiatry* 2009;195:43-50.
- <sup>54</sup> Heres S, Schmitz FS, Leucht S, et al. *The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:275-82.
- <sup>55</sup> Patel MX, Nikolaou V, David AS. *Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia*. *Psychol Med* 2003;33:83-9.
- <sup>56</sup> Iyer S, Banks N, Roy MA, et al. *A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I – Patient perspectives*. *Can J Psychiatry* 2013;58(Suppl 1):S14-22.
- <sup>57</sup> Iyer S, Banks N, Roy MA, et al. *A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part II – Physician perspective*. *Can J Psychiatry* 2013;58(Suppl 1):S23-9.
- <sup>58</sup> Care Quality Commission. *Mental health services: the 2008 survey of community mental health services*. CQC 2009 (<http://www.cqc.org.uk/usingcareservices/healthcare/patient-surveys/mentalhealthservices.cfm>).
- <sup>59</sup> Rossi G, Frediani S, Rossi R, et al. *Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observation*. *BMC Psychiatry* 2012;12:122.