



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** ▶ 185 Dal lutto complicato (*Complicated Grief*) al *Persistent Complex Bereavement Disorder*
- ORIGINAL ARTICLES** ▶ 191 The phenomenon of “hikikomori” (social withdrawal) and the socio-cultural situation in Japan today
199 “Doppia diagnosi” e consumo di risorse sanitarie nel DSM. L’esperienza di Monza e Brianza
208 Awareness and education on mental disorders in teenagers reduce stigma for mental illness: a preliminary study
213 Disturbi di personalità e psicosi: revisione critica della letteratura
228 Clinical phenomenology and its psychotherapeutic consequences
234 Il lavoro del Centro di Studio e Ricerche G. Devereux – Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) con i rifugiati e i richiedenti asilo: per una memoria utile
- BRIEF ORIGINAL ARTICLE** ▶ 242 Un approccio psicoterapeutico focalizzato sui bisogni del paziente
- CLINICAL PSYCHOPHARMACOTHERAPY** ▶ 245 Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica
262 La gestione e la cura degli stati misti
272 Utilizzi clinici delle benzodiazepine. Focus on: benzodiazepine e disturbi d’ansia

WWW.GIPSIOPATOL.IT

Volume 19 • September 2013 • Number 3

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

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

PACINI
EDITORE
MEDICINA



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

JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA

Editor-in-chief: Alessandro Rossi

Editorial Coordinator

Roberto Brugnoli

Advisory Board

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

L. Pavan
G.F. Placidi
R. Quartesan
R. Rossi
E. Sacchetti
P. Santonastaso
S. Scarone
A. Siracusano
E. Smeraldi
O. Todarello
E. Torre

Editorial Board

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

Italian Society of Psychopathology

Executive Council

President
F. Bogetto

Vice-President
A.C. Altamura

Secretary
A. Rossi

Treasurer
A. Siracusano

Councillors

E. Aguglia
M. Biondi
M. Casacchia
B. Carpiniello
M. di Giannantonio
S. Galderisi
C. Maggini
G. Muscettola
E. Sacchetti

Honorary Councillors

G.B. Cassano
L. Ravizza

Managing Editor

Patrizia Alma Pacini

Editorial Assistant

Patrick Moore

Editing

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

Scientific Secretariat

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

© Copyright by Pacini Editore S.p.A.

Publisher

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
info@pacinieditore.it
www.pacinimedica.it

WWW.GIPSICOPATOL.IT

Volume 19 • September 2013 • Number 3

Founders: Giovanni B. Cassano, Paolo Pancheri

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

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Information for Authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

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

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

General instructions

– *Online submission:* authors are requested to submit their manuscripts to: www.jpsychoathol.net/journal

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

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

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

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

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

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

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

Figures, please strictly follow the above-mentioned instructions.

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

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal articles:

Schatzberg AF, Samson JA, Bloomington KL, et al. *Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:260-8.

Books:

Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins 1985.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Cloninger CR. *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Robins and Guze's method revisited*. In: Robins LN, Barret JE, editors. *The validity of psychiatric diagnosis*. New York: Raven Press 1989, p.74-85.

Acknowledgements and the citation of any grants or other forms of financial

support should be provided at the end of the paper, after the list of references.

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

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

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

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

Specific instructions for the various categories of papers:

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

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

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

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

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

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

Subscriptions

The Journal of Psychopathology is published quarterly. Annual subscription: € 70,00 for Italy; € 85,00 for all other countries; € 30,00 for single issues (when available). All correspondence concerning subscriptions (including payments) should be addressed to:

Journal of Psychopathology, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa (Italy) – Tel. + 39 050 313011 – Fax + 39 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

Printed by Pacini Editore - November 2013

Journal printed with total chlorine free paper and water varnishing

The Publisher remains at the complete disposal of those with rights whom it was impossible to contact, and for any omissions.

Subscribers' data are treated in accordance with the provisions of the Legislative Decree, 30 June 2003, n. 196 - by means of computers operated by personnel, specifically responsible. These data are used by the Publisher to mail this publication. In accordance with Article 7 of the Legislative Decree no. 196/2003, subscribers can, at any time, view, change or delete their personal data or withdraw their use by writing to Pacini Editore SpA, via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy.

Photocopies, for personal use, are permitted within the limits of 15% of each publication by following payment to SIAE of the charge due, article 68, paragraphs 4 and 5 of the Law April 22, 1941, No 633. Reproductions for professional or commercial use or for any other purpose other than personal use can be made following a WRITTEN REQUEST AND specific authorization in writing from AIDRO, Corso di Porta Romana, 108, 20122 Milan, Italy (segreteria@aidro.org - www.aidro.org).

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

Il Giornale di Psicopatologia pubblica contributi redatti in forma di articoli di argomento monografico, news, articoli di aggiornamento in Psicofarmacologia clinica, forum, relativi a problemi di natura psichiatrica. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. *Etica della ricerca.* In caso di sperimentazioni sull'uomo, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state eseguite previa approvazione del Comitato Etico locale ed in accordo ai principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali.

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Conflitto di interessi. Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione *ad hoc*, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Norme generali per gli Autori

– *Registrazione degli articoli online:* gli autori sono invitati a registrarsi sul sito www.jpsychopathol.net/journal per la sottomissione dei lavori.

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

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

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

Il testo deve essere in lingua inglese e deve contenere:

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

Nella *prima pagina* del file devono comparire anche i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è 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

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore SpA, Pisa - Novembre 2013
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Editorial

Dal lutto complicato (*Complicated Grief*) al *Persistent Complex Bereavement Disorder*
From complicated grief to persistent complex bereavement disorder
 L. Dell’Osso, C. Carmassi, M.K. Shear 185

Original articles

The phenomenon of “hikikomori” (social withdrawal) and the socio-cultural situation in Japan today
Il fenomeno del ritiro sociale “hikikomori” e la situazione socio-culturale in Giappone oggi
 M. Suwa, K. Suzuki 191

“Doppia diagnosi” e consumo di risorse sanitarie nel DSM. L’esperienza di Monza e Brianza
“Dual diagnosis” and use of healthcare resources in psychiatric care services.
The experience of Monza and Brianza
 E. Giampieri, A. Alamia, G.L. Galimberti, B. Tinghino, M. Resentini, M. Clerici..... 199

Awareness and education on mental disorders in teenagers reduce stigma for mental illness:
 a preliminary study
*L’informazione e la sensibilizzazione sui disturbi mentali negli adolescenti riducono lo stigma
 nei confronti della malattia mentale: uno studio preliminare*
 A. Del Casale, G. Manfredi, G.D. Kotzalidis, D. Serata, C. Rapinesi, F. Caccia, V. Caccia, C. Brugnoli,
 S.S. Caltagirone, L. De Chiara, S.M. Tamorri, G. Angeletti, R. Brugnoli, R. Haghighat, R. Tatarelli, P. Girardi 208

Disturbi di personalità e psicosi: revisione critica della letteratura
Personality disorders and psychosis: a critical review of literature
 S. Bellino, C. Rinaldi, C. Brunetti, A. Cremasco, F. Bogetto 213

Clinical phenomenology and its psychotherapeutic consequences
Fenomenologia clinica e sue implicazioni psicoterapeutiche
 O. Doerr-Zegers, G. Stanghellini 228

Il lavoro del Centro di Studio e Ricerche G. Devereux – Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT)
 con i rifugiati e i richiedenti asilo: per una memoria utile
*Work of the Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) with refugees and asylum seekers:
 when remembering helps*
 I. Tarricone, E. Mencacci, M. Braca, F. Salvatori, S. Di Marco, M. Nolet, V. Storbini, D. Berardi 234

Brief original article

Un approccio psicoterapeutico focalizzato sui bisogni del paziente
A psychotherapeutic approach based on patient’s needs
 F. Pagnini, S. Zanini, M.C. Gislou 242

Clinical psychopharmacotherapy

Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica
Asenapine: a systematic review on the main topics of clinical practice
 A. Conca 245

La gestione e la cura degli stati misti
Management and care of mixed states
 G. Maina 262

Utilizzi clinici delle benzodiazepine. Focus on: benzodiazepine e disturbi d’ansia
Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders
 L. Bossini, E. Borghini, A. Fagiolini 272

Dal lutto complicato (*Complicated Grief*) al *Persistent Complex Bereavement Disorder*

From Complicated Grief to Persistent Complex Bereavement Disorder

La perdita (*bereavement*) di una persona cara costituisce un'esperienza universale cui tutti siamo potenzialmente esposti e il lutto (*grief*) che ne consegue nell'immediato è, per quanto doloroso, una risposta fisiologica e, solitamente, da non medicalizzare. Il lutto rappresenta infatti la risposta universale, istintiva, alla morte e si caratterizza per il tipo di pensieri, sentimenti e comportamenti manifestati che variano ed evolvono con il trascorrere del tempo. Questi comprendono sentimenti di nostalgia e tristezza accompagnati da ricordi e immagini della persona scomparsa, tendenza all'introversione piuttosto che all'interesse per le normali attività della vita, desiderio di ricongiungersi alla persona amata. L'intensità di questi sentimenti è tanto maggiore quanto più forte era il legame affettivo con il defunto. Tuttavia, sempre più autori concordano nella possibilità che, in una minoranza dei casi, si sviluppi una risposta patologica di lutto, correlata ad una notevole e persistente compromissione del funzionamento socio-lavorativo dell'individuo e un elevato rischio suicidario¹⁻⁸. Il lutto può essere pertanto paragonato a una ferita: un evento frequente cui tutti siamo potenzialmente esposti, che va solitamente incontro a un processo fisiologico di cicatrizzazione e che, talora, può complicarsi, infettarsi, rendendo prolungata, complessa e dolorosa la guarigione. In entrambi i casi rimarrà una cicatrice indelebile nel soggetto ma gli esiti saranno sostanzialmente diversi in virtù di quale dei due processi s'instaurerà²⁻³.

Analogamente, il dolore per la perdita di un caro evolve verso la "rimarginazione" attraverso l'elaborazione del lutto (*mourning*), cioè la messa in atto di una serie di processi psicologici che tendono a regolare le emozioni e i meccanismi di apprendimento riguardo l'evento. Secondo la teoria dell'attaccamento di Bowlby⁹, nel processo di elaborazione del lutto la regolazione delle emozioni si sviluppa gradualmente poiché è necessaria una profonda revisione del modello mentale esistente e, durante questa fase, la mente oscilla fra l'affrontare e l'evitare la dolorosa realtà. Il processo di elaborazione del lutto prevede il ricorso a strategie di "problem solving" che possano portare all'accettazione della perdita e all'adattamento del soggetto a un mondo nel quale mancherà per sempre la persona defunta, con un globale recupero del funzionamento socio-lavorativo nell'arco temporale di alcuni mesi.

Il lutto acuto

Sebbene numerose variabili possano concorrere alla strutturazione qualitativa e quantitativa del lutto rendendolo soggettivo, quali l'intensità del legame affettivo con il defunto, le modalità del decesso, le sue eventuali implicazioni socio-economiche, le caratteristiche psicologiche del soggetto, il supporto sociale e familiare disponibile, etc. è possibile delineare dei tratti generalmente condivisi all'interno di specifici contesti culturali¹⁻³. Alcuni autori identificano con il termine "lutto acuto" le manifestazioni iniziali della risposta adattativa al decesso di una persona cara, che comprendono sentimenti di nostalgia e tristezza, ricordi e immagini intrusive della persona scomparsa, desiderio struggente di ricongiungersi con essa, tendenza all'isolamento.

Generalmente il lutto acuto tende a risolversi attraverso un processo di accettazione che si esplica, secondo alcuni autori, attraverso tre stadi:

1. acquisizione di una piena consapevolezza della perdita e delle sue conseguenze (spesso, chi sperimenta la morte di un caro si rifiuta di accettarne la realtà manifestando una fase di negazione);
2. sviluppo di modalità alternative di relazione con il defunto (modificando quei modelli operativi attraverso i quali, secondo le teorie di Bowlby, sono internalizzate le relazioni affettive e che, funzionando in modo inconscio, rappresentano una forma di memoria a lungo termine con lo scopo di regolare e guidare le aspettative riguardo se stessi e gli altri influenzando una vasta gamma di funzioni psicologiche)
3. ridefinizione degli obiettivi e dei progetti personali (pensando ad un futuro senza il proprio caro, recuperando gli interessi, la progettualità, le capacità operative).

Nel 7-10% circa dei soggetti l'elaborazione del lutto si blocca, non evolvendo verso la risoluzione che solitamente si esplica nell'arco temporale di 6-12 mesi, ma perdurando praticamente immodificata anche per anni. Questi quadri configurano una nuova entità clinica recentemente definita lutto patologico o complicato (*Complicated Grief*, CG) che può essere definito come una forma di lutto nel quale i sintomi della fase acuta sono amplificati, cristallizzati e invalidanti³⁻⁵.

Se i sintomi del lutto acuto comprendono un intenso ricordo o la nostalgia per la persona perduta, pensieri o immagini intrusive o ossessive di quella persona, un sen-

so di perdita dello scopo o del significato della vita senza questa oltre ad un insieme di sintomi che interferiscono con le attività o con i rapporti con gli altri, il CG si caratterizza per una ruminazione eccessiva su aspetti, anche marginali, relativi alle possibili cause, circostanze e conseguenze del decesso. I processi emotivi sono caratterizzati da sentimenti a valenza negativa (invidia, colpa, amarezza, rabbia) solo raramente interrotti da sentimenti a valenza positiva che, quando presenti, attivano vissuti di colpa. I soggetti con CG possono manifestare comportamenti apparentemente opposti: evitare o ricercare compulsivamente tutto ciò che può fare riferimento al defunto, come i luoghi visitati assieme a lui o le situazioni nelle quali hanno provato piacere assieme, i familiari o gli amici comuni, gli oggetti, indumenti o altre cose che gli sono appartenute. Tutto questo impegna molto il soggetto compromettendone significativamente il funzionamento socio-lavorativo e limitando le possibilità di ritrovare interessi e scopi nella vita. Sono spesso frequenti sintomi neurovegetativi quali disturbi del sonno e dell'appetito, così come complicità quali l'uso di alcol, ideazione o comportamenti suicidari. Il CG interferisce inoltre negativamente sul decorso di altri disturbi fisici o psichici, eventualmente presenti.

In sintesi, i criteri diagnostici recentemente proposti per il CG sono i seguenti ⁴:

- sentimenti di nostalgia intensi e ricorrenti; desiderio di ricongiungersi con la persona amata fino, in alcuni casi, al desiderio di morire a tal fine;
- sentimenti di profonda tristezza che usualmente si presentano "a ondate", crisi di pianto, di solito intervallate da periodi di tregua in cui il soggetto può sperimentare anche emozioni positive, sentimenti di rabbia o amarezza in relazione alla morte, flusso costante di pensieri o immagini del defunto, che possono essere vivide, ruminazioni frequenti e disturbanti circa e circostanze/conseguenze della morte;
- incredulità o incapacità di accettare la morte;
- sentimenti di amarezza e rabbia per la morte, difficoltà nell'accettare l'evento di morte;
- sintomi somatici (disturbi digestivi, iporessia, xerostomia, disturbi del sonno, facile affaticabilità, astenia o senso di debolezza, irrequietezza, affaccendamento afinalistico, difficoltà ad iniziare o mantenere attività organizzate, alterazioni del sensorio);
- sentimenti di distacco dal mondo o dalle altre persone, indifferenza o difficoltà nel riporre fiducia negli altri;
- manifestazione di sintomi analoghi a quelli riportati dal defunto prima di morire, allucinazioni visive e/o uditive (vedere o sentire la persona amata).

Lo strumento attualmente riconosciuto a livello internazionale per la diagnosi di CG è l'*Inventary of Complicated Grief* (ICG) ¹⁰, un questionario composto da 19 item

valutati su una scala da zero (assenza) a 4 (massima gravità). Il cut-off per la diagnosi è oggi riconosciuto in un punteggio totale ≥ 30 ¹⁰.

Il lutto dal DSM-IV al DSM-5

La penultima edizione del DSM (DSM-IV-TR) ¹¹, in uso fino al maggio ultimo scorso, colloca il lutto fra le *condizioni che possono essere oggetto di attenzione clinica*, considerandola una condizione per la quale sussistono informazioni *insufficienti a determinare se il problema sia attribuibile o meno ad un disturbo mentale*. Fra i sintomi che caratterizzano la reazione alla perdita di una persona cara, figurano spesso sintomi depressivi analoghi a quelli che caratterizzano l'episodio depressivo maggiore (EDM), e che possono frequentemente essere considerati "normali" così da astenere il soggetto da un possibile contatto specialistico, se non per alleviare sintomi accessori, come insonnia o iporessia. Nel caso in cui tali sintomi persistano per oltre due mesi dalla perdita della persona cara o si caratterizzino per una *compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio*, il manuale prevede la possibilità di porre diagnosi di EDM. Il DSM-IV-TR contempla quindi due possibilità:

- reazione da lutto (anche con sintomi depressivi) che tende a risolversi nell'arco di circa due mesi = lutto non patologico;
- reazione da lutto che si protrae oltre i due mesi o presenza (anche da prima dei due mesi) di sintomatologia marcata e compromissione funzionale = EDM.

L'esperienza clinica dimostra tuttavia, in una minoranza dei casi, il possibile sviluppo di sintomi non caratteristici di una "normale" reazione di lutto, quali:

- sentimenti di colpa riguardanti cose diverse dalle azioni fatte o non fatte dal soggetto sopravvissuto al momento della morte;
- pensieri di morte diversi dal sentimento del soggetto sopravvissuto che sarebbe meglio essere morto o che avrebbe dovuto morire con la persona deceduta;
- pensieri eccessivi e morbosi di inutilità;
- marcato rallentamento psicomotorio;
- prolungata e intensa compromissione di funzionamento;
- esperienze allucinatorie diverse dal pensiero di udire la voce o di vedere fuggevolmente l'immagine della persona deceduta.

In questi casi il DSM suggerisce questi sintomi per la diagnosi differenziale tra lutto e EDM ma non li attribuisce ad un'entità nosografica/clinica a sé stante.

Lo sviluppo, negli ultimi decenni, di un numero crescente di ricerche cliniche e neurobiologiche sul CG ha addotto importanti evidenze che hanno influenzato la stesura dell'ultima edizione del DSM (DSM-5) ¹² appena

pubblicato. In quest'ultimo sono state infatti apportate due importanti modifiche:

- introduzione del *Persistent Complex Bereavement Disorder* nella Sezione III - disturbi per i quali sono necessari ulteriori studi (*Conditions for Further Study*);
- eliminazione del criterio E (necessità che, in caso di lutto, siano trascorsi almeno due mesi dall'evento) dell'EDM (*Bereavement exclusion*).

Il DSM-5 ha solo parzialmente accolto quindi le evidenze sul CG, evidenziando la criticità attorno al riconoscimento di questo disturbo come entità clinica autonoma, inserendolo con il nome di *Persistent Complex Bereavement Disorder* all'interno dei disturbi tuttora da indagare e nel quale si ritrovano molti dei sintomi proposti per il CG (Tab. I). Sebbene numerosi studi clinici e neurobiologici

siano stati pubblicati a favore dell'autonomia nosografica di questo disturbo, alcuni autori evidenziano l'elevata comorbidità e/o sovrapposizione sintomatologica con disturbi affini quali l'EDM e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD), così come l'assenza di studi longitudinali e di trattamento.

L'eliminazione del criterio E per la diagnosi di EDM costituisce una delle decisioni più controverse e dibattute del DSM-5. Il criterio E per la diagnosi di EDM (definito *Bereavement exclusion*) è stato infatti presente in tutte le edizioni del Manuale a partire dal DSM-III e questa scelta evidenzia una particolare attenzione al rischio di falsi negativi per depressione a seguito di lutti che, come dimostrato in letteratura, sono caratterizzati da un elevato rischio suicidario¹³. Studi su scala mondiale riportano che

TABELLA I.

Criteri diagnostici proposti per il *Persistent Complex Bereavement Disorder*. *Proposed diagnostic criteria for the Persistent Complex Bereavement Disorder.*

A. The individual experienced the death of someone with whom he or she had a close relationship.
B. Since the death, at least one of the following symptoms is experienced on more days than not and to a clinically significant degree and has persisted for at least 12 months after the death in the case of bereaved adults and 6 months for bereaved children: <ul style="list-style-type: none"> • Persistent yearning/longing for the deceased. In young children, yearning may be expressed in play and behavior, including behaviors that reflect being separated from, and also reuniting with, a caregiver or other attachment figure. • Intense sorrow and emotional pain in response to the death. • Preoccupation with the deceased. • Preoccupation with the circumstances of the death. In children, this preoccupation with the deceased may be expressed through the themes of play and behavior and may extend to preoccupation with possible death of others close to them.
C. Since the death, at least six of the following symptoms are experienced on more days than not and to a clinically significant degree, and have persisted for at least 12 months after the death in the case of bereaved adults and 6 months for bereaved children: <p>Reactive distress to the death</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marked difficulty accepting the death. In children, this is dependent on the child's capacity to comprehend the meaning and permanence of death. • Experiencing disbelief or emotional numbness over the loss. • Difficulty with positive reminiscing about the deceased. • Bitterness or anger related to the loss. • Maladaptive appraisals about oneself in relation to the deceased or the death (e.g., self-blame). • Excessive avoidance of reminders of the loss (e.g., avoidance of individuals, places, or situations associated with the deceased; in children, this may include avoidance of thoughts and feelings regarding the deceased). <p>Social/identity disruption</p> <ul style="list-style-type: none"> • A desire to die in order to be with the deceased. • Difficulty trusting other individuals since the death. • Feeling alone or detached from other individuals since the death. • Feeling that life is meaningless or empty without the deceased, or the belief that one cannot function without the deceased. • Confusion about one's role in life, or a diminished sense of one's identity (e.g., feeling that a part of oneself died with the deceased). • Difficulty or reluctance to pursue interests since the loss or to plan for the future (e.g., friendships, activities).
D. The disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
E. The bereavement reaction is out of proportion to or inconsistent with cultural, religious, or age-appropriate norms.

Specify if: With traumatic bereavement: bereavement due to homicide or suicide with persistent distressing preoccupations regarding the traumatic nature of the death (often in response to loss reminders), including the deceased's last moments, degree of suffering and mutilating injury, or the malicious or intentional nature of the death.

solo il 20% circa dei soggetti con lutto presenta una sintomatologia depressiva rispondente ai criteri diagnostici per l'EDM e le linee guida internazionali raccomandano il trattamento tempestivo dell'EDM proprio in ragione del rischio di suicidio. Tuttavia, è importante notare come l'efficacia dei farmaci antidepressivi sia, in questi casi, tutt'altro che soddisfacente: le terapie antidepressive, infatti, sembrano in grado di agire positivamente solo su alcuni sintomi comuni ai due disturbi (tristezza, senso d'inutilità, riduzione degli interessi, ansia, insonnia, ecc.) ma non su quelli propri del lutto e, in particolare, sulla nostalgia per il defunto, quasi che il lutto e la depressione appartengano, almeno parzialmente, a due ambiti diversi.

Numerosi studi confermano un'elevata comorbidità tra i sintomi del CG e quelli dell'EDM, ciononostante la sintomatologia del primo non si esaurisce in quell'area a comune con l'EDM ma si caratterizza anche per un'altra serie di sintomi che gli sono propri. È comunque importante diagnosticare un'eventuale comorbidità depressiva perché correlata a un decorso più protratto e a una prognosi peggiore.

Diagnosi differenziale

Il CG presenta una parziale sovrapposizione sintomatologica, oltre a una frequente comorbidità, con due principali disturbi: l'EDM e, qualora la morte sia violenta o improvvisa, il PTSD.

Rispetto all'EDM i sintomi di CG sono prevalentemente centrati sulla perdita della persona cara. I sentimenti di colpa della depressione sono generalizzati mentre nel lutto sono specificamente centrati sulla persona cara. Nel CG la suicidalità è pervasa dalla nostalgia per la persona perduta e dal desiderio di ricongiungersi a essa mentre nella depressione da una disperazione pervasiva. Nel CG, inoltre, sono frequenti pensieri ossessivi, intrusivi, relativi alla persona morta e sforzi per evitare di pensare alla perdita. Nel CG il soggetto pensa che tutto tornerebbe immediatamente a posto se il defunto ricomparisse, nella depressione manca questa fantasia.

Dati neurobiologici, sebbene ancora scarsi nel CG, sembrano confermare che si tratti di due entità diverse¹⁴: i disturbi del sonno REM caratterizzano la depressione ma non il CG; studi di risonanza magnetica funzionale hanno dimostrato solo nel CG e non nel lutto acuto un'attivazione del nucleo accumbens. Quest'ultimo appartiene al circuito della ricompensa, attivato anche in madri in madri cui si mostrano immagini del figlio neonato. Questo ha portato a ipotizzare che nel CG coesistano il dolore per la perdita e l'attaccamento nei confronti della persona defunta. Un'attivazione dei circuiti dopaminergici si osserva invece nel CG ma non nella depressione. È documentata, inoltre, un'inefficacia nel CG dei trattamenti farmacologici per la depressione.

Come già ricordato il CG può manifestarsi frequentemente in comorbidità con EDM e in tal caso è correlato a un decorso più protratto e a una prognosi peggiore. L'inibizione emotiva, tipica della depressione, così come la tendenza alla ruminazione sulle circostanze e conseguenze della morte e la spinta all'isolamento portano a ridurre i contatti interpersonali che costituiscono, invece, elementi positivi nell'elaborazione del lutto.

L'altro disturbo in diagnosi differenziale con il CG è il PTSD che può svilupparsi quando la morte della persona cara è violenta, improvvisa o inattesa¹⁵⁻¹⁶. Come nel PTSD, anche nel CG si possono osservare immagini intrusive del defunto, condotte di evitamento, sentimenti di estraniamento, difficoltà di concentrazione o disturbi del sonno. Sia il CG che il PTSD rappresentano una risposta specifica a un evento, fermo restando che un trauma che minaccia l'integrità fisica e provoca paura intensa e ipervigilanza, è un evento ben diverso da un lutto che provoca, invece, prevalentemente sentimenti d'impotenza. L'evento traumatico è, in genere, circoscritto nello spazio e nel tempo e la risposta adattativa richiede una rielaborazione della minaccia subita e una rivalutazione delle aspettative relative al pericolo e alla sicurezza. La perdita di una persona cara, invece, non finisce mai, entra a far parte stabilmente dell'esperienza dell'individuo cambiandola in modo indelebile; la persona defunta non sarà più presente e non ci si potrà quindi più avvalere del suo aiuto o sostegno nelle difficoltà né si potrà fornirlo a lui/lei; la risposta adattativa richiede di assimilare la perdita e di ridefinire i progetti e gli obiettivi della vita dei quali, in precedenza, faceva parte anche la persona amata. Il PTSD è caratterizzato primariamente da paura e ansia, il CG da tristezza e nostalgia. I pensieri intrusivi e le immagini si riferiscono al trauma nel PTSD, al defunto/a nel CG; nel primo l'evitamento riguarda situazioni e luoghi ritenuti pericolosi, nel secondo riguarda i forti sentimenti di perdita della persona amata. Il PTSD può essere presente in comorbidità con il CG: in tal caso il quadro clinico e il decorso risultano aggravati.

Meno frequentemente si potrà porre il problema di una diagnosi differenziale tra CG ed altri disturbi, soprattutto quelli d'ansia. I soggetti con CG possono sperimentare ansia di separazione, evitamento, paura eccessiva e incontrollabile per eventi di vita quotidiana, disagio nelle situazioni sociali, ecc.: questi sintomi possono essere espressione diretta della perdita ma può essere anche possibile che la perdita rappresenti un elemento scatenante di uno specifico disturbo d'ansia.

Un'ulteriore diagnosi differenziale deve essere posta con il disturbo dell'adattamento. Questo rappresenta, come definito dal DSM-IV, "una risposta psicologica ad uno o più fattori stressanti identificabili che conducono allo sviluppo di sintomi emotivi o comportamentali clinicamente significativi" e il CG certamente risponde a que-

sto criterio. Tuttavia, mentre il disturbo dell'adattamento deve svilupparsi entro 3 mesi dall'evento stressante, la diagnosi di CG può essere posta, per definizione, almeno dopo 6 mesi dal lutto. Inoltre, il primo rappresenta una categoria per esclusione, che raccoglie, cioè, quelle "anomalie" che non soddisfano i criteri per un altro disturbo di Asse I o per una sua esacerbazione, ed i suoi sintomi sono molto eterogenei, mentre il CG è caratterizzato da sintomi clinici specifici che ne fanno un'entità ben definita.

Fattori predisponenti o facilitanti

Fattori predisponenti o facilitanti il CG possono essere sostanzialmente di quattro tipi, in quanto correlati a:

- caratteristiche del soggetto: sesso femminile, anamnesi positiva per disturbi dell'umore o d'ansia, stile di attaccamento insicuro nell'infanzia, pregressi traumi o perdite, scarso supporto sociale;
- relazione con la persona deceduta: rapporto appagante e gratificante (come spesso realizzano soggetti con attaccamento insicuro nell'infanzia per i quali la perdita di una persona cara può risultare devastante), figlio o partner (nel caso di bambini il CG risulta altamente invalidante e cronico e spesso associato ad aumentato rischio di depressione, ansia e patologie somatiche);
- circostanze della morte: morti improvvise ed inattese soprattutto se violente e premature o dovute a suicidio o omicidio. Lo sviluppo di CG è stato descritto in caso di morte a seguito di un disastro o a seguito di malattie protratte, complicate, sofferte (pazienti in terapia intensiva, con neoplasie terminali, in trattamento con cure palliative, ecc.). Costituiscono ulteriori fattori di rischio per CG non essere presenti al momento della morte, o la convinzione di non essere stati abbastanza vicini e di conforto per il defunto, o dubbi circa le cure prestate (ad esempio, aver scelto un ospedale o un medico piuttosto che un altro, non aver tentato strade diverse, ecc.) che possono diventare oggetto di ruminazioni che ostacolano l'elaborazione del lutto;
- conseguenze della morte: venir meno di un sostentamento economico, problematiche relative ai lasciti testamentari (sia per conflitti con familiari/amici che problematiche nella gestione di eventuali eredità).

Trattamento

Se ad oggi non c'è accordo in letteratura sull'autonomia nosografica del CG, tanto meno ve ne è riguardo ai trattamenti più appropriati. Il lutto non si risolve mai del tutto, piuttosto cambia permettendo alla maggior parte dei soggetti di adattarsi e ottenere un *lutto integrato* (cioè l'esito permanente del lutto acuto) senza bisogno di alcun

intervento medico. Questo è possibile perché disponiamo di meccanismi innati, che fanno parte del sistema di attaccamento, per riprendersi dal lutto conseguente alla perdita di una persona cara. Per una favorevole risoluzione del processo di elaborazione del lutto è necessario un adeguato controllo delle emozioni e per questo è importante il supporto di persone fidate che possano aiutare nel controllo delle emozioni ed avviare il processo di superamento del lutto. Questo è tanto più vero nel CG, nel quale il processo di elaborazione del lutto è in fase di stallo, e per rimetterlo in moto è necessario che il soggetto sia affiancato da qualcuno che possa stimolarlo all'auto-osservazione e alla riflessione, che sia in grado di affrontare assieme a lui i problemi della perdita e del suo superamento e sappia favorire lo sviluppo di emozioni positive, fondamentali per superare il CG. Le indicazioni per l'intervento medico comprendono intensi e persistenti sintomi come precedentemente descritti, rilevante compromissione del funzionamento, pensieri e comportamenti suicidari.

La letteratura è concorde nell'affermare come una psicoterapia mirata costituisca l'intervento ideale per il CG. La *Complicated Grief Therapy* (CGT)^{4 17 18} si focalizza sull'identificazione e sulla risoluzione di tutto ciò che interferisce con il processo di guarigione in modo da far ripartire l'elaborazione del lutto. Questo approccio si è dimostrato molto più efficace della psicoterapia interpersonale, che invece si concentra soprattutto sui problemi di relazione. La CGT infatti mira al recupero degli interessi e della progettualità nel soggetto che si trova a vivere senza il proprio caro, oltre ad educare il paziente alla conoscenza del proprio disturbo e della sua evoluzione. I dati sulla farmacoterapia sono limitati¹⁸. Diversi studi hanno dimostrato i benefici del trattamento con SSRI come escitalopram e paroxetina. Gli antidepressivi si sono dimostrati in grado di migliorare l'aderenza e la risposta alla psicoterapia, mentre le benzodiazepine, oltre a non essere efficaci, possono causare dipendenza e interferire con l'apprendimento e la memoria, che sono invece fondamentali per l'adattamento alla perdita. Nonostante la limitatezza dei dati sul profilo rischio-beneficio della farmacoterapia, sembra che la CGT rappresenti ad oggi l'approccio di prima scelta, mentre i farmaci dovrebbero essere riservati a un intervento di secondo livello, in aggiunta alla psicoterapia. Tuttavia, la presenza di importanti comorbidità, come la depressione, o l'ideazione suicidaria beneficerebbe di una più precoce introduzione di antidepressivi.

Conclusioni

La morte di una persona cara è un evento drammatico e doloroso, una delle sfide più impegnative della vita che può indurre una piccola parte di persone a sviluppare un

quadro clinico che si sta dimostrando altamente invalidante, con sintomi intensi e persistenti (anche per anni), correlato ad elevati tassi di suicidalità. Alla luce degli studi clinici e neurobiologici emerge l'importanza crescente di indagare tali quadri e, come delineato recentemente anche dal DSM-5, di una loro accurata caratterizzazione per individuarne le peculiarità cliniche e quindi l'autonomia nosografica da quadri potenzialmente affini. L'apertura del DSM-5 verso questa patologia rappresenta, a nostro avviso, un passo importante in quanto fornisce gli strumenti per riconoscere i pazienti che soffrono di questo disturbo e quindi trattarli in maniera più appropriata.

Liliana Dell'Osso, Claudia Carmassi, M. Katherine Shear*

Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia; * School of Social Work, Columbia University, New York, USA

Bibliografia

- 1 Simon NM, Wall MM, Keshaviah A, et al. *Informing the symptom profile of complicated grief*. *Depress Anxiety* 2011;28:118-26.
- 2 Dell'Osso L, Carmassi C, Corsi M, et al. *Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms*. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:29.
- 3 Shear MK. *Grief and mourning gone awry: pathway and course of complicated grief*. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14:119-28.
- 4 Shear MK, Ghesquiere A, Glickman K. *Bereavement and complicated grief*. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:406.
- 5 Kersting A, Braehler E, Glaesmer H, et al. *Prevalence of complicated grief in a representative population-based sample*. *J Affect Disord* 2011;131:339-43.
- 6 Stroebe M, Stroebe W, Abakoumkin G. *The broken heart: suicidal ideation in bereavement*. *Am J Psychiatry* 2005;16:2178-80.
- 7 Dell'Osso L, Carmassi C, Rucci P, et al. *Complicated Grief and Suicidality: the Impact of Subthreshold Mood Symptoms*. *CNS Spectr* 2011 Jan 15.
- 8 Carmassi C, Shear MK, Socci C, et al. *Complicated grief and manic comorbidity in the aftermath of the loss of a son*. *J Psychiatr Pract* 2013;19:419-28.
- 9 Bowlby J. *Loss, Sadness and Depression*. New York, NY: Basic Books 1980.
- 10 Prigerson HG, Maciejewski PK, Reynolds CF III, et al. *The inventory of complicated grief: a scale to measure maladaptive symptoms of loss*. *Psychiatry Res* 1995;59:65-79.
- 11 American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., 2000.
- 12 American Psychiatric Association. *DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed., 2013.
- 13 Shear MK, Simon N, Wall M, et al. *Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5*. *Depress Anxiety* 2011;28:103-17.
- 14 O'Connor MF, Wellisch DK, Stanton AL, et al. *Enduring grief activates brain's reward center*. *Neuroimage* 2008;42:969-72.
- 15 Dell'Osso L, Carmassi C, Massimetti G, et al. *Impact of traumatic loss on post-traumatic spectrum symptoms in high school students after the L'Aquila 2009 earthquake in Italy*. *J Affect Disord* 2011;134:59-64.
- 16 Dell'Osso L, Carmassi C, Musetti L, et al. *Lifetime mood symptoms and adult separation anxiety in patients with complicated grief and/or post-traumatic stress disorder: a preliminary report*. *Psychiatry Res* 2012;198:436-40.
- 17 Bui E, Simon NM, Robinaugh DJ, et al. *Periloss dissociation, symptom severity, and treatment response in complicated grief*. *Depress Anxiety* 2013;30:123-8.
- 18 Simon NM. *Treating complicated grief*. *JAMA* 2013;310:416-23.

The phenomenon of “hikikomori” (social withdrawal) and the socio-cultural situation in Japan today

Il fenomeno del ritiro sociale “hikikomori” e la situazione socio-culturale in Giappone oggi

M. Suwa, K. Suzuki

Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

Summary

Objectives

In Japan today it is believed that there are a million young adults who refuse to work and who avoid social contact. This phenomenon, known as “hikikomori” (social withdrawal), has become a serious socio-psychological problem throughout the country. However, there has been little psychopathological consideration of this phenomenon, and no detailed discussion of diagnosis. In this article, we investigate the phenomenon from a psychiatric perspective by introducing the concept of “primary hikikomori” and examining its relationship to recent changes in Japanese society.

Methods

We reviewed several studies concerning the epidemiology and psychopathology of hikikomori. As psychiatrists, we have considerable experience treating hikikomori youth (referred to simply as hikikomori) in individual therapy, group therapy, family therapy and family group therapy sessions. Based on this experience, we present a typical case of “primary hikikomori” and identify its psychological features. We also analyze hikikomori from a socio-cultural perspective. The observations made herein are based on this first-hand clinical experience as well as careful consideration of a number of other psychiatric and sociological reports concerning hikikomori.

Introduction

Hikikomori (social withdrawal) means behaviour in which adolescents and young adults refuse all contact with society and withdraw from all social activities. The word hikikomori describes both the phenomenon and the person suffering from it. Since the 1990s, hikikomori among young adults, and occasionally adults up to their 40s, has been the focus of considerable attention as a new social problem in Japan. It is a phenomenon in which young adults who have either graduated from high school or university, or who have dropped out and not completed their education, do not take up employment but rather cut off contact with society and confine their lives mainly to the family home. In some instances

Results

Firstly, a typical case of hikikomori is presented. Secondly, we identified the psychological features of “primary hikikomori”, or hikikomori with no obvious mental disorder, as follows: 1) display a tendency to avoid competitive settings; 2) cherish an “ideal image” based on the expectations of others; 3) are unable to make a fresh start from their current situation; and 4) have parents who continue to invest in their child’s ideal image. We assert that “primary hikikomori” is a new manifestation of the conflict prevalent among contemporary Japanese youth. Thirdly, we discuss possible contributing factors to the phenomenon from three viewpoints: 1) changes in the socio-cultural constellation; 2) changes in communication; 3) changes in the labour system and examined the implications of such widespread change.

Conclusions

We believe that it is necessary to consider the possibility that the hikikomori phenomenon, which emerged in Japan in the 1990s, might be the first sign of a larger disturbance within present-day society in general. Moreover, the pathology of societies giving rise to this hikikomori phenomenon ought to be examined.

Key words

Hikikomori (social withdrawal) • Primary hikikomori • Psychological feature • Japanese culture

they do not even speak with other family members, and shut themselves up in their rooms with day-night reversal, sleeping during the day and staying awake all night. Others may sometimes leave the house for such things as going to the library or shopping in the neighbourhood.

The hikikomori phenomenon in youth has been a social problem in Japan for the past two decades. It has also been recognized in other countries in recent years, particularly in Europe. At the same time, there has been no detailed psychopathological discussion of hikikomori in Japan. We have therefore attempted a psychiatric placement of this problem by presenting the concept of “primary hikikomori”.

In this article, we firstly review several studies concerning hikikomori in Japan. Hikikomori is not a diagnosis, but a

Correspondence

Mami Suwa, Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, 9 Katahira, Nagakute-city, Aich-ken, Japan • Tel. +81-561-62-4111 • Fax +81-561-56-0025 • E-mail: msuwacci@asu.aasa.ac.jp

condition in which young adults avoid social activities. It may be caused by depression, anxiety disorder or some personality disorders. In an earlier paper¹ we reviewed 82 articles about hikikomori, and will discuss some of them herein. Secondly, we present a typical case of “primary hikikomori”, and outline the psychological features of this condition that we defined in a previous report². As psychiatrists, we have treated hikikomori in individual therapy, group therapy, family therapy and family group therapy. Therefore, our considerations in this paper about the pathology of hikikomori are based on these clinical experiences. Lastly, we consider possible contributing factors to this phenomenon. We bring together the analyses of three major contemporary Japanese sociologists and the clinical presentation of hikikomori, and consider them from the perspectives of social change in general, change in communication and change in the labour system.

The hikikomori phenomenon

History of the usage of the word ‘hikikomori’ in Japan

Before discussing the phenomenon of hikikomori, we shall first explain the changes that have occurred in the usage of the word hikikomori in Japan. Originally, hikikomori was simply a general term referring to a condition in which people withdrew from relationships with others. It was also used as a psychiatric term describing the symptom of withdrawal in autistic, schizophrenic, depressive or aged patients. After 1990, hikikomori among youth received increasing attention from psychiatrists and society at large, and came to be used mainly for young adults. In Figure 1, we show the changes from 1986 to 2011 in the number of papers about hikikomori with other pathologies, compared with those specifically about hikikomori in young adults. It is evident that the number of the latter increased quickly, and among young adults this phenomenon became a new area of interest in psychiatry. Some psychiatrists have written about the psychopathology of hikikomori, which we discuss further in a later section.

Review of studies about hikikomori

Epidemiological studies

The number of hikikomori adolescents and young adults in Japan is believed to range from 500,000 up to one million³. In the first epidemiological study⁴ of this phenomenon in 2003, the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare defined hikikomori as a state in which a young person (a) mainly stays at home, (b) cannot or does not engage in social activities such as going to school or working, (c) has continued in this state for more than 6 months, (d) has neither a psychotic pathology nor medium to lower level mental retardation (IQ < 55~50), and (e) has no close friends. They reported that 6,151 cases had presented at public health centres during the previous 12 months. Among these, males outnumbered females, comprising 76.4% of the total. Koyama et al.⁵ interviewed 4,134 people (55.1%) from a random sam-

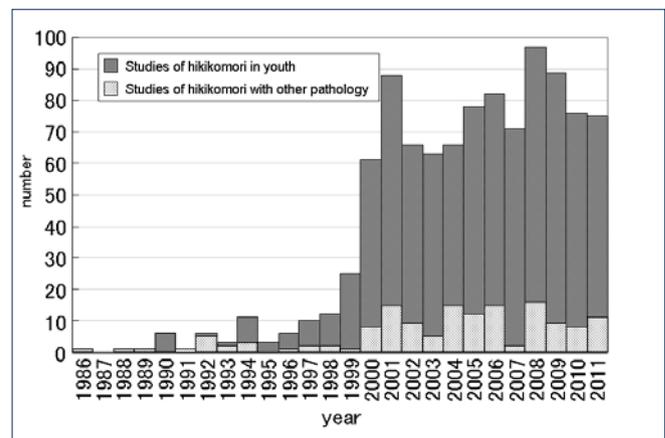


FIGURE 1.

The number of hikikomori studies. *Numero delle ricerche su “hikikomori”.*

pling of citizens from 6 of the 47 prefectures in Japan. Of the 4,134 people interviewed, 1,660 were aged from 20 to 49 years, and among this group 19 people (1.2%) had experienced hikikomori themselves. Koyama suggested that the number of people within that age group who had experienced hikikomori during their lifetime was in fact higher because participation in the investigation was voluntary. Therefore, based on Koyama’s study in which 1.2% of the sample group had experienced hikikomori, we can postulate that in the total population the number of hikikomori youth aged from their 20s to 40s years might be over 600,000. With respect to diagnosis, Koyama also stated that 45.5% of hikikomori cases had no lifetime experience of a psychiatric disorder, which we call primary hikikomori². Kondo et al.⁶ investigated 183 subjects who utilized mental health welfare centres and met the definition of hikikomori. Based on DSM-IV-TR criteria, 49 of these patients (33.3%) were diagnosed with schizophrenia, mood disorders or other mental disorders, 47 patients (32%) were diagnosed with developmental disabilities, and 51 patients (34.7%) were diagnosed with personality disorders (including personality features not reaching the threshold of actual personality disorder). As for the long-term prognosis of hikikomori, there is little information since it is a relatively new phenomenon. However, of the 183 subjects in the study of Kondo et al.⁶ 28 (15.3%) achieved social participation after 21.7 months of consultation.

Studies on hikikomori and psychiatric personality disorders

Some psychiatrists have reported on the hikikomori phenomenon by discussing the patients’ pathology from the viewpoint of personality disorders or neurotic disorders. Kondo⁷ reported that schizoid pathology is commonly found among hikikomori cases. Kinugasa⁸ indicated that most hikikomori youth have schizoid personality disorder.

der, narcissistic personality disorder or avoidant personality disorder. Nakamura et al.⁹ reported that a new type of *taijin kyofusho*, characterized by avoidant and withdrawal tendencies, has been increasing. In our experience, however, hikikomori usually do not have sufficient deviation in personality before withdrawal to be classified as having a personality disorder. When observing them in their present state, they might possibly be diagnosed with avoidant personality disorder or schizoid personality disorder. However, they are in fact not so avoidant or misanthropic and fundamentally desire contact with people. Moreover, having adapted reasonably well until they reached a hikikomori state in their 20s or 30s, most would not be diagnosed with a personality disorder.

Studies on PDD

In recent years, some cases of hikikomori with pervasive developmental disorders have been reported. They include high functioning autism and Asperger's syndrome without mental retardation, which are not usually diagnosed during childhood. Such cases are not rare, and while patients may have some problems with personal relationships they are able to adjust to school life because of their high scholastic ability. In adolescence or young adulthood, however, when they are forced to decide their career course or adjust to a new job, they become hikikomori. They first present at the clinic as hikikomori and are finally diagnosed with PDD based on their life history, psychological testing and anecdotal evidence provided by their parents. Kondo¹⁰ reported a diagnosis of PDD in 22 of the 78 (28.2%) hikikomori patients he saw. In our experience¹¹, 6 of 27 (22.2%) hikikomori patients had PDD.

A similar phenomenon in other countries

The hikikomori phenomenon is often said to be unique to Japan and related to Japan's psychosocial background¹²⁻¹⁴. However, other phenomena elsewhere in the world are considered to be similar to hikikomori in that there is some degree of withdrawal from society. Firstly, Internet addiction has been reported in several countries. In South Korea, for example, it is said to be a serious problem among adolescents¹⁵. Kim¹⁶ stated that “recluse type” Internet addiction in South Korea has some psychological resemblance to hikikomori. He reported that “recluse type” Internet addicts do not leave the home not only because they are totally absorbed in the Internet, but also because they have a tendency to avoid communication with others. However, in general Internet addiction the hikikomori state occurs as a result of people simply becoming absorbed in the Internet. Secondly, in England young people not in full-time education, employment, or training (NEET) are the subject of policy concern¹⁷. This phenomenon is similar to hikikomori behaviourally in

that NEET do not work or study. However, we regard the phenomenon of NEET as simply a labour-related problem that is not concerned with the individual's mental tendencies. Thirdly, there are some case reports of “hikikomori” from Oman¹⁸, Spain^{19 20} and Italy²¹. As these reports were based on a limited number of cases and insufficient information, it is questionable whether their psychological features are the same as those of Japanese hikikomori. Kato et al.²² surveyed psychiatrists from 8 other countries, asking whether they believed that hikikomori existed in their own country based on two typical hikikomori case reports. A total of 124 psychiatrists from 8 countries said that they felt that people with hikikomori syndrome could be found in their own country. From this result, Kato concluded that hikikomori cases may exist not only in Japan but also in other parts of Asia, Australia and the USA. However, Kato's report indicated that there were differences regarding diagnosis and treatment between Japanese psychiatrists and their peers in other countries. It may be that these differences came from varying interpretations of the features and pathology of the hikikomori evoked by the two case reports. Hence, we cannot directly conclude from Kato's investigation that the same kind of hikikomori found in Japan exist in other countries. As there is insufficient data available at the present time, we feel that is worthwhile pursuing our investigations of this phenomenon.

Primary hikikomori

Primary hikikomori and secondary hikikomori

As noted above, hikikomori includes individuals suffering from a variety of severe mental disorders including affective disorder, anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, personality disorders and pervasive developmental disorders, which we classify as “secondary hikikomori”. We define “primary hikikomori” as one manifestation of the hikikomori phenomenon that cannot be described using current concepts in psychiatric disease². Primary hikikomori youth do not have any serious diagnosable psychopathology, yet they are unable to enter society or adapt to their surroundings. Our classification of hikikomori, which is a reworked version of the original one provided by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, is shown in Figure 2.

Importance of the concept of primary hikikomori

The concept of primary hikikomori is important because, firstly, one cannot understand the basis of this pathology by considering only hikikomori in relation to other disorders. This pathology and the peculiarities of such withdrawn young adults can only be elucidated if we regard them from the viewpoint of the concept of primary

* This is one type of neurosis related to interpersonal relationships. It is also called anthropophobia. *Taijin kyofusho* patients feel strong fear when they think they are despised or detested by others because of their inappropriate expression.

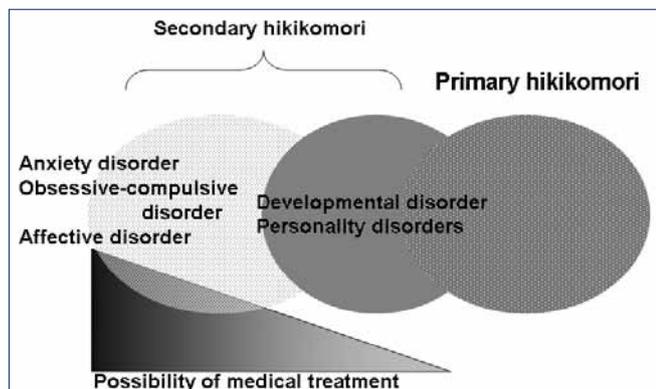


FIGURE 2.
Classification of hikikomori. *Classificazione di "hikikomori"*.

hikikomori. Secondly, based on the psychopathology of primary hikikomori, we might be better able to understand the sociological problems of Japan today. It is not only a problem in young adults, but also a social problem confronting contemporary Japan. Thirdly, the concept of primary hikikomori is important when considering therapy or treatment. If patients are suffering from obsessive-compulsive disorder, we must treat them for that disorder even if their condition also involves hikikomori. Established therapies can be used to treat the regular disorder. However, in cases of primary hikikomori we need to consider new methods that are suited to its pathology.

Case description

The patient's mother first came to our office and explained that her son had refused to work for 2 years after graduating from university, even though he had a good academic record and was always kind and gentle in his dealings with others. After 6 months of counselling the mother, the patient himself came to our office. He was 25 years of age. He complained that he would like to have a job and lead an ordinary life, but was unable to do so. In discussing his past, we discovered that he was good academically and even leader of the student representative committee in elementary school. In high school, he joined the volleyball club, but soon quit in anger because he felt that the team selection procedures were unfair. He subsequently lost motivation to attend school and dropped out. After 3 years, he entered university via the special university entrance qualification system. He was able to adjust to university life. After graduating from university he obtained a regular company job. He attended the company training course where he met many fellow-employees for the first time. However, he soon became exhausted from the effort to maintain good relationships with them. Additionally, he was disappointed by his perceived inability to relate well with others and felt that he would not be able to manage his job. He feared entering adult society. As a consequence, he was unable to report for work on the first day and continued to remain

at home. He felt ashamed of himself for giving up before really trying. For about 6 months he could not leave his room and reversed his day-night schedule. After that he was able to leave the house, but only in the evening and he was anxious about meeting acquaintances. Although he feared others would notice that he had not worked for several years, he believed that he could handle regular communication and had no anxiety about having conversations with people unconnected to his work or life. After 7 years of counselling, he still stays at home and is unable to take on a job, complaining that he has no confidence in his ability to cope with society.

Differential diagnosis

Firstly, schizophrenia may be excluded because there were no hallucinations, delusions or other morbid experiences, and communication in one-on-one interviews was good. Differentiation between depression and mood disorder was a problem, but although he presented a strongly suppressed state, such as shutting himself in his room after experiencing setback, there were no obvious depressive feelings and periodic changes did not occur. Depression can also be excluded from the premorbid character of hypodynamia and low role identity. With regard to neurosis, no neurotic symptoms that would be classified as dissociative disorder, somatoform disorder, or anxiety disorder were seen, and there were no conspicuous compulsive tendencies. In the area of personality disorders, while "schizoid," "narcissistic," and "avoidance" pathologies were problems, these cover a wide range from character tendencies to personality disorders, and diagnosis of their pathological level is important. To diagnose a personality disorder, some kind of interpersonal problem or behavioural problem other than hikikomori would need to be seen. He did not have any adaptive problems other than hikikomori, and a diagnosis of personality disorder was not made. Thus, this case does not seem to fit into any current psychiatric diagnostic concept.

Psychological features

We have identified the following five pathological features of "primary hikikomori":

Episodes of defeat without a struggle – prelude to hikikomori

Not only in the case described above, but in many cases of hikikomori, there is an episode of "defeat without a struggle" before the person becomes hikikomori. Examples include quitting the school volleyball team because one was not selected as a player, as in our case study, or giving up taking an entrance examination after having prepared for it. All competitive settings are avoided. Finally, hikikomori depart from their envisioned "ideal path" without ever having struggled for what they wanted. Since they did not struggle and fail, this "envisioned path" remains within them unchanged and they feel uncomfortable with themselves for not being on that path.

An ideal self image originating in the desires of others rather than in one's own desire

This following of “the envisioned ideal path,” which is the ideal of the self that they have had since childhood, is not an ideal they have cultivated themselves based on their own desires or a passionate ideal in which they have invested emotional energy based on their own longing. Rather, it is an ideal that originated in the opinions of others. In other words, they create their ideal image based on others' expectations and are unable to hold onto their own goals or ideals. As a result, a strong desire to work toward those ideals does not arise in them.

Preserving the ideal image of the “expected” self

As they continue to live as hikikomori, the fact that they are not following their envisioned path becomes a more serious problem within them. If they had struggled and lost, they could have created a new awareness of themselves from the pain of that defeat, and faced the task of seeking a new path. Instead, the gap between their ideal self and actual self becomes even larger. Nevertheless, they still cherish the fantasy of rejoining their imagined ideal path, rather than starting from the place they are at now. While recognizing that they have strayed from that path, they continue to want to show others their envisioned ideal self.

Parents' investment in the ideal self of the child

The involvement of parents is an important point that must not be ignored in considering the psychological trends of primary hikikomori youth. The parents continue to invest in the ideal image of their child, even after he has grown up and become hikikomori. As therapists, we often hear parents speak proudly of the excellence or goodness of their hikikomori child, believing that he can still achieve something in the future. The parents not only support their child financially, but also may contribute to his holding on to the past ideal image through their psychological investment.

In a previous paper ¹¹, we discussed in detail the family features of primary hikikomori (social withdrawal).

Avoidant behaviour to maintain the positive opinion of others

Hikikomori avoid things that would threaten the “envisioned self” or “ideal self”. They avoid situations in which they may be asked by others about their present circumstances, and avoid thinking about starting again from their present state. Their principles of behaviour are centred on protecting the ideal self by avoiding such situations. If they held a strong ideal, born of their own desires, they would probably not adopt such a pattern of avoidancy. Additionally, they do not feel a particular desire to achieve something or to immerse themselves in something pleasurable. While this may not be to the extent of a complete lack of pleasure, as expressed by the term anhedonia, it may indicate their basic inability to seek pleasure of some kind.

As long as they feel unable to seek pleasure and adopt a behavioural principle of avoiding unpleasantness, it will be difficult for them to work and live in society.

Relationship between hikikomori and Japanese culture

While five psychological features were presented, primary hikikomori is thought to have a low level of pathology. Therefore, to understand this phenomenon requires understanding not only of individual pathology, but also consideration of background socio-cultural factors. In this final section, the views of other authors are summarized and our opinions on hikikomori are considered from three perspectives.

Views of other authors

As mentioned above, hikikomori is thought to have been a problem within Japanese society since 1990. It must be recognized that this phenomenon is rooted in the interrelations between youth and society. In considering the factors that contribute to hikikomori, one may look to certain characteristics and pathologies of Japanese society over the past two decades.

Allison wrote *Millennial Monsters* ²³ after staying in Japan for a year from 1999 and studying youth culture in contemporary Japan. In that book, she states that hikikomori is an event that occurs as a result of the post-war education-obsessed society, which forces children into a single set of values. There are several commentaries from other countries concerning the relationship between the education system in Japan and hikikomori. Borovoy ²⁴ wrote that all children are made to follow the same path based on standardized education, while Furlong ²⁵ also pointed out the relationship between hikikomori and the rigid educational system. He states that both parents and children emphasize academic success and do not look for other options, thinking that academic success will lead to solid employment. In reality, however, the hikikomori phenomenon did not occur in the 1970s and 1980s when the education system in Japan was more rigid than today and the “education society” in which academic results led reliably to employment was unchallenged. This “education society” began to change in the 1990s when hikikomori first appeared and academic success no longer guaranteed solid employment or a happy life.

Allison ²³ and Nomura ²⁶ referred to the relationship between hikikomori and the IT revolution. However, the hikikomori phenomenon first appeared in the early 1990s, while Internet usage only reached 60% in 2001. Therefore, it is clear that the hikikomori phenomenon preceded general Internet usage. In our experience, it is not universal for hikikomori (especially young adults over 30 years old) to have such a preferred private world of being absorbed in the Internet or home movies.

Considering the time gaps, neither the education system nor the IT revolution should be regarded as direct causes of the hikikomori phenomenon. What changes in society,

then, have influenced this phenomenon? We will focus on 3 specific areas of change: changes in the social foundation, changes in communication, and changes in the labour system.

Social changes in general – “Beyond reality”

Based on our clinical experience and observations of changes in neurotic patients, changes among criminal youth and changing family problems, we sense that from around 1990 Japan's social foundations have been undergoing considerable change. The basis of social norms, or the standards underpinning society, have changed fundamentally.

The sociologist Mita²⁷ divided the period after World War II into 3 parts using the following terms to indicate opposite of reality; the “time of ideals”, the “time of dreams” and the “time of fiction”. The “time of ideals” refers to the period of pre-rapid economic growth from 1945 to 1960, the “time of dreams” relates to the period of rapid economic growth from 1960 to the mid-1970s, and the “time of fiction” characterizes the period of post-rapid economic growth from the mid-1970s. In the so-called “time of ideals”, Japanese people worked hard to achieve post-war rehabilitation, seeking material wealth while idealizing American ‘freedom’ and economic success. In the “time of dreams”, Japanese were confident of a hopeful future and that their dreams would be realized. Japanese society underwent tremendous change during this period. Due to the breakdown of agricultural collaboration and the rapid development of industry, family relationships, male-female relationships, the lives of women, the lives of men, the raising of children, the formation of personality and aims in life – all changed dramatically. Each of Mita's 3 divisions, however, becomes progressively unrealistic and the possibility of realization increasingly remote. In the concept of “fiction”, there is absolutely no intention of anything ever becoming real. Osawa²⁸ explained that the mentality of the “time of fiction” is “characterized by an attitude whereby reality is viewed as one type of fiction, structured and framed by words and symbols so that reality is reduced to something relative”. The fact that youth in the late 1970s and early 1980s were called “Shin-jinrui” (New Human Beings), who viewed everyday life as little more than fiction, reflects the character of that period. After that, a group of youth called “Otaku” emerged who placed “anime” and the virtual world above reality.

Osawa²⁸ suggested that the “time of fiction” gave way to the “time of impossible” in the mid-1990s. In this society, what he termed “the agency of a third person” diminished. This so-called “third person” is the transcendental other who alone can judge the appropriateness of social standards. Without the instance of a third person, there is no one to guarantee absolute social norms or standards and individuals are forced to choose by themselves. Nothing is dependent on fate in this society.

Encountering a transcendental other is what socializes youth. This transcendental other might exist in the form of authority figures, organizations, rules or even disasters.

At the time of socialization, it is usual for adolescents to resist authority or to sometimes display violence as a result of their conflicts. The way in which Japanese youth express their resistance is changing with time. In Mita's “time of ideals”, youth conflict was manifested by the formation of gangs of hoodlums or *yakuza*, drop-outs from society. In the “time of dreams”, young people rejected American capitalism and resisted the order of politics, and their violent campus activism and embrace of communism held sway in Japanese society. In the “time of fiction”, the target of youth resistance narrowed from society at large to those in closer proximity, such as parents or teachers. Those youth became involved in domestic violence, school violence, or “boso-zoku” motorcycle gangs, disrupting traffic and disturbing neighbourhoods. Next, in the “time of impossible”, when the object of resistance such as the transcendental other crumbled away, the energy to express one's resistance externally may have been internalized through the action of hikikomori. The action of hikikomori serves not only to protect one's present condition, but also results in injury of self through internal acting out at the time of initiation or socialization. Therefore, in this light, hikikomori can be seen as a state of contradiction between protecting oneself and injuring oneself.

Changes in communication

The form taken in interpersonal relations among Japanese, which has been called conformism, has changed greatly in recent years. Such conformism was maintained by the local community, relatives, and company organization in which relationships were formed similar to a family. However, after the “time of dreams” period, the importance of the local community, relatives and the company was diminished. While conformism has declined in Japanese society, individualism has not yet taken root. Toivonen²⁹ indicated that hikikomori youth can be viewed as disempowered victims of the reaction to globalization in conformist society. Both Takeda³⁰ and Allison²³ suggested that this new kind of relationship among Japanese, replacing conformism, can be identified as “orphanism”, whereas Miyadai³¹ used the term “synchronal communication”.

Takeda³⁰ wrote that a new individualism has been formed amid the rapid changes in Japanese society, leading to a social situation in which there is no orientation towards belonging to groups. This new individualism is oriented toward both physical and mental isolation, the “orphanism” mentioned above. This term “orphanism” is a new word coined from “kojin” in Japanese (an individual) and “koji” in Japanese (an orphan). Allison noted that orphanism can often be observed as behaviour on trains, and that hikikomori is one manifestation of orphanism. Certainly, disinterest in others who are physically present in close proximity, and who at the same time have an obsessive focus on a distant person or information via mobile phone, e-mail or the Internet, is the current social attitude of Japanese, especially youth. An example is the

many young women who do their makeup on the train. They are totally indifferent to other passengers and put on eyeliner and apply mascara as if they were at home. Miyadai³² stated that in this phenomenon “changes of environment such as increased social mobility make ‘commitment’ disappear”. As a result of this increased mobility and developments in communication media, close proximity and continuity (personal history) are no longer important for personal communication in today’s Japanese lifestyle. Face-to-face communication is becoming less common, and on-line communication is generally considered more important. The concept of “off-line meeting”^{***}, now commonly used among young Japanese, may be considered clearly describing their form of existence in which indirect online communication takes precedence over actual relationships. Attaching little importance to one’s immediate society, isolating oneself from both family and local community and placing priority on interactions in a preferred private world, has come to be the way of life among many Japanese youth.

Miyadai³¹ observed that, in the past, personal communication in which there was a mutual acceptance or understanding of emotional experience existed not only among family and close friends, but also extended to one’s larger group affiliations, such as one’s company or race. He also noted that Western “civil society”, which is based on the assumption that people with different values and norms defer to a universal rule or principle, has not been realized in Japan. The art of social intercourse in which one forms a relationship with someone totally unknown, through a process of sounding out and gradually becoming closer, is the essence of such a civil society. In Miyadai’s opinion, therefore, since Japanese people can no longer easily trust others or feel the support of their group, they have adopted what he calls “synchronal communication”. In this form of communication people do not connect through emotional relationships, but rather by having similar tastes or interests in order to feel at ease. Hikikomori youth usually cut off their personal relationships with friends at the time they leave their school or job. This exacerbates their internal conflict. They do not belong to any organizations and have no interests in which to concentrate their attention. Thus, hikikomori youth have neither personal communication supported by some kind of group affiliation, nor synchronal communication supported by a sharing of similar interests. We differ from Allison in that we believe hikikomori are unable to adopt an orphanistic lifestyle in which societal norms are neglected or adopt a form of synchronal communication.

Changes in the labour system

Let us next consider the labour environment in Japan. Ja-

pan experienced unprecedented economic growth after 1960 until the sudden economic collapse around 1990. These rapidly-changing economic circumstances were unique to Japan, and are likely to have had a strong effect on the young people who grew from children to adults during this period.

The percentage of workers engaged in manufacturing has been steadily decreasing in Japan. In 1975, the rate was over 25%, while in 1998 it was under 20% and in 2010 it had fallen to 16.8%. At the same time, there has been a rapid increase in tertiary industry workers, currently accounting for 70% of the workforce. Therefore, most young people today aim for employment with a company in the fields of information/telecommunication, finance or marketing. The employment environment has also become harsher since the so-called “bubble economy” burst in the early 1990s. It is not difficult to imagine that to be hired and continue working in tertiary industry requires higher levels of interpersonal skills and greater survival power than ever before.

Significantly, the number of irregular employees has increased rapidly since the early 1990s. In 1991, it rose to 19.8%, by 2000 it had reached 26% and in 2010 had climbed to 34.4%. Since the mid-1990s, the number of insecure young employees who frequently change their irregular positions, so-called “freeters”, has been increasing, as has the number of hikikomori. The labour problem affecting these youth, who are termed “precarariat”^{****}, has become one of the major social issues that Japan faces today. In such an environment, one can easily imagine the hurdles that must be overcome in order to re-enter society once a young person has gotten off the employment track.

Conclusions

In this paper, we:

- introduced the hikikomori phenomenon in Japan; reviewed a number of studies about hikikomori and identified the characteristics of the phenomenon;
- discussed the psychological features of primary hikikomori;
- examined the impact of contemporary Japanese society on youth today.

The social problem of hikikomori experienced in Japan in the past two decades has also been reported in several other developed countries¹⁸⁻²². Might this become a worldwide problem? In the US, after 9/11 and the recent Lehman shock, young people appear to have greater difficulty entering society and maintaining life on their own. In European countries, youth unemployment is rising and young people are also experiencing many problems in times of economic austerity. Therefore, we need to con-

** This term is used in Internet communication. At first, members of a specific site meet and chat online. Then, at some later date, they may meet in person. Such face-to-face meetings are called “off-kai” or “off-line meeting”.

*** The term “precarariat” is a combination of the words precarious and proletariat.

sider the possibility that the hikikomori phenomenon which emerged in Japan in the 1990s might be the first sign of a larger disturbance in modern society in general.

References

- 1 Suwa M, Suzuki K. *The concept of "Hikikomori" in mass media and psychiatry*. Japanese Journal of Adolescent Psychiatry 2006;16:61-74 (in Japanese).
- 2 Suwa M, Suzuki K. *Psychopathological features of "primary social withdrawal"*. Psychiatria et neurologia Japonica 2002;104:1228-41 (in Japanese).
- 3 Saito T. *Present state of "Hikikomori"*. Kokoro no Rinsho Arakaruto (Clinical Psychiatry a la Carte) 2001;20:162-5 (in Japanese).
- 4 Ito J, Yoshida M, Kobayashi K, et al. Report of investigation into the actual condition among consultations about social withdrawal (hikikomori). *Guideline from the Ministry of Health and Labor* 2003 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0728-1f.html>
- 5 Koyama A, Miyake Y, Kawakami N, et al. *Lifetime prevalence, psychiatric comorbidity and demographic correlates of "hikikomori" in a community population in Japan*. Psychiatry Res 2010;176:69-74.
- 6 Kondo N, Sakai M, Kuroda Y, et al. *General condition of hikikomori (prolonged social withdrawal) in Japan: psychiatric diagnosis and outcome in mental health welfare centers*. Int J Soc Psychiatry 2013;59:79-86.
- 7 Kondo N. *Social withdrawal in the adolescent and young adult*. Psychiatria et neurologia Japonica 2001;103:556-65 (in Japanese).
- 8 Kinugasa T. *Young adults and withdrawing*. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 1998;(Special issue):147-52 (in Japanese).
- 9 Nakamura K, Kitanishi K, Masumo H, et al. *Taijin kyofusho cases characterized by avoidant and withdrawal tendencies*. Japanese Journal of Psychopathology 1995;16:249-59 (in Japanese).
- 10 Kondo N, Kobayashi M. *Social withdrawal and pervasive developmental disorders*. Japanese Journal of Clinical Psychiatry 2008;37:1565-9 (in Japanese).
- 11 Suwa M, Suzuki K, Hara K, et al. *Family features in primary social withdrawal among young adults*. Psychiatry Clin Neurosci 2003;57:586-94.
- 12 Saito T, Nakai H, Aoki S. *Concerning "Hikikomori (social withdrawal)" – Topos of adolescent mind*. Kokoro no Rinsho Arakaruto (Clinical Psychiatry a la Carte) 2001;20:166-83 (in Japanese).
- 13 Watts J. *Public health experts concerned about "hikikomori"*. Lancet 2002;359:1131.
- 14 Aguglia E, Signorelli MS, Pollicino C, et al. *Hikikomori phenomenon: cultural bound or emergent psychopathology?* Giornale Italiano di Psicopatologia 2010;16:157-64.
- 15 Park KS, Kim JY, Cho CB. *Prevalence of Internet addiction and correlations with family factors among South Korean adolescents*. Adolescence 2008;43:895-909.
- 16 Kim H. *Internet addiction and hikikomori*. Human Mind 2005;123:93-9 (in Japanese).
- 17 Bynner J, Parsons S. *Social exclusion and transition from school to work: the case of young people not in education, employment, or training (NEET)*. Journal of Vocational Behavior 2002;60:289-309.
- 18 Sakamoto N, Martin RG, Kumano H, et al. *Hikikomori, is it a culture-reactive or culture-bound syndrome? Nidotherapy and a clinical vignette from Oman*. Int J Psychiatry Med 2005;35:191-8.
- 19 Garcia-Campayo J, Alda M, Sobradie N, et al. *A case report of hikikomori in Spain*. Med Clin (Barc) 2007;129:318-9 (in Spanish).
- 20 Malagon A, Alvaro P, Córcoles D, et al. *'Hikikomori': a new diagnosis or a syndrome associated with a psychiatric diagnosis?* Int J Soc Psychiatry 2010;56:558-9.
- 21 Mangiarotti A. *I giovani che si autorecludono: il mondo esterno è solo sul computer*. Il Corriere della Sera 2009, 11th, Feb.
- 22 Kato TA, Tateno M, Shinfuku N. *Does 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2012;47:1061-75.
- 23 Allison A. *Millennial Japan. Intimate Alienation and New Age Intimacies, Millennial Monsters*. California: University of California Press 2006.
- 24 Borovoy A. *Japan's hidden youths: mainstreaming the emotionally distressed in Japan*. Cult Med Psychiatry 2008;32:552-76.
- 25 Furlong A. *The Japanese hikikomori phenomenon: acute social withdrawal among young people*. Sociological Review 2008;56:309-25.
- 26 Nomura Y, Aoki S. *Recent problem in adolescent psychiatry*. Igaku no Ayumi 2006;217:929-34 (in Japanese).
- 27 Mita M. *Shakai-gaku Nyumon*. Tokyo: Iwanami Shin-syo 2006 (in Japanese).
- 28 Ohsawa M. *Fukanousei no Jidai*. Tokyo: Iwanami Shin-syo 2008 (in Japanese).
- 29 Toivonen T, Norasakkunkit V, Uchida Y. *Unable to conform, unwilling to rebel? Youth, culture, and motivation in globalizing Japan*. Front Psychol 2011 Sep 13;2:207. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00207.
- 30 Takeda T. *Ko to Shuudann no aida wo yurageru Infura wo*. Nikkei Design 1998;2:38-43.
- 31 Miyadai S. *Seifuku-syoujo tachi no sentaku*. Tokyo: Koudansya 1996 (in Japanese).
- 32 Miyadai S. *Nippon no nanten*. Tokyo: Gentoh sha shin-syo 2009 (in Japanese).

“Doppia diagnosi” e consumo di risorse sanitarie nel DSM. L’esperienza di Monza e Brianza

*“Dual diagnosis” and use of healthcare resources in psychiatric care services.
The experience of Monza and Brianza*

E. Giampieri¹, A. Alamia¹, G.L. Galimberti², B. Tinghino², M. Resentini², M. Clerici^{1,3}

¹ DSM, AO San Gerardo, Monza; ² Dipartimento Dipendenze, ASL Monza e Brianza; ³ Dipartimento di Chirurgia e Medicina Interdisciplinare, Università di Milano Bicocca

Summary

Introduction

Patients with dual diagnosis have more social, relational and clinical issues than patients with either psychiatric or drug problems.

Objectives

The aim of the present study was to compare patients that receive either psychiatric care or drug treatment with those that receive both types of treatment, in order to evaluate differences in care needs and costs.

Methods

We recruited 4387 patients from psychiatric care services, 1420 from drug-treatment services and 178 patients treated by both services. Data about psychiatric patients was collected from Psiche (psychiatric database of Lombardy), while data about drug-abusers from Sesit (drug-treatment services database). We then matched the two databases to obtain a list of patients followed by both services, which were then considered as patients with dual diagnosis. SPSS version 18 was used for statistical analysis.

Results

Patients with dual diagnosis, compared to only psychiatric patients, received their first psychiatric treatment when younger

(36.36 ± 10.90 vs. 39.66 ± 14.45 years), while they initiated treatment for drug problems at the same age of drug abusers (32.84 ± 9.48 vs. 32.91 ± 8.51 years).

Patients with a personality disorder, among only psychiatric patients, had the earliest age of onset (33.98 ± 10.95 years), while among patients with dual diagnosis schizophrenic patients had the earliest age of onset (30.92 ± 9.47 year).

Globally, psychiatric treatment of patients with dual diagnosis lasted 1.5 years less than treatment of psychiatric patients, while drug-treatment of patients with dual diagnosis lasted one year more than drug-abusers.

Patients with dual diagnosis also needed a significant higher number of different healthcare professionals per year (2.39 ± 1.58 vs. 2.02 ± 1.35) and more different types of intervention (2.53 ± 1.90 vs. 2.18 ± 1.63) compared to only psychiatric patients.

Conclusions

Patients with dual diagnosis need a greater amount of care and more complex interventions compared to patients with either psychiatric disorder or drug-abuse alone.

Key words

Dual diagnosis • Health care • Substance abuse • Psychiatric disorder

Introduzione

Le problematiche di comorbidità per uso di sostanze, altrimenti indicate come diagnosi duale o doppia diagnosi, sono state definite dall’Organizzazione Mondiale della Sanità¹ come la coesistenza, nel medesimo individuo, di disturbi mentali e disturbi dovuti al consumo di sostanze psicoattive.

L’Epidemiological Catchment Area Survey², il National Comorbidity Survey³ e il National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey⁴ – studi condotti in USA sulla popolazione generale utilizzando sistemi diagnostici stan-

dardizzati – hanno permesso di ottenere le prime informazioni di rilevanza internazionale sull’epidemiologia della doppia diagnosi mettendo in evidenza un’alta associazione tra i due tipi di disturbo. Tra i soggetti affetti da malattia mentale è risultata una prevalenza lifetime di disturbi da abuso di alcool o droghe del 29% (OR = 2,7). Viceversa, il 45% di tossicodipendenti o soggetti affetti da disturbo da uso di alcool sviluppa un disturbo mentale (OR = 2,9). La percentuale più elevata si riscontra tra gli utilizzatori di droghe, i quali hanno una probabilità del 53% di avere un disturbo mentale (OR = 4,5), mentre chi abusa di alcool risulta avere una probabilità

Correspondence

Emanuela Giampieri, AO S. Gerardo, via Pergolesi 33, Monza, 20052 (MB), Italia • E-mail: e.giampieri@hsgerardo.org

del 37% (OR = 2,3). I primi dati relativi alla situazione italiana risalgono a una serie di studi⁵⁻⁷ in SerD e CT di tre città campione (Milano, Roma e Cagliari) dai quali emergeva che il rischio di sviluppare un disturbo mentale o di abuso di sostanze si potenziano a vicenda. Il 35% di coloro che abusano di sostanze riceve nel corso della vita una diagnosi di disturbo dell'umore e, viceversa, il 32% di coloro che hanno un disturbo affettivo e il 47% di coloro che hanno un disturbo schizofrenico presentano anche abuso di sostanze. Un gran numero di pubblicazioni successive, a livello internazionale, ha permesso di approfondire le conoscenze, ancora oggi parziali, su questa peculiare comorbidità, indicando come la sostanza d'abuso che più di frequente si associa a patologia psichiatrica sia l'alcool, seguita da cannabis e cocaina. Per quanto riguarda, invece, la frequenza di patologie psichiatriche nei pazienti con problematiche di tossicodipendenza, i dati sono meno omogenei. A questo proposito, una recente revisione⁸ afferma che i disturbi reperiti più frequentemente nei pazienti in doppia diagnosi sono quelli psicotici (negli uomini) e dell'umore (nelle donne), senza trascurare però i disturbi di personalità in particolare l'antisociale⁹⁻¹¹ – e i disturbi d'ansia¹²⁻¹⁵, sempre nell'associazione con l'abuso di sostanze.

Alcuni studi hanno indagato le caratteristiche sociodemografiche dei pazienti con doppia diagnosi, concordando nel definire il paziente multiproblematico come un soggetto di sesso maschile, giovane, disoccupato e di basso livello culturale¹⁶⁻¹⁷. Tra i fattori di rischio più rilevanti, la classe sociale di appartenenza della famiglia di origine, la familiarità per abuso di sostanze e l'anamnesi positiva per atti criminosi⁸.

Diversi studi, infine, hanno indicato come l'uso di sostanze abbia un'influenza negativa sulla malattia mentale¹⁸. I pazienti con doppia diagnosi hanno infatti un decorso più "torbido", dal punto di vista clinico, e una prognosi peggiore con maggiore probabilità di complicazioni quali: ripetuti ricoveri ospedalieri¹⁹⁻²¹, minore adesione ai trattamenti²²⁻²³, peggiore risposta ai neurolettici²⁴, maggior compromissione cognitiva²⁵, maggior prevalenza di sintomi positivi²⁶⁻²⁷, disturbi dell'umore²⁸, comportamenti violenti²⁹⁻³², alterazioni del comportamento³³, suicidio e gravità dei sintomi depressivi³⁴⁻³⁵. Inoltre, i pazienti con doppia diagnosi tendono a essere una popolazione più giovane, che esordisce a un'età inferiore³⁶⁻³⁷ e a presentare importanti problematiche di ordine psicosociale³⁸⁻⁴⁰.

Il termine doppia diagnosi o comorbidità comprende una grande varietà di condizioni in cui disturbi mentali e disturbi da uso di sostanze possono essere associati e influenzarsi in vario modo²¹⁻⁴¹⁻⁴³. Questi soggetti, come appena esposto, soffrono di problematiche sociali e relazionali che vanno oltre quelle dei pazienti psichiatrici o dei tossicodipendenti, definendo quindi una situazione

di particolare complessità non solo sul piano strettamente clinico, ma anche su quello sociale, lavorativo, familiare e di relazione²⁰⁻⁴⁴⁻⁴⁵. Per questo, talvolta, vengono definiti "pazienti multiproblematici"⁴⁶⁻⁴⁷. La difficoltà che i servizi hanno nell'inquadrare e nell'intervenire su questi soggetti è sottolineata dalla grande varietà di modalità di approccio e di organizzazione dei Servizi nei vari paesi del mondo. Servizi per le dipendenze e servizi psichiatrici interagiscono tra loro in vari modi, offrendo a volte interventi specialistici integrati⁴⁸ e, più spesso, come in Italia, modalità di intervento parallele ma distinte l'una dall'altra, sia dal punto di vista formale che pratico. Tali modalità di approccio si iscrivono in maniera altrettanto variegata nei diversi sistemi sanitari (pubblici o privati) e di assistenza sociale⁵⁻⁴⁹.

In ambito diagnostico è frequente incontrare difficoltà nel diagnosticare la primarietà dell'una o dell'altra diagnosi per vari motivi. Tra questi possiamo individuare l'abitudine a diagnosticare il disturbo che si presenta più frequentemente in ambito clinico, la scarsa diffusione di operatori con esperienza in entrambi gli ambiti di indagine, la sottovalutazione dell'importanza della diagnosi in psichiatria, la frequente comparsa – durante l'intossicazione e l'astinenza da sostanze – di sintomi psichiatrici, l'appartenenza di alcuni sintomi alle due classi di disturbi (apatia, disforia, astenia, turbe del sonno, crisi d'ansia acute), la scarsa abitudine a collaborare dei Servizi durante il processo diagnostico, spesso molto lungo⁵⁰⁻⁵³. In molti casi si può solo prendere atto che due diagnosi coesistono in un definito soggetto a un definito punto della sua storia.

Scopo dello studio è quello di confrontare la popolazione di pazienti afferenti esclusivamente a un DSM, pazienti afferenti soltanto a SerD e pazienti afferenti a entrambi i servizi nell'ambito di un vasto territorio assimilabile in parte a un'area metropolitana situata nella provincia di Monza e Brianza con un'area geografica di riferimento attuale di circa 320.000 abitanti, al fine di evidenziare indicatori di tipo sociodemografico, clinico e di carico assistenziale utili per una maggior conoscenza del fenomeno, anche in termini di costi economici, nonché alcune riflessioni dal punto di vista dell'organizzazione dei Servizi che si occupano di questi pazienti.

Materiali e metodi

L'indagine è stata eseguita sui pazienti in carico al Dipartimento Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza e al Dipartimento Dipendenze dell'ASL di Monza e Brianza (SerD e Nucleo Operativo Alcoolismo, NOA) presso le sedi di Monza e Carate Brianza, omologhe per territorio di competenza al DSM di Monza, nel corso del 2010. Il bacino di utenza corrisponde all'intera popolazione di 315.818 abitanti. Per l'anno 2010 ci si è avvalsi anche dei dati forniti dall'U.O.

Carcere del Servizio Dipendenze e dal Servizio Sociale del Comune di Monza.

I dati inerenti al DSM di Monza sono stati ricavati dal sistema di rilevazione Psiche (sistema informatico psichiatrico della Regione Lombardia); quelli inerenti il SerD sono stati ricavati dal programma Sesit. Sono stati incrociati i dati dei due sistemi ricavando la popolazione seguita da entrambi i servizi. Sono stati studiati 4387 pazienti del DSM di Monza, 1420 del SerD e 178 seguiti da entrambi i servizi. Le diagnosi psichiatriche sono state raggruppate in 6 categorie, corrispondenti ad altrettante macrocategorie come definite dal DSM-IV-TR: schizofrenia e altri disturbi psicotici (F.20-F.29), disturbi dell’umore (F.30-F.39), disturbi d’ansia (F.40-F.49), disturbi di personalità (F.60.0-F.60.9), disturbi correlati a sostanze (F.10-F.19) e la categoria altro, in cui sono stati raccolti tutti gli altri disturbi psichiatrici. La categoria disturbi correlati a sostanze (F.10-F.19) si riferisce alle diagnosi di abuso poste presso il DSM e il SerD. Le sostanze sono state così suddivise: alcool etilico, cannabinoidi, cocaina, oppioidi, altro (allucinogeni, farmaci e altre sostanze non comprese nell’elenco).

Per l’analisi statistica è stato utilizzato il chi-quadrato per il confronto delle variabili nominali e ordinali, il t di Student per campioni indipendenti e l’analisi della varianza a una via e a due vie per l’analisi delle variabili continue. È stato utilizzato il programma SPSS versione 18.

I dati da noi estrapolati sono riferiti a pazienti che presentano una doppia domanda piuttosto che una vera e propria doppia diagnosi. Per riferirci a tale categoria di soggetti sono stati impiegati i termini soggetti con doppia domanda, pazienti multiproblematici o casi complessi, da considerarsi sinonimi in questo studio.

Risultati

Dalle analisi effettuate risulta, in primo luogo, come i pazienti multiproblematici si rivolgano ai servizi psichiatrici più precocemente rispetto ai pazienti che si rivolgono solo a tali servizi (età media di 36,36 anni, ds 10,90, contro 39,66 anni, ds 14,45; Anova $F = 6,958$; $df = 1/3750$; $p = 0,008$). Al SerD (SerD e NOA) i pazienti multiproblematici entrano in contatto con i servizi alla stessa età di tossicodipendenti e alcolisti in carico ai soli SerD, cioè rispettivamente a 32,84 anni (ds 9,48) e 32,91 anni (ds 8,51) (Anova $F = 0,004$; $df = 1/700$; $p > 0,5$). Altro dato di interesse clinico è che i pazienti multiproblematici si rivolgono prima ai servizi per dipendenze che a quelli psichiatrici (32,84 anni vs. 36,36 anni). Pertanto i casi multiproblematici giungono all’attenzione clinica prima per il disturbo da sostanze e, successivamente, per le problematiche cliniche di ordine psichiatrico (Fig. 1, Tab. I). Nella popolazione in cura presso il solo DSM, i pazienti con disturbo di personalità risultano essere i soggetti con esordio di malattia più precoce (33,98 anni, ds 10,95), mentre



FIGURA 1. Età media di primo contatto con il servizio. *Mean age of first treatment.*

TABELLA I.

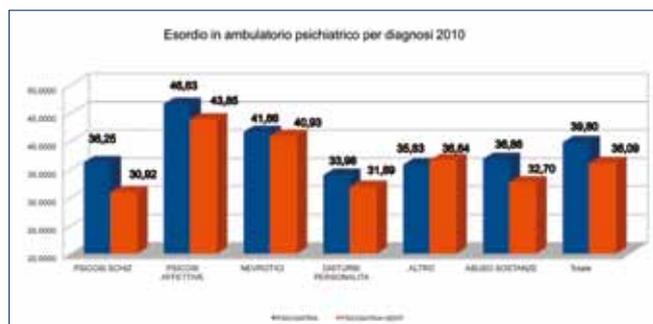
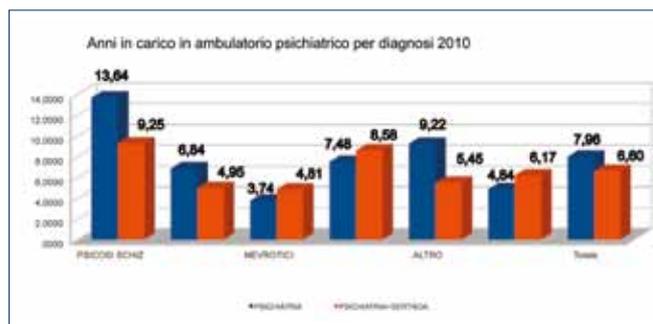
Età media di primo contatto con il servizio. *Mean age of first treatment.*

	CPS anni m (±ds)	SerD anni m (±ds)
Psichiatria	39,66 (14,45147)	
Psichiatria + SERT	36,36 (10,90204)	32,84 (9,48038)
SERT		32,91 (8,50560)

tra i pazienti multiproblematici i più giovani a esordire sono gli schizofrenici (30,92 anni, ds 9,47). In entrambi i gruppi, i disturbi dell’umore sono quelli che esordiscono più tardivamente (46,63 anni, ds 14,05 e 43,85 anni, ds 9,79, rispettivamente), seguiti dai disturbi d’ansia (con esordio a 41,66, ds 13,32 e 40,93 anni, ds 9,31), le altre diagnosi (35,83 anni, ds 15,79 e 36,64 anni, ds 10,83) e gli abusi di sostanze (36,86 anni, ds 10,94 e 32,70 anni, ds 10,15). Quindi, eccezion fatta per le oligofrenie e le diagnosi codificate come altro, tutte le classi di patologie psichiatriche tendono a esordire da 1 a 5 anni più precocemente nei pazienti multiproblematici rispetto ai pazienti seguiti solo dal DSM. La differenza maggiore viene rilevata nelle psicosi, che esordiscono con 5 anni di anticipo nei pazienti seguiti anche dal SerD. Le differenze tra patologie e tra i due gruppi risultano statisticamente significative (Fig. 2 e Tab. II – analisi della varianza a due vie: per gruppo di appartenenza $F = 6,958$; $df = 1/9,386$; $p = 0,026$; per diagnosi psichiatrica $F = 30,279$; $df = 5/5$; $p = 0,001$). Complessivamente, i pazienti multiproblematici rimangono in carico al servizio psichiatrico quasi un anno e mezzo meno rispetto ai pazienti psichiatrici (6,60 anni, ds 7,47, contro 7,96 anni, ds 9,03). Tuttavia non sono emerse differenze statisticamente significative. I soggetti che rimangono in carico per meno tempo sono i

TABELLA II.Età di primo contatto con il DSM per diagnosi. *Age of first psychiatric treatment by psychopathology.*

	Psichiatria anni m (\pm ds)	Psichiatria + SerD anni m (\pm ds)
Schizofrenia e altri disturbi psicotici (F.20-F29)	36,25 (14,03097)	30,92 (9,47205)
Disturbi dell'umore (F.30-F.39)	46,63 (14,05448)	43,85 (9,78869)
Disturbi d'ansia (F.40-F.49)	41,66 (13,31986)	40,93 (9,30643)
Disturbi di personalità (F.60.0-F.60.9)	33,98 (10,95481)	31,89 (10,39169)
Altro	35,83 (15,79236)	36,64 (10,82841)
Disturbi correlati a sostanze (F.10-F.19)	36,86 (10,93732)	32,70 (10,14636)
Totale	39,80 (14,46400)	36,09 (10,94621)

**FIGURA 2.**Età di primo contatto con il DSM per diagnosi. *Age of first psychiatric treatment by psychopathology.***FIGURA 3.**Anni in carico presso il DSM per diagnosi. *Duration of psychiatric treatment by psychopathology (years).*

nevrotici in entrambi i gruppi (3,74, ds 5,93, contro 4,81 anni, ds 7,30). I soggetti che invece richiedono cure più a lungo sono gli psicotici, pesando sui servizi psichiatrici per più di 13,64 anni (ds 10,34) quando in carico al solo DSM, e per 9,25 anni (ds 7,16) quando multiproblematici. Tra i multiproblematici, oltre ai nevrotici, anche i disturbi di personalità hanno un decorso più lungo rispetto ai pazienti psichiatrici puri (8,58 anni, ds 8,42, contro 7,48

anni, ds 7,41). Le restanti patologie psichiatriche invece tendono a gravare più a lungo sui servizi psichiatrici quando il paziente è in carico solo a questi ultimi. Per quanto riguarda la durata della presa in carico, quindi, i soggetti multiproblematici pesano sui servizi psichiatrici quanto i pazienti psichiatrici puri ma, a differenza di questi, per come definiti in questo studio, consumano contemporaneamente altre risorse presso i servizi per tossicodipendenti (Fig. 3, Tab. III).

Per quanto riguarda i SerD (Tab. IV), i pazienti multiproblematici che abusano di oppioidi esordiscono un anno e mezzo prima nell'abuso rispetto a coloro che abusano di oppioidi ma sono in carico solo al SerD (32,09, ds 8,99, contro 33,72 anni, ds 8,44). Nei soggetti multiproblematici che abusano di cocaina o di cannabinoidi, al contrario, l'abuso esordisce circa due anni dopo rispetto a coloro che abusano di tali sostanze ma non sono in carico al DSM (33,64 anni, ds 10,52, contro 31,6 anni, ds 8,03 e 34,67 anni, ds 4,51, contro 32,41, ds 8,11). Queste differenze, tuttavia, non risultano statisticamente significative.

I pazienti multiproblematici risultano stare in carico un anno in più rispetto ai soggetti in carico solo ai SerD (5,54 anni, ds 5,34, contro 4,29 anni, ds 4,33). La differenza più marcata si registra tra i consumatori di oppioidi che, quando sono multiproblematici, restano in carico mediamente per 6,97 anni (ds 6,23), contro i 5,35 anni (ds 4,82) dei tossicodipendenti in carico solo al SerD. Anche i soggetti in trattamento per dipendenza da cocaina (4,04, ds 3,59, contro 3,23 anni, ds 3,40) e di cannabinoidi (2,75 anni, ds 2,87, contro 1,81 anni, ds 1,13) risultano rimanere in carico più a lungo quando ricevono trattamenti sia al SerD che al DSM. Statisticamente, i soggetti multiproblematici pesano sui servizi per tossicodipendenti quanto gli utenti non psichiatrici ma, a differenza di questi per come definiti in questo studio, consumano contemporaneamente altre risorse presso i servizi per pazienti psichiatrici (Tab. V analisi della varianza a due vie: per gruppo di appartenenza $F = 3,078$; $df = 1/35,316$; $p = 0,088$; per sostanza di abuso $F = 12,229$; $df = 4/23,231$; $p < 0,001$).

TABELLA III.

Anni in carico presso il DSM per diagnosi. *Duration of psychiatric treatment by psychopathology (years).*

	Psichiatria anni m (±ds)	Psichiatria + SeRD anni m (±ds)
Schizofrenia e altri disturbi psicotici (F.20-F29)	13,64 (10,34309)	9,25 (7,16208)
Disturbi dell’umore (F.30-F.39)	6,84 (7,77622)	4,95 (5,36534)
Disturbi d’ansia (F.40-F.49)	3,74 (5,93486)	4,81 (7,29614)
Disturbi di personalità (F.60.0-F.60.9)	7,48 (7,40972)	8,58 (8,41894)
Altro	9,22 (9,56035)	5,45 (7,10442)
Disturbi correlati a sostanze (F.10-F.19)	4,84 (8,54241)	6,17 (7,62563)
Totale	7,96 (9,03249)	6,60 (7,47132)

TABELLA IV.

Età di esordio presso il SerD per sostanza di abuso. *Age of first dependence treatment by substance of abuse.*

	SeRD anni m (±ds)	Psichiatria + SeRD anni m (±ds)
Cannabinoidi	32,41 (8,11155)	34,67 (4,50925)
Opioidi	33,72 (8,43993)	32,09 (8,99432)
Cocaina	31,63 (8,03259)	33,64 (10,52229)
Totale	32,87 (8,44280)	32,81 (9,36297)

Il numero medio pro-capite di prestazioni eseguite presso i servizi psichiatrici è risultato uguale per pazienti solo psichiatrici e multiproblematici. Tuttavia sono risultate significative le differenze di intervento eseguite da operatori specifici. I pazienti seguiti solo presso il DSM risultano richiedere più visite di tipo psicologico (4,87, ds 6,65, contro 3,20, ds 5,52) e interventi di tipo infermieristico (13,77, ds 32,05, contro 9,23, ds 13,86) rispetto ai casi multiproblematici. Questi ultimi invece richiedono un numero significativamente superiore di interventi da parte di medici (6,42, ds 7,12, contro 4,95, ds 4,88-) e assistenti sociali (9,40, ds 13,03, contro 5,85, ds 7,71). Non vi sono differenze nel numero di interventi richiesti da

TABELLA V.

Anni in carico al SerD per sostanza di abuso. *Duration of dependence treatment by primary substance of abuse.*

	SeRD anni m (±ds)	Psichiatria + SeRD anni m (±ds)
Cannabinoidi	1,81 (1,12511)	2,75 (2,87228)
Opioidi	5,35 (4,81785)	6,97 (6,22661)
Cocaina	3,23 (3,39759)	4,04 (3,58932)
Totale	4,29 (4,32537)	5,54 (5,34089)

parte di educatori o altri operatori. A ribadire la complessità della tipologia di utenza, è risultato significativamente superiore, dal punto di vista statistico, il numero di tipi di operatore (nOP) che partecipano alla cura dei pazienti multiproblematici, i quali richiedono 2,39 (ds 1,58) tipi di operatori l’uno contro i 2,02 (ds 1,35) tipi richiesti dai pazienti psichiatrici non seguiti contemporaneamente dal SerD. Considerando che il numero di tipi di operatore coinvolti per ogni paziente varia da un minimo di 1 a un massimo di 6 (corrispondenti ai sei tipi di operatore definiti in questo studio) la differenza appare indicativa della maggiore complessità del trattamento di questi casi (Fig. 4, Tab. VI).

Come per i tipi di operatore, i casi complessi richiedono una maggiore varietà di tipi di intervento (Nint), in media 2,53 (ds 1,90) tipi per soggetto contro i 2,18 (ds 1,63) tipi dei casi psichiatrici. I 16 tipi di intervento offerti dai servizi sono stati ulteriormente raggruppati in tre tipi: visite, riunioni e supporto. Distinguendo gli interventi in tal modo emerge che i pazienti psichiatrici richiedono un maggior numero di visite (prime visite, visite ambulatoriali, colloqui, ecc.), con 8,74 (ds 19,25) visite pro-capite

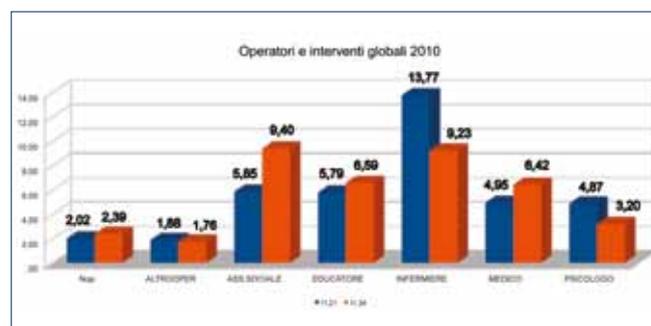


FIGURA 4.

Numero di interventi annui pro-capite per operatore presso il DSM. *Annual psychiatric interventions per capita by professional.*

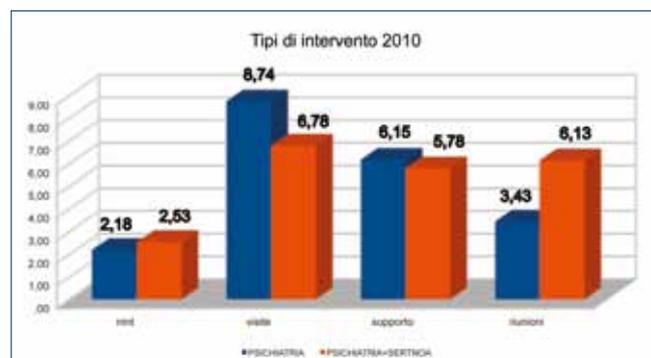
TABELLA VI.Numero di interventi/anno pro-capite presso il DSM per operatore. *Annual psychiatric interventions per capita by professional.*

	Psichiatria – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	Psichiatria + SeRD – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	T di Student	df	p
N. interventi	11,21 (22,659)	11,34 (16,992)	-0,08	4488	0,94
Tipi di operatore (nOP)	2,02 (1,347)	2,39 (1,583)	-3,07	183,25	<0,01
Altro operatore	1,88 (1,746)	1,76 (1,052)	0,35	488	0,73
Ass. sociale	5,85 (7,709)	9,40 (13,032)	-1,96	54,59	0,06
Educatore	5,79 (7,335)	6,59 (8,438)	-0,65	583	0,52
Infermiere	13,77 (32,049)	9,23 (13,862)	2,59	128,92	0,01
Medico	4,95 (4,880)	6,42 (7,117)	-2,54	158,46	0,01
Psicologo	4,87 (6,646)	3,20 (5,520)	2,39	70,57	0,02

annue contro 6,78 (9,77) che vengono dedicate ai casi multiproblematici. A questi ultimi sono dedicate un maggior numero di riunioni: 6,13 (ds 8,23) per caso all'anno contro le 3,43 (ds 4,51) che vengono dedicate ai pazienti in carico solo al DSM. Il confronto tra i due gruppi è statisticamente significativo. Non vi è differenza negli interventi di supporto, che ammontano a circa 6 all'anno sia per i pazienti psichiatrici che per i multiproblematici. Tali risultati indicano che i pazienti multiproblematici, oltre a richiedere un maggior numero di prestazioni, comportano trattamenti più variegati rispetto ai pazienti che soffrono esclusivamente di una patologia psichica. Di conseguenza, il maggior carico di lavoro necessario per la cura dei pazienti multiproblematici prevede, oltre la singola prestazione, anche l'integrazione tra gli operatori coinvolti (Fig. 5, Tab. VII).

Non si riscontrano differenze statisticamente significative nel consumo di risorse in SPDC tra i due gruppi (Tab. VIII). Tuttavia, sembra degna di attenzione la media di giornate di degenza in regime di TSO (gdtso) da parte dei soggetti multiproblematici, che è risultata di 37,50 (ds 61,54) giorni in media, contro 17,68 (ds 14,47) dei pazienti psichiatrici trattati solo presso il DSM. Anche le

giornate di degenza totali (31,74, ds 42,42, contro 22,53, ds 32,47) e, in misura più modesta, quelle in trattamento sanitario volontario (26,88, ds 28,62, contro 22,41, ds 34,49) risultano numericamente superiori per i casi complessi. Il numero annuo di ricoveri risulta invece molto simile: 1,57 ricoveri/ anno (ds 1,12) per i pazien-

**FIGURA 5.**

Numero di interventi annui pro-capite per tipo di intervento presso il DSM. *Annual psychiatric interventions per capita by type.*

TABELLA VII.Numero di interventi/anno pro-capite presso il DSM per tipo. *Annual psychiatric interventions per capita by type.*

	Psichiatria – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	Psichiatria + SeRD – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	T di Student	df	p
Tipi di intervento	2,18 (1,626)	2,53 (1,899)	-2,40	181,89	0,02
Visite	8,74 (19,24755)	6,78 (9,76938)	2,42	230,07	0,02
Supporto	6,15 (9,87552)	5,78 (6,02314)	0,29	1243	0,77
Riunioni	3,43 (4,50541)	6,13 (8,22600)	-2,86	78,79	0,01

TABELLA VIII.

Numero di ricoveri e giornate di degenza annui pro-capite in SPDC. *Number of hospitalizations and days spent in acute wards.*

		Psichiatria – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	Psichiatria + SeRD – n. interventi/ anno per paziente m (±ds)	T di Student	df	p
Ricoveri	Totali	1,46 (1,183)	1,57 (1,121)	-0,41	323	0,68
	Volontari	1,46 (1,229)	1,69 (1,014)	-0,71	264	0,48
	TSO	1,1 (,306)	1,13 (,354)	-0,19	74	0,85
Giornate di degenza	Totali	22,53 (32,466)	31,74 (42,423)	-1,28	323	0,20
	Volontarie	22,41 (34,493)	26,88 (28,621)	-0,51	264	0,61
	TSO	17,68 (14,471)	37,5 (61,540)	-0,91	7,09	0,39

ti multiproblematici contro 1,46 ricoveri/anno (ds 1,18) per quelli solo psichiatrici; 1,69 (ds 1,01) contro 1,46 (ds 1,23) ricoveri volontari e 1,13 (ds 0,35) contro 1,10 (ds 0,31) ricoveri in TSO per entrambi.

Pur non essendo stata rilevata significativa differenza statistica, tali dati suggeriscono che, a fronte di un numero di ricoveri annuo simile, i pazienti con doppia domanda tendono a permanere in reparto più a lungo, in particolare se in regime di TSO, rispetto ai pazienti che soffrono di patologie psichiatriche non complicate dall’abuso.

Tra i pazienti in carico solo al DSM il 22,4% è risultato affetto da schizofrenia e altri disturbi psicotici, il 21,4% da disturbi dell’umore, il 29,6% da disturbi d’ansia, l’11,4% da disturbo di personalità, il 13% da altre diagnosi (oligofrenia, ecc.) e il 2,2% da abuso di sostanze. Ai pazienti multiproblematici sono stati diagnosticati per il 29,0% disturbi di personalità, per il 21,9% disturbi d’ansia (F.40F.49), per il 16,1% un disturbo affettivo e solo per il 7,7% una psicosi schizofrenica. Le differenze nei diversi gruppi sono risultate statisticamente significative (Tab. IX – Chiquadrato di Pearson = 175,590; df = 5; p < 0,001).

Le sostanze più abusate dai pazienti afferenti solo al SerD sono risultate essere gli oppioidi (39,8%), seguiti dalla cocaina (27,3%) e dall’alcool (22,1%). La sostanza più abusata dai pazienti multiproblematici è invece risultata essere l’alcool (43,1%), seguito dagli oppioidi (29,9%) e dalla cocaina (21,6%). Le differenze tra il profilo di abuso dei tossicodipendenti puri e quello dei multiproblematici sono risultate statisticamente significative (Chi-quadrato di Pearson = 44,297; df = 4; p < 0,001), indicando la possibile influenza della patologia psichiatrica sulla scelta della sostanza d’abuso. Questo risulta coerente con i dati di letteratura, che indicano essere l’alcool la sostanza che più di frequente viene abusata dai pazienti con doppia diagnosi (Tab. X).

Conclusioni

La doppia domanda rende più precoce la richiesta di aiuto presso i servizi psichiatrici e sembra allungare i tempi di cura presso quelli per tossicodipendenti. Il paziente multiproblematico, rivolgendosi a entrambi i servizi, consuma tante risorse quante un paziente psichiatrico

TABELLA IX.

Composizione per diagnosi nei due gruppi. *Prevalence of psychiatric disorders in the two groups.*

	Psichiatria – n. soggetti/percentuale		Psichiatria + SeRD – n. soggetti/percentuale		Totale – n. soggetti/percentuale	
Schizofrenia e altri disturbi psicotici (F.20-F29)	844	22,40%	12	7,70%	856	21,80%
Disturbi dell’umore (F.30-F.39)	805	21,40%	25	16,10%	830	21,20%
Disturbi d’ansia (F.40-F.49)	1115	29,60%	34	21,90%	1149	29,30%
Disturbi di personalità (F.60.0-F.60.9)	429	11,40%	45	29,00%	474	12,10%
Altro	491	13,00%	13	8,40%	504	12,90%
Disturbi correlati a sostanze (F.10-F.19)	82	2,20%	26	16,80%	108	2,80%
Totale	3766	100,00%	155	100,00%	3921	100,00%

TABELLA X.Tipologia prevalente per sostanza d'abuso nei due gruppi. *Prevalence of substance abuse in the two groups.*

	Psichiatria + SeRD – n. soggetti/percentuale		SeRD – n. soggetti/percentuale		Totale – n. soggetti/percentuale	
Alcool	72	43,10%	307	22,10%	379	24,40%
Cannabinoidi	6	3,60%	143	10,30%	149	9,60%
Oppioidi	50	29,90%	552	39,80%	602	38,70%
Cocaina	36	21,60%	379	27,30%	415	26,70%
Altro	3	1,80%	6	0,40%	9	0,60%
Totale	167	100,00%	1387	100,00%	1554	100,00%

presso i servizi psichiatrici e quanto quelle consumate da un tossicodipendente presso i SerD e i NOA. Esso grava quindi sui servizi almeno quanto due pazienti: un tossicodipendente e un paziente psichiatrico. Inoltre, i dati relativi agli interventi prestatati presso i servizi psichiatrici mostrano che, a parità di consumo, il soggetto con doppia domanda necessita di un intervento qualitativamente più complesso rispetto a un paziente psichiatrico che non presenta problemi di abuso di sostanze, comportando il costo aggiuntivo legato all'attività di integrazione dei due servizi.

Bibliografia

- Babor T, Campbel R, Room R, et al. *Lexicon of alcohol and drug terms*. Geneva: World Health Organization 1994.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study*. JAMA 1990;264:2511-8.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.
- Grant FB. *Prevalence and correlates of drug use and DSM-IV drug dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey*. J Subst Abuse 1996;8:195-210.
- Clerici M, Carta I, Cazzullo CL. *Substance abuse and psychopathology. A diagnostic screening of Italian narcotic addicts*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1989;24:219-26.
- Pani PP, Carta M, Rudas N. *Psychopathological heterogeneity in opium drug addicts*. Minerva Psichiatr 1991;32:145-50.
- Tempesta E, Pozzi G, Tacchini G, et al. *Mental disorders of drug addicts in treatment: a study of prevalence with retrospective evaluation by means of structured diagnostic interviews*. Minerva Psichiatr 1995;36:139-54.
- Miquel L, Roncero C, López-Ortiz C, et al. *Epidemiological and diagnostic axis I gender differences in dual diagnosis patients*. Adicciones 2011;23:165-72.
- Helzer JE, Przybeck TR. *The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment*. J Stud Alcohol 1991;49:219-44.
- Zilberman ML, Tavares H, el-Guebaly N. *Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders*. BMC Psychiatry 2003;3:1.
- Fenton MC, Keyes K, Geier T, et al. *Psychiatric comorbidity and the persistence of drug use disorders in the United States*. Addiction 2012;107:599-609.
- Tomasson K, Vaglum P. *A nationwide representative sample of treatment-seeking alcoholics – a study of psychiatric comorbidity*. Acta Psychiatr Scand 1995;92:378-85.
- Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE, et al. *Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology*. Addict Behav 1998;23:893-907.
- Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, et al. *Social anxiety disorder and alcohol use disorder comorbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Psychol Med 2010;40:977-88.
- Wu P, Goodwin RD, Fuller C, et al. *The relationship between anxiety disorders and substance use among adolescents in the community: specificity and gender differences*. J Youth Adolesc 2010;39:177-88.
- Helasoja V, Lahelma E, Prättälä R, et al. *The sociodemographic patterning of drinking and binge drinking in Estonia, Latvia, Lithuania and Finland, 1994-2002*. BMC Public Health 2007;7:241.
- Vasquez EP, Gonzalez-Guarda RM, De Santis JP. *Acculturation, depression, self-esteem, and substance abuse among Hispanic men*. Issues Ment Health Nurs 2011;32:90-7.
- Benaiges I, Prat G, Adan A. *Neuropsychological aspects of dual diagnosis*. Curr Drug Abuse Rev 2010;3:175-88.
- Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, et al. *Predicting the “revolving door” phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders*. Am J Psychiatry 1995;152:856-61.
- Adams MW. *Comorbidity of mental health and substance misuse problems: a review of workers' reported attitudes and perceptions*. J Psychiatr Ment Health Nurs 2008;15:101-8.

- ²¹ *Mental Health Policy Implementation Guide: Dual Diagnosis Good Practice Guide*. London: Department of Health 2002.
- ²² Baker KD, Lubman DI, Cosgrave EM, et al. *Impact of co-occurring substance use on 6 month outcomes for young people seeking mental health treatment*. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:896-902.
- ²³ Lang K, Meyers JL, Korn JR, et al. *Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics*. *Psychiatr Serv* 2010;61:1239-47.
- ²⁴ Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. *Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders*. *Addict Behav* 2012;37:11-24.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ Lysaker P, Bell M, Beam-Goulet J, et al. *Relationship of positive and negative symptoms to cocaine abuse in schizophrenia*. *J Nerv Ment Dis* 1993;182:109-12.
- ²⁷ Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, et al.; CATIE Investigators. *Substance use and schizophrenia: adverse correlates in the CATIE study sample*. *Schizophr Res* 2011;132:177-82.
- ²⁸ Landheim AS, Bakken K, Vaglum P. *Impact of comorbid psychiatric disorders on the outcome of substance abusers: a six year prospective follow-up in two Norwegian counties*. *BMC Psychiatry* 2006;6:44-54.
- ²⁹ Cuffel BJ, Shumway M, Chouljian TL, et al. *A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia*. *Hosp Community Psychiatry* 1994;44:247-251.
- ³⁰ Soyka M. *Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour*. *Br J Psychiatry* 2000;176:345-50.
- ³¹ McNeil DE, Binder RL. *Effectiveness of a Mental Health Court in Reducing Criminal Recidivism and Violence*. *Am J Psychiatry* 2007;164:1395-403.
- ³² Latt N, Jurd S, Tennant C, et al. *Alcohol and substance use by patients with psychosis presenting to an emergency department: changing patterns*. *Australas Psychiatry* 2011;19:354-9.
- ³³ Ogloff JR, Lemphers A, Dwyer C. *Dual diagnosis in an Australian forensic psychiatric hospital: prevalence and implications for services*. *Behav Sci Law* 2004;22:543-62.
- ³⁴ Afuwape SA. *Where are we with dual diagnosis (substance misuse and mental illness): a review of literature*. London: Rethink 2003.
- ³⁵ Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. *The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia – a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15-years*. *Schizophr Res* 2011;130:228-33.
- ³⁶ Ringen PA, Melle I, Birkenaes AB, et al. *Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population: a cross-sectional study*. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:133-8.
- ³⁷ Jiménez-Castro L, Raventós-Vorst H, Escamilla M. *Substance use disorder and schizophrenia: prevalence and sociodemographic characteristics in the Latin American population*. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39:123-30.
- ³⁸ Drake RE, Osher FC, Wallach MA. *Homelessness and Dual Diagnosis*. *Am Psychol* 1991;46:1149-58.
- ³⁹ Crawford V, Crome IB, Clancy C. *Co-existing problems of mental health and substance misuse (Dual Diagnosis): a literature review*. *Drugs Educ Prev Pol* 2003;10:1-74.
- ⁴⁰ Compton MT, Weiss PS, West JC, et al. *The associations between substance use disorders, schizophrenia-spectrum disorders, and Axis IV psychosocial problems*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:939-46.
- ⁴¹ Torrens M, Martin-Santos R, Samet S. *Importance of clinical diagnoses for comorbidity studies in substance use disorders*. *Neurotox Res* 2006;10:253-61.
- ⁴² Moggi F, Hirsbrunner HP, Brodbeck J, et al. *One-year outcome of an integrative inpatient treatment for dual diagnosis patients*. *Addict Behav* 1999;24:589-92.
- ⁴³ Carrà G, Johnson S. *Variations in rates of comorbid substance use in psychosis between mental health settings and geographical areas in the UK*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:429-47.
- ⁴⁴ McCrone P, Menezes PR, Johnson S, et al. *Service use and costs of people with dual diagnosis in South London*. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:464-72.
- ⁴⁵ Andrade LH, Viana MC, Tófoli LF, et al. *Influence of psychiatric morbidity and sociodemographic determinants on use of service in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:45-53.
- ⁴⁶ Zanon D, Scaramagli S. *Il ruolo del distretto socio sanitario*. *Salute e territorio* 2002;132:188-192.
- ⁴⁷ Verde L, Moccia E, Riccio M, et al. *Oltre la doppia diagnosi: la gestione del paziente multiproblematico nel Servizio per le Tossicodipendenze. Case management e lavoro di rete in un caso clinico*. *Mission* 2010;31:19-24.
- ⁴⁸ Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ. *A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders*. *Psychiatr Rehabil J* 2004;27:360-74.
- ⁴⁹ Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. *Dual diagnosis: a review of etiological theories*. *Addict Behav* 1998;23:717-34.
- ⁵⁰ Solomon J, Snaider H. *Droga, farmaci e cervello*. I ed. Bologna: Zanichelli 1996.
- ⁵¹ Morojele NK, Saban A, Seedat S. *Clinical presentations and diagnostic issues in dual diagnosis disorders*. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:181-6.
- ⁵² Carrà G, Clerici M. *The Italian Association on Addiction Psychiatry (SIPDip), formerly The Italian Association on Abuse and Addictive Behaviours*. *Addiction* 2003;98:1039-42.
- ⁵³ Carrà G, Clerici M. *Dual Diagnosis – Policy and practice in Italy*. *Am J Addictions* 2006;15:1-6.

Awareness and education on mental disorders in teenagers reduce stigma for mental illness: a preliminary study

L'informazione e la sensibilizzazione sui disturbi mentali negli adolescenti riducono lo stigma nei confronti della malattia mentale: uno studio preliminare

A. Del Casale^{1,2}, G. Manfredi^{1,2}, G.D. Kotzalidis^{1,2}, D. Serata^{1,3}, C. Rapinesi^{1,3}, F. Caccia¹, V. Caccia¹, C. Brugnoli¹, S.S. Caltagirone¹, L. De Chiara¹, S.M. Tamorri¹, G. Angeletti^{1,2}, R. Brugnoli^{1,2}, R. Haghighat⁵, R. Tatarelli^{1,2}, P. Girardi^{1,2,3}

¹ NESMOS Department (Neurosciences, Mental Health, and Sensory Organs), Sapienza University, Rome, School of Medicine and Psychology; Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy; ² AILAS, Associazione Italiana per la Lotta allo Stigma (Italian Association for the Fight Against Stigma); ³ Department of Neuropsychiatry, Villa Rosa, Suore Hospitaliere of the Sacred Heart of Jesus, Viterbo, Italy; ⁴ Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ⁵ Department of Psychiatry, UCL Medical School, London

Summary

Background and aims

Campaigns providing information about illness may help to overcome social stigma against people with mental health problems. This study evaluates the efficacy of an educational project conducted among teenagers attending high school, aimed at increasing mental health knowledge and challenging negative stereotypes linked to mental illness.

Methods

A group of high-school students aged between 16 and 18 years underwent a training consisting of four instructive and interactive lessons with multimedia material. Students completed Haghighat's Standardized Stigmatization Questionnaire (SSQ) to assess stigmatising processes before the first lesson and at the end of the last lesson.

Introduction

The word "stigma", deriving from the Greek verb *στίζειν* (to sting), was used during the classical period to indicate the mark made with a spike on the forehead of a slave when he was found guilty of an offence, on the arm of a conscript recognized as suitable for serving the military, on the body of criminals and other people identified as convicts¹. Currently, in psychiatry the term stigma indicates a series of negative attitudes, beliefs, thoughts and behaviours leading people to fear, reject and marginalise persons affected by mental disorders².

The quality of life of people with mental disorders and their relatives not only depends on the severity of the disease, but also on their ability to face stigma and discrimination related to the disease; these cause very negative

Results

Students showed a significant reduction of stigma attributed to mental disorders by other members of the community after the acquisition of new information about mental health.

Conclusions

The lack of knowledge on mental health and psychic distress is a key factor in determining the phenomena of social stigma, and brief educational trainings can positively change reported attitudes towards people with mental illness.

Key words

Stigma • Educational programmes • Mental illness • High School students

consequences in terms of delayed or lack of access to care^{3,4}. People with psychic distress often avoid contacting mental health services to escape the risk of being labelled as mentally ill or be marginalised or discriminated⁵. The risk of suicide may also increase in heavily stigmatised patients. Suicide can be seen by patients as the only way to escape prejudice, discrimination and marginalisation, often occurring even within their own family.⁶ Furthermore, in severe diseases, like schizophrenia, self-perceived stigma is correlated with the duration of untreated psychosis, which is one of the expressions of delayed access to treatment⁷⁻⁹.

We distinguish two kinds of stigmata, namely self-stigma and public stigma. The former consists in feelings of shame, low self-esteem, and hopelessness with the ex-

Correspondence

Antonio Del Casale, NESMOS Department (Neurosciences, Mental Health, and Sensory Organs), Sapienza University, Rome, School of Medicine and Psychology; Sant'Andrea Hospital, via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Rome, Italy • Tel. +39 06 33775951 • Fax: +39 06 33775342 • E-mail: antonio.delcasale@uniroma1.it

pectation of discriminative attitudes towards themselves. These prevent people from verbalizing their emotions and experiences, and hinder seeking for help^{10,11}. Public stigma consists in documentable discrimination by other people, which causes suffering to the patient¹².

The most common stigmatizing prejudices include the belief that people with mental disorders are responsible for their disease because of their behaviour¹³, that they are violent and unpredictable¹⁴, that communication with them is difficult¹⁵ and that their treatments are dangerous¹⁶. Hence, for those with a mental disorder, stigma means exclusion, refusal, shame, loneliness, pain, anger and loss of self-esteem¹⁷.

More than 13% of people suffering from mood or anxiety disorders perceive stigma and suffer from it¹⁸. Stigma is very often perceived by patients within their own families, especially in those affected by schizophrenia and depression¹⁹, and even within the health facilities they contacted.²⁰⁻²³

Campaigns that provide information about illness may help to overcome social stigma, as knowledge may reduce fear and false beliefs about mental disorders^{24,25}. Such campaigns may variously focus on schools, the general public, or specific professional categories, like medical doctors and, specifically, psychiatrists. They may use particular tool kits, comprising lessons and posters, audio-visuals or slide kits, addressing specific disorders or mental illness in general, and may target the specific population one wishes to inform. Programmes may be tailor-cut on the needs of specific school age ranges, i.e. elementary, middle and high school, such as the curricular "Breaking the Silence; Teaching the Next Generation about Mental Illness"²⁶. While it is adult views of mental illness that are a major source of stigma on mental illness, it appears that middle school students have more favourable attitudes towards mental illness²⁷. Hence, intervention can target this receptive population in the belief that improving perception of mental illness will ensue a stronger societal destigmatization of mental illness, as these students develop into adults.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of an educational project conducted among teenagers attending high school, aimed at reducing the perception of a person with mental illness as a defect-laden subject, who is genetically impaired, dangerous, and alien, ultimately reducing stigma.

Methods

A group of high school students aged between 16 and 18 years underwent a training consisting of four instructive and interactive lessons, lasting one and a half hour each, during which an educational project was explained and its purpose clarified. Students were recruited from

a high school in a Roman urban area, after agreement with the principle of the school. The principle introduced the research and its aims to students, and presented the investigators. All students who agreed to participate allowed contact between their parents or legal tutors and study investigators. Both parents and students signed free, informed consent. During classes, an introduction to stigma was provided. Furthermore, major mental disorders were illustrated, focusing on the difference between two concepts, neurosis and psychosis. Finally, Italian community services dealing with mental health were described in terms of their social function.

During meetings, visual aids, such as slides and movie scenes, were used to clarify the issues explained and increase student involvement. Furthermore, a blackboard was used to report students' impressions and comments. Before being instructed on mental health, students completed Haghghat's Standardized Stigmatization Questionnaire (SSQ, see Appendix 1)^{25,28}, a self-rated test on stigmatizing processes completed by people without mental disorders. The questionnaire was administered to all students on two occasions, the first before the first lesson and the second at the end of the last lesson.

The test consists of 13 multiple choice questions. Each item is rated 1-4 on a 4-point Likert scale, ranging from absolutely yes to absolutely no. The questionnaire investigates people's beliefs about other people's attitudes about a person viewed on a slide that is shown while participants fill-in the questionnaire. For example, it is asked whether the man whose picture is shown on the slide would be accepted as the spouse of their sister by the average individual. Responses ranged from "they would be very happy with this" to "not at all", with intermediate responses being "they would be quite happy" and "they would like it little". The questionnaire was administered to students simultaneously with the projection of a slide of a single patient with a newly diagnosed psychiatric illness and asking the reader to answer questions about the way people could relate to such a patient. The questionnaire was filled-in at the above-specified time-points. The study received approval from the both ethical committee of the Sant'Andrea Hospital and advisory committee of the involved high school.

Statistical analyses. We compared pre-training to post-training scores on Haghghat's SSQ with Student's *t*-test. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 17, was used for statistical analyses.

Results

The sample consisted of students aged between 16 and 18 years (mean age 16.8, standard deviation [SD] \pm 1.7), belonging to three different high school classes, for a total of 44 students (24 female, 20 male).

At pre-training, mean score was 38.4 (\pm 4.4), while at post-training it was 31.2 (\pm 4.9). The difference between the means was statistically significant ($p = 0.0108$; 95% C.I. -4,72 to -0,636) (Fig. 1).

Discussion

Mental illness stigma and discrimination are among the most important causes that interfere with adequate mental health care in general population⁴. Several studies have reported that short educational trainings can generate positive changes in participants' reported attitudes towards people with mental illness²⁹⁻³¹. In this preliminary study, we also found that it is possible to reduce stigma about psychiatric illness in high school students through educational training. In particular, educational training focused on providing information on stigma, mental health and major psychiatric disorders, and the structure and function of community psychiatric services.

Through this intervention, we observed significant reduction of mental illness-related stigma in young students. This indicated the usefulness of accurate and targeted information and awareness campaigns on mental disorders in reducing the level of stigma that young students show towards people with mental illness.

The significant reduction of stigma after the acquisition of new information about psychic discomfort and mental disorders supports the hypothesis that the lack of knowledge about psychic distress is a key factor in determining social stigma³².

Similar to the implementation of the "Breaking the Silence; Teaching the Next Generation about Mental Illness"²⁶ curriculum, we found enhanced knowledge about and openness towards mental illness³³ in our participants. However, we may not speculate as to whether the latter was the consequence of the former or an independent effect. Specific research is needed focusing on this issue to elucidate the mechanism by which increased tolerance of the mentally ill is achieved through educational packages. Stigma may change through at least three addressing strategies, i.e. public protest, which may however have negative effects, education and direct contact with affected population³⁴. The latter is directed to self-stigma rather than public stigma, but how the former influences the latter is a matter of speculation and should be investigated in the future.

We used the Haghigat scale to assess change of public attitudes about stigma after an educational class programme. This scale has been used successfully to rate stigma related to severe mental illness among health professionals, including physicians and psychiatric nurses, medical students, and psychiatric outpatients³⁵. We showed here that Haghigat's SSQ is sensitive to change

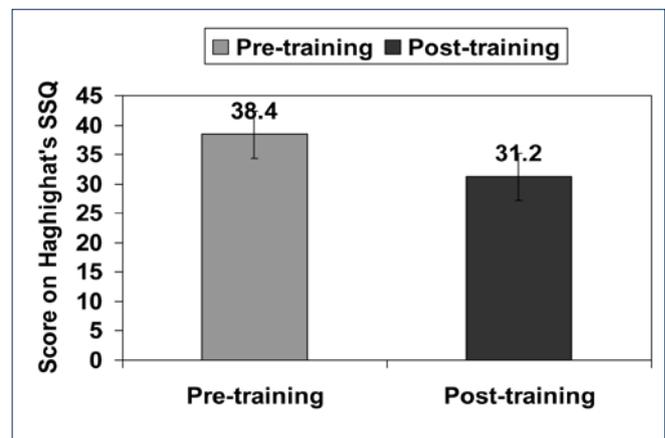


FIGURE 1.

Effect of training on stigma on mental illness: pre-training and post-training mean total scores on Haghigat's SSQ. *Effetti delle lezioni sullo stigma nei confronti della malattia mentale: punteggi totali medi della scala SSQ di Haghigat calcolati prima e dopo la serie di lezioni.*

after implementing an educational programme, thus it may be successfully used to identify improvements in stigma perception in a high school population.

The effectiveness of such initiative regarding information and awareness has been demonstrated not only statistically, but also by the change in personal interaction with the students at the end of the course compared to pre-training. In fact, during the progression of the meetings we could observe and perceive a greater interest of the students towards the issues dealt with during the course of the intervention. Before starting the meetings, during presentation of the project, students seemed to be reluctant to pay attention and were suspicious towards the operators. The projection of videos focused on the topic stimulated spontaneous comments and questions for clarification. This fact supports the possibility to use media in campaigns to raise awareness regarding these issues³⁶.

Conclusions and speculations

Reduction of social stigma may facilitate access to community services dealing with mental health, hence it may promote early recognition of suffering and prompt initiation of treatment. This may decrease the duration of untreated illness and increase well-being in the community. Education and information about mental illness is likely to modify negative general attitudes about mental illness and promote public mental health. Targeting an adolescent population may be appropriate and has the possibility to radically change public attitudes towards psychiatric disorders in the near future.

References

- 1 White PD. 'Changing minds': banishing the stigma of mental illness. *J R Soc Med* 1998;91:509-10.
- 2 Pinto-Foltz MD, Logsdon MC. Conceptual model of research to reduce stigma related to mental disorders in adolescents. *Issues Ment Health Nurs* 2009;30:788-95.
- 3 Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 2002;1:16-20.
- 4 Wong C, Davidson L, Anglin D, et al. Stigma in families of individuals in early stages of psychotic illness: family stigma and early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:108-15.
- 5 Aromaa E, Tolvanen A, Tuulari J, et al. Personal stigma and use of mental health services among people with depression in a general population in Finland. *BMC Psychiatry* 2011;11:52.
- 6 Pompili M, Mancinelli I, Tatarelli R. Stigma as a cause of suicide. *Br J Psychiatry* 2003;183:173-4.
- 7 Compton MT, Esterberg ML. Treatment delay in first-episode nonaffective psychosis: a pilot study with African American family members and the theory of planned behavior. *Compr Psychiatry*. 2005;46(4):291-5.
- 8 Franz L, Carter T, Leiner AS, et al. Stigma and treatment delay in first-episode psychosis: a grounded theory study. *Early Interv Psychiatry* 2010;4:47-56.
- 9 Tanskanen S, Morant N, Hinton M, et al. Service user and carer experiences of seeking help for a first episode of psychosis: a UK qualitative study. *BMC Psychiatry* 2011;11:157.
- 10 Watson AC, Corrigan P, Larson JE, et al. Self-stigma in people with mental illness. *Schizophr Bull* 2007;33:1312-8.
- 11 West ML, Yanos PT, Smith SM, et al. Prevalence of internalized stigma among persons with severe mental illness. *Stigma Res Action* 2011;1:3-10.
- 12 Reeder GD, Pryor JB. Dual psychological processes underlying public stigma and the implications for reducing stigma. *Mens Sana Monogr* 2008;6:175-86.
- 13 Penn DL, Couture SM. Strategies for reducing stigma toward persons with mental illness. *World Psychiatry* 2002;1:20-1.
- 14 Crisp AH, Gelder MG, Rix S, et al. Stigmatisation of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 2000;177:4-7.
- 15 Dipaula BA, Qian J, Mehdizadegan N, et al. An elective psychiatric course to reduce pharmacy students' social distance toward people with severe mental illness. *Am J Pharm Educ* 2011;75:72.
- 16 Sartorius N. The centrifugal tendencies of the stigma attached to mental illness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:1-2.
- 17 Wahl OF. Mental health consumers' experience of stigma. *Schizophr Bull* 1999;25:467-78.
- 18 Alonso J, Buron A, Bruffaerts R, et al. Association of perceived stigma and mood and anxiety disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:305-14.
- 19 Ostman M, Kjellin L. Stigma by association: psychological factors in relatives of people with mental illness. *Br J Psychiatry* 2002;181:494-8.
- 20 Hocking B. Reducing mental illness stigma and discrimination – everybody's business. *Med J Aust* 2003;178:47-8.
- 21 Kassam A, Glozier N, Leese M, et al. A controlled trial of mental illness related stigma training for medical students. *BMC Med Educ* 2011;11:51.
- 22 Richards P. Stigma in mental illness. *J R Soc Med* 1999;92:154.
- 23 Chaplin R. Psychiatrists can cause stigma too. *Br J Psychiatry* 2000;177:467.
- 24 Barney LJ, Griffiths KM, Christensen H, et al. Exploring the nature of stigmatising beliefs about depression and help-seeking: implications for reducing stigma. *BMC Public Health* 2009;9:61.
- 25 Haghight R. A unitary theory of stigmatisation: pursuit of self-interest and routes to destigmatisation. *Br J Psychiatry* 2001;178:207-15.
- 26 Susin J, Kaplan L, Slater L. *Breaking the Silence; Teaching the Next Generation about Mental Illness, 3rd Edition*. New York: National Alliance on Mental Illness Queens/Nassau 2001.
- 27 Wahl O, Susin J, Lax A, et al. Knowledge and attitudes about mental illness: a survey of middle school students. *Psychiatr Serv* 2012;63:649-54.
- 28 Haghight R. The development of an instrument to measure stigmatisation: factor analysis and origin of stigmatisation. *Eur J Psychiatry* 2005;19:144-54.
- 29 Pinfold V, Toulmin H, Thornicroft G, et al. Reducing psychiatric stigma and discrimination: evaluation of educational interventions in UK secondary schools. *Br J Psychiatry* 2003;182:342-6.
- 30 Watson AC, Otey E, Westbrook AL, et al. Changing middle schoolers' attitudes about mental illness through education. *Schizophr Bull* 2004;30:563-72.
- 31 Yamaguchi S, Mino Y, Uddin S. Strategies and future attempts to reduce stigmatization and increase awareness of mental health problems among young people: a narrative review of educational interventions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:405-15.
- 32 Corrigan PW, Shapiro JR. Measuring the impact of programs that challenge the public stigma of mental illness. *Clin Psychol Rev* 2010;30:907-22.
- 33 Wahl OF, Susin J, Kaplan L, et al. Changing knowledge and attitudes with a middle school mental health education curriculum. *Stigma Res Action* 2011;1:44-53.
- 34 Corrigan PW, Kerr A, Knudsen L. The stigma of mental illness: Explanatory models and methods for change. *Appl Prev Psychol* 2005;11:179-90.
- 35 Serafini G, Pompili M, Haghight R, et al. Stigmatization of schizophrenia as perceived by nurses, medical doctors, medical students and patients. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2011;18:576-85.
- 36 Penn DL, Chamberlin C, Mueser KT. The effects of a documentary film about schizophrenia on psychiatric stigma. *Schizophr Bull* 2003;29:383-91.

APPENDIX 1.SSQ - Italian version. *Questionario sullo stigma di Haghghat (SSQ).***Alla maggior parte delle persone farebbe piacere sedere vicino a quest'uomo su un autobus?**

Sì, farebbe loro molto piacere	Sì, farebbe loro piacere	No, farebbe loro poco piacere	Non farebbe loro affatto piacere
--------------------------------	--------------------------	-------------------------------	----------------------------------

Alla maggior parte delle persone farebbe piacere lavorare insieme a quest'uomo?

Sì, molto	Sì, abbastanza	No, poco	No, affatto
-----------	----------------	----------	-------------

La maggior parte delle persone penserebbe che quest'uomo è una cattiva persona?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	No, poco	No, affatto
-------------------	-------------------	----------	-------------

Alla maggior parte delle persone farebbe piacere se quest'uomo divenisse l'insegnante dei loro bambini?

Sì, farebbe piacere	Sì, farebbe loro abbastanza piacere	No, farebbe loro poco piacere	Non farebbe loro affatto piacere
---------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------------

La maggior parte delle persone pensa che quest'uomo abbia sviluppato la sua condizione per evitare i difficili problemi della vita di ogni giorno?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

La maggior parte delle persone pensa che quest'uomo dovrebbe stare in ospedale per tutta la vita?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

La maggior parte delle persone pensa che la condizione di quest'uomo sia una punizione per le cattive azioni commesse?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

Alla maggior parte delle persone farebbe piacere se quest'uomo sposasse la loro sorella?

Sì, farebbe piacere	Sì, farebbe loro abbastanza piacere	No, farebbe loro poco piacere	Non farebbe loro affatto piacere
---------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------------

Alla maggior parte delle persone farebbe piacere mangiare il cibo cucinato da quest'uomo?

Sì, farebbe piacere	Sì, farebbe loro abbastanza piacere	No, farebbe loro poco piacere	Non farebbe loro affatto piacere
---------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------------

La maggior parte delle persone pensa che una delle cause principali della condizione di quest'uomo sia una mancanza di forza morale o di volontà?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

La maggior parte delle persone si spaventerebbe se quest'uomo diventasse loro vicino di casa

Sì, molto spaventati	Sì, moderatamente spaventati	No, poco spaventati	No, per niente spaventati
----------------------	------------------------------	---------------------	---------------------------

La maggior parte delle persone eviterebbe di parlare a quest'uomo se possibile?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

La maggior parte delle persone pensa che la vita di quest'uomo abbia rappresentato un fallimento?

Sì, assolutamente	Sì, probabilmente	Forse no	No, assolutamente
-------------------	-------------------	----------	-------------------

Disturbi di personalità e psicosi: revisione critica della letteratura

Personality disorders and psychosis: a critical review of literature

S. Bellino, C. Rinaldi, C. Brunetti, A. Cremasco, F. Bogetto

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

Summary

Object

During the last century some authors have considered premorbid personality and psychosis as part of a continuum, while others have interpreted these phenomena as independent.

The continuum model strictly associating personality disorders and schizophrenia was supported by family studies (first of all the Danish adoption studies) and gave rise to the construct of "schizophrenia spectrum disorders", which included "borderline schizophrenia".

In the 1980s, the DSM-III divided "borderline schizophrenia" into two nosographical entities ¹: schizotypal personality disorder (SPD), characterized by diagnostic criteria that identified personality traits typical of relatives of schizophrenic patients ²; and borderline personality disorder (BPD), initially described without including psychotic symptoms, but very similar to the Hoch and Polatin's concept of "pseudoneurotic schizophrenia".

The aim of this study was a systematic revision of literature on the relationship between SPD, BPD and psychotic disorders.

Methods

Moving from the historical origin of psychopathological and diagnostic constructs, we examined clinical characteristics and

relationships among these disorders. The most recent findings in studies of neuroscience have also been considered.

Results

Patients with SPD exhibit a vulnerability to schizophrenia, while BPD is characterized by a stress-related reactivity that induces brief self-limiting psychotic episodes.

Discussion

The existence of a relationship between specific personality disorders and psychosis may suggest that premorbid personality is not only a risk factor for the onset of psychotic symptoms, but also a predictive factor for the course and outcome of psychotic disorders.

However, this relationship seems to be explained by different and quite heterogeneous factors that are difficult to describe with DSM-IV categories and criteria. The new partly dimensional criteria proposed by the task force for DSM-5 personality disorders have been examined with respect to their ability to define and clarify this issue.

Key words

Personality disorders • Psychotic disorders • Schizotypal personality disorder • Borderline personality disorder • Schizophrenia

Introduzione

Il complesso rapporto tra disturbi di personalità e psicosi è da sempre oggetto di dibattito.

Il primum movens di una psicosi può essere infatti un fenomeno elementare generale e aspecifico, che solo successivamente si riveste di contenuti individuali caratteristici, oppure può configurarsi fin dall'inizio come un fenomeno soggettivo e in qualche modo inscritto in un continuum personologico ¹. Nello studio delle tappe che scandiscono l'esordio del processo psicotico, Magnan ² ha riconosciuto come fenomeno elementare uno stato di vago malessere, di imprecisata inquietudine; De Clerambault ³ ha identificato "un piccolo automatismo mentale", una turba di natura anideica e anaffettiva,

un'alterazione neutra, automatica, priva di legami con la soggettività, corrispondente a sintomi quali vuoto di pensiero, estraneità, perplessità. Anche nella tradizione psichiatrica della scuola di Heidelberg ^{4,6} il primum movens è un meccanismo impersonale e identico in tutti i soggetti, a cui viene attribuita una causalità organico-cerebrale e la cui più immediata manifestazione fenomenica sono i sintomi di base, intesi come l'espressione di grado minimo della sindrome negativa. La soggettività individuale, legata alla personalità e agli accadimenti essenziali, declinerebbe solo successivamente la specifica modalità di risposta a questa alterazione impersonale di fondo. Nella fase pre-psicotica i sintomi di base risultano commisti a conservate capacità di coping ⁷. In particolari condizioni emotivo-situazionali i sintomi di base evolvo-

Correspondence

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

no in sintomi di secondo o terzo livello, corrispondenti ai sintomi di primo rango di Schneider⁸. Il fatto che non sia riconosciuta la potenziale soggettività dei sintomi di base preclude la possibilità di coglierne il senso più profondo e di stabilire in quali situazioni emotive o ambientali aumenta l'effettivo rischio individuale di evoluzione psicotica. In questa prospettiva, l'insenso e lo scempenso di una condizione prodromica di per sé impersonale dipenderebbero da un nucleo emotivo legato alla personalità e alla modalità squisitamente individuale di vivere gli eventi esistenziali⁹. In ambito psicodimatico è stata addirittura proposta la nozione di disturbo schizofrenico di personalità¹⁰ a sottolineare l'importanza dello sfondo soggettivo nel sottendere e plasmare i sintomi psicotici.

Un'ampia letteratura ha evidenziato nei pazienti psicotici disturbi della sfera cognitiva, emotiva, sociale e neuromotoria in atto già nei primi anni di vita, sostenendo il concetto di "neurodevelopmental model"¹¹⁻¹². La condizione di vulnerabilità psicotica è stata declinata sul piano neurobiologico in un insieme di marker endofenotipici espressione del sottostante processo fisiopatogenetico¹³⁻¹⁴. La psicopatologia, soprattutto la scuola fenomenologica, ha preferito ricercarne gli "organizzatori di senso", considerandola non già uno stato ma un fattore dinamico, dotato di una propria spinta propulsiva che può arrestarsi in tratti o disturbi di personalità o sfociare in conclamate sindromi psicotiche¹⁵. In questo contesto è stato ripreso e valorizzato il concetto di trouble generateur di Minkowsky¹⁶, inteso come costruito generatore di senso ma anche con una sua valenza causale esplicativa. La ricerca del disturbo generatore, disturbo elementare che si rapporta alla personalità intera, è quella dell'unità strutturale profonda che sottende sintomi psicopatologici eterogenei; per individuarlo "bisogna penetrare al di là degli elementi ideici e dei fattori emozionali fino alla struttura intima della personalità morbosa che serve da intelaiatura agli uni e agli altri".

Queste considerazioni introduttive pongono in evidenza la complessità dei rapporti che intercorrono fra configurazione della personalità predisponente e comparsa ed evoluzione dei disturbi psicotici. L'osservazione clinica dei pazienti ha portato fin dalle origini della psichiatria moderna a elaborare su questo tema una varietà di modelli interpretativi.

Già Morel nel 1860 ha descritto le predisposizioni temperamentali alla malattia mentale e ha riconosciuto che, se alcuni "stati nevrotici" sono manifestazioni del "periodo di incubazione della follia", sembra tuttavia che molte persone trascorrono la vita intera in tali condizioni, senza mai manifestare psicosi.

Nel corso del '900 i principali autori si sono divisi tra chi considerava la personalità premorbosa e la psicosi in rapporto di continuità¹⁷⁻¹⁸ e chi preferiva considerarli come fenomeni indipendenti¹⁹⁻²⁰.

Kraepelin²¹ ha osservato che i parenti dei pazienti schizofrenici presentavano una fenomenologia simile, pur non essendo francamente psicotici. Bleuler²² ha utilizzato il termine schizoidia per esprimere un modo di essere psichico "che compare aumentato in maniera patologica nella schizofrenia e nel suo stato intermedio nelle persone psicopatiche, dette schizoidi", introducendo così il concetto di personalità schizoide come comune substrato costituzionale²³. Kretschmer²⁴ ha completato la definizione di schizoidia come quella di uno stato di confine tra il sano e il morbo, connotata da una disposizione autistica e da una struttura affettiva caratterizzata dalla coesistenza di anestesia e iperestesia emotiva. Ha concettualizzato inoltre determinate sindromi psicotiche paranoide come sviluppo di uno specifico tipo di personalità (carattere sensitivo), teorizzando un potenziale percorso patogenetico che, in determinati ambiti costituzionali, lega a una specifica predisposizione, la schizotimia, in un primo tempo la schizoidia, quindi la schizofrenia conclamata.

Il modello della continuità tra definiti disturbi di personalità e schizofrenia ha successivamente trovato supporto negli studi familiari (ad esempio, gli studi danesi sull'adozione²⁵). Nei familiari dei pazienti affetti da schizofrenia è stata evidenziata una sintomatologia rappresentata da disturbi della sfera cognitiva (sospettosità, pensiero magico), emotiva (introversione, ansia sociale, impulsività), tendenza ad anomalie percettive, bizzarre comportamentali e ritiro sociale. Queste osservazioni hanno dato origine al concetto di "spettro schizofrenico", al cui interno sono state collocate la schizofrenia cronica, la reazione schizofrenica acuta, la schizofrenia borderline, nonché la personalità inadeguata e schizoide. La modesta prevalenza della personalità schizoide nei parenti biologici di schizofrenici e la sua incapacità di differenziare questi soggetti dai controlli, hanno sollecitato gli autori a sostituirla con la "schizofrenia borderline", concetto psicopatologico-genealogico correlato alla schizofrenia. Essa è definita da alcuni criteri clinici riguardanti il pensiero (ideazione bizzarra o atipica, lievi disturbi formali del pensiero, linguaggio vago o circostanziato), l'esperienza (breve episodi di distorsione cognitiva, depersonalizzazione), l'affettività (anedonia, mancata partecipazione profonda), le relazioni interpersonali (disponibilità relazionale superficiale, "personalità come se", disadattamento sessuale) e la psicopatologia (nevrosi multiple, ansia generalizzata grave).

Circa una decade più tardi, con l'avvento del DSM-III²⁶, la schizofrenia borderline è stata scissa in due entità nosografiche: il disturbo schizotipico di personalità (DSP), i cui criteri diagnostici dimostrano un'elevata sensibilità nell'individuare i parenti di schizofrenici²⁷⁻²⁹, e il disturbo borderline di personalità (DBP), inizialmente delineato senza includere la componente psicotica, ma ancora

molto vicino alle descrizioni di Hoch e Polatin di schizofrenia pseudonevrotica³⁰.

Al momento della stesura del DSM-III il disturbo schizotipico di personalità ha accolto solo parte del contenuto psicopatologico della ben più ampia nozione classica di schizoidia, i cui elementi di ipoestesia emotiva sono confluiti nel disturbo schizoide di personalità, mentre quelli di iperestesia si ritrovano nel disturbo evitante di personalità^{31 32}. Inoltre, sulla base delle affinità fenomeniche il DSM ha affiancato al DSP e al disturbo schizoide di personalità, il disturbo paranoide di personalità, derivato dalle descrizioni classiche del carattere sensitivo di Kretschmer, riunendo i tre disturbi di personalità nel cluster A, all'interno dello spettro schizofrenico.

Da questo breve excursus storico appare evidente come aspetti psicopatologici espressione di una vulnerabilità psicotica possono essere individuati anche in disturbi di personalità diversi da quelli che l'attuale sistema classificativo include nel cluster A. Fra i disturbi del cluster A, i dati più probanti della ricerca attengono al DSP, mentre risultano meno univoci e consistenti quelli relativi allo schizoide e al paranoide.

I risultati di un ampio studio clinico³³ in cui è stata valutata la personalità premorboza di pazienti psicotici ricoverati hanno evidenziato un pattern relativamente specifico di associazione tra disturbi di asse I e II: i DP schizotipico, schizoide, antisociale sarebbero correlati alla schizofrenia, il DP evitante al disturbo schizofreniforme, il DP schizoide al disturbo schizoaffettivo e al disturbo bipolare, il DP ossessivo alla depressione maggiore, il DP paranoide al disturbo delirante, il DP istrionico alla psicosi reattiva breve, il DP dipendente alla psicosi atipica. Questi dati suggeriscono che la relazione tra personalità e disturbi psicotici sia disturbo-specifica, nel senso che il tipo di personalità premorboza predispone in modo relativamente specifico a un determinato disturbo psicotico. Tuttavia si tratta di una relazione complessa, mediata da numerosi ed eterogenei fattori la cui natura è tuttora controverso oggetto di studio.

Riguardo all'incidenza dei sintomi psicotici, un tempo ritenuti prevalentemente rappresentati nelle psicosi schizofreniche, sono frequentemente riscontrati non solo in molti altri disturbi di Asse I e II³⁴, ma anche nella popolazione generale, con una frequenza del 2-17,5%³⁵⁻³⁷, pur non costituendo un fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi maggiori^{37 38}.

Il presente lavoro si propone di indagare i rapporti tra disturbi di personalità e psicosi attraverso una rassegna della letteratura disponibile, circoscrivendo l'area di ricerca ai due disturbi di personalità storicamente correlati alla psicosi, il DSP e il DBP. Per ciascun disturbo, partendo dall'origine del costruito diagnostico, verranno prese in esame le connessioni cliniche e patogenetiche con i fenomeni psicotici, anche alla luce delle conoscenze

psicopatologiche e delle recenti acquisizioni nel campo delle neuroscienze.

Il disturbo schizotipico di personalità (dalle origini storiche al DSM-IV)

Il disturbo schizotipico di personalità è stato quello che più ha stimolato la ricerca, prevalentemente focalizzata sulla definizione dei rapporti con la schizofrenia. Infatti, come notano Parnas et al.³², pochi lavori hanno incentrato la propria attenzione sullo studio del DSP in quanto tale, quanto piuttosto sulla comprensione dei "meccanismi alla base della schizofrenia e dei disturbi psicotici associati" e sulla delineazione dei confini genetici del "costrutto dello spettro dei disturbi schizofrenici".

L'origine stessa del termine schizotipico (coniato da Rado³⁹) rimanda storicamente a varietà attenuate e non francamente psicotiche del processo schizofrenico (cioè l'espressione fenotipica attenuata di un genotipo schizofrenico). Queste tesi sono state sostenute anche da Meehl^{40 41} nel suo modello patogenetico, che individua: la schizotaxia come deficit integrativo geneticamente determinato che predispone alla schizofrenia, condizione necessaria per il disturbo (vulnerabilità genetica); la schizotipia quale organizzazione personologica che si sviluppa nell'individuo schizotassico in seguito alle interazioni con l'ambiente (manifestazione della vulnerabilità genetica); la schizofrenia clinicamente conclamata che si manifesta per l'azione di fattori geneticamente determinati detti potenziatori poligenici (come le dimensioni di personalità) che facilitano lo scompenso dell'individuo schizotipico.

Gli studi genetici hanno documentato l'aggregazione familiare di schizofrenia e schizotipia, mentre non si è ottenuto tale riscontro per schizotipia e psicosi affettiva⁴²⁻⁴⁵. Queste evidenze hanno supportato il concetto di schizotipia intesa come precursore della schizofrenia⁴⁶. Le persone che sviluppano schizofrenia esibiscono nel periodo premorbozo caratteristiche schizotipiche⁴⁷. Schizofrenia e schizotipia mostrano marker endofenotipici simili nei protocolli neuropsicologici e neurofisiologici¹⁴. Secondo alcuni autori la schizotipia rivela una struttura tridimensionale che ricalca quella della sintomatologia positiva, negativa e disorganizzata della sindrome schizofrenica^{48 49}. Il gruppo di Edimburgo⁴⁷ ne propone invece un modello a quattro fattori, rappresentati da *psychoticism*, *odd behaviour*, *social withdrawal* e *social-emotional dysfunction*. Alcuni autori⁵⁰ hanno preferito sviluppare il concetto di schizotaxia, definendola come una sindrome caratterizzata da anomalie neuropsicologiche e sintomi negativi, presente nei parenti dei pazienti schizofrenici in misura significativamente maggiore rispetto alla schizotipia. La configurazione clinica della schizotaxia è simile ma non identica a quella utilizzata per la diagnosi

precoce della condizione “high risk” dalla Cornblatt⁵¹. Entrambi gli autori sostengono che un pattern di disfunzione sociale, sintomatologia negativa e alterazioni neuropsicologiche sia espressione di vulnerabilità schizofrenica. In particolare, di tutti i fattori, la disfunzione sociale appare quella più rilevante. È stato quindi ipotizzato che il disturbo della competenza sociale possa rappresentare il disturbo fondamentale dello spettro schizofrenico⁵², non solo quindi il criterio B della diagnosi di schizofrenia secondo il DSM, né un fenomeno secondario determinato da reazioni ambientali di stigma o conseguenza di strategie inefficaci di coping. È evidente il richiamo al concetto psicopatologico di autismo⁵³ che nella letteratura fenomenologia è stato spesso utilizzato come “organizzatore di senso”, nucleo essenziale della patologia schizofrenica, in cui si perde la capacità di entrare in risonanza emotiva con l’altro, il contatto vitale con la realtà, la partecipazione spontanea e intuitiva alla vita sociale. I fenomeni di disfunzione sociale possono manifestarsi molto prima dell’esordio dei sintomi schizofrenici, plasmando in qualche modo anche lo sviluppo della personalità.

All’interno della classificazione del DSM-IV-TR⁵⁴, il il disturbo schizotipico di personalità è quello più prossimo allo spettro schizofrenico, pur essendo collocato, come tutti i disturbi di personalità, su un asse distinto rispetto ai disturbi psicotici. Viene infatti definito come modalità pervasiva di relazioni interpersonali deficitarie con intenso disagio sociale, ideazione paranoide, distorsioni cognitive (come pensiero magico o linguaggio vago) e percettive, diffidenza (nessun amico stretto o confidente eccetto i familiari) ed eccentricità del comportamento.

Disturbo schizotipico di personalità e psicosi

La relazione tra DSP e psicosi è stata indagata dalla ricerca clinica degli ultimi anni attraverso diversi strumenti³²: studi di familiarità genetico-epidemiologici, studi fattoriali e dimensionali, studi neurobiologici e neuropsicologici.

In particolare, è stata supportata l’evidenza di una correlazione genetico-familiare tra disturbo schizotipico di personalità e schizofrenia, che costituirebbero diverse espressioni fenotipiche di una stessa vulnerabilità genetica.

Basandosi sui dati degli studi sulle adozioni condotti in Danimarca, si è visto come le diagnosi di DSP, schizofrenia e disturbo paranoide di personalità fossero significativamente più frequenti in parenti biologici di pazienti schizofrenici rispetto al gruppo di controllo costituito dagli adottati⁵⁵.

Anche la maggioranza degli studi più recenti ha rilevato nei familiari di pazienti psicotici elevati livelli di caratteristiche schizotipiche, considerate un fattore di rischio per l’esordio psicotico⁵⁶⁻⁵⁹.

In particolare, la maggiore probabilità di riscontrare DSP

in parenti di pazienti schizofrenici rispetto a parenti di pazienti con depressione maggiore è collegata principalmente alla presenza di sintomi negativi, pur non evidenziando una correlazione genetica certa⁶⁰.

Sempre analizzando i dati degli studi danesi sull’adozione⁶¹, anche la predittività del rischio di schizofrenia in parenti di pazienti schizofrenici è stata collegata alla presenza di sintomi negativi pervasivi piuttosto che di quelli positivi⁶².

La valutazione delle caratteristiche di personalità dei parenti di primo grado di pazienti psicotici tramite il TCI (*Temperament and Character Inventory*)⁶³, ha evidenziato la presenza di dimensioni di personalità simili a quelle dei pazienti schizofrenici nei parenti con caratteristiche schizotipiche. In particolare per quanto riguardava “l’evitamento del danno”, “l’autotrascendenza”, “l’alto nevroticismo”, “la bassa estroversione” e “la ridotta tolleranza alla frustrazione”⁶⁴.

Anche profili di personalità al test DAPP-BQ (*Dimensional Assessment of Personality Pathology - Basic Questionnaire*)⁶⁵, con alta labilità emotiva, ansia, tendenza alla sottomissione, evitamento sociale, alterazioni dell’identità, oppositività, narcisismo e ridotta espressività emozionale, è caratteristico dei familiari di pazienti con alta schizotipia e alta vulnerabilità alla psicosi⁵⁹.

In un altro studio, basso QI, scarso funzionamento lavorativo e tre criteri diagnostici di DSP (pensiero magico, sospettosità e isolamento sociale) sono risultati predittivi di schizofrenia a lungo termine⁶⁶.

Il disturbo schizotipico rappresenta quindi una diretta manifestazione della vulnerabilità psicotica, pur mantenendo proprie caratteristiche fenomeniche relativamente stabili nel tempo.

In letteratura i tassi di conversione del DSP in psicosi variano dall’8 al 33% a seconda delle casistiche e dell’effetto dei trattamenti farmaco o psicoterapici, che, se integrati, possono ritardare o inibire la conversione del disturbo schizotipico in psicosi in un numero maggiore di casi rispetto a trattamenti standard⁶⁷.

La letteratura ha anche approfonditamente indagato il ruolo dello stress e dell’abuso di sostanze nel favorire l’esordio psicotico. Il modello di vulnerabilità psicotica correlata allo stress è da tempo largamente condiviso⁶⁸⁻⁷³, tanto che oggi si parla di “affective pathway to psychosis”, un percorso patogenetico in cui il sintomo psicotico si manifesta ogniqualvolta uno stimolo stressogeno superi la soglia di vulnerabilità individuale⁷⁰. Per quanto riguarda la schizofrenia è stato dimostrato che in soggetti predisposti e cioè caratterizzati da elevati tratti di nevroticismo e da una maggiore reattività allo stress⁷⁴⁻⁷⁵, i grandi eventi di vita e soprattutto i piccoli stress quotidiani impattano sul decorso e sull’outcome della psicosi⁷⁶⁻⁷⁹, poiché aumentano con effetto cumulativo la sensibilità individuale agli stress abbassandone la soglia trigger.

Per quanto riguarda invece l'abuso di sostanze è stata osservata una maggiore frequenza di questi comportamenti nelle fasi prodromiche delle psicosi.

In soggetti con elevati livelli di schizotipia l'uso di cannabinoidi favorisce l'esordio di esperienze psicotiche, incrementando così l'incidenza di sintomi psicotici in età giovanile nelle popolazioni ad alto rischio^{80,81}.

Più alti livelli di schizotipia sono direttamente correlati a maggiore abuso di alcool, cannabis e nicotina. Più alti livelli di schizotipia disorganizzata si correlano con l'uso di tutte e tre le sostanze, mentre la dimensione cognitiva della schizotipia è associata selettivamente con l'uso di cannabis⁸². Tali distinzioni pongono in evidenza il legame tra specifici tratti comportamentali e l'abuso di sostanze anche all'interno di una diagnosi comune di DSP. I dati di letteratura sui rapporti fra personalità premorboza e sintomi psicotici sono stati raccolti anche attraverso studi di coorte sulla popolazione generale. Uno studio effettuato in Svezia su 50.087 uomini valutati all'età di 18 anni per la visita di leva ha evidenziato che il 38% di coloro che aveva ricevuto una diagnosi psichiatrica di disturbo non psicotico (nevrosi, disturbi di personalità, abuso di sostanze) ha manifestato i sintomi della schizofrenia entro i 31 anni. In particolare, nevrosi e abuso di sostanze aumentano il rischio di schizofrenia entro 5 anni, mentre i disturbi di personalità hanno un effetto predisponente anche in tempi successivi. La diagnosi di DP a 18 anni comporta un rischio life-time del 2% di manifestare la schizofrenia⁸³.

Altri autori hanno cercato di far luce sul rapporto fra personalità e psicosi focalizzandosi sulle dimensioni della personalità premorboza all'esordio psicotico.

Studiando la correlazione tra dimensioni di personalità premorboza (valutate con la PAS, *Personality Assessment Schedule*) e dimensioni psicopatologiche del primo episodio psicotico (misurate con la PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*) è stato evidenziato che singole dimensioni o tratti di personalità possono essere considerati come marker di vulnerabilità o fattori di rischio in un modello di neurosviluppo della psicosi, pur non essendo causa né necessaria, né sufficiente.

In particolare, è stata rilevata una forte associazione tra la dimensione psicopatologica negativa e alti punteggi nella dimensione di personalità schizoide, ma anche tra questa dimensione psicopatologica e le dimensioni di personalità passivo-dipendente e schizotipica; inoltre correlazioni rilevanti sono state rilevate tra la dimensione psicopatologica di ostilità/sospettosità e le dimensioni di personalità sociopatica e passivo-dipendente, e ancora tra quella maniacale e la personalità ossessiva.

Quindi i tratti di personalità premorboza potrebbero avere un effetto patoplastico sui sintomi psicotici d'esordio e alcune dimensioni di personalità (come quella schizoide) potrebbero essere considerate come fattori di rischio

per l'espressione di alti livelli di sintomatologia negativa all'esordio della psicosi⁸⁴.

Dati di neurobiologia e neuropsicologia

Considerando l'importanza della correlazione genetica tra disturbo schizotipico e schizofrenia e quindi di una presumibile condivisione di alterazioni biologiche, sono stati svolti numerosi studi per ottenere evidenze di tipo neurobiologico. Attraverso la valutazione con tecniche di brain-imaging di soggetti con diagnosi di DSP si è cercato di comprendere meglio i meccanismi di base della schizofrenia o di evidenziare elementi comuni, direttamente connessi alla costruzione di un modello di spettro schizofrenico anche in ambito neurobiologico.

I risultati mettono effettivamente in luce come il DSP presenti alterazioni neuroradiologiche simili a quelle della schizofrenia, ma attenuate, sia per quanto riguarda l'estensione dell'area interessata dall'alterazione, sia per la gravità della stessa.

Poiché nella schizofrenia numerose indagini di brain imaging hanno riportato riduzioni volumetriche del lobo temporale, tale area è stato oggetto di studio anche nel DSP. In effetti le principali alterazioni strutturali in pazienti con DSP sono state evidenziate proprio a livello della sostanza grigia della corteccia temporale, con riduzione di volume dell'intero lobo temporale⁸⁵, del giro temporale inferiore e medio di sinistra, del giro di Heschl di sinistra⁸⁶ e soprattutto del giro superiore di sinistra⁸⁷⁻⁸⁹. Studi più recenti riportano che la riduzione di volume del giro temporale superiore di sinistra non si osserva nei pazienti borderline e nel DSP non ha carattere ingravescente e progressivo come nella schizofrenia; inoltre il giro di Heschl di destra e il planum temporale sono conservati come nei controlli sani⁹⁰. Tali risultati supportano l'idea che il DSP e la schizofrenia siano in rapporto di continuità, suggerendo che la riduzione del giro temporale superiore di sinistra possa essere considerata un endofenotipo relativamente specifico per i disturbi dello spettro schizofrenico⁹¹. Un'autorevole review su questo argomento⁹², dopo aver preso in esame 17 studi di neuroimaging strutturale, conclude che i soggetti schizotipici presentano anomalie strutturali a livello di giro temporale superiore, paraippocampo, regione temporale del ventricolo laterale, corpo calloso, talamo e setto pellucido, nonché un aumento del volume totale del liquor cerebro-spinale similmente ai pazienti schizofrenici. Gli studi più recenti evidenziano inoltre la presenza di alterazioni strutturali in qualche modo diverse da quelle dei pazienti schizofrenici, quali un volume aumentato della sostanza bianca⁹³ e un volume conservato della corteccia frontale^{94,95}, a cui è stata attribuita una funzione compensatoria e verosimilmente protettiva nei confronti dell'evoluzione francamente psicotica. Solide evidenze scientifiche ripor-

tano come substrato neuroradiologico della schizofrenia un ridotto volume del lobo frontale⁹⁶, correlato prevalentemente alla sintomatologia negativa e ai deficit cognitivi del disturbo. I risultati degli studi che hanno valutato il coinvolgimento del lobo frontale nel DSP non sono del tutto univoci, ma prevale l'idea che la corteccia prefrontale sia per lo più conservata nel DSP rispetto ai pazienti schizofrenici⁹⁰; talora è stato evidenziato addirittura un aumento del volume del giro frontale medio bilaterale⁹⁷ e dell'area di Brodmann rispetto ai controlli sani⁹⁸. Tre studi hanno esaminato il giro cingolato, regione all'interno del sistema limbico coinvolta nei processi emozionali e attenti, concludendo che la riduzione di volume di questa regione colloca l'SPD a metà fra controlli normali e schizofrenia, ma la sostanza grigia è significativamente ridotta⁹⁹ e quella bianca aumentata⁹⁰. Per quanto riguarda il talamo, gli schizotipici presentano riduzione di volume del pulvinar come gli schizofrenici, mentre il volume del nucleo medio-dorsale del talamo, associato alla corteccia prefrontale, è conservato¹⁰⁰.

Anche studi di tipo neuropsicologico hanno messo in evidenza che soggetti con DSP conseguono ai test punteggi intermedi tra soggetti normali e soggetti schizofrenici. Diversi studi hanno cercato di determinare quali fossero i deficit cognitivi: i risultati ne hanno evidenziati nelle performance relative alla "working memory"¹⁰¹, una delle alterazioni cognitive caratteristiche della schizofrenia; lo stesso deficit è stato ritrovato anche in studi più recenti, nei quali si sono riscontrati anche difetti dell'apprendimento verbale e dell'attenzione¹⁰², della memoria episodica e del "delayed recall"¹⁰³.

In un campione di soggetti senza diagnosi di DSP è stata indagata la correlazione tra la presenza di tratti schizotipici (misurati con la scala SPQ, *Schizotypal Personality Questionnaire*) e le funzioni cognitive (memoria, attenzione, funzioni esecutive e intelligenza generale, QI). A differenza degli studi citati precedentemente (basati sul confronto tra campioni clinici e non), non sono stati evidenziati deficit caratteristici dei disturbi dello spettro schizofrenico, ma è stata comunque rilevata una diminuzione del QI verbale, che potrebbe quindi giocare un ruolo, anche a un livello non ancora clinicamente significativo, in quel deterioramento cognitivo progressivo posto sul continuum tra normalità, schizotipia e schizofrenia¹⁰⁴.

L'ipotesi di differenze di genere nel profilo cognitivo di pazienti schizotipici è stata presa in esame da Voglmaier et al.¹⁰⁵ confrontando due gruppi di pazienti di sesso opposto, con il risultato di osservare effettivamente una serie di deficit cognitivi più gravi negli uomini, soprattutto relativamente all'apprendimento verbale e alle capacità di astrazione.

Il disturbo borderline di personalità (dalle origini storiche al DSM-IV)

Il termine "borderline" è stato impiegato in origine per descrivere quei pazienti che si collocavano in posizione peculiare rispetto alla tradizionale dicotomia psicosi/nevrosi, ponendosi in una condizione psicopatologica intermedia, prossima ai confini della psicosi. Infatti, Glover¹⁰⁶ la chiamava "schizofrenia incipiente", Kasanin¹⁰⁷ "schizofrenia atipica", Zilborg¹⁰⁸ "schizofrenia ambulatoriale", Hoch e Polatin³⁰ parlavano di psicosi pseudonevrotica caratterizzata da pan-sessualità, pan-nevrosi e pan-ansietà.

L'avvento della psicoanalisi ha posto l'accento sulla capacità di transfert, identificando come borderline quei pazienti non abbastanza compromessi da essere diagnosticati come schizofrenici, ma troppo disturbati per instaurare una valida relazione transferale e quindi per intraprendere un trattamento psicoanalitico. Stern¹⁰⁹ ha proposto per primo la diagnosi di borderline, intesa a connotare i soggetti che alternavano idealizzazione e svalutazione e che usavano meccanismi proiettivi, a rischio di scivolamento verso processi di pensiero primario durante la psicoanalisi o in setting terapeutici non strutturati. Si trattava dunque, evidentemente, di una categoria diagnostica residua, in cui confluivano pazienti atipici e controversi. Kernberg¹¹⁰ è stato il primo psicoanalista ad affermarne l'autonomia dalle due entità nosografiche fino ad allora note, psicosi e nevrosi, enucleandone la diagnosi in forma di "organizzazione di personalità borderline". Essa non identificava strettamente il disturbo borderline di personalità (DBP) conosciuto oggi, poiché comprendeva tutti i gravi DP, incluso il DSP. Questa organizzazione era caratterizzata da debolezza dell'Io, scivolamento verso processi di pensiero primario, ricorso a difese primitive tra cui scissione e identificazione proiettiva, esame di realtà temporaneamente compromesso e relazioni oggettuali problematiche e inadeguate.

Con l'inserimento nel DSM-III²⁶, il termine borderline è passato dall'indicazione di un'organizzazione intrapsichica alla definizione di una diagnosi psicopatologica indipendente, il disturbo borderline di personalità (DBP), caratterizzato da otto criteri diagnostici, che non comprendevano ancora la sintomatologia cognitivo-percettiva o simil-psicotica. Solo con il DSM-IV¹¹¹ il DBP viene ricollocato al limite con i disturbi psicotici con l'aggiunta del nono criterio diagnostico, descritto come "transitoria ideazione paranoide o gravi sintomi dissociativi, legati allo stress", mentre l'ICD-10¹¹² non contempla ancora l'esperienza psicotica come nucleo della psicopatologia del DBP.

Natura del sintomo psicotico nel disturbo borderline di personalità

Le esperienze psicotiche dei pazienti borderline sono frequenti^{37 38 113} e spesso sono interpretate come la conseguenza di un trauma infantile o della scarsa attenzione ricevuta dai caregiver¹¹⁴. Il 75% dei pazienti borderline sviluppa infatti sintomi dissociativi e idee paranoide³⁸, mentre il 9-30% sviluppa anche gravi alterazioni cognitivo-percettive, comprese le allucinazioni uditive^{37 38 113 115 116}.

I primi studi sulla psicosi in pazienti borderline risalgono agli anni '80 e '90^{38 115}. Inizialmente si pensava che l'esperienza psicotica del paziente borderline fosse fenomenologicamente differente da quella del paziente schizofrenico e bipolare¹¹⁵ e che comprendesse soltanto sintomi dissociativi e ideazione paranoide, quei sintomi cioè che la Zanarini³⁸ descriveva come "quasi-psicotici" a sottolinearne la natura transitoria (inferiore a 2 giorni), circoscritta e "atipica". Questo termine riprende quello di "pseudo-allucinazione", coniato da Jaspers¹¹⁷, che si riferiva a immagini mentali costituenti lo "spazio interno soggettivo", a differenza delle vere allucinazioni, proiettate invece nello spazio esterno. Zanarini³⁸ riteneva l'episodio dissociativo patognomonico della psicosi borderline, mentre sosteneva che il sintomo psicotico in senso stretto fosse raro nel DBP e correlasse con un concomitante disturbo affettivo o con l'abuso di sostanze^{38 115 118}. Queste ipotesi non sono state successivamente confermate¹¹⁶. Studi più recenti hanno infatti sottolineato la natura non transitoria e funzionalmente invalidante della psicosi borderline, caratterizzata da un florido spettro di sintomi oltre alle idee paranoide e ai sintomi dissociativi^{37 113 119 120}. In particolare, le allucinazioni uditive sembrerebbero essere frequenti, egosintoniche anche a causa della loro cronicità e talora così gravi da richiedere l'ospedalizzazione¹²⁰. Alcuni autori ritengono che le allucinazioni uditive contraddistinguano l'esperienza psicotica del paziente borderline, anche se non predispongono allo sviluppo di una franca psicosi¹¹⁹, contrariamente a quanto si credeva inizialmente¹²¹.

Ad oggi in letteratura non vi è pieno accordo sulla caratterizzazione psicopatologica della psicosi nel DBP. Tuttavia, ne appare universalmente riconosciuto il contenuto affettivo. Infatti, le allucinazioni uditive che si sviluppano nel paziente borderline sono spesso voci malevole, critiche, funzionalmente invalidanti e fonte di maggior risonanza affettiva e angoscia rispetto a quelle del paziente schizofrenico^{37 122 123}. Secondo alcuni autori¹²²⁻¹²⁴, il vissuto emotivo sembrerebbe pertanto la principale differenza tra la psicosi borderline e quella schizofrenica, sovrapponibili invece dal punto di vista cognitivo e fenomenico.

Vi sono autori che invece ritengono le allucinazioni bor-

derline fenomeni a sé stanti, perché viene mantenuto un parziale insight ed è possibile un riferimento ai contenuti di realtà^{117 120 125}. I pazienti infatti, pur potendo avere una compromissione dell'esame di realtà, conservano in un certo grado la capacità di verifica della stessa^{37 126}.

Appare evidente come l'esperienza psicotica del paziente borderline sfugga alla definizione tassonomica dei clinici, che in passato l'hanno spesso interpretata come non autentica, esagerata e manipolativa. Talvolta non è facile capire se i fenomeni descritti sono vere allucinazioni, intese come effettive alterazioni della sfera percettiva, o piuttosto vivide fantasie: "l'allucinazione sta all'immaginazione come la psicosi alla realtà"¹²⁰. A fronte di quanto esposto si può comprendere anche l'origine del termine "quasi-psicotico" e "simil-psicotico". Tuttavia sembra necessario oggi abbandonare tali terminologie poiché svalutative e non così aderenti alla fenomenologia della psicosi borderline¹²⁰. Alcuni autori ritengono infatti che i sintomi psicotici si assestino su un continuum esperienziale che non sempre consente tale distinzione^{119 127}. Pertanto si tende oggi a parlare più genericamente di "psicosi dissociativa"¹²⁰, "allucinazioni non psicotiche", "allucinazioni traumatiche/intrusive"³⁷ o di "reattività psicotica stress correlata"¹¹³. In proposito, è stato dimostrato che il DBP ha una maggior reattività psicotica agli stress quotidiani rispetto ai disturbi di personalità del cluster C, ai disturbi psicotici e alla popolazione non clinica. I criteri diagnostici dovrebbero dunque contemplare la non transitorietà dell'esperienza psicotica nel DBP e il suo legame eziopatogenetico con il trauma subito in infanzia e con lo stress³⁷.

Disturbo borderline di personalità e psicosi

Come per la schizofrenia, anche per il DBP si è cercato di enucleare gli endofenotipi, ovvero i substrati causali della vulnerabilità psicotica, per metterne in luce similitudini e differenze rispetto a quelli del paziente schizofrenico. Ciò è stato possibile indagando il ruolo eziopatogenetico in primo luogo dello stress e del trauma, e in secondo luogo della genetica e della comorbidità con abuso di sostanze e disturbi dell'umore.

I primi studi riconducevano gli esordi psicotici del DBP a un evento di vita importante e a una deficitaria gestione dello stress interpersonale¹²⁸⁻¹³⁰. Tuttavia, studi più recenti hanno avvalorato un'eziologia basata sulla gestione disfunzionale degli stress quotidiani^{68-70 113 131}. In modo particolare è stata valutata la correlazione tra esperienza dissociativa e stress: questa sembra essere presente anche nella popolazione generale, ma mostra i livelli più elevati tra i pazienti borderline¹³²⁻¹³⁴, con una significativa componente ereditaria¹³⁵.

Anche il trauma infantile, e in particolar modo l'abuso sessuale, si può considerare un endofenotipo del sintomo

psicotico, sia nella popolazione clinica che in quella generale¹³⁶⁻¹⁴². La letteratura ha dimostrato la correlazione causale esistente tra il trauma infantile, il disturbo post-traumatico da stress e lo sviluppo conseguente di allucinazioni con importante risonanza affettiva^{128-130 143-145}. La voce udita genererebbe angoscia poiché sarebbe spesso la voce di chi ha usato violenza sul paziente e ripropone pertanto frammenti dell'esperienza traumatica. La gravità della sintomatologia psicotica sviluppata appare direttamente proporzionale a quella del trauma¹⁴⁵.

Per quanto riguarda il DBP, il sintomo psicotico ricorre frequentemente soprattutto in soggetti predisposti, quali quelli con elevati livelli di nevroticismo¹⁴⁶, tratto di personalità frequentemente associato al trauma e caratterizzato da instabilità, propensione all'ansia e vulnerabilità allo stress quotidiano^{68-70 113 123 147 148}. Il trauma infantile dunque, incidendo stabilmente sulla personalità, crea una vulnerabilità psicotica, che è caratterizzata da una maggior sensibilità e reattività allo stress⁷⁰ ed è direttamente proporzionale al numero e all'intensità dei traumi subiti. Tale vulnerabilità determina un'alterazione neuronale che induce un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, mediatore della risposta agli stress¹⁴⁹⁻¹⁵¹, e della risposta del sistema dopaminergico a stimoli stressogeni banali¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Per quanto riguarda la genetica, non vi sono evidenze scientifiche che dimostrino una base genetica comune al DBP e ai disturbi psicotici, non essendo stata segnalata una coaggregazione tra DBP e psicosi neanche nei parenti dei pazienti borderline¹⁵⁵. Nei casi in cui questa è stata messa in evidenza sono stati usati criteri diversi da quelli del DSM-IV e quindi i risultati sono difficilmente confrontabili¹⁵⁶. Sembra invece essere la comorbilità tra DBP e disturbo schizotipico di personalità (SDP) a predire l'elevata frequenza di psicosi tra i familiari¹⁵⁷.

Nell'eziopatogenesi del sintomo psicotico del paziente borderline il ruolo della comorbilità con i disturbi dell'umore e l'abuso di sostanze è ancora controverso^{121 143 158-161}.

Data la frequente associazione fra DBP e disturbi dell'umore^{143 155}, alcuni autori hanno sostenuto la possibilità che questi ultimi predisponessero allo sviluppo di una personalità borderline¹⁵⁹, giocando un ruolo fondamentale nell'insorgenza della psicosi, soprattutto in presenza di sintomi maniacali o ipomaniacali¹⁵⁸. Per quanto riguarda l'incidenza di psicosi in pazienti borderline con condotte di abuso, la letteratura fornisce dati controversi. È noto che il 50% circa dei pazienti borderline abusa di sostanze, con ripercussioni negative sulla prognosi, sui tempi di remissione, e sulla frequenza dei comportamenti suicidari¹⁶¹⁻¹⁶³. Alcuni studi^{115 163 164} hanno riscontrato una incidenza più alta di sintomi psicotici in pazienti con abuso di sostanze, con tassi del 27% per l'abuso di oppioidi e fino al 100% per quello di anfetamine¹⁶⁵. Tuttavia, altri autori⁶⁸ non confermano tale associazione e

sembrerebbe che a incidere sul rischio di psicosi sia la gravità della dipendenza, più che la dipendenza da una specifica sostanza¹¹⁹.

Dati di neurobiologia e neuropsicologia

Gli studi di neuroimaging condotti sui pazienti borderline hanno evidenziato alterazioni strutturali e funzionali aspecifiche e comuni ad altri disturbi psichiatrici, che testimoniano una generica vulnerabilità biologica ai disturbi mentali senza individuare le caratteristiche che contraddistinguono le singole categorie diagnostiche¹¹⁹. Sono state riscontrate infatti alterazioni a carico delle aree coinvolte nella regolazione delle emozioni (amigdala e corteccia prefrontale), della memoria (ippocampo), dell'attenzione e dell'integrazione delle informazioni (corteccia parietale)¹¹⁹. Tali alterazioni sembrano essere prevalentemente di natura funzionale più che strutturale-volumetrica, anche se ad oggi la letteratura fornisce dati contrastanti¹⁶⁶. In particolare, la gravità della sintomatologia psicotica, soprattutto di quella uditiva, sembra essere correlata a una riduzione del volume del giro temporale superiore, riscontrata nella schizofrenia e nel DSP, ma non nel DBP⁹¹. Inoltre la schizofrenia sembra essere associata a una riduzione di volume della corteccia temporo-parietale sinistra e a una conseguente ridotta asimmetria corticale verso sinistra^{167 168}. Il paziente borderline con tratti schizoidi e una spiccata sintomatologia psicotica presenta invece una riduzione volumetrica della corteccia temporo-parietale destra e una più spiccata asimmetria verso sinistra, in maniera speculare rispetto alla schizofrenia. Questi dati confermano dunque la differenza psicopatologica tra i due disturbi di personalità e sottolineano alcune differenze del DBP rispetto ai disturbi dello spettro schizofrenico.

Per quanto riguarda invece le indagini funzionali è stato messo in evidenza un aspecifico e abnorme funzionamento delle aree fronto- limbiche e delle loro reciproche connessioni¹⁶⁹. Tali alterazioni mediano la sintomatologia psicotica dei pazienti borderline, ma anche la loro difficoltà nella gestione delle emozioni negative. La letteratura non fornisce dati di univoca interpretazione riguardo il funzionamento cerebrale di questo disturbo: i primi studi di fRMN riportavano infatti un'iperattività dell'amigdala e un'attivazione disfunzionale della corteccia prefrontale^{170 119 171}, alterazioni che risultavano opposte rispetto a quelle tipiche della schizofrenia. Tuttavia, una metanalisi più recente¹⁶⁹ ha messo in evidenza un'ipereattività agli stimoli emotivi negativi mediata dall'attivazione di una rete neuronale più ampia e diffusa rispetto ai controlli e caratterizzata soprattutto dall'iperattività della corteccia insulare destra (CID). La CID, con le sue efferenze inibenti il sistema limbico, indurrebbe un'ipoattivazione dell'amigdala, determinando dunque

l'incapacità di regolare le emozioni negative tipica del paziente borderline¹⁷². È stato riportato inoltre un ipofunzionamento della corteccia cingolata anteriore e della corteccia prefrontale¹⁶⁹. Questi dati potrebbero spiegare la correlazione tra affettività negativa e ideazione paranoide messa in evidenza nel DBP. Anche nella schizofrenia infatti la sintomatologia paranoide sembra derivare da alterate connessioni tra corteccia prefrontale e amigdala, alterazioni del tutto simili a quelle riscontrate nel DBP¹⁷⁰. Il substrato biologico sottostante potrebbe essere il comune ipofunzionamento di un recettore del glutammato, riscontrato in entrambi i disturbi¹⁷³.

Il sintomo psicotico è caratterizzato anche da un'iperattività dopaminergica in risposta a stimoli banali¹¹²⁻¹¹⁴ e a un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene^{70 149-151 174} che crea una sensibilizzazione allo stress^{174 175}. In tutti i disturbi psicotici studiati si ha un aumento del volume dell'ipofisi^{176 177} e dei livelli di cortisolo, sia basale¹⁷⁸, sia dopo il test di soppressione con desametasone¹⁵⁰. Alti livelli di dissociazione psichica correlano infatti con una ritardata e aumentata risposta cortisolica e noradrenergica allo stress psicosociale¹⁷⁹.

Il DBP è stato ampiamente studiato anche dal punto di vista neuropsicologico per ricercare quelle connessioni tra il sintomo psicotico e il deficit neuro-cognitivo tipiche della schizofrenia. Si è cercato pertanto di mettere a fuoco gli aspetti comuni e le caratteristiche differenziali delle due esperienze psicotiche. Storicamente, l'analisi dei risultati del Roscharch e del TAT hanno messo in evidenza interpretazioni generalmente meno integrate, differenziate e accurate dei pazienti nevrotici, equivalenti invece o cognitivamente più complesse e avanzate rispetto ai pazienti schizofrenici^{180 181}.

Pur non essendo stato ancora delineato un profilo cognitivo specifico del DBP, questo è risultato caratterizzato da un aspecifico deficit delle funzioni esecutive^{182 183}, e da abilità sociali discrete^{184 185}. Queste sono caratterizzate da elevata sensibilità nel rilevamento delle emozioni^{186 187}, ma anche da attribuzioni interpersonali disfunzionali, e da una certa tendenza al pensiero dicotomizzato^{188 189}. Alcuni bias cognitivi, quali la tendenza a ricorrere a inferenze monocausali¹⁹⁰ e a trarre conclusioni affrettate^{191 192}, sono risultati comuni alla schizofrenia e direttamente proporzionali alla gravità della sintomatologia^{193 194}. I due disturbi sono accomunati anche da uno stile attributivo unilaterale e da una significativa alterazione dei test di inibizione cognitiva¹⁹⁵. L'inibizione cognitiva coinvolge le vie dopaminergiche della corteccia prefrontale e cingolata anteriore, endofenotipo dei disturbi dello spettro psicotico¹⁹⁶⁻¹⁹⁸, e conferma le tesi di Skodol¹⁹⁹, che ha inserito nello spettro psicopatologico del DBP anche le alterazioni cognitivo-percettive, a matrice dopaminergica.

Dunque un alterato sviluppo funzionale della corteccia

prefrontale, correlato a un trauma infantile o a un evento biologico, sottenderebbe il sintomo psicotico sia nei disturbi schizofrenici che nel DBP^{195 200-202}. Tuttavia, una differenza psicopatologica significativa deriva dal fatto che il paziente schizofrenico tende a proiettare all'esterno la responsabilità di eventi negativi e positivi, mentre il paziente borderline tende a introiettarli, vedendo in sé il "centro causale dell'universo sociale"¹⁸⁶.

Conclusioni e prospettive

L'oggetto del presente lavoro, ossia il complesso rapporto tra psicosi e personalità, resta ad oggi ancora controverso. Le ipotesi formulate sul tipo di associazione che leggerebbe le due entità psicopatologiche restano infatti discordanti e non risultano pienamente esaustive dal punto di vista eziopatogenetico. La personalità premorboza è stata interpretata sia come fattore di rischio per l'esordio che come fattore predittivo del decorso della psicosi, ma anche come espressione clinica, paragonabile alla psicosi, di un nucleo psicopatologico sottostante³³. Quest'ultima ipotesi sottolineerebbe maggiormente la continuità fenomenologica esistente tra personalità premorboza e disturbo psicotico, intendendo i tratti di personalità anomali come manifestazione attenuata della malattia psicotica.

La personalità premorboza intesa come fattore predittivo del decorso della psicosi suggerirebbe l'esistenza di una relazione disturbo-specifica tra determinati DP e i sintomi psicotici a essi correlati. Dall'analisi della letteratura emerge infatti che il DSP esprime una comune vulnerabilità con disturbi psicotici cronici quali la schizofrenia, mentre il DBP si caratterizza per una reattività psicotica stress correlata, dando principalmente origine a episodi psicotici brevi.

Tuttavia, questa relazione sembra sostenuta da numerosi ed eterogenei fattori, che l'attuale sistema nosografico puramente categoriale del DSM-IV non riesce a individuare. D'altra parte anche il concetto di "spettro schizofrenico", la cui definizione e delimitazione resta un problema irrisolto, non fornisce un'esaustiva spiegazione dei rapporti intercorrenti tra psicosi e disturbi di personalità. A seconda infatti che si utilizzi un criterio clinico o uno eziologico i DP vi sono inclusi o esclusi. La maggior parte degli autori concorda sulla necessità di includervi anche i disturbi dell'umore con caratteristiche psicotiche, sia unipolari che bipolari, e i DP del cluster A²⁰³, oltre alle categorie diagnostiche già presenti nel capitolo dei disturbi psicotici.

Negli ultimi decenni alcuni autori hanno cercato di sostituire il concetto di spettro schizofrenico con quello di psicosi unica (*unitary psychosis*), superando la classica dicotomia kraepeliniana. Secondo tale modello esisterebbe un'unica forma di psicosi, supportata da una co-

mune psicopatologia, le cui diverse presentazioni cliniche sarebbero solo espressione della sovrapposizione di concomitanti fattori, sia endogeni che esogeni. Chiaramente il costrutto di psicosi unica è in contrasto con l'attuale classificazione di entità nosologiche separate e allo stato attuale non ci sono dati sufficienti per confermare o respingere questa possibilità²⁰⁴.

La configurazione dei disturbi di personalità e quindi i loro rapporti con le sindromi psichiatriche e i disturbi di Asse I, incluse le psicosi, risulta profondamente modificata se si adottano i criteri diagnostici alternativi previsti nella sezione III del DSM 5. Tali criteri presuppongono un approccio ibrido dimensionale-categoriale che definisce i disturbi di personalità sulla base di due elementi: (1) la compromissione del funzionamento rispetto all'integrazione del Sé e alle relazioni interpersonali; (2) la presenza di tratti di personalità patologici riconducibili a cinque dimensioni principali: affettività negativa, distacco, antagonismo, disinibizione *versus* complusività, psicoticismo. Sono presi in considerazione sei tipi di disturbo di personalità, tra cui il DSP e il DBP, che si confermano quindi nella loro validità diagnostica e vengono descritti in base al riscontro di dimensioni e tratti caratteristici.

Il DBP è definito dalla presenza delle tre dimensioni disinibizione, antagonismo e affettività negativa. Il DSP invece risulta caratterizzato dalle dimensioni distacco, affettività negativa e psicoticismo, inteso come complesso di esperienze percettive, processi di ragionamento, contenuti di pensiero e comportamenti insoliti o francamente abnormi. Si può notare quindi come la dimensione psicoticismo sia riconosciuta all'interno del prototipo di personalità schizotipico, ma non in quello di personalità borderline, che perde quindi nella nuova definizione le caratteristiche simil-psicotiche indicate dal nono criterio del DSM-IV. Se questa scelta da un lato conferma l'intenzione di separare il DBP dallo spettro schizofrenico, dall'altro lascia irrisolta la questione relativa alla natura e al ruolo dell'esperienza psicotica nel paziente borderline. Essa può essere in qualche misura desunta dalla dimensione dell'affettività negativa, che consente di spiegare la comparsa del sintomo psicotico in base alla vulnerabilità emotiva, caratterizzata da una continua attivazione emozionale che induce reazioni anomale e amplificate allo stress e un'interpretazione ostile della realtà circostante.

Bibliografia

- 1 Esquirol E. *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal*. Paris: J.-B. Baillière (2 voll.) 1838. Reprint edition: New York: Arno Press 1976.
- 2 Magnan V. *Le délire chronique à évolution systématique*. Paris: Masson 1892. Réédition: Paris: L'Harmattan 1998.
- 3 De Clérambault GG. *Automatisme mental et scission du moi*. In: De Clérambault GG, editor. *Oeuvre psychiatriques*. Paris: Masson 1920, pp 457-67.
- 4 Stanghellini G, Ricca V, Quercioli L, et al. *FBF-Questionario dei Sintomi-Base*. Firenze: Organizzazioni Speciali 1991.
- 5 Huber G, Gross G. *The concept of basic symptoms and basic stages and its meaning for schizophrenia and schizo-affective psychoses*. In: Maggini C, ed. *Psicopatologia e clinica della schizofrenia*. Pisa: ETS 1995; pp. 41-58.
- 6 Gross G, Huber G, Klosterkötter J. *The early phase of schizophrenia and prediction of outcome*. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13(Suppl 1):S13-S21.
- 7 Gross G, Huber G. *The true onset of schizophrenia in its meaning for the view of the disorder*. *Neurol Psychiatr Brain Res* 1996;4:92-102.
- 8 Schneider B. *Interactional psychology and organizational behavior*. In Cummings LL, Staw BM, eds. *Research in Organizational Behavior*, 5:1-31. Greenwich, CT: JAI Press 1983.
- 9 Alessandrini M, Di Giannantonio M. *Il 'fenomeno elementare' e gli esordi psicotici*. *NÓOç* 2005;1:7-22.
- 10 Grotstein JS. *Il disturbo schizofrenico di personalità*. In: Feinsilver DB, ed. *Un modello comprensivo dei disturbi schizofrenici*. Milano: Raffaello Cortina 1990: pp. 31-72.
- 11 Olin SS, Raine A, Cannon TD, et al. *Childhood behaviour precursors of schizotypal personality disorder*. *Schizophr Bull* 1997;23:93-103.
- 12 McGlashan TH, Hoffmann RE. *Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity*. *Arch Gen Psych* 2000;57:637-4.
- 13 Campana A, Duci A, Gambini O, et al. *An artificial neural network that uses eye-tracking performance to identify patients with schizophrenia*. *Schizophr Bull* 1999;25:789-99.
- 14 Cadenhead KS. *Vulnerability markers in the schizophrenia spectrum: implications for phenomenology, genetics, and the identification of the schizophrenia prodrome*. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:837-53.
- 15 Stanghellini G, Ambrosini A, Ciglia R, et al. *Il problema del "Disturbo generatore"*. *Comprendere* 2009;19:260-9.
- 16 Minkowski E. *La Schizophrénie*. Paris: Desclée de Brouwer 1927.
- 17 Bleuler E. *Syntonie, Schizoidie, Schizophrenie*. *J.Psychol Neurol* 1929;38:47-57.
- 18 Kretschmer E. *Kretschmer's Textbook of Medical Psychology*. London: Oxford Univ Press 1934.
- 19 Jaspers KT. *General psychopathology*. Chicago: University of Chicago Press 1956.
- 20 Schneider K. *Psychopathic Personalities*. London: Cassel 1958.
- 21 Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8 Aufl.* Leipzig: Barth 1909-1915.
- 22 Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig-Vienna: Deuticke 1911.
- 23 Bleuler E. *Die Probleme der Schizoidie und der Syntonie*. *Ztschr Ges Neurol psychiat* 1922;78:373-99.
- 24 Kretschmer E. *Körperbau und Charakter*. Berlin: Springer Verlag 1921.
- 25 Kety SS, Rosenthal D, Wender PH. *The types and prevalence of*

- mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In: Rosenthal D, Kety SS, eds. *The transmission of schizophrenia*. New York: Pergamon Press 1968.
- ²⁶ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Third Edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association 1980.
- ²⁷ Kendler KS, Gruenberg AM, Strauss JS. *An independent analysis of the Copenhagen sample of the Danish Adoption Study of Schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1981;38:992-4.
- ²⁸ Gunderson JG, Siever LJ, Spaulding E. *The search for a schizotypic*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:15-22.
- ²⁹ Kendler KS, Gruenberg AM. *An independent analysis of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. IV. The relationship between psychiatric disorder as defined by DSM-III in the relatives and adoptees*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:555-64.
- ³⁰ Hoch P, Polatin P. *Pseudoneurotic forms of schizophrenia*. Psychiatric Quarterly 1949;23:248-76.
- ³¹ Maggini C, Pintus A. *Disturbi di personalità e schizofrenia*. Noos 1998;3:159-73.
- ³² Parnas J, Licht D, Bovet P. *I disturbi di personalità del cluster A: una review*. In: Maj M, Akiskal HS, Mezzich JE, et al., eds. *Disturbi di personalità*. Ed. it. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2006.
- ³³ Peralta V, Cuesta MJ. *La personalità premorboza dei disturbi psicotici*. In: Maj M, Akiskal HS, Mezzich JE, et al., eds. *Disturbi di personalità*. Ed. it. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2006.
- ³⁴ Lowe GR. *The phenomenology of visual hallucinations as an aid to differential diagnosis*. Br J Psychiatry 1973;123:621-33.
- ³⁵ Sidgewick HA. *Report of census of hallucinations*. Proc Soc Psych Res 1994;26:25-6.
- ³⁶ Middleton W, Butler J. *Dissociative identity disorder: an Australian series*. Aust N Z J Psychiatry 1998;32:794-804.
- ³⁷ Yee L, korner AJ, McSwiggan S, et al. *Persistent hallucinosis in borderline personality disorder*. Compr Psychiatry 2005;46:147-154.
- ³⁸ Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. *Cognitive features of borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1990;147:57-63.
- ³⁹ Rado S. *Dynamics and classification of disordered behavior*. Am J Psychiatry 1953;110:406-16.
- ⁴⁰ Meehl PE. *Schizotaxia, Schizophrenia*. Am J Psychologist 1962;17:827-38.
- ⁴¹ Meehl PE. *Schizotaxia revisited*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:935-44.
- ⁴² Kendler KS, Mc Guire M, Gruenberg AM, et al. *Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon family study*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:296-303.
- ⁴³ Torgersen S. *Personality deviations within the schizophrenia spectrum*. Acta Psychiatr Scand 1994;90(Suppl):40-4.
- ⁴⁴ Bergman AJ, Silverman JM, Harvey PD, et al. *Schizotypal symptoms in the relatives of schizophrenia patients: an empirical analysis of the factor structure*. Schizophr Bull 2000;26:577-86.
- ⁴⁵ Asarnow RF, Neuchterlein KH, Fogelson D, et al. *Schizophrenia and schizotypic-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:581-8.
- ⁴⁶ Kendler KS, Walsh D. *Schizotypal personality disorder in parents and the risk for schizophrenia in siblings*. Schizophr Bull 1995;21:47-52.
- ⁴⁷ Miller P, Byrne M, Hodges A, et al. *Schizotypal components in people at risk of developing schizophrenia: early findings from the Edinburgh Hig-Risk Study*. Br J Psychiatry 2002;180:179-84.
- ⁴⁸ Raine A, Reynolds C, Lencz T, et al. *Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality*. Schizophr Bull 1994;20:191-201.
- ⁴⁹ Gruzelier JH, Kaiser J. *Syndromes of schizotypy and timing of puberty*. Schizophr Res 1996;21:183-94.
- ⁵⁰ Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. *Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia*. Am J Psychiatry 2000;157:1041-50.
- ⁵¹ Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur D, et al. *Hillside study of risk and early detection in schizophrenia*. Br J Psychiatry Suppl 1998;172:26-32.
- ⁵² G. Stanghellini, M. Ballerini, *Dissocialità, ovvero la crisi schizofrenica del senso comune*, NOOS 2005;2:115-40.
- ⁵³ Binswanger L. *Drei Formen Missglueckten Daseins*. Tuebingen: Niemeyer 1956.
- ⁵⁴ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revised (DSM-IV-TR)*. Washington: APA 2000.
- ⁵⁵ Kendler KS, Masterson CC, Ungaro L, et al. *A family history study of schizophrenia-related personality disorders*. Am J Psychiatry 1984;141:424-7.
- ⁵⁶ Kremen WS, Faraone SV, Tomez R, et al. *Sex differences in self-reported schizotypal traits in relatives of schizophrenic probands*. Schizophr Res 1998;34:27-37.
- ⁵⁷ Vollema MG, Sitskoorn MM, Appels MC, et al. *Does the schizotypal questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia?* Schizophr Res 2002;54:39-45.
- ⁵⁸ Lien YJ, Tsuang HC, Chiang A, et al. *The multidimensionality of schizotypy in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia and its applications in ordered subsets linkage analysis of schizophrenia*. Am J Med Genetics 2010;153B:1-9.
- ⁵⁹ Samaniego LM, Valero Oyarzabal J, Gaviria Gomez AM, et al. *Schizotypy and pathological personality profile in siblings of patients with psychosis*. Psicothema 2011;23:80-6.
- ⁶⁰ Torgersen S, Onstad S, Skre I, et al. *"True" schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands*. Am J Psychiatry 1993;150:1661-7.
- ⁶¹ Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. *Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:442-51.
- ⁶² Cardno AG, Thomas K, McGuffin P. *Clinical variables and genetic loading for schizophrenia: analysis of published Danish adoption study data*. Schizophr Bull 2002;28:393-9.
- ⁶³ Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakich DN, et al. *The temperament and character inventory (TCI): a guide to its de-*

- velopment and use. St Louis: Washington University Center for Psychobiology of Personality 1994.
- 64 Bora E, Veznedaroglu B. *Temperament and character dimensions of the relatives of schizophrenia patients and controls: the relationship between schizotypal features and personality*. Eur Psychiatry 2007;22:27-31.
- 65 Livesley WJ, Jang KL, Vernon PA. *Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:941-8.
- 66 Fenton WS. *Risk of schizophrenia in character disordered patients*. Am J Psychiatry 1989;146:1280-4.
- 67 Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. *Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment*. Schizophr Res 2006;83:29-40.
- 68 Myin-Germeys I, Delespaul P, Van Os J. *Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis*. Psychol Med 2005;35:733-41.
- 69 Myin-Germeys I, Marcelis M, Krabbendam L, et al. *Subtle fluctuations in psychosis phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individual at risk*. Biological Psychiatry 2005;58:105-10.
- 70 Myin-Germeys I, Van Os J. *Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis*. Clin Psychol Rev 2007;27:409-24.
- 71 Katschnig H. *Vulnerability models for schizophrenia: discussion*. In: Hafner H, Gattaz WF, eds. *Search for the causes of schizophrenia*, Vol II. Berlin: Springer-Verlag 1991.
- 72 Neuchterlein KH, Dawson ME. *A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes*. Schizophr Bull 1984;10:300-12.
- 73 Zubin J, Spring B. *Vulnerability – a new view of schizophrenia*. J Abnorm Psychol 1977;86:103-26.
- 74 Cohen AS, Docherty NM. *Affective reactivity of speech and emotional experience in patients with schizophrenia*. Schizophr Res 2004;69:7-14.
- 75 Docherty NM, Hall MJ, Gordinier SW. *Affective reactivity of speech in schizophrenia patients and their non schizophrenic relatives*. J Abnorm Psychol 1998;107:461-7.
- 76 Lukoff D, Snyder K, Ventura J, et al. *Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia*. Schizophr Bull 1984;10:258-92.
- 77 Bebbington P, Wilkins S, Jones P, et al. *Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study*. British Journal of Psychiatry 1993;162:72-9.
- 78 Bebbington P, Wilkins S, Sham P, et al. *Life events before psychotic episodes: do clinical and social variables affect and relationship?* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1996;31:122-8.
- 79 Carr V, Halpin S, Lau N, et al. *A risk factor screening and assessment protocol for schizophrenia and related psychosis*. Aust N Z J Psychiatry 2000;34:S170-S180.
- 80 Esterberg ML, Jones EM, Compton MT, et al. *Nicotine consumption and schizotypy in first-degree relatives of individuals with schizophrenia and non-psychiatric controls*. Schizophr Res 2007;97:6-13.
- 81 Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, et al. *Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort*. Psychopathology 2008;41:371-8.
- 82 Esterberg ML, Goulding SM, McClure-Tone EB, et al. *Schizotypy and nicotine, alcohol, and cannabis use in a non-psychiatric sample*. Addict Behav 2009;34:374-9.
- 83 Lewis G, Davis AS, Malmberg A, et al. *Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia: cohort study*. Br J Psychiatry 2000;177:416-20.
- 84 Cuesta MJ, Gil P, Artamendi M, et al. *Premorbid personality and psychopathological dimensions in first-episode psychosis*. Schizophr Res 2002;58:273-80.
- 85 Downhill JE jr, Buchsbaum MS, Hazlett EA, et al. *Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia*. Schizophr Res 2001;48:187-99.
- 86 Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, et al. *Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder*. Am J Psychiatry 2002;159:1521-7.
- 87 Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, et al. *Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter*. Biol Psychiatry 1999;45:1393-402.
- 88 Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al. *Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum*. Schizophr Res 2006;83:131-43.
- 89 Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al. *A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia*. Schizophr Res 2010;119:65-74.
- 90 Hazlett EA, Collazo T, Zelmanova Y, et al. *Anterior limb of the internal capsule in schizotypal personality disorder: fiber-tract counting, volume, and anisotropy*. Schizophr Res 2012;141:119-27.
- 91 Goldstein KE, Hazlett EA, New AS, et al. *Smaller superior temporal gyrus volume specificity in schizotypal personality disorder*. Schizophr Res 2009;112:14-23.
- 92 Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. *The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings*. Harv Rev Psychiatry 2002;10:1-15.
- 93 Hazlett EA, Goldstein KE, Tajima-Pozo K, et al. *Cingulate and temporal lobe fractional anisotropy in schizotypal personality disorder*. Neuroimage 2011;55:900-8.
- 94 Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA, et al. *Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder*. Schizophr Res 2002;54:141-50.
- 95 Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, et al. *Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004;254:406-14.
- 96 Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M. *Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments*. Dialogues Clin Neurosci 2010;12:317-32.
- 97 Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, et al. *Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis*. Brain 2005;128:2109-22.

- ⁹⁸ Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, et al. *Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients*. Schizophr Res 2008;101:111-23.
- ⁹⁹ Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, et al. *Volumetric magnetic resonance imaging study of the anterior cingulate gyrus in schizotypal disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002;252:268-77.
- ¹⁰⁰ Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, et al. *Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:133-40.
- ¹⁰¹ Cadenhead KS, Perry W, Shafer K, et al. *Cognitive functions in schizotypal personality disorder*. Schizophr Res 1999;37:123-32.
- ¹⁰² Siever LJ, Koenigsberg HW, Harvey P, et al. *Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder*. Schizophr Res 2002;54:157-67.
- ¹⁰³ Mitropoulou MA, Harvey PD, Zegarelli G, et al. *Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory*. Am J Psychiatry 2005;162:1896-903.
- ¹⁰⁴ Noguchi H, Hori H, Kunugi H. *Schizotypal traits and cognitive function in healthy adults*. Psychiatry Res 2008;161:162-9.
- ¹⁰⁵ Voglmaier MM, Seidman LJ, Niznikiewicz MA, et al. *A comparative profile analysis of neuropsychological function in men and women with schizotypal personality disorder*. Schizophr Res 2005;74:43-9.
- ¹⁰⁶ Glover E. *Psychoanalytic approach to the classification of mental disorders*. J. Mental Sci 1932; 78:819.
- ¹⁰⁷ Kasanin J. *The acute schizoaffective psychoses*. Am J Psychiatry 1933;13:97-125.
- ¹⁰⁸ Zilboorg G. *Ambulatory Schizophrenias*. Psychiatry 1941;4:149-155; J Nerv Ment Dis 1941;94:201-4.
- ¹⁰⁹ Stern A. *Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses*. Psychoanal Q 1938;7:467-89.
- ¹¹⁰ Kernberg O. *Borderline personality organization*. Journal of the American psychoanalytic association 1967;15:641-85.
- ¹¹¹ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* Fifth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ¹¹² World Health Organization. *The ICD-10 classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO 1992.
- ¹¹³ Glaser JP, Van Os J, Thewissen V, et al. *Psychotic reactivity in borderline personality disorder*. Acta Psychiatr Scand 2010;121:125-34.
- ¹¹⁴ Zanarini MC, Williams AA, Lewis RE, et al. *Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1997;154:1101-6.
- ¹¹⁵ Pope HG Jr, Jonas JM, Hudson JI, et al. *An empirical study of psychosis in borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 1985;142:1285-90.
- ¹¹⁶ Miller FT, Abrams T, Dulit R, et al. *Psychosis symptoms in patients with borderline personality disorder and concurrent axis I disorder*. Hosp Community Psychiatry 1993;44:59-61.
- ¹¹⁷ Jaspers K. *General Psychopathology*. Manchester, UK: Manchester University Press 1962.
- ¹¹⁸ Jonas JM, Pope HG. *Psychosis in borderline personality disorder*. Psychiatr Dev 1984;2:295-308.
- ¹¹⁹ Barnow S, Arens EA, Sieswerda S, et al. *Borderline personality disorder and psychosis: a review*. Curr Psychiatry Rep 2010;12:186-95.
- ¹²⁰ Adams B, Senders T. *Experiences of psychosis in borderline personality disorder: a quality analysis*. J Ment Health 2011;20:381-91.
- ¹²¹ Dowson JH, Sussams P, Grounds AT, et al. *Associations of self-reported past "psychotic" phenomena with features of personality disorders*. Compr Psychiatry 2000;41:42-8.
- ¹²² Kingdon DG, Ashcroft K, Bhandari B, et al. *Schizophrenia and borderline personality disorder: similarities and differences in the experience of auditory hallucinations, paranoia and childhood trauma*. J Nerv Ment Dis 2010;198:399-403.
- ¹²³ Hepworth CR, Ashcroft K, Kingdom D. *Auditory hallucinations: a comparison of beliefs about voices in individuals with schizophrenia and borderline personality disorder*. Clin Psychol Psychother 2013;20:239-45.
- ¹²⁴ Honig A, Romme MAJ, Ensink BJ, et al. *Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients*. J Nerv Ment Dis 1998;186:646-51.
- ¹²⁵ Sedman G. *"Inner voices": phenomenological and clinical aspects*. Br J Psych 1966;112:485-90.
- ¹²⁶ Frosch J. *The psychotic character: clinical psychiatric considerations*. Psychiatr Q 1964;38:81-96.
- ¹²⁷ Van der Zwaard R, Polak M. *Pseudohallucinations: a pseudo-concept? A review of the validity on the concept, related to associate symptomatology*. Compr Psychiatry 2001;42:42-50.
- ¹²⁸ Pagano ME, Skodol AE, Stout RL, et al. *Stressful life events and predictors of functioning: findings from the collaborative longitudinal personality disorder study*. Acta Psychiatr Scand 2004;110:421-9.
- ¹²⁹ Tolpin LH, Gunthert KC, Cohen LH, et al. *Borderline personality features and instability of daily negative affect and self-esteem*. J Pers 2004;72:111-37.
- ¹³⁰ Jovev M, Jackson HJ. *The relationship of borderline personality disorder, life events and functioning in an Australian psychiatric sample*. J Pers Disord 2006;20:205-17.
- ¹³¹ Wichers M, Myin-germeys I, Jacobs N, et al. *Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life*. Br J Psychiatry 2007;191:218-23.
- ¹³² Zanarini MC, Ruser TF, Frankenburg FR, et al. *The dissociative experiences of borderline patients*. Compr Psychiatry 2000;41:223-7.
- ¹³³ Stiglmayer C, Shapiro DA, Stieglitz RD, et al. *Experience of a versive tension and dissociation in female patients with borderline personality disorder- a controller study*. J Psychiatr Res 2001;35:111-8.
- ¹³⁴ Stiglmayer C, Ebner-Priemer UW, Bretz J, et al. *Dissociative symptoms are positively related to stress in borderline personality disorder*. Acta Psychiatr Scand 2008;117:139-47.
- ¹³⁵ Jang KL, Paris J, Zweig-Frank H, et al. *Twin study of dissociative experience*. J Nerv Ment Dis 1998;186:345-51.

- ¹³⁶ Hammersley P, Dias A, Todd G, et al. *Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation*. Br J Psychiatry 2003;182:543-7.
- ¹³⁷ Offen L, Waller G, Thomas G. *Is reported childhood sexual abuse associated with the psychopathological characteristics of patients who experience auditory hallucinations?* Child Abuse Negl 2003;27:919-27.
- ¹³⁸ Read J, Agar K, Argyle N, et al. *Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder*. Psychol Psychoter 2003; 76:1-22.
- ¹³⁹ Read J, Van OS J, Morrison AP, Ross CA. *Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications*. Acta Psychiatr Scand 2005;112:330-50.
- ¹⁴⁰ Janssen I, Krabbendam L, Bak M, et al. *Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences*. Acta Psychiatr Scand 2004;109:308-45.
- ¹⁴¹ Withfield CL, Dube SR, Felitti VJ, et al. *Adverse childhood experiences and hallucinations*. Child Abuse Negl 2005;29:797-810.
- ¹⁴² Shevlin M, Dorahy M, Adamson G. *Childhood traumas and hallucinations: an analysis of the national comorbidity survey*. J Psychiatr Res 2007;41:222-8.
- ¹⁴³ Barnow S, Herpertz SC, Spitzer C, et al. *Temperament and character in patients with borderline personality disorder taking gender and comorbidity into account*. Psychopathology 2007;40:369-78.
- ¹⁴⁴ Berenbaum H, Thompson RJ, Milanek ME, et al. *Psychological trauma and schizotypal personality disorder*. J Abnorm Psychol 2008;117:502-19.
- ¹⁴⁵ Gracie A, Freeman D, Green S, et al. *The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models*. Acta Psychiatr Scand 2007;116:280-9.
- ¹⁴⁶ Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, et al. *Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness*. Br J Psychiatry 2006;188:527-33.
- ¹⁴⁷ Roy A. *Childhood trauma and neuroticism as an adult: possible implication for the development of the common psychiatric disorders and suicidal behavior*. Psychol Med 2002;32:1471-4.
- ¹⁴⁸ Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. *Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women*. Psychol Med 2004;34:1475-82.
- ¹⁴⁹ Corcoran C, Walker E, Huot R, et al. *The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset*. Schizophrenia Bulletin 2003;29:671-92.
- ¹⁵⁰ Walker E, Diforio D. *Schizophrenia: a neural diathesis-stress model*. Psychol Rev 1997;104:667-85.
- ¹⁵¹ Walker E, Kestler L, Bollini A, et al. *Schizophrenia: etiology and course*. Annu Rev Psychol 2004;55:401-30.
- ¹⁵² Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. *Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization*. Am J Psychiatry 1991;148:1474-86.
- ¹⁵³ Laruelle M, Abi-Dargham A. *Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies*. J Psychopharmacol 1999;13:371-84.
- ¹⁵⁴ Laruelle M. *The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implication from recent brain imaging studies*. Brain Res Brain Res Rev 2000;31:371-84.
- ¹⁵⁵ Zanarini MC, Barison LK, Frankenburg FR, et al. *Family history study of the familial coaggregation of borderline personality disorder with Axis I and nonborderline dramatic cluster Axis II disorders*. J Pers Disord 2009;23:357-69.
- ¹⁵⁶ Stone MH, Kahn E, Flye B. *Psychiatrically ill relatives of borderline patients: a family study*. Psychiatr Q 1981;53:71-84.
- ¹⁵⁷ Schulz PM, Soloff PH, Kelly T, et al. *A family history study of borderline subtypes*. J Pers Disord 1989;3:217-29.
- ¹⁵⁸ Benvenuti A, Rucci P, Ravani L, et al. *Psychotic features in borderline patients: is there a connection to mood dysregulation?* Bipolar Disord 2005;7:338-43.
- ¹⁵⁹ Berenbaum H, Thompson RJ, Milanek ME, et al. *Psychological trauma and schizotypal personality disorder*. J Abnorm Psychol 2008;117:502-19.
- ¹⁶⁰ Gracie A, Freeman D, Green S, et al. *The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models*. Acta Psychiatr Scand 2007;116:280-9.
- ¹⁶¹ Zanarini MC, Frankenburg FR, Yong L, et al. *Borderline psychopathology in the first-degree relatives of borderline and Axis II comparison probands*. J Pers Disord 2004;18:439-47.
- ¹⁶² Links PS, Heslegrave RJ, Mitton JE, et al. *Characteristics of borderline personality disorder: a Canadian study*. Can J Psychiatry 1995;33:336-54.
- ¹⁶³ Yen S, Shea MT, Pagano M, et al. *Axis I and Axis II disorders as predictors of prospective suicide attempts: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study*. J Abnorm Psychol 2003;112:375-81.
- ¹⁶⁴ Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, et al. *Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances*. Compr Psychiatry 2009;50:245-50.
- ¹⁶⁵ Tyrer P. *Why borderline personality disorder in neither borderline nor a personality disorder*. Personal Ment Health 2009;3:86-95.
- ¹⁶⁶ Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. *Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia*. Am J Psychiatry 2000;157:16-25.
- ¹⁶⁷ Sommer I, Ramsey N, Kahn R, et al. *Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis*. Br J Psychiatry 2001;178:344-51.
- ¹⁶⁸ Irle E, Lange C, Sachsse U. *Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder*. Biol Psychiatry 2005;57:173-82.
- ¹⁶⁹ Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW, et al. *Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis*. Biol Psychiatry 2013;73:153-60.
- ¹⁷⁰ Williams LM, Das P, Liddell BJ, et al. *Fronto-limbic and autonomic disjunctions to negative emotion distinguish schizophrenia subtypes*. Psychiatry Res 2007;155:29-44.

- ¹⁷¹ Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, et al. *Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study.* Biol Psychiatry 2001;50:292-8.
- ¹⁷² di Pellegrino G, Ciaramelli E, Làdavas E. *The regulation of cognitive control following rostral anterior cingulate cortex lesion in humans.* J Cogn Neurosci 2007;19:275-86.
- ¹⁷³ Grosjean B, Tsai GE. *NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder.* J Psychiatry Neurosci 2007;32:103-15.
- ¹⁷⁴ Barnow S, Plock K, Spitzer C, et al. *Traumatic life events, temperament and character in patients with borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder.* Verhaltenstherapie 2005;15:148-56.
- ¹⁷⁵ Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. *Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia?* Schizophr Bull 2008;34:220-5.
- ¹⁷⁶ Pariante CM, Vassilopoulos K, Velakoulis D, et al. *Pituitary volume in psychosis.* Br J Psychiatr 2004;185:5-10.
- ¹⁷⁷ Pariante CM, Dazzan P, Danese A, et al. *Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the Aesop first-onset psychosis study.* Neuropsychopharmacology 2005;30:1923-31.
- ¹⁷⁸ Ryan MC, Sharifi N, Condren R, et al. *Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia.* Psychoneuroendocrinology 2004;29:1065-70.
- ¹⁷⁹ Walter M, Bureau JF, Holmes BM, et al. *Cortisol response to interpersonal stress in young adults with borderline personality disorder: a pilot study.* Eur Psychiatry 2008;23:201-4.
- ¹⁸⁰ Leichsenring F. *Discriminating schizophrenics from borderline patients: study with the Holtzman Inkblot technique.* Psychopathology 1991;24:225-31.
- ¹⁸¹ Leichsenring F, Meyer HA. *Cognitive style of schizophrenic patients: ambiguity avoidance and decreased abstract thinking.* Z Klin Psychol Psychopathol Psychother 1992;40:136-47.
- ¹⁸² Ruocco AC. *The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review.* Psychiatry Res 2005;137:191-202.
- ¹⁸³ Le-Gris J, van Reekum R. *The neuropsychology correlates of borderline personality disorder and suicidal behavior.* Can J Psych 2006;51:131-42.
- ¹⁸⁴ Arntz A, Bernstein D, Oorschot M, et al. *Theory of mind in borderline and cluster C personality disorder.* J Nerv Ment Dis 2009;197:801-7.
- ¹⁸⁵ Fertuck EA, Jekal A, Song I, et al. *Enhanced "reading the mind in the eyes" in borderline personality disorder compared to healthy controls.* Psychol Medi 2009;39:1979-18.
- ¹⁸⁶ Westen D. *Cognitive-behavioral interventions in the psychoanalytic psychotherapy of borderline personality disorders.* Clin Psychol Rev 1991;11:211-30.
- ¹⁸⁷ Veen G, Arntz A. *Multidimensional dichotomous thinking characterizes borderline personality disorder.* Cogn Ther Res 2000;24:23-45.
- ¹⁸⁸ Butler AC, Brown GK, Beck AT, et al. *Assessment of dysfunctional beliefs in borderline personality disorder.* Behav Res Ther 2002;40:1231-40.
- ¹⁸⁹ Arntz A, Dreesen L, Schouten E, et al. *Beliefs in personality disorders: a test with the personality disorder beliefs questionnaire.* Behav Res Ther 2004;42:1215-25.
- ¹⁹⁰ Randjbar S, Veckenstedt R, Vitzhum F, et al. *Attributional biases in paranoid schizophrenia: further evidence for a decreased sense of self-causation in paranoia.* Psychosis 2010;2:1-12.
- ¹⁹¹ Fine C, Gardner M, Craigie J, et al. *Hopping, Skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions.* Cognitive Neuropsychiatry 2007;12:46-77.
- ¹⁹² Moritz S, Woodward TS. *Jumping to conclusion in delusional and non-delusional schizophrenic patients.* Br J Clin Psych 2005;44:193-207.
- ¹⁹³ Moritz S, Woodward TS, Burlon M, et al. *Attributional style in schizophrenia: evidence for a decreased sense of self-causation in currently paranoid patients.* Cogn Ther Res 2007;31:371-83.
- ¹⁹⁴ Lincoln TM, Mehl S, Exner C, et al. *Attributional style and persecutory delusions. Evidence for an event independent and state specific external-personal attribution bias for social situations.* Cogn Ther Res 2010;34:297-302.
- ¹⁹⁵ Grootens KP, van Luijckelaar G, Buitelaar JK, et al. *Inhibition errors in borderline personality disorder with psychotic-like symptoms.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:267-73.
- ¹⁹⁶ Broerse A, Crawford TJ, den-Boer JA. *Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview.* Neuropsychologia 2001;39:742-56.
- ¹⁹⁷ Hutton SB, Ettinger U. *The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review.* Psychophysiology 2006;43:302-13.
- ¹⁹⁸ Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, et al. *Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures.* Schizophr Bull 2007;33:69-94.
- ¹⁹⁹ Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, et al. *The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course.* Biol Psychiatry 2002;51:951-63.
- ²⁰⁰ De la Fuente JM, Goldman S, Stanus E, et al. *Brain glucose metabolism in borderline personality disorder.* J Psychiatr Res 1997;31:531-41.
- ²⁰¹ Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, et al. *A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder.* Biol Psychiatry 2000;47:540-7.
- ²⁰² Tu PC, Yang TH, Kuo WJ, et al. *Neural correlates of antisaccade deficits in schizophrenia, an fMRI study.* J Psychiatr Res 2006;40:606-12.
- ²⁰³ Mamah D, Barch DM. *Diagnosis and Classification of the Schizophrenia Spectrum Disorders.* In: Ritsner MS, ed. *Handbook of schizophrenia spectrum disorders, Vol. 1.* New York: Springer 2011.
- ²⁰⁴ Berrios GE, Beer M. *The notation of unitary psychosis: a conceptual history.* Hist Psychiatry 1994;5:13-36.

Clinical phenomenology and its psychotherapeutic consequences

Fenomenologia clinica e sue implicazioni psicoterapeutiche

O. Doerr-Zegers¹, G. Stanghellini^{1 2}

¹ Universidad "Diego Portales", Santiago, Chile; ² Università "G. d'Annunzio", Chieti, Italy

Summary

Can phenomenology be therapeutic in general and especially in the case of schizophrenia? This question is advanced within the framework of the dialectical model in psychopathology whose central ideas are the following: mental pathology contains "positive" features that cannot be simply reduced to negativity (abnormality or absence of mental health), and persons with mental illnesses are not merely passively thrown in their vulner-

ability, rather they are actively engaged in trying to cope, solve and make sense of it. The dialectical model is employed in the psychotherapy of persons with schizophrenia by applying two concepts: position-taking and perspectivism.

Key words

Dialectical model • Perspectivism • Phenomenology • Position-taking • Psychopathology • Psychotherapy • Schizophrenia

"The experience is always only half of the experience"
J. W. Goethe

The meaning of "phenomenology"

Phenomenology is a method of analysis of the facts of consciousness that is also applicable to psychopathological facts. Of note, this method has little to do with what standard English language psychiatric literature calls "phenomenology". The latter refers to the simple description of the more visible manifestations of a given disease – strictly speaking, "symptomatology". Häfner defined the "symptom" as the external and visible element of an aetio-pathogenetic context or process (the disease) that, in itself, is not shown¹. The "phenomenon", on the contrary, is "what shows itself in what it is"² and includes both the symptom that indicates its presence and the underlying disorder. Phenomenology is not limited to what can be seen, but it tries to get deep inside its structure, to its core. This procedure, developed by Husserl³, has its origins in Greek philosophy, which established his *episteme* in going further than the *doxa* (opinion), which is based on the way things are presented to the human being in his daily life. It is the aspiration to penetrate into the internal struc-

ture of what is real that distinguishes scientific knowledge from common sense knowledge. Now, the task posed by phenomenology proper is to describe with exactitude the very human capacities that enable us to experience and to know.

In a first approach, Husserl tried to investigate the subject of experience, i.e., our reason (immanent investigation); but he then realized that we can know nothing of the cognizant subject without also unfolding *that* which is to be experienced, whether this is a natural object or a cultural object (transcendent investigation). Thus, he overcame to a certain extent the dualisms subject-object and immanent-transcendent, when he proposed to investigate the subjective processes of experience together with that which is shown to us as object in the act of knowing, i.e., the phenomenon. He called this process "intentional act". Intentionality is not merely a way of relating the subject to the object, but an essential feature of consciousness*: "[i]n the simple acts of perceiving we are directed to the perceived things, in remembering to the remembered, in the thinking to the thoughts, in the evaluating to the values, in the desiring to the objectives and perspectives" (p. 237)³. It is due to this characteristic of consciousness that we humans are from the first moment with things and always remain

* With "consciousness" phenomenology does not merely mean what surfaces in explicit awareness – what someone is aware of. Rather, it addresses the multi-layered complexity of psychic life, including the implicit contents and processes that allow explicit experiences and cognition to be constituted.

Correspondence

G. Stanghellini, DISPUTer - Università "G. D'Annunzio", Chieti, via dei Vestini 31 66100 Chieti Scalo, Italy e Universidad "Diego Portales", Manuel Rodríguez 415, 8370179 Santiago, Chile • Tel. +39 3473790707 • Email: giostan@libero.it

next to them. And it is also the intentional character of consciousness that allows us to behave transcendently with respect to ourselves, that is, with respect to one's contents of consciousness, as well as to one's acts of consciousness. The discovery of intentionality as the fundamental character of consciousness have made it possible to overcome the naivety prevailing both in the natural or pre-reflexive understanding and in a scientific and logical context.

In daily life, we always find ourselves naturally and naively oriented towards the world of objects, but this attitude does not lead us to knowledge, let alone scientific knowledge. Empirical science has approached the latter through the reduction of the objects presented to us in natural experience to one of their aspects. Thus, for example, when chemists consider water, they reduce all its features to its mere molecular composition: H₂O. In essence, the natural scientist projects the chemical-physical theory of reality upon the entire phenomenon, disregarding all other elements constituting the real object "water" as we encounter it in the life-world. Chemists do not consider the capacity of water to quench thirst or to make fields bear fruit, nor do they invoke the symbolism of the depth of the sea, the power of clouds to evoke images, or the sublime beauty of a froze lake. In contrast, when phenomenologists adopt a reflexive attitude, they direct their attention to the totality of the many ways in which an object is perceived and understood. According to Blankenburg, the phenomenological approach strives "to be as open as possible to the object's different ways of being, that is, it tries to be (even) 'more natural' than natural experience itself. But on the other hand, it also tries to be 'more scientific' than scientific experience, as it does not limit itself to one particular perspective, but transforms in its subject [the totality of] the ways of being of what faces us and investigates them with respect to its constitution" (p. 413)⁴. In every real experience, we experience more than that which is given by perception of the mere object. This was brilliantly formulated almost 100 years before Husserl by Goethe: "The experience is always only half of the experience". We always live more than what we live, and experience more than we experience. To explore this *other part* is the task of phenomenology. The Goethean principle, itself so parallel to Husserl's, leads us directly to Marcel Proust's novel "Remembrance of Things Past", whose meaning lies in the recovery of everything that he experienced in the past and lived at that time almost without being aware of it. The major features of his work resemble fundamental phases of the phenomenological method: a total openness to reality, a reflexive attitude which perceives reality as being provided to consciousness, and a progressive elimination of all presuppositions, prejudices, and incidental elements as an instrument to achieve insight into the essence of what is experienced.

Clinical phenomenology

The question posed is if phenomenology can be therapeutic in general and especially in the case of schizophrenia. From a historical point of view, it would be sufficient to mention the names of Karl Jaspers and of Ludwig Binswanger. The former, even though he consciously limited the application of the phenomenological method to its first phase, merely descriptive and only in part to the discovery of the implicit structures of subjectivity, declining to advance towards the intuition of essences, was a tremendous revolution for psychiatry, by categorically distinguishing between understanding and explanation⁵. This meant, first, that Jaspers' methodological distinction was able to make considerable room in psychiatry for the method of understanding, before which was considered rather marginal. Although Jaspers' concept of understanding initially enabled non-schizophrenic psychoses like paranoid developments to be separated from schizophrenia proper, in the end it contributed to open, with Kretschmer⁶, the way towards the understanding of the psychogenesis of psychoses⁷. Binswanger⁸, with his systematic application of existential analysis to the life history of schizophrenic patients, made it possible to broaden the comprehension much further than the average understanding posed by Jaspers. His definition of psychosis as "rupture of the consequence of natural experience", the description of schizophrenic existence previous to the emergence of psychosis as characterized by "splitting into irreconcilable alternatives" or the concept of the formation of an "eccentric ideal" (*verstiegene Idealbildung*) and the consequent hiding (*Deckung*) of the rejected side of the (split) alternative, are all unquestionable progresses in the discovery of the core of the schizophrenic form of existence that without doubt have had repercussions in the therapeutic field.

Clinical phenomenology can be of help in the field of psychotherapy and this occurs in three different ways: one, through the *phenomenological interview*, which more than any other form of diagnostic interview in medicine can be therapeutic by itself. The second is through concrete therapeutic methods, derived from phenomenology, like hermeneutical psychotherapies – the most well known of which may be existential analysis. The third, and perhaps most important way in which phenomenology can be of help to therapy is through specific procedures, which cannot properly be considered psychotherapeutic techniques, but which can be the basis of treatment for more serious pathologies, and especially of schizophrenia. This is the case of two procedures based on the dialectic approach in psychopathology that we will call "perspective-taking" and "position-taking". These have a practical importance perhaps greater than existential analysis itself.

The therapeutic moment of the phenomenological interview

We know that in functional psychoses there is no biological substrate on which to base the diagnosis. The operational diagnoses were created in an attempt to overcome the subjectivity of traditional psychiatric diagnoses, but this is at least in part an illusion, because symptoms in psychiatry are not “things”, or “substances”, or “entities in themselves”, but complex subjective experiences of the patient, expressed in an ambiguous language and that only the work of the interviewer can adequately qualify^{9,10}. The patient does not speak of “auditory hallucination” or of “primary delusion”. He says he communicates directly with God and for that reason he has the belief of being a prophet. Often, only an experienced psychiatrist will be able to determine if those expressions correspond to psychopathological facts rather than to authentic spiritual experiences. In other words, psychiatric “symptoms” occur in an inter-personal space, in the “between” – and this means that a phenomenon becomes a symptom only if it is designated so by a clinician.

Every psychiatrist learns from his teacher, next to descriptive and clinical psychopathology as the indispensable bases for reliable and valid diagnosis¹¹, to recognize psychopathological syndromes through their respective “atmospheres”. This is why the hermeneutic approach and the phenomenological method are fundamental for determining with some precision the diagnosis of these diseases. A classical case of atmospheric diagnosis is the “*praecox feeling*” described by Rümke¹² in schizophrenia or the “*melancholy-feeling*” described by one of us^{13,14} in melancholy. Both correspond more or less exactly to Gadamer’s concept of prejudice, “that judgment that is formed before the definitive verification of all the relevant objective facts” (p. 255)¹⁵. One of the most difficult tasks of the teacher in the formation of the disciple consists in training him/her to separate the good “prejudices” from the false – or in other words, to grasp the true atmosphere emanating from the patient in which the symptom is embedded. This atmospheric moment of the encounter with the patient acquires special importance in the field of psychoses. What has been called “loss of contact”, “lack of attunement” or “distance” in the schizophrenic patient is something difficult to define (let alone operationally define) since it corresponds to an original pre-verbal phenomenon. This predominance of the atmospheric dimension over reliable diagnostic criteria is even more relevant in prodromal psychosis. Patients may communicate elusive changes in their existential feelings, a quasi-ineffable altered relationship with the world, the failure to express what is “really going on”, vague complaints of being stripped from the surrounding ambient. These phenomena cannot easily

be “pinned down”, either by the patient or by the clinician. In an encounter with a prodromal schizophrenic patient, what is missing is a certain primordial community, which the Japanese call “*ki*”¹⁶. Trying to reduce these uncanny sensations to symptoms of an illness may not only be epistemologically unjustified (if the clinician does not have enough clinical data to establish or to exclude a valid and reliable evidence-based diagnosis), but also clinically disadvantageous. Suspending clinical judgement, constructing a space of dialogue to facilitate expression and communication to enhance reciprocal approximation between the clinician and her interlocutor seem to be the best clinical choice and the principal resource for the psychiatrist¹⁷.

In summary, in the diagnostic interview, both in its pre-verbal and in its verbal moment, the phenomenological method is unavoidable. To base the first encounter with the patient in a series of questions oriented to identifying symptoms, or applying questionnaires means to betray the complex nature of the object of our science. If we cannot recognize the richness of the pre-verbal moment, perhaps we will miss the more specific facts, at least in the case of psychoses. Not to adopt a phenomenological attitude during the verbal phase of the encounter will necessarily imply surrender to a previous theory, which will translate into verifying in the patient exactly what we have projected onto him, with all richness of the patient’s field of experience and of the therapeutic potentialities of the encounter itself being lost.

The basis for phenomenological-hermeneutic psychotherapy: the dialectical model in psychopathology

Phenomenology seeks to unfold the subjectivity of a given person, i.e. it strives to let fully manifest the patient’s field of experience, values and beliefs. The hermeneutic method does not seek to “explain” what phenomenology has unfolded, but to “understand it” – to make sense of it. The starting point of clinical hermeneutics is to place oneself beyond the sane-mad, normal-abnormal, as well as positive-negative and active-passive dichotomies. By means of the phenomenological *epoché*, we must suspend the ingenuous realism affecting both everyday natural attitude and the scientific-naturalistic attitude that sees madness as a mere abnormality, negativity and passivity. It is necessary to understand the patient’s mode of being simply as an unequivocal sign of something new, of a new type or form of relationship with the world.

This can be achieved by embracing the *dialectical model* in psychopathology. The central ideas underpinning the dialectical model are the following: (1) abnormality or mental illness (the negative) must contain certain positivity, and (2) the patient is engaged in trying to cope, solve

and make sense (activity) of the basic abnormal experiences into which he/she is passively thrown.

The question of the positivity of the negative goes back to Hegel. The first who tried to systematically apply dialectics to psychiatry was Wolfgang Blankenburg^{18 19}. His starting point is the hypothesis that mental pathology contains “positive” features that cannot be simply reduced to negativity (abnormality or absence of mental health). Within this perspective, Blankenburg developed in detail the positive aspects of hysteria, showing how all its features could be interpreted not as mere deviated behaviour, but as a movement of existence *against* an opposite structure, characterized by excess of authenticity, of identification with the role, of rigidity, etc.¹⁸.

Following the line begun by Blankenburg, we have tried²⁰⁻²² to apply this model to psychopathological syndromes. This perspective has two advantages: (i) it is closer to the clinical fact of the multiple transitions between the different psychopathological syndromes; (ii) and it helps in establishing a therapeutic alliance with the patient since it is very different to approach a patient focusing on the negative or deficient aspects than doing it with the opposite attitude, of considering how it can be positive to view things or behave as a patient does. This perspective could hold for obsession, depression, mania and schizophrenia itself. The schizophrenic shows a level of authenticity, of radicalism in his search for truth, a certain ability to reach the transcendent dimension and originality in his appreciations of reality that far exceed that attainable by the so-called normal individual²³.

An in-depth awareness of the patient’s values is fundamental in order to not conflate them with abnormal or delusional beliefs. Beliefs that depart from common sense are not *ipso facto* delusions. To confuse idiosyncratic values with delusions is not only conceptually wrong and ethically inadmissible, it is also therapeutically ineffective. Values are not symptoms to be “killed”. They need modulation and therapeutic accommodation with the requirements of reality, not eradication²⁴.

The therapeutic consequences are evident. Besides what is gained in the contact with the patient when adopting this perspective, therapeutic methods have been developed in the last decades for schizophrenics that can be considered dialectic as, e.g. the “positivation” by Benedetti²⁵, the paradoxical intention by Mara Selvini Palazzoli²⁶, the “projective acknowledgement” by Wulff²⁷ or the “dialectic strategies” developed by Stierlin²⁸ in psychotherapies with families of schizophrenics. All these are methods inspired by dialectic thought and as such, close to phenomenology and hermeneutics.

The other basic tenet of the dialectical model is that the person, as a self-interpreting agent or “goal directed being” engaged in a world shared with other persons, plays an active role in interacting with his/her basic vulnerabil-

ity^{9 10}. According to the dialectical model, therefore, the individual person, with unique strengths and resources as well as needs and difficulties, plays a central role not only in outcomes but also in the course and manifestations of the psychotic vulnerability itself. The main difference between an exclusively neurobiological and the dialectical model is that in the former the patient is conceived as a passive victim of symptoms, whereas the latter attributes to the patient an active role in shaping symptoms, course and outcome. Each person stamps his own autograph onto the raw material of basic abnormal experiences, driven by the painful tension that derives from “the drive for the intelligible unity of life-construction” (p. 171)²⁹.

Wyrsh³⁰ has probably provided the most detailed account of the dialectical model of schizophrenia. Describing the relationship between the person and the onset of acute schizophrenia, he distinguished four groups of patients: patients who try to objectify their own sufferings and conceive them as symptoms of a somatic illness; patients who are passive and incapable of any reaction; patients who engage in a fight against their pathological experiences, displaying a stubborn and often desperate attempt to fit such experiences into the meaning context of their life-story; and a last group who are exalted by the novelty of the psychotic experience, which acquires for them a cosmic meaning: “it is significant in the world order and not just for him” (p. 104)³⁰.

Position-taking

If we assume that a given set of abnormal experiences are the *core Gestalt* of schizophrenia, then we can assume that the manifold, fluctuating and state-like schizophrenic phenotypes are the consequence of the schizophrenic person’s individual position-taking in response to this state-like, structural core anomaly. The dialectical model is consistent with the self-disorder hypothesis of schizophrenia which considers that it originated from structural changes of subjectivity. Self-disorders are subjectively experienced subclinical disturbances in stream of consciousness (e.g. perceptualization of inner speech or disorders of time experience), of self-awareness and presence (e.g. distorted first person perspective or mynness of experience), anomalies in bodily experience, in self-demarcation, etc.³¹. These self-disorders can be seen as psychopathological trait markers of the vulnerability to schizophrenia.

The self-disorder hypothesis of schizophrenia has two major advantages: (1) it focuses on trait-like, supposedly more specific vulnerability phenomena rather than on state-like, unspecific “psychotic” (e.g. delusions) or “negative” (e.g. withdrawal) symptoms; (2) it helps disentangling basic vulnerability from personal “reactions” leading to full-blown symptoms.

This contributes to a better positioning of the person with

respect to his/her disorders by shifting the focus of therapy from full-blown symptoms (delusions and hallucinations) to more basic manifestations of vulnerability. Full-blown symptoms are experienced by patients as ego-proximal, i.e. as part of their own identity and as such not as abnormal phenomena to be diagnosed and treated. Anomalous experiences, like self-disorders, are experienced as ego-distal, and not as part of one's own identity, rather as disturbing one's sense of selfhood, i.e. unity, continuity, demarcation and *myness*. They are almost spontaneously recognized as something wrong with one's self-, bodily-, and world-experience that reduces their quality of life. As such, they can become instrumental symptoms for prevention and treatment, whereas full-blown symptoms may not manifest²⁴.

An in-depth, tactful exploration of the patient's subtle and pervasive changes in self- and world-experience may help him/her to take a reflexive stance with respect to vulnerability³², to acknowledge vulnerability, to articulate it in a better expressive and communicative format and to construe it as situated in a personal-historical as well as relational-interpersonal context. This opens up two therapeutic strategies. The first, and more ambitious, is helping the patient to retrace the psychological/existential contexts in which his/her abnormal experiences were generated (remote life-history) and/or are aggravated (recent pathogenic situations). To final aim is to set one's vulnerability into one's sense of identity and integrate it into an narrative identity. The second, less ambitious therapeutic perspective is, after carefully mapping these disturbances, positing them as ego-distal (substrate-close, "anonymously" caused) and to help the patient to establish a better coping towards them.

Perspective-taking

With perspectivism, it is meant that the human being is necessarily bound to a given point of view from the moment it is an embodied self that is always located in and views the world and others from this perspective. This fixation can be overcome by changing the position or the point of view. In the physiology of senses, this occurs through the circle of perception and movement (*Gestaltkreis*), described by von Weizsäcker³³, which allows a perfect interaction with the world. But this is not valid for judgments. A healthy "reality judgment" requires a special kind of movement, that of placing oneself in the perspective of the other, of trying to see reality "with the eyes of the other". To place oneself in the perspective of the other necessarily means to take a step away from one's own point of view and this would seem to be a *conditio sine qua non* of a healthy relationship with the world. As in turn the others have to try to see it with my eyes, a natural exchange of perspectives arises. This dialectic is the basis for every non-delusional relation with oneself and the world³⁴. Just as the man can relativize

his necessary fixation on a point in space by freely moving about, so in other realms he will be able to overcome his dependence on his own subjective stance only to the extent that he is able to relativize his perspective. Being relativized by the intentionality of the other does not pose a threat to the healthy, but rather something positive which at the same time implies both adjustment and enrichment of the own perspective.

Persons with schizophrenia, in contrast, lack the spontaneity to actively put themselves in the place of the other. They cannot detach themselves from their perspective, and feel threatened by the eventuality of taking the other's perspective^{23 35}. Thus, they remain trapped within themselves.

The therapeutic consequences of the above are immediate³⁶, and we will briefly sketch them. Strategies that facilitate the development of the "exchange of perspectives" can be developed. Blankenburg speaks in this context of "promoting personal interaction by means of training in the mobility of perspectives" (p. 73)³⁷. The patient is stimulated to view the objects of his environment from different sides and thus become aware of how different a thing looks depending on from where it is seen from. The exercise can be made more complex, switching from objects to persons and in this case, not so much referred to the physical aspect, but rather to the *world* of the other, that is, to his social role, values and interests^{38 39}.

Accordingly, the psychotherapy of persons with schizophrenia may be conceptualized as a "dialogical prosthesis" that helps patients kindle internal and external dialogue⁴⁰. The therapeutic process consists of providing patients an intersubjective space where they can evolve the "reciprocity of perspectives"⁴¹. This means to acknowledge the other's perspectives, as well as to develop a second-person perspective, or reflexive stance, on oneself, through seeing oneself from the other's (especially, the clinician's) perspective. The clinician can offer an example through efforts to reconstruct the patient's life-world and try to understand how and from what perspective he sees the world as he is seeing it. In general, the need to rescue the patient's perspective holds true for the therapist, even if this means accepting a delusion by suspending one's (clinical or moral) judgment or tolerating the inadequacy of the patient's behaviour.

This attitude has particular value in treatment with the patient's family. This can be achieved by empowering the patient's relatives with a fine-grained knowledge of the world that the patient live in. This will help them to put themselves in the position of the patient and, by taking up their perspective, make sense of his otherwise irrational, illogical and incomprehensible behaviours, since the patient's behaviour becomes meaningful if seen in the perspective from which the patient himself experiences, makes sense and acts in the world.

References

- 1 Häfner H. *Symptom und Diagnose. Daseinsanalytische Untersuchung zur psychiatrisch-psychotherapeutischen Diagnostik*. In: Stolze H, editor. *Arzt im Raum des Erlebens, Festschrift für Ernst Speer zu seinem 70. Geburtstag*. München: Lehmann 1959, pp. 29-39.
- 2 Heidegger M. *Sein und Zeit* (1927). 10. Aufl. Tübingen: Niemeyer 1963.
- 3 Husserl E. *Phänomenologische Psychologie*. Den Haag: Martinus Nijhoff 1962.
- 4 Blankenburg W. *Aus dem phänomenologischen Erfahrungsfeld innerhalb der Psychiatrie*. Schweiz Arch Neural Neurochir Psychiatr 1962;90:412-21.
- 5 Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin: Springer 1959.
- 6 Kretschmer E. *Der sensitive Beziehungswahn*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1950.
- 7 Ballerini A, Rossi Monti M. *La vergogna e il delirio*. Torino: Bollati Boringhieri 1990.
- 8 Binswanger L. *Schizophrenie*. Pfullingen: Neske 1957.
- 9 Stanghellini G, Bolton D, Fulford KWM. *Person-centered psychopathology of schizophrenia: building on Karl Jaspers' understanding of patient's attitude toward his illness*. Schizophr Bull 2013;39:287-94.
- 10 Stanghellini G, Rosfort R. *Emotions and personhood*. Oxford, UK: Oxford University Press 2013.
- 11 Stanghellini G. *The meanings of psychopathology*. Curr Opin Psychiatry 2009;22:559-64.
- 12 Rümke H. *Die klinische Differenzierung der Gruppe der Schizophrenen*. Nervenarzt 1958;29:49-53.
- 13 Doerr-Zegers, O. *Análisis fenomenológico de la depresividad en la melancolía y en la epilepsia*. Actas Luso-Esp Neurol Psychiatr 1979; 5: 291-304.
- 14 Doerr-Zegers O, Tellenbach H. *Differentialphänomenologie des depressiven Syndroms*. Nervenarzt 1980;51:118.
- 15 Gadamer HG. *Wahrheit und Methode*. 2. Aufl. Tübingen: J.C.B. Mohr (Paul Siebeck) 1965.
- 16 Kimura B, Tellenbach H. *Über einige Bedeutungen von 'Natur' in der europäischen Alltagssprache und ihre Bedeutung im Japanischen*. In: Tellenbach H, editor. *Psychiatrie als geistige Medizin*. München: Verlag für angewandte Wissenschaften 1987, pp. 186-95.
- 17 Stanghellini G. *The portrait of the psychiatrist as a globally-minded citizen*. Curr Opin Psychiatry, in press.
- 18 Blankenburg W. *Hysterie in anthropologischer Sicht*. Praxis der Psychotherapie 1974;19:262-73.
- 19 Blankenburg W. *Wie weit reicht die dialektische Betrachtungsweise in der Psychiatrie?* Z Klin Psychol Psychother 1981;29:45-66.
- 20 Doerr-Zegers, O. *Perspectiva fenomenológica de los transtornos de personalidad*. Revista de Psiquiatría 1986; 3:117-27.
- 21 Stanghellini G. *Antropologia della vulnerabilità*. Milano: Feltrinelli 1997.
- 22 Stanghellini G. *For an anthropology of vulnerability*. Psychopathology 1997;30:1-11.
- 23 Stanghellini G, Ballerini M. *Values in persons with schizophrenia*. Schizophr Bull 2007;33:131-41.
- 24 Stanghellini G, Fusar-Poli P. *The vulnerability to schizophrenia: mainstream research paradigms and phenomenological directions*. Curr Pharm Des 2012;18:338-45.
- 25 Benedetti G. *Psychotherapie als existentielle Herausforderung*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1992.
- 26 Selvini-Palazzoli M. *Paradosso e controparadosso*. Milano: Cortina 2003.
- 27 Wulff E. *Wahnsinnslogik. Von der Verstehbarkeit schizophrener Erfahrung*. Bonn: Psychiatrie-Verlag 1995.
- 28 Stierlin H, Wynne LC, Wirsching M. *Psychotherapie und Sozialtherapie der Schizophrenie. Ein internationaler Überblick*. Heidelberg: Springer 1985.
- 29 Mayer-Gross W. *Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose: eine Studie über verständliche Zusammenhänge in der Schizophrenie*. Z Ges Neurol Psychiatr 1920;60:160-212.
- 30 Wyrsh J. *Die Person des Schizophrenen: Studien zur Klinik, Psychologie, Daseinsweise*. Bern: Verlag Paul Haupt 1949.
- 31 Parnas J, Moeller P, Kircher T, et al. *EASE: Examination of Anomalous Self-Experience*. Psychopathology 2005;38:236-58.
- 32 Stanghellini G. *A hermeneutic framework for psychopathology*. Psychopathology 2010;43:319-26.
- 33 Weizsäcker VV. *Der Gestaltkreis*. Stuttgart: Thieme 1940.
- 34 Wulff E. *Überlegungen zur Dialektik von Seinlassen und Verändern*. Vortrag, gehalten auf dem Symposium "Intersubjektivität und Interpersonalität" am 18.06.93 an der Psychiatrischen Klinik der Universität Marburg, 1993.
- 35 Stanghellini G, Ballerini M. *What is it like to be a person with schizophrenia in the social world? A first-person perspective study on schizophrenic dissociality. Part 2. Methodological issues and empirical findings*. Psychopathology 2011;44:183-92.
- 36 Benedetti G. *Der Wahn in der Sicht der Psychotherapie*. In: Blankenburg W, editor. *Wahn und Perspektivität*. Stuttgart: Enke 1991, pp. 81-9.
- 37 Blankenburg W. *Zur Psychopathologie und Therapie des Wahns unter besonderer Berücksichtigung des Realitätsbezugs*. In: Hartwich P, Pflug B, editors. *Schizophrenen - Wege der Behandlung*. Berlin: Wissenschaft und Praxis 1999, pp. 59-87.
- 38 Kraus A. *Dynamique de rôle des maniaque-dépressifs et conséquences thérapeutiques*. Psychologie Médicale 1987;19:409-10.
- 39 Kraus A. *Identitätstherapie Melancholischer*. In: Mundt C, Linden M, Barnett W, editors. *Psychotherapie in der Psychiatrie*. Wien-New York: Springer Verlag 1997.
- 40 Stanghellini G, Lysaker P. *The psychotherapy of schizophrenia through the lens of phenomenology: intersubjectivity and the search for the recovery of the first- and second-person perspectives*. Am J Psychotherapy 2007;61:163-79.
- 41 Schütz A. *Collected papers*. Vol. I (Natanson M, editor). The Hague (1962).

Il lavoro del Centro di Studio e Ricerche G. Devereux – Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) con i rifugiati e i richiedenti asilo: per una memoria utile

Work of the Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT) with refugees and asylum seekers: when remembering helps

I. Tarricone^{1,2}, E. Mencacci^{1,3}, M. Braca¹, F. Salvatori¹, S. Di Marco¹, M. Nolet², V. Storbini¹, D. Berardi^{1,2}

¹ Sezione di psichiatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; ² Centro di Salute Mentale Ovest, DSM – Ausl di Bologna; ³ Dipartimento di Scienze della Cognizione e della Formazione, Università di Trento

Summary

Introduction

Refugees and asylum seekers are a growing population in Western countries. The dramatic life situations from which they escape, and the difficulties of integration within host countries, are associated with the onset of trauma-related mental disorders (feelings of displacement, loss of identity) and major psychiatric disorders such as PTSD and Major Depressive Disorder.

Aims and methods

The increasing number of refugees referred by welcome centres, where they live, has led the Bologna BoTPT (Bologna Transcultural Psychiatric Team) Study and Research Centre to develop an operational plan aimed at improving care of these individuals. We chose to cooperate with social workers involved with integration projects to strengthen their listening skills and ability to recognize the needs expressed by asylum-seekers, and get them to compare their work experiences in a self-help/mutual-aid group guided by a mental health professional. Furthermore, we

created a setting that responds to patients' requests for help, focusing not only on traumatic events, but also on distress related to existential uncertainty that they experience when settling in.

Results and critical points

We found an improvement in social workers' ability to cope with the stress of relating to refugees and their needs. Our work also led us to reappraise the category of PTSD, which is often inadequate to describe the complex experience of these patients.

Conclusions

Our work has helped to identify ways of strengthening collaborative activities between the City Council, as it is the institution in charge of welcoming refugees and asylum seekers, and the Mental Health Centre.

Keys words

Refugees • Asylum seekers • Helping relations • Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT)

Introduzione

Le persone che devono lasciare le loro case e i loro paesi a causa di guerre e disastri e che chiedono protezione nel mondo occidentale sono in drammatico aumento (43.3 milioni di persone secondo il rapporto statistico annuale dell'Alto Commissariato delle Nazioni Unite per i rifugiati, UNHCR). Un rifugiato su 10 soffre di Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) e il 5% soffre di depressione maggiore⁶; inoltre in un'elevata percentuale di casi i rifugiati presentano comorbidità per più disturbi psichici^{6,20}. Anche i rifugiati che non sviluppano disturbi mentali clinicamente conclamati sono spesso colpiti da sintomi di disagio psichico^{14,18,20}. Lo status di rifugiato è infatti connesso direttamente o indirettamente all'espe-

rienza del trauma. Oltre al trauma diretto dovuto a tortura o a altre forme di violenza fisica e psicologica a cui frequentemente sono stati sottoposti i richiedenti asilo, in ogni caso la condizione di profugo implica uno sradicamento, una perdita di status, di sicurezza e di identità, definita "trauma secondario", ovvero la situazione di vita che il rifugiato si trova ad affrontare nel paese ospite. Il trauma è un evento che ferisce o distrugge la capacità di una persona di adattarsi, si aggiunge ai pre-esistenti stressors quotidiani, generando crisi non solo nel soggetto che li vive direttamente, ma anche indirettamente in coloro che appartengono alla sua rete sociale. Come è noto sin dagli studi pionieristici di Freud e di Janet sul trauma, spesso l'esperienza traumatica non è incorporabile negli schemi mnemonici della persona e costituisce

Correspondence

Ilaria Tarricone, Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, viale Pepoli 5, 40123 Bologna, Italy
• Tel. +39 051 6584111 • E-mail: ilaria.tarricone@unibo.it

un nucleo dissociativo che invade con immagini, incubi, flashbacks, la coscienza con caratteristiche intrusive automatiche. L'amnesia si configura come meccanismo di difesa al vissuto patogeno. Kirmayer⁸, parlando di dissociazione come sintomo ricorrente tra le vittime di traumi, fa notare che essa rappresenta sempre una lacerazione nella continuità della narrazione, e che può essere mantenuta e riprodotta (fino a diventare sintomo) o, al contrario, può essere superata se nei confronti di esperienze di trauma la società è solidale e la loro memoria può essere condivisa e accolta. In questo caso infatti la persona può raccontare gli eventi e ricostruire la continuità che essi hanno minacciato di spezzare, e mette in atto anche una sorta di antidoto allo sviluppo di sintomi propriamente dissociativi. In altri casi, il riserbo sui ricordi, associato al calore protettivo del gruppo, può essere sufficiente alla vittima per superare il dolore. Oltre ai sintomi cognitivi sono spesso presenti sintomi emotivi e affettivi, quali ansietà, fluttuazioni del tono dell'umore, disforia.

È importante ricordare che interpretare la complessa sofferenza di rifugiati e richiedenti asilo esclusivamente attraverso quelle che Roberto Beneduce chiamerebbe *retoriche del trauma*³ rischia di rafforzare quel processo mediante cui l'esperienza di uomini e donne viene naturalizzata nella categoria di rifugiato. Rifugiati e richiedenti asilo vivono frequentemente stati che Ernesto De Martino⁴ chiamerebbe "crisi della presenza", un'incapacità provata dai soggetti subalterni di agire all'interno di un contesto percepito come estraneo e reificante. Esperienze soggettive diverse vengono ricondotte e lette all'interno di un processo assiomatico dove colui che richiede asilo deve necessariamente dimostrare di essere una vittima traumatizzata, in linea con gli immaginari che mass-mediaticamente concorrono alla reificazione dei vissuti di queste persone. La diagnosi di disturbo post-traumatico da stress (PTSD) diviene dunque strumentale alla dimostrazione della sofferenza passata, richiesta a questi soggetti per legittimare la loro presenza nel contesto migratorio. È in nome di una bio-cittadianza¹⁰ che gli apparati politici decidono *quali corpi far vivere e quali lasciar morire*, in relazione a un dolore vissuto che deve essere iscritto nei corpi e conseguentemente certificato. Per questo motivo gli operatori sociali che seguono questi soggetti nei loro percorsi verso il riconoscimento del diritto d'asilo intravedono nelle diagnosi certificate di disturbo post traumatico da stress una prova estremamente utile, in quanto dotata del particolare potere di cambiare il verdetto della commissione.

È quindi intuibile come tra richiedenti asilo e società di accoglienza si inneschi un pericoloso circolo vizioso. Se da un lato le problematiche emotivo-relazionali connesse al trauma e il loro mancato riconoscimento possono ritardare o complicare il processo di *resettlement* e di inserimento sociale del rifugiato nel paese d'accoglienza,

dall'altro la reificazione delle vite di questa persone nelle categorie del trauma può scatenare aspre contrapposizioni, talora vissuti persecutori. Le difficoltà relazionali dei rifugiati si riversano quindi in modo importante nella relazione di aiuto con gli operatori sociali, e ciò rende a loro volta questi professionisti vulnerabili a reazioni da stress a breve e a lungo termine che nel tempo possono configurarsi come disturbi psichiatrici minori, quali la sindrome da *burn-out* o la *vittimizzazione vicaria*²¹. A sua volta, la compromissione degli operatori può ostacolare il progetto di integrazione sociale dei rifugiati, perpetuando così un circolo vizioso che accresce isolamento, frustrazione e sofferenza.

Il confronto con i rifugiati richiede quindi agli operatori sociali specifiche competenze psicologico-relazionali per decodificarne i bisogni e individuare risposte efficaci e, allo stesso tempo, per far fronte allo stress e al carico emotivo derivante dal contenimento di tali storie traumatiche. Pertanto recenti *consensus conferences* internazionali raccomandano sia l'implementazione di programmi atti a proteggere la salute mentale dei rifugiati che attività di supervisione e training per tutelare gli operatori stessi dall'eccessivo carico emotivo e distress che possono condurre a conseguenze negative sulla loro stessa salute¹⁹⁻²¹. Nella nostra realtà locale, a Bologna, da circa 10 anni ci occupiamo della cura della sofferenza psichica di migranti e richiedenti asilo. A partire da alcune esperienze pilota condotte presso il Centro di Salute Mentale Ovest, infatti, abbiamo sviluppato il Centro di Studi e Ricerche G. Devereux - Bologna Transcultural Psychiatric Team (BoTPT), che svolge attività di consulenza, supporto psicosociale e presa in carico dei migranti, tra cui i rifugiati e i richiedenti asilo¹⁵⁻¹⁷. La formalizzazione del nostro rapporto di consulenza e formazione per gli operatori del Comune di Bologna che lavorano con i rifugiati è avvenuta nel 2006, quando ci è giunta la richiesta di un corso di formazione da parte degli Operatori sociali stessi, intenzionati a focalizzare quali fossero gli strumenti di lavoro più idonei a fronteggiare le frequenti difficoltà relazionali e di condivisione di programmi con i loro assistiti. Di seguito descriviamo in sintesi le esperienze del Centro di Studio e Ricerca G. Devereux – BoTPT di Bologna con rifugiati e richiedenti asilo e con gli operatori sociali che si occupano di loro e come, attraverso tali esperienze, siamo giunti a formulare il nostro modello di lavoro.

La consulenza psichiatrica ai rifugiati e ai richiedenti asilo

All'interno del Centro G. Devereux – BoTPT di Bologna, nel corso di questi ultimi anni si è andata sviluppando una riflessione su quali fossero le modalità di intervento più adeguate nel supporto e nella presa in carico di rifugiati e richiedenti asilo. Tale riflessione risponde a un

progressivo aumento degli invii e di richieste di consulenza da parte di un centro di accoglienza ubicato nel territorio bolognese, che ospita circa 40 persone in fuga dai luoghi del mondo più diversi e che approdano in tale struttura in cerca di protezione.

Inizialmente, gli operatori del centro chiedevano l'intervento del servizio BoTPT intravedendo nel passato di queste persone e nei traumi da loro subiti la causa principale del malessere che gli ospiti presentavano, descrivendo la loro sofferenza attraverso un linguaggio sintomatologico, che comprendeva insonnia con incubi ricorrenti, amnesie, difficoltà di concentrazione, perdita dello slancio vitale, ritiro sociale alternato a frequenti attacchi di rabbia. I pazienti inviati al Servizio BoTPT venivano accolti da un'équipe multidisciplinare: il setting era per la maggior parte delle volte composto da una figura con formazione ed esperienza in ambito medico-psichiatrico e una figura con formazione antropologica. Componente fondamentale è risultata essere, inoltre, il personale infermieristico dedicato, capace d'intervenire sul piano dell'accoglienza e del supporto relazionale. Già nel corso delle prime consultazioni è stato riscontrato quanto i traumi venissero riconosciuti esclusivamente come una tra le molteplici concause alla base del malessere di queste persone. Il dolore che rimaneva sopito durante tutta la fase migratoria, grazie a quei meccanismi detti di resilienza, emergeva in seguito come un'onda d'urto, portandolo a esplodere nel momento in cui queste persone si sentivano contenute dalla sicurezza del centro di accoglienza, ma ancora non inserite all'interno di un percorso d'integrazione capace di dare loro la sensazione di essere approdate a una nuova vita con la sua ritmica e con il suo senso.

Rifugiati e richiedenti asilo ci parlano dunque di esistenze liminali, sospese. La fuga, spesso priva di ogni forma di progettualità, si svolge nell'arco di una notte, fungendo da cesura con la quotidianità del passato in cui i soggetti vivevano sicuramente all'interno di un contesto minaccioso, ma allo stesso tempo familiare, nel quale erano provvisti di orizzonti di senso. Di fronte all'impossibilità d'inserirsi in modo attivo nel presente migratorio, la mente di questi soggetti ritorna ossessivamente al passato della fuga, nel tentativo vano di trovare una ragione per ciò che è loro accaduto e di far visita a un mondo che nonostante tutto fa sentire la sua mancanza. Le persone che hanno portato il loro malessere al Centro BoTPT raccontavano spesso della fatica provata nel capire le dinamiche che regolano le politiche di accoglienza, del perché dovessero vivere mesi in una dimensione sospesa prima del riconoscimento del diritto d'asilo. È questa sospensione che crea stati d'impotenza e conseguenti vissuti depressivi e di frustrazione, spesso esperiti come rabbia verso i luoghi e le persone del presente "senza senso". Il non senso del presente risulta spesso più forte della violenza del passato.

TABELLA I.

La consulenza per la fragilità sociale: per una memoria utile. *The consultation on the social vulnerability: when remembering helps.*

Consulenza/ Prima visita (setting medico-psichiatrico/antropologico)
Monitoraggio presa in carico
Spazio narrativo
Interventi sull'équipe degli operatori del centro di accoglienza
Supervisione con gli operatori

È sulla base di queste analisi che è stato pensato e attuato, nel Centro BoTPT, il progetto "Per una memoria utile. Uno spazio volto al recupero e all'integrazione dell'identità soggettiva", una attività di consulenza sia ai rifugiati e richiedenti asilo che agli operatori sociali, finalizzata ad analizzare i meccanismi d'invio a opera dei centri di accoglienza e a dare spazio e voce anche alle istanze degli operatori, cercando di comprendere con loro quali possano essere i modi più efficaci per gestire il malessere manifestato dai loro assistiti (Tab. I).

La consulenza agli operatori sociali

Come detto, il rapporto di collaborazione tra il Centro BoTPT e gli operatori sociali del Comune di Bologna si è formalizzato per la prima volta nel 2006, quando è stato avviato il corso di formazione dedicato a tali operatori. Il corso ha seguito due metodologie: quella psicoeducativa, svolta tramite lezioni frontali e lavoro in piccoli gruppi, e quella dell'apprendimento dall'esperienza e del confronto attivo con i "pari", intrapresa mediante l'avvio di un gruppo di auto-mutuo-aiuto a cadenza settimanale. Le due modalità di intervento sono state integrate in un programma di lavoro della durata complessiva di 7 mesi. Oggetto degli incontri psicoeducativi sono stati i temi generali di principale rilievo nel lavoro psicosociale con i richiedenti asilo, quali la presa in carico del richiedente asilo e la formulazione di un piano di intervento efficace, il riconoscimento dei sintomi di allarme di disturbo mentale, il ruolo del trauma e della cultura sulla relazione e la comunicazione tra utente e operatore, la rete dei servizi socio-sanitari e le modalità di invio, le reazioni da stress nei *caregivers*. Il lavoro del gruppo di auto-mutuo-aiuto è stato, invece, impostato con il fine particolare della discussione sui problemi specifici incontrati dagli operatori nel gestire i singoli casi, tenendo in considerazione le dinamiche in un'ottica di mutuo-aiuto. Per mutuo aiuto intendiamo con Steinberg¹³ quel fenomeno per cui i membri di un gruppo, mentre riflettono su una data questione, si aiutano reciprocamente a trovare soluzio-

ni. In altre parole, le relazioni nel gruppo di mutuo-aiuto vengono improntate alla modalità supportiva, la stessa modalità relazionale che gli operatori sono incoraggiati a mettere in gioco anche con gli utenti. Il gruppo di mutuo-aiuto diviene quindi il luogo elettivo dove sperimentare e consolidare competenze relazionali e psicologiche.

Gli incontri psicoeducativi

Gli incontri psicoeducativi avevano l'obiettivo di formare i partecipanti (tramite lezioni frontali, *role playing* e lavoro in piccoli gruppi) sui principali strumenti di lavoro e sulle competenze tecniche necessarie alla presa in carico sociale dei rifugiati e dei richiedenti asilo (Tab. II).

Lungo il percorso formativo è stato così possibile delineare, riassumendo le evidenze in tal senso disponibili^{9 18 20}, un modello di lavoro idoneo a favorire un efficace ascolto della richiesta di asilo e le successive fasi dell'intervento sociale. Sinteticamente il modello di lavoro proposto si articola in tre fasi: la fase dell'ascolto della domanda di asilo, la fase della risposta e la fase del follow-up. Si è innanzitutto illustrato ai professionisti come sia essenziale nella fase di ascolto partire dalla predisposizione di un setting sicuro, tranquillo e privato ove sia possibile ascoltare e al medesimo tempo fornire conforto e supporto, gli elementi iniziali necessari per sviluppare una relazione di aiuto basata sulla fiducia. Ascoltare efficacemente la richiesta di asilo significa infatti potere valutare e comprendere i bisogni dell'utente, sia pratici che emotivi, le sue competenze, le sue capacità di adattamento e comunicative. La comunicazione con una persona che ha vissuto un'esperienza traumatica e che al contempo proviene da una cultura altra impone una revisione critica delle abitudini professionali di chi, assumendo un ruolo di aiuto, dovrà farsi carico dell'ascolto di tali esperienze. Un primo livello di difficoltà è inerente la distanza espe-

rienziale e culturale tra utente e operatore. L'operatore che non abbia vissuto un'esperienza analoga si troverà di fronte a un duplice scacco comunicativo: l'impossibilità di comprendere completamente i vissuti del trauma e la difficoltà a trovare un linguaggio comune che renda il trauma dicibile e traducibile attraverso le culture⁹. La modalità di approccio al dolore e la raccolta delle notizie inerenti il trauma da parte degli operatori sociali deve quindi relazionarsi necessariamente alla particolare concezione culturale del trauma, ma anche della vita, della morte e delle relazioni dell'utente. In questi contesti, per fornire una prestazione professionale competente, è necessario operare all'interno di un team multidisciplinare che attenui i rischi legati all'ipercoinvolgimento e all'ansia dei caregivers: la mole delle problematiche portate e le difficoltà di decodifica dei bisogni espressi dall'utente possono sopraffare l'operatore che si trovi a doverne sopportare da solo il carico.

Un secondo nodo problematico deriva dalla difficoltà di conciliare le esigenze pratiche inerenti la richiesta di asilo politico e i bisogni derivanti dalle condizioni psichiche dell'utente. Il raccogliere la storia della fuga (il più delle volte traumatica) dal paese di origine, diventa presupposto fondamentale per avviare le pratiche di ottenimento dello status di rifugiato. Poiché i sintomi psichici legati al trauma possono inficiare seriamente la comunicazione e la relazione, la ricostruzione del vissuto traumatico deve essere fatta in setting appropriati e dopo che sia trascorso un ragionevole intervallo di tempo, in modo tale che lo sguardo del caregiver non sia vissuto come una ripetizione della violazione dell'intimità, ma che consenta invece la successiva ricostruzione di uno spazio privato, che permetta di sentire e pensare di nuovo segretamente⁷.

In questa fase della presa in carico, particolare attenzione deve essere posta dall'operatore nell'identificare possibili segni di allarme di disagio psichico di rilevanza clinica nell'utente. Gli operatori sociali dovranno quindi possedere anche le informazioni necessarie per decidere quando e come avvalersi della collaborazione con i servizi sanitari di base e specialistici.

Lavorare sui bisogni sociali dei rifugiati contribuisce in larga misura al processo di ricostruzione cognitiva ed emotiva delle capacità di adattamento della persona, oltre a ridurre i fattori esterni di stress tramite la messa in campo di risorse contingenti. La fase iniziale della presa in carico, infatti, prevede la raccolta della storia individuale e necessariamente la rivisitazione delle esperienze traumatiche. Per riconquistare una condizione di equilibrio e salute, l'esperienza traumatica deve essere reintegrata nell'esperienza individuale. Il trauma è infatti congelato in una dimensione atemporale e il rifugiato deve rielaborare il trauma all'interno di una narrativa esistenziale per rafforzare il senso di controllo sulle conseguenze del trauma e riattivare sentimenti di speranza

TABELLA II.

Temi degli incontri psicoeducativi. *Topics of psychoeducational meetings.*

Disturbi mentali potenzialmente riscontrabili tra i rifugiati: disturbo post traumatico da stress, disturbo depressivo maggiore, disturbi d'ansia e disturbi psicotici

Tecniche di colloquio, di *problem solving*

Ruolo patoplastico della cultura sull'espressività del disagio

Prospettive culturali sul trauma, gli effetti del trauma sull'apparato psichico e le conseguenti difficoltà relazionali

Strumenti del gruppo per far fronte al disagio psichico degli utenti e al *distress* degli operatori

Gestione interdisciplinare e interistituzionale delle problematiche psicosociali dei rifugiati (invii e reti di collaborazione con i servizi sanitari di base e specialistici)

nel futuro. Il punto di partenza è fornire una condizione di sicurezza materiale ed emotiva nella quale dare una validazione all'accaduto e consentire un counselling sul trauma stesso¹². Questo difficile percorso di rielaborazione delle esperienze traumatiche richiede interventi di supporto psicologico e assistenza sociale finalizzati a rafforzare nel soggetto competenze adattative e a riattivare i pre-esistenti livelli di autonomia. Ogni intervento psicosociale dovrebbe infatti tener conto che il rifugiato è una persona dotata di una forte determinazione a sopravvivere e di elevati livelli di autonomia pre-esistenti.

La seconda fase del percorso di presa in carico del richiedente asilo, che abbiamo definito della risposta, consiste nell'accurata valutazione delle risorse disponibili, quali le risorse legali (percorsi di ottenimento dello status di rifugiato, documenti e permesso di soggiorno), economiche (buoni pasto, biglietti dell'autobus, sussidi), formative (corsi di lingua italiana, corsi di formazione al lavoro), abitative (case del comune, strutture ANCI, dormitori, strutture di accoglienza religiose), lavorative (borse lavoro, percorsi di inserimento in agenzie di lavoro autonomo). La formulazione delle risposte, data la complessità delle problematiche portate, si può giovare dell'applicazione della tecnica di *problem solving*. Tale tecnica permette di identificare i problemi su cui è prioritario lavorare e di sviluppare un piano di intervento adeguato a trovare una risposta efficace. È necessario, inoltre, prevedere come la soluzione proposta possa essere compresa dall'utente e quanto possa soddisfare le sue richieste e i suoi bisogni, impliciti ed espliciti. A tal fine una successiva discussione nel gruppo degli operatori, in assenza dell'utente, permette, tramite il confronto del punto di vista di tutti i partecipanti, di ampliare le capacità di previsione dei possibili limiti e punti di forza della soluzione proposta e del relativo piano di attuazione. La terza fase è mirata infine al follow-up dell'intervento con l'utente e in particolare a migliorare la comunicazione e la collaborazione tra utente e operatore. Anche durante questa fase, l'operatore si avvarrà della valutazione di tutto il gruppo di lavoro, oltre che del confronto periodico con l'utente, per valutare l'andamento dell'intervento sociale. In caso di difficoltà, infatti, l'operatore potrà fare appello alle risorse del gruppo per rivedere l'appropriatezza del percorso proposto, come questo percorso è stato compreso e accettato dall'utente e in che misura si integri e quindi sia conciliabile con le aspettative dell'utente stesso.

Gli incontri di gruppo di mutuo-aiuto

Mediante i settimanali incontri nel gruppo ristretto di operatori sociali, è stato possibile affiancare agli incontri psicoeducativi un vero e proprio percorso di apprendimento dall'esperienza e di avviare la costituzione del gruppo di mutuo-aiuto, che avrebbe dovuto continuare a

TABELLA III.

Obiettivi degli incontri del gruppo di auto-mutuo-aiuto. *Aims of self-help/mutual-aid group meeting.*

1. Valorizzare le risorse e i "punti di forza" degli operatori;
2. Formare il "senso di noi", di "identità collettiva" e di leadership condivisa;
3. Facilitare la condivisione delle esperienze professionali e personali;
4. Favorire la mediazione dei propri interessi individuali e la formulazione e il perseguimento di uno scopo comune.

sussistere anche dopo il termine del corso di formazione. L'obiettivo generale degli incontri era quindi di potenziare la capacità di lavorare in gruppo, di creare un vero e proprio gruppo di lavoro nell'ottica del mutuo-aiuto, e quindi di migliorare il fronteggiamento dello stress¹³ (Tab. III).

Nella preparazione del nostro intervento di gruppo ci siamo riferiti a due modelli teorici principali: "La Concezione e la Tecnica Operativa di Gruppo", elaborate da Bauleo e Rivièr e il "Mutuo-Aiuto" nella particolare concezione di Steinberg¹³. La Concezione Operativa di Gruppo nasce intorno agli anni Cinquanta e inaugura un nuovo modo di concepire il Gruppo: a differenza di altre tendenze che considerano il Gruppo come uno spazio nel quale osservare l'individuo, nella Concezione Operativa di Gruppo il gruppo è un oggetto in sé, una struttura a se stante, uno strumento di conoscenza e di lavoro che permette di operare in ambito terapeutico, nella formazione sociale e istituzionale^{12 11}. L'approccio dell'auto-mutuo-aiuto si fonda sulla convinzione che il gruppo racchiuda in sé la potenzialità di promuovere dinamiche di aiuto reciproco fra i suoi membri. Le radici teoriche di questo approccio al lavoro con i gruppi affondano nella tradizione del lavoro sociale professionale, anche se il mutuo-aiuto si presta a essere applicato a qualsiasi contesto di gruppo che si ponga un obiettivo di "bene comune" (équipe professionali, comitati direttivi, coalizioni politiche etc.). Il modello dell'auto-mutuo-aiuto di Steinberg identifica 9 principali dinamiche che devono caratterizzare il lavoro di gruppo perché questo risulti efficace:

- a. la condivisione delle informazioni: il gruppo come *forum di informazioni* condivise dai partecipanti attraverso lo scambio e l'integrazione di idee;
- b. la dialettica interna: il clima all'interno del gruppo deve facilitare la libera espressione di pareri anche contrastanti;
- c. discutere i tabù: il clima del gruppo deve essere aperto e sincero per consentire l'esplicitarsi di tematiche conflittuali o difficilmente trattabili;
- d. "tutti nella stessa barca": si deve rafforzare il conforto e il sostegno reciproco valorizzando l'interdipenden-

za dei partecipanti rispetto a uno scopo condiviso e aiutandoli a individuare uno alla volta le proprie abilità e risorse;

- e. il sostegno emotivo reciproco: che si realizza tramite la creazione di rapporti di sostegno, affetto, empatia a favore delle persone che vi prendono parte, in un *continuum* di coinvolgimento emotivo;
- f. le richieste reciproche: attraverso l'esplicitazione dei problemi, i partecipanti dovrebbero trovare nel gruppo una soluzione ai propri problemi lavorando in modo cooperativo;
- g. il fronteggiamento dei problemi individuali: nell'ottica del *problem solving* i problemi apparentemente individuali verranno trasformati in un prezioso stimolo per la conversazione e la riflessione di tutti membri del gruppo;
- h. fare le prove: una volta che il gruppo è diventato un luogo sicuro per mettersi in gioco, i partecipanti potranno sperimentare nuovi modi di fare e di essere anche mediante l'utilizzo del *role playing*;
- i. la forza del numero: Ogni volta che i componenti del gruppo percepiscono di trarre beneficio dalla loro appartenenza al gruppo, ossia dal non essere soli, si realizza quell'identità collettiva che è alla base del mutuo aiuto.

Abbiamo scelto di caratterizzare il gruppo degli operatori sociali di Bologna come un gruppo *chiuso*, ossia costituito da un numero fisso di partecipanti^{12 13} reclutati in base alla volontarietà e alla motivazione personale. Tutti i partecipanti al gruppo di discussione lavoravano presso enti dedicati all'erogazione di servizi per rifugiati e richiedenti asilo sul territorio (Servizi per Immigrati del Comune di Bologna; Servizio Sociale Adulti; Caritas e l'Associazione "Integrarsi"), tuttavia differivano fra loro per esperienza lavorativa in quel settore, tipo di formazione e attuale profilo professionale; provenivano inoltre da paesi di cultura diversa (Moldavia, Romania, Bosnia, Marocco, Bangladesh, Somalia, Albania, Italia). Il setting prevedeva che gli incontri avessero una durata di un'ora e mezza e si svolgessero con una frequenza settimanale sempre nello stesso luogo, all'interno di uno degli enti. Era sempre presente il conduttore, uno psichiatra psicoterapeuta, e uno o più osservatori, psichiatri psicoterapeuti o specialisti in formazione.

Gli incontri con gli operatori sociali erano svolti in un gruppo *eterocentrato*, cioè impostato con il fine particolare della discussione sui problemi incontrati dagli operatori nello svolgimento del proprio lavoro con i rifugiati e non su problematiche personali. Nel gruppo si lavorava sul contenuto *manifesto*, razionale ed emotivo legato al tema di discussione, che veniva scelto ogni volta dai partecipanti. Contemporaneamente, il coordinatore e gli osservatori ponevano attenzione anche ai contenuti *latenti*, cioè riflettevano sui rapporti interpersonali e gli

affetti messi in gioco dall'informazione. L'analisi del *controtransfert* e del contenuto *latente* aveva luogo esclusivamente nella discussione tra conduttore e osservatori, spesso supportate da supervisioni di esperti e non si davano interpretazioni dinamiche di gruppo. L'osservatore, durante l'incontro di gruppo, annotava e osservava quello che accadeva.

Riflessioni conclusive: dai nodi problematici del lavoro sociale con i rifugiati allo sviluppo del modello di lavoro del Centro Devereux-BoTPT

L'esperienza del Centro BoTPT di Bologna ha permesso di mettere in luce alcune *questioni cruciali* rintracciabili a vari livelli nel lavoro con i rifugiati. Il primo livello è quello della relazione con l'utente: accanto agli ostacoli linguistico-culturali sono state evidenziate *specifiche difficoltà nel decifrare i bisogni dell'assistito*, le cui richieste possono, a volte, risultare deformate da aspettative irrealistiche imputabili ad atteggiamenti regressivi e di dipendenza. Un ulteriore fattore che ostacola lo stabilirsi di una relazione efficace riguarda le problematiche psicologiche conseguenti al trauma che inducono *movimenti difensivi* sia nell'utente che nell'operatore. Nel rifugiato, il riserbo riguardo ai ricordi traumatici è un presupposto alla salvaguardia della propria integrità psichica, ma allo stesso tempo produce un vuoto narrativo e relazionale. Nell'operatore non adeguatamente preparato, il contatto con tali vissuti dolorosi suscita pericolosi movimenti identificatori che tolgono lucidità all'intervento e stabilità emotiva all'operatore stesso; in alcuni casi egli tenderà ad assumere stili relazionali improntati alla freddezza e al distacco per difendersi da sentimenti controtransferali carichi di angoscia. In altre situazioni l'ipercoinvolgimento può portare a irrealistiche fantasie di onnipotenza, per cui l'operatore si sentirà investito di una responsabilità totalizzante e si metterà a rischio di frustrazioni subentranti nel tentativo di soddisfare tutte le molteplici richieste e bisogni del rifugiato. Dalle discussioni nel gruppo di lavoro è emerso che tali atteggiamenti scaturivano alternativamente da vissuti di colpa legati al confronto con storie ricche di similitudini con quelle degli operatori stessi (alcuni dei quali migranti per motivi politici) e/o dalla percezione di trovarsi soli ad affrontare individualmente le problematiche dell'utente.

Un secondo livello di interferenza con la costruzione di un piano di intervento efficace riguarda la relazione tra gli operatori, la capacità cioè di collaborare per il perseguimento di uno scopo comune. Il *background* formativo ed esperienziale degli operatori sociali differisce significativamente all'interno del gruppo, il che porta, come è facile intuire, a una frammentarietà dell'intervento, alla possibilità di fraintendimenti, sovrapposizioni e divergenze nell'intervento.

Quando abbiamo dato inizio all'esperienza di collaborazione con gli operatori sociali dei servizi di Bologna, le risorse e l'organizzazione dei servizi costituivano un punto critico: è apparsa cruciale la mancanza di tempo e di spazi adeguati alla costruzione di una relazione di aiuto con l'utente. Il lavorare spesso in termini di urgenza, il sovraffollamento delle sale d'attesa e la mancanza di uno spazio privato in cui poter dare ascolto alla dimensione più intima delle storie dei rifugiati sono barriere logistiche importanti che accrescono i livelli di incomunicabilità e compromettono la possibilità di metter in atto programmi di intervento ottimali nei servizi sociali. Nel tempo tali servizi hanno sviluppato la capacità di offrire sempre più stabilmente una struttura organizzativa capace di prevedere spazi per l'ascolto e attività di formazione e supervisione.

Dalle esperienze svolte e dall'analisi delle problematiche socio-relazionali nel lavoro con richiedenti asilo e rifugiati è quindi scaturita la formulazione del modello di lavoro del Centro Devereux-BoTPT con rifugiati, richiedenti asilo e i loro carers. Parte centrale del nostro modello di lavoro è la consultazione per gli operatori, che si articola in due momenti fondamentali: la consulenza per specifiche situazioni di disagio relative a particolari utenti; la supervisione in gruppo sulle dinamiche relazionali e vissuti controtransferali a cadenza mensile. È inoltre in fase di implementazione uno spazio narrativo dedicato a rifugiati e richiedenti asilo dove si cercherà, attraverso un approccio antropo-fenomenologico, di dare ascolto all'esperienza di questi attori, nel tentativo di leggere il loro disagio sia come problema individuale, che contestuale all'interno di un più ampio panorama politico e sociale. L'intenzione è quella di far dialogare il passato della provenienza con il presente migratorio, cercando oltremodo di compiere un'opera di empowerment su queste persone de-vittimizzandole. La narrazione viene vista secondo il suo potenziale semantico, co-costruendo le ragioni e il senso del percorso migratorio attraverso il recupero del sé. Per la documentazione ai fini di ricerca, viene utilizzata una intervista semistrutturata, la *Bologna Migration History and Social Integration* (Bo-MH), che raccoglie e sintetizza, oltre alla storia clinica del paziente, la storia migratoria della persona, le sue aspettative e la loro soddisfazione nell'incontro con la realtà attuale, la percezione del livello di integrazione sociale. La MH, tradotta in molte lingue dal consorzio di ricerca europeo EU-GEI (*European network of national schizophrenia networks studying Gene-Environment Interactions*)⁵, è liberamente richiedibile al Centro BoTPT.

Il lavoro con gli operatori sociali, in particolare attraverso le forme del gruppo di mutuo aiuto e quello di supervisione, si è configurato quindi come un "luogo e uno spazio per pensare", svincolato dall'urgenza del lavoro quotidiano, per riponderare i programmi assistenziali in

base all'osservazione dialettica degli esiti. Nel gruppo di mutuo-aiuto il gruppo degli operatori ha appreso a riconoscere e a gestire alcune dinamiche tipiche della relazione d'aiuto tra operatore e rifugiato, quali i movimenti regressivi da parte dell'utente e controtransferali fantasie di onnipotenza, l'identificazione e l'identificazione proiettiva: dal gioco di rispecchiamento tra operatore e assistito deriva la percezione dell'operatore di non aver dato abbastanza in risposta alle aspettative dell'utente e la tendenza ad agire comportamenti riparativi, spesso inefficaci e causa di depauperamento di risorse emotive e materiali.

Il lavoro con gli operatori sociali nei gruppi di supervisione degli operatori, formulato in un primo tempo seguendo il modello medico della malattia, recuperava poi uno spessore e una qualità esistenziale, fermando nella memoria di tutti noi l'esperienza che là dove un'eccessiva medicalizzazione del malessere del richiedente asilo provocava un pericoloso "ristagno" delle potenzialità di riscatto della persona e di ripresa, l'ascolto non medicalizzante favoriva la ripresa di una vita possibile. In base a questa riflessione è emerso quanto spesso le categorie diagnostiche psichiatriche risultino inadeguate, oltre che fortemente etnocentriche, in quanto presuppongono la datità dell'universo psichico come luogo in cui si iscrive una sofferenza, che in realtà ci parla non solo di una ferita della mente, ma della dissoluzione di un mondo sociale provocata da processi provvisti di una precisa valenza politica. Ricondurre la complessità del disagio di rifugiati e richiedenti asilo a una circoscritta diagnosi psichiatrica rischia di provocare un occultamento di tutti quei meccanismi sociali e politici che producono tale condizione di malessere, portandoci a prendere in considerazione solo i loro effetti e non permettendo di porre sotto analisi le cause. Formare all'ascolto e sostenere la relazione di aiuto "de medicalizzata" è una via per avvicinarci alla comprensione delle ragioni del dolore e portare sollievo alla sofferenza di queste persone.

Ringraziamenti

Siamo particolarmente grati agli operatori dei Servizi Sociali del Comune di Bologna e delle associazioni di volontariato di Bologna per il loro attivo contributo alla formulazione del modello di lavoro discusso in questo articolo. Un ringraziamento speciale alle persone che ci hanno ricordato che la storia è quella che si racconta a chi sa ascoltare. Così può nascere un ricordo, che talvolta aiuta.

Bibliografia

- 1 Bauleo A. *Psicoanàlisis y grupalidad. Reflexiones acerca de los nuevos objetos del psicoanàlisis*. Buenos Aires, Barcelona, Mexico: Paidós 1997.
- 2 Bauleo A, Monserrat A, Suarez F. *Psicoanàlisis operativo. A proposito del a grupalidad*. Buenos Aires: Atuel 2004.

- 3 Beneduce R, Taliani S. *Politiche della memoria e retoriche del trauma*. I Fogli di Oriss 1999;11/12:101-22.
- 4 De Martino E. *Storia e metastoria. I fondamenti di una teoria del sacro*. Lecce: Argo 1995.
- 5 HEALTH-F2-2010-24-1909: European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI). www.eu-gei.eu
- 6 Fazel M, Wheeler J, Danesh J. *Prevalence of serious mental disorder in 7.000 refugees resettled in western countries: a systematic review*. Lancet 2005;365:1309-14.
- 7 Gomez-Mango E. *De la torture et du secret*. L'information psychiatrique 1988;64:311-9.
- 8 Kirmayer L. *Landscapes of memory. Trauma, Narrative of Dissociation*. In: Anze P, Lambek, M, Tense Past. *Cultural Essays in Trauma and Memory*. New York, London: Routledge 1996, pp. 173-98.
- 9 Moiraghi F, ed. *Storie silenziose. Percorsi con richiedenti asilo e vittime di tortura*. Milano: Harmattan 2004.
- 10 Pandolfi M. *Sovranità mobile e derive umanitarie: emergenza, urgenza, ingerenza*. In: Malighetti R, ed. *Oltre lo sviluppo. Le prospettive dell'antropologia*. Roma: Meltemi 2005, pp. 151-86.
- 11 Rivière EP. *Il processo grupale. Dalla psicoanalisi alla psicologia sociale*. Loreto: Ed. Laurentana 1985.
- 12 Sironi F. *Persecutori e vittime. Strategie di violenza*. Milano: Feltrinelli 2001.
- 13 Steinberg D. *The mutual-aid approach to working with groups: helping people help each other*. Northvale, NJ: Ed. Jason Aronson inc 1997.
- 14 Summerfield D. *War and mental health: a brief overview*. BMJ 2000;321:232-5.
- 15 Tarricone I, Atti AR, Braca M, et al. *Migrants referring to the Bologna Transcultural Psychiatric Team: reasons for drop-out*. Int J Soc Psychiatry 2011;57:627-30.
- 16 Tarricone I, Mimmi S, Paparelli A, et al. *First-episode psychosis at the West Bologna Community Mental Health Centre: results of an 8-year prospective study*. Psychol Med 2012:1-10.
- 17 Tarricone I, Stivanello E, Ferrari S, et al. *Migrant pathways to community mental health centres in Italy*. Int J Soc Psychiatry 2012;58:505-11.
- 18 United Nations High Commissioner for Refugees, Alto Commissariato delle Nazioni Unite per i Rifugiati. *I rifugiati in Italia: domande e risposte*, 2005.
- 19 WHO. *Department of Mental health and Substance Dependence. Mental health in emergencies*. Geneva 2003.
- 20 WHO. *Mental health of refugees*. Geneva: 1996.
- 21 Young MA. *The community crisis response team training manual*. Washington, DC: National Organization for Victim Assistance 2004.

Un approccio psicoterapeutico focalizzato sui bisogni del paziente

A psychotherapeutic approach based on patient's needs

F. Pagnini¹, S. Zanini², M.C. Gislon³

¹ Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Milano; ² Servizio di Psicologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano;

³ Istituto per lo Studio e la Ricerca sui Disturbi Psicici (ISeRDIP), Milano

Summary

Objective

The aim of this paper is to present the psychotherapeutic approach tailored on patient's needs, developed by Professor Gian Carlo Zapparoli.

Methods

Prof. Zapparoli's theoretical and clinical proposal is presented while in comparison to other major psychotherapeutic approaches.

Results

Psychotherapeutic approaches are at risk of emphasizing their theoretical framework at the expense of patient needs. Herein, Prof. Zapparoli proposes a brief, focal and integrated psychotherapeutic approach that may reduce this risk.

Conclusions

It is possible to have a general psychotherapeutic approach that integrates different theories and techniques, with the aim to better respond to idiosyncratic patient's needs.

Key words

Psychotherapy • Integrated therapy • Clinical psychology

Che cosa ha bisogno la persona che si rivolge a uno psicoterapeuta o, più in generale, a uno psicologo? Quali necessità esprime con la sua richiesta di aiuto, esplicita o implicita?

La risposta a queste domande è oggetto di dibattito e di confronto tra i differenti approcci psicoterapeutici. L'applicazione pedissequa di alcuni modelli, soprattutto se caratterizzati da un retroterra teorico rigido, rischia di fornire una implicita risposta di tipo aprioristico. Talvolta, quindi, l'attività clinica può sembrare basata su un preconcetto, che il proprio modello possa essere sempre adeguato per ogni tipo di utente. La psicoanalisi classica, ad esempio, suppone che l'individuo voglia (o debba) affrontare le proprie problematiche rivivendo e rielaborando le dinamiche intrapsichiche conflittuali inconsce che derivano da esperienze passate, riattualizzate all'interno della relazione terapeutica. Nell'approccio cognitivista, invece, si ritiene che il malessere dell'individuo dipenda dall'interazione tra fattori cognitivi ed emotivi, e l'intervento è rivolto a individuare gli schemi disfunzionali e a modificarli in senso più adattativo. La scuola sistemica enfatizza l'importanza del sistema familiare e sociale, fornendo una particolare attenzione a questi aspetti relazionali e interpretando le istanze portate dal paziente

alla luce di queste relazioni. Ogni modello ha cioè, oltre a fattori comuni attualmente riconosciuti, una sua specifica base concettuale e specifiche tecniche e strategie: non può essere quindi adeguato per ogni tipo di paziente o condizione di disadattamento o psicopatologia. Di conseguenza, è importante impostare i primi colloqui senza utilizzare esclusivamente i propri schemi teorici o ideologici, ma ponendosi la domanda di quale sia il bisogno del paziente e quale la risposta, ovvero l'intervento, più adeguato.

Le teorie sottostanti i diversi approcci psicoterapeutici rischiano, se applicate in modo "dogmatico" ¹, di non dare spazio sufficiente all'espressione dei bisogni del paziente. Non è naturalmente in discussione il fatto che un approccio teorico di riferimento sia indispensabile anche nella conduzione dei primi colloqui, ma il fatto che sia altrettanto indispensabile condurli sulla base di una integrazione, cioè conciliando l'utilizzo delle proprie conoscenze teorico-cliniche alla disponibilità e all'ascolto che permetta un autentico contatto con l'utente e a quello che avviene nella relazione con lo stesso. Vi è altrimenti il rischio di sovrapporre le proprie conoscenze e le proprie aspettative al paziente e ai suoi bisogni ². Questo è particolarmente vero se l'atteggiamento del terapeuta

Correspondence

Francesco Pagnini, Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", via Nirone 15, 20123 Milano, Italia • E-mail: francesco.pagnini@unicatt.it

è quello di rispondere a domande come: “In che modo quanto mi comunica il paziente si colloca nella mia teoria di riferimento?”. L’accento è posto sulla teoria e non sul paziente. Questo tipo di risposta risponde ai bisogni del terapeuta, ma non necessariamente a quelli del paziente. Bisogna dare atto che le derivazioni formative recenti di quasi tutti i modelli psicoterapeutici, insieme alle loro applicazioni cliniche, riducono questo rischio, con una maggior elasticità e flessibilità già inclusa nel modello teorico. Molti terapeuti esperti, inoltre, sviluppano un atteggiamento “eclettico” e meno rigido della formazione inizialmente ricevuta³.

Dal punto di vista epistemologico si potrebbe obiettare che anche la teoria più centrata sul paziente e sui suoi bisogni pone questo tipo di questione. Non si tratta, come sopra ricordato, di eliminare la teoria, ma di avere come finalità quella di individuare i bisogni del paziente, utilizzando il proprio approccio teorico. Il professor Gian Carlo Zapparoli (1924-2009), nel corso della sua attività professionale, ha fornito un inquadramento teorico complesso, il cui elemento di base essenziale è costituito dai bisogni specifici del paziente come guida alla diagnosi e al trattamento. Il bisogno specifico è il risultato della dinamica paura-difesa dalla paura (o ansia, colpa, vergogna ecc.) e può essere correlato con dinamiche conflittuali inconsce e/o con una componente deficitaria di maggiore o minore gravità: il bisogno specifico diviene il focus dell’intervento.

Nel modello qui presentato cioè, la comprensione dei bisogni, che avviene attraverso l’ascolto empatico della comunicazione verbale e non verbale del paziente, e l’attenzione agli aspetti relazionali ed emotivi, in particolare alle dinamiche della relazione clinico-paziente. Il processo di valutazione è quindi di primaria importanza e consente al clinico di rispondere alle domande “di che cosa ha paura il paziente?” e “come si difende?”, aiutandolo a riconoscere il suo bisogno. Individuati i bisogni specifici, focus dell’intervento, si può passare alla definizione di un percorso terapeutico, comunque rivedibile e modificabile nel corso del tempo, in seguito all’apporto di nuovi dati.

Questa concezione della clinica è nata nell’ambito della psichiatria, in cui Zapparoli ha iniziato a esercitare. Con un grande anticipo rispetto alle concezioni di integrazione che sarebbero sorte successivamente, sostenne che la modalità con cui il malato esprime i sintomi comunica come lo stesso vorrebbe essere curato, indicando la strada terapeutica da seguire. Detto con un aforisma Zapparoliano, “Il paziente è il nostro insegnante”.

La risposta ai bisogni del paziente, che sono diversi e molteplici, richiede una flessibilità difficilmente raggiungibile da un singolo approccio psicoterapeutico e questo ha spinto Zapparoli alla ricerca e allo sviluppo di un orientamento integrativo tra modelli e approcci diversi

che permette di considerare il paziente nella sua totalità. La possibilità di affrontare una tematica focale specifica, il problema principale e prioritario del paziente in un dato momento, insieme alla possibilità di utilizzare l’approccio più adeguato alla sua risoluzione, consentono di procedere secondo una prospettiva che considera una o più fasi successive, ognuna con uno specifico focus, a seconda della complessità del problema. Questo riduce considerevolmente i tempi della terapie.

Per via di queste premesse, il modello proposto si presenta come una psicoterapia focale e integrata che può essere, per la patologia meno grave, breve⁴ o, per la patologia più grave, più a lungo termine, contemplando la presenza di diverse, ognuna con un focus^{5,6}.

Volendo semplificare un argomento complesso, i bisogni del paziente possono essere correlati a dinamiche conflittuali intrapsichiche (ad esempio nel caso di una ricerca della perfezione come esito di un conflitto tra Sé ideale e Sé reale) e/o relazionali (ad esempio, un atteggiamento di ritiro narcisistico come difesa dalla paura di essere giudicato dagli altri), o a una disfunzione cognitiva; in questi casi, il trattamento elettivo è la psicoterapia, psicoanalitica, cognitiva o integrata, a seconda del bisogno. Alcuni bisogni possono essere al contrario collegati a una componente deficitaria e richiedono una molteplicità di interventi, sia intersistemici, ad esempio farmacoterapeutici, psicoterapeutici, assistenziali o riabilitativi, sia intrasistemici, ad esempio psicoterapia analitica e/o cognitivo-comportamentale.

L’eventuale trattamento che consegue alla comprensione dei bisogni, quindi, non è necessariamente psicoterapeutico. L’approccio terapeutico contempla diversi riferimenti tecnici e teorici, nel tentativo di fornire un’integrazione, basata sulle necessità del paziente, dei modelli psicoanalitici e cognitivo-comportamentali, la prospettiva evolutiva, che comprende un’attenzione particolare alle conoscenze legate al ciclo di vita e alle ricerche sulla resilienza⁷. L’ottica dell’integrazione si estende anche alla farmacoterapia, alle terapie di sostegno e alla riabilitazione.

Ruolo fondamentale del terapeuta è quello di intermediario⁸, inteso in termini di mediatore tra istanze intrapsichiche e relazionali (ad esempio tra aspetti conflittuali), ma anche tra componenti deficitarie e non deficitarie. La funzione di mediazione è inoltre essenziale ogni qualvolta che sono presenti figure professionali con competenze diverse (ad esempio, i medici, lo psichiatra, lo psicologo, l’educatore ...), quindi in modo da realizzare un intervento integrato secondo un’ottica sinergica⁹, risolvendo eventuali e conflittualità e divergenze.

Seguendo questo approccio aumentano significativamente le possibilità e i percorsi terapeutici che possono essere forniti al paziente, permettendo una “personalizzazione” dell’intervento. Questo può promuovere una

diminuzione della durata dell'intervento, elemento sempre più importante nella pratica clinica in nuovi settori¹⁰. Un approccio idiografico di questo tipo rispecchia la complessità degli interventi in ambito psicologico, che risente a sua volta dalla variabilità delle problematiche in gioco¹¹. L'approccio terapeutico integrato qui proposto fornisce quindi una bussola, rappresentata dai bisogni specifici del paziente, che consente di evitare, o almeno ridurre molto, il rischio di perdersi in un eclettismo ateorico e potenzialmente iatrogeno.

Bibliografia

- ¹ Ghaemi SN. *Paradigms of psychiatry: eclecticism and its discontents*. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:619-24.
- ² Norcross JC. *Psychotherapy relationships that work: therapist contributions and responsiveness to patient needs*. New York: Oxford University Press 2002.
- ³ Norcross JC, Beutler LE. *A prescriptive eclectic approach to psychotherapy training*. *J Psychother Integrat* 2000;10:247-61.
- ⁴ Gislone MC. *Trattato di psicoterapia breve integrata*. Bergamo: Dialogos Ed. 2000.
- ⁵ Zapparoli GC, Gislone MC. *An integrative approach to severe emotional disorders*. *Psychoanal Psychother* 1999;13:19-30.
- ⁶ Zapparoli G. *Psicopatologia grave: una guida alla comprensione e al trattamento*. Bergamo: Dialogos Ed. 2008.
- ⁷ Gislone MC. *The construct of resilience in brief focal psychotherapy*. *Riv Sper Fren* 2010;134:75-96.
- ⁸ Zapparoli GC, Gislone MC. *Betrayal and paranoia: the psychotherapist's function as an intermediary*. *J Psychother Integrat* 1999;9:185-97.
- ⁹ Pagnini F, Manzoni GM, Castelnuovo G. *Emotional intelligence training and evaluation in physicians*. *JAMA* 2009;301:600; author reply 601.
- ¹⁰ Molinari E, Pagnini F, Castelnuovo G, et al. *A new approach for psychological consultation: the psychologist at the chemist's*. *BMC Public Health* 2012;12:501.
- ¹¹ Engel GL. *The need for a new medical model: a challenge for biomedicine*. *Science* 1977;196:129-36.

Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica

Asenapine: a systematic review on the main topics of clinical practice

A. Conca

Direttore del Servizio Psichiatrico del Comprensorio Sanitario di Bolzano; Presidente Sezione Regionale Trentino-Alto Adige della Società Italiana di Psichiatria; Coordinatore del Servizio Provinciale di Psichiatria e Psicoterapia dell'Età Evolutiva

Summary

Objectives

To review the major findings of clinical research on the pharmacokinetics, therapeutic efficacy and tolerability of asenapine as a treatment for manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder and schizophrenia.

Methods

Relevant clinical studies and review articles on asenapine were found using the text- and keyword-search term asenapine alone and in combination with bipolar disorder, manic episode, mixed episode and schizophrenia.

Results

Manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder and schizophrenia are a medical emergency that requires

prompt pharmacological intervention to relieve patient distress and to prevent harm to self or others. Current guidelines for the management of manic and mixed episodes in bipolar I disorder recommend intervention with antipsychotic agents. Asenapine demonstrated efficacy in schizophrenia and bipolar I disorder (manic and mixed episodes), and resulted associated with a low risk for extrapyramidal symptoms, adverse cardiac effects, hyperprolactinemia and adverse metabolic effects.

Conclusions

Asenapine is an effective treatment for manic and mixed episodes in patients with bipolar I disorder or schizophrenia and is characterized by a relatively favorable tolerability profile.

Key word

Asenapina • Disturbo bipolare

Introduzione

Asenapina è un farmaco antipsicotico di seconda generazione (atipico) che è stato recentemente introdotto in commercio in Italia. Come per altri farmaci prima, le informazioni iniziali sono state quelle derivanti dagli studi di registrazione. Si tratta di studi condotti in un setting sperimentale che mancano del valore di esperienza dato dall'uso nella pratica clinica.

Inoltre, abbiamo ritenuto importante soffermarci sulla correlazione tra le caratteristiche farmacologiche (dinamiche e cinetiche) del farmaco e gli aspetti di efficacia e tollerabilità che vengono osservati trattando i pazienti, in quanto molti aspetti del funzionamento di un farmaco si possono comprendere più facilmente in questo modo. Pertanto, l'obiettivo di questo articolo è quello di offrire al lettore una visione più ampia e più pratica delle caratteristiche principali di asenapina e di fornire alcuni suggerimenti che ne favoriscano un uso più appropriato. Ovviamente, starà poi al medico contestualizzare le informazioni ricevute nel modo più opportuno.

1. Farmacodinamica & farmacocinetica

Agli inizi dell'era antipsicotica, si riteneva che per trattare i sintomi psicotici positivi, bastasse bloccare i recettori D2 della dopamina. Con l'avvento degli antipsicotici di seconda generazione, è stata valorizzata la combinazione con i recettori 5HT_{2A} per una migliore tollerabilità e un potenziale effetto sui sintomi psicotici negativi.

Partendo dal modello della clozapina, la ricerca si è poi orientata verso antipsicotici con molteplici target recettoriali tali da fornire un approccio più efficace a sintomi diversi (positivi, negativi, depressivi, ecc.). L'azione multi-recettoriale è però associata anche alla preminenza di alcuni effetti indesiderati, in particolare metabolici, meno frequenti nella precedente generazione di antipsicotici.

Gli antipsicotici multi-target hanno livelli differenziati tra loro di affinità per i recettori con i quali interagiscono. È quindi importante considerare che il loro profilo di efficacia e di tollerabilità può variare a seconda delle dosi

Correspondence

Andreas Conca, via Lorenz Böhler 5, 39100 Bolzano, Italy • Tel. 0471 909800-01 • Fax 0471 909828 • E-mail: andreas.conca@asbz.it

di farmaco somministrate, non solo in termini di intensità ma anche di tipo di effetto.

Asenapina ha un'elevata affinità (Fig. 1) per diversi recettori della serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₇, 5-HT_{2B} e 5-HT₆)^{1,3}. L'affinità è elevata ma inferiore per i recettori della dopamina D₂, D₃, D₄, eD₁; per gli α₁- e α₂-adrenergici e per gli istaminici H₁. Più moderata è l'affinità per i recettori dell'istamina H₂. Asenapina ha un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici da M₁ a M₄, per i β₁- e β₂-adrenergici, gli H₃, e i 5-HT₃^{1,3}.

In conseguenza di questi livelli di affinità decrescenti si può ammettere che l'effetto antidepressivo venga raggiunto a dosi relativamente basse, che devono essere aumentate per avere gli effetti antipsicotico e antimaniacale, nonché effetti indesiderati di tipo ipotensivo o sedativo, mentre, anche alle dosi massime sono praticamente assenti gli effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, problemi in soggetti con ipertrofia prostatica o glaucoma, problemi cognitivi)^{1,3}.

Asenapina è una molecola suscettibile a un elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Ne consegue che la biodisponibilità del farmaco (quota di principio attivo presente nel plasma rispetto alla dose assunta), dopo somministrazione orale, è pari al 2%. Per questo motivo asenapina viene somministrata per via sublinguale, con un aumento della biodisponibilità al 35%^{2,5}.

La via sublinguale, oltre ad aumentare la biodisponibilità, accresce la rapidità di assorbimento del farmaco (via più veloce rispetto a quella orale), a vantaggio della rapidità di risposta in pazienti con episodio maniacale acuto ma rende complessa la modalità di assunzione in questi pazienti con adesione al trattamento solitamente scarsa².

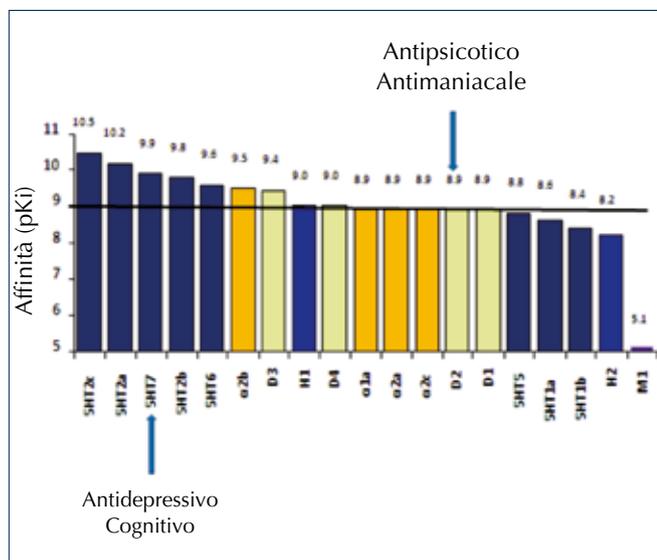


FIGURA 1. Profilo recettoriale di asenapina. Receptor profile of asenapine.

Gerrits ha posto a confronto tre vie di somministrazione di asenapina: sublinguale, sopralinguale e buccale (Fig. 2). È risultato che la via sublinguale e quella sopralinguale sono bioequivalenti, ma non quella buccale⁴.

Il Tmax di asenapina è rapido, pari a 0,75 ore, con un Cmax di 5,18 ng/mL e un'AUC_∞ di 24,3 ng·h/mL. L'emivita terminale è di circa 24 ore (Fig. 3)⁴.

Asenapina è estensivamente metabolizzata per glicuronidazione diretta dall'uridina difosfatoglucoroniltransferasi (UGT) 1A4 e per ossidazione dai citocromo P450 (CYP), principalmente dall'isoenzima CYP1A2. I due principali metaboliti, entrambi inattivi, sono l'asenapina N-glucuronide e la N-desmetilasenapina^{2,7}.

Per quanto riguarda l'eliminazione, asenapina è un composto con clearance elevata, che dopo la somministrazione endovenosa è di 52 l/h². In uno studio di bilancio di massa, la maggior parte della dose radioattiva veniva escreta nell'urina (circa il 50%) e nelle feci (circa il 40%), con solo un esiguo quantitativo escreto nelle feci (5-16%) come composto non modificato^{2,6}. Dopo una rapida fase di distribuzione iniziale, l'emivita terminale di asenapina è di circa 24 h².

Il profilo farmacocinetico dell'asenapina non è influenzato in misura clinicamente significativa da fattori quali fumo, sesso o razza. L'esposizione ad asenapina può risultare aumentata nei pazienti anziani a causa di una clearance ridotta. Non ci sono effetti clinicamente rilevanti a livello di profilo farmacocinetico nei pazienti con

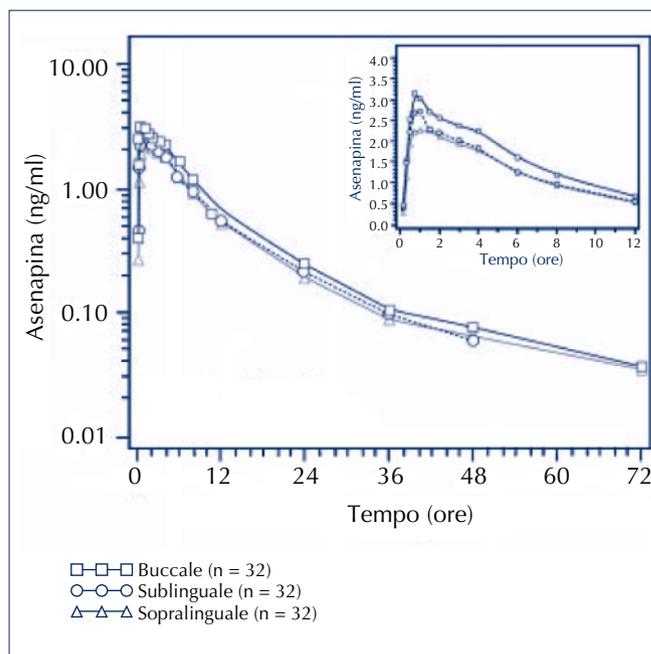


FIGURA 2. Concentrazioni medie di asenapina nel tempo. Mean concentration-over-time for asenapine.

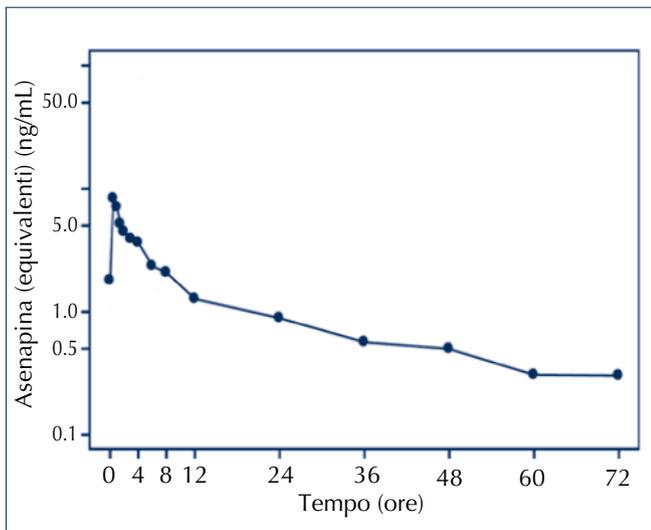


FIGURA 3. Concentrazione media di asenapina nel tempo, con somministrazione sublinguale. *Mean concentration of asenapine in time, with sublingual administration.*

insufficienza renale per cui non è necessario alcun aggiustamento posologico.

In pazienti con vari gradi di insufficienza epatica, rispetto a volontari sani, dopo una singola dose di 5 mg sublinguali di asenapina, l'esposizione al farmaco è rimasta inalterata nei pazienti con disfunzione lieve o moderata (Child-Pugh class A or B) ma 7 volte maggiore in quelli con insufficienza grave (Child-Pugh class C). Pertanto, l'uso dell'asenapina in pazienti con insufficienza epatica grave è limitata ²⁸⁹.

2. Indicazioni

In Europa asenapina è indicata nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (scheda tecnica) viene altresì riportato che l'efficacia dell'asenapina è stata valutata nel trattamento degli episodi maniacali o misti di disturbo bipolare di tipo I come definito dal DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) con o senza manifestazioni psicotiche ⁷.

Negli Stati Uniti, asenapina è registrata per il trattamento della schizofrenia acuta negli adulti e per il trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare I ². Negli Stati Uniti asenapina è registrata con il nome di Saphris ed è classificata come un antipsicotico atipico indicato per il trattamento acuto della schizofrenia negli adulti e nel trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. La posologia nella schizofrenia è di 5 mg x 2 volte al gior-

no sia come dose di inizio che di mantenimento, mentre nel disturbo bipolare è di 10 mg x 2 volte al giorno, che può essere ridotta a 5 mg x 2 volte al giorno in caso di eventi avversi ².

La durata di un episodio maniacale è variabile di caso in caso e sulla base del criterio di valutazione della residualità sintomatologica. Negli studi clinici, l'efficacia dell'asenapina nel trattamento dell'episodio maniacale è stata valutata a tre mesi in accordo con le linee guida dell'EMA, che indicano appunto in tre mesi la durata dell'episodio maniacale ¹⁰.

Il ruolo dell'asenapina è clinicamente importante. Nella sezione 5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto viene riportato che l'efficacia dell'asenapina è stata valutata nel trattamento di episodi maniacali e misti del disturbo bipolare I come definito dal DSM IV.

La nuova edizione del DSM, la V, ha riveduto in particolare la definizione di episodio misto, rimuovendola.

Infatti, il DSM IV definiva l'episodio misto come un "periodo di tempo (di almeno una settimana) durante il quale risultano soddisfatti i criteri sia per l'episodio maniacale che per l'episodio depressivo maggiore, quasi ogni giorno". Si trattava quindi di una definizione basata sulla coesistenza di due condizioni sindromiche complete che non teneva in considerazione la variabilità di presentazione della concomitanza di sintomi maniacali e depressivi.

Le modifiche introdotte nel DSM V consistono in uno "specifier" (elemento di estensione di una diagnosi che ne chiarifica il decorso, la gravità o aspetti particolari) che può essere applicato ai disturbi bipolare I, bipolare II, bipolare non altrimenti definito e depressione unipolare. La diagnosi dominante è depressione, mania o ipomania (di cui devono essere soddisfatti i criteri completi di diagnosi) e avere tre o più sintomi di opposta polarità. I sintomi misti devono essere relativamente simultanei, possono anche essere strettamente giustapposti nel tempo come una crescita e decrescita di sintomi individuali del polo opposto.

In considerazione della precedente definizione, derivante dalla indicazione registrata e orientata nella sfera maniacale, si parlerà di mania con sintomi depressivi. Ciò significa che dovranno essere soddisfatti i criteri completi di episodio maniacale e che dovranno essere presenti almeno tre dei seguenti sintomi:

- disforia prominente o umore depresso riferito soggettivamente (ad esempio si sente triste o vuoto) o osservato da altri (ad esempio appare in lacrime);
- diminuito interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività, (riferito soggettivamente o osservato da altri);
- ritardo psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile da altri, non semplicemente come sensazione soggettiva di rallentamento);
- astenia o mancanza di energia;

- e. sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (non semplicemente autoaccusa o senso di colpa per essere ammalato);
- f. pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio o un piano specifico per compiere suicidio.

L'attuale indicazione di asenapina è quindi riconducibile, secondo il DSM V, a quella di mania con sintomi depressivi. Infatti, accanto all'effetto antimaniacale, è riconoscibile un concomitante effetto antidepressivo, come indicato dall'andamento dei singoli item della scala MADRS (Fig. 4)^{11 13}.

La scheda tecnica indica che l'asenapina deve essere impiegata con cautela nei soggetti anziani. Infatti, sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti di 65 anni di età e più.

Baruch et al., hanno pubblicato un articolo relativo al trattamento in aperto di 11 pazienti anziani (età $67,7 \pm 6,1$ anni) con mania acuta, trattati con asenapina 10 mg x due volte al giorno, in monoterapia, per quattro settimane. L'efficacia del trattamento è stata valutata con la scala di Young (YMRS), il cui punteggio medio si è ridotto all'endpoint, rispetto al basale, di $21,4 \pm 12,9$, con un tasso di remitter (YMRS ≤ 12) del 63%. In termini di tollerabilità, sono stati registrati 1 caso di rash cutaneo, uno di edema periferico e tre di sedazione lieve. I primi due eventi avversi si sono

risolti con la sospensione del trattamento. Gli autori hanno concluso che, pur nella limitatezza della casistica studiata, asenapina si è dimostrata efficace e ben tollerata¹².

La sicurezza e l'efficacia di Sycrest negli adolescenti e nei bambini non sono state stabilite. Sono disponibili dati di sicurezza limitati con l'uso di Sycrest nei pazienti adolescenti. Nei pazienti adolescenti è stato condotto uno studio di farmacocinetica con asenapina 5 mg x due volte al giorno. I dati sono riportati nel paragrafo 5.2 della scheda tecnica, ma non consentono alcuna raccomandazione sulla posologia⁷.

Oltre il 50% dei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I fanno uso di sostanze. Asenapina, grazie alla sua azione dopaminergica, soprattutto a livello prefrontale, mostra potenzialità di anticraving, è quindi possibile ipotizzare una rilevanza clinica. Negli studi per la registrazione di asenapina l'uso di sostanze è stato uno dei criteri di esclusione, pertanto, non ci sono dati in merito.

Asenapina non è indicata, invece, per il trattamento dei disturbi della condotta alimentare e non sono disponibili dati in letteratura.

3. Patologie concomitanti

Epilessia

Il farmaco può essere prescritto, dato che nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di asenapina il rischio

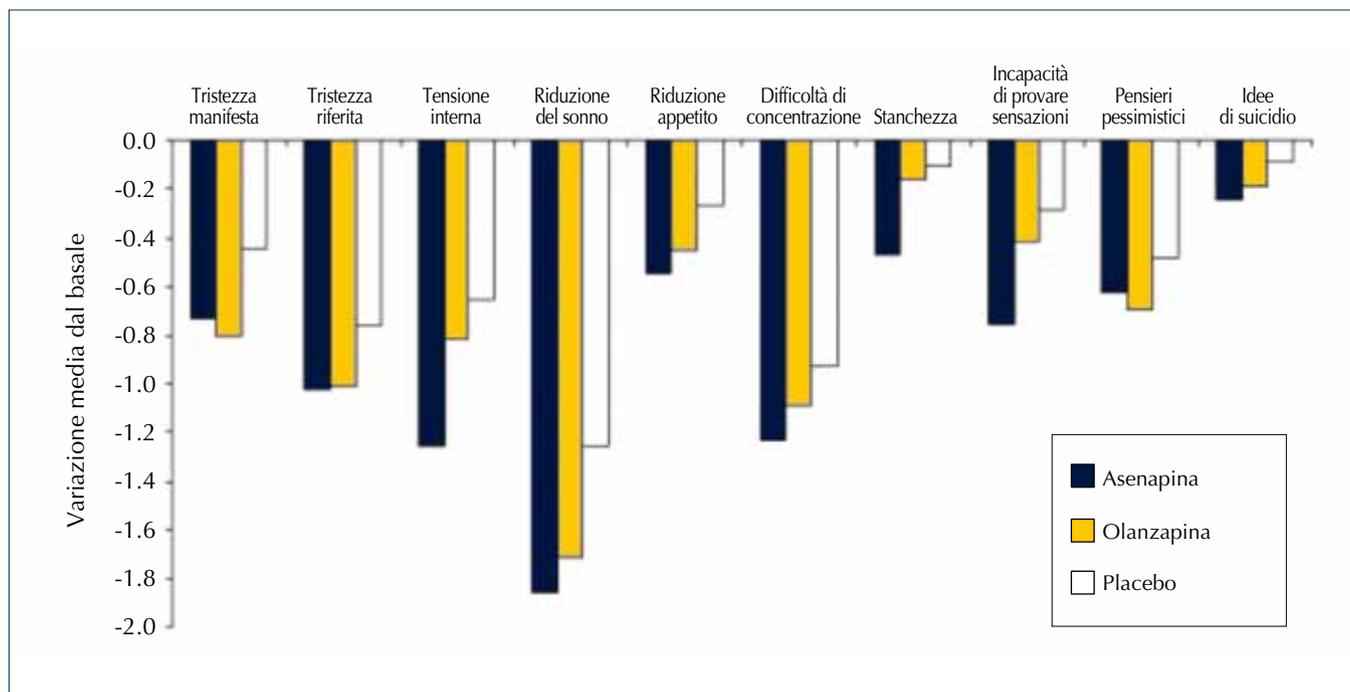


FIGURA 4.

Valori degli item della scala MADRS fino a 3 settimane, in pazienti con disturbo bipolare I con episodi misti. *Values of the MADRS item up to 3 weeks, in patients with bipolar I disorder with mixed episodes.*

di convulsioni è indicato come non comune. L'uso di alcuni antipsicotici, ad esempio clozapina, può aumentare il rischio di convulsioni ed è quindi limitato nei soggetti affetti da epilessia.

Favismo

Non vi sono informazioni sull'uso di asenapina in pazienti affetti da favismo.

Psicosi

È comunemente riconosciuto che l'occupazione dei recettori dopaminergici D_2 svolga un ruolo nell'effetto antipsicotico (principalmente delirio e allucinotico) dei farmaci antipsicotici. L'occupazione D_2 determinata dalla somministrazione di asenapina 5 mg x due volte al giorno è costantemente superiore al 60% e indica quindi un'azione di antagonismo dopaminergico di buon livello. Peraltro, il superamento della quota dell'80%, ritenuta soglia per la comparsa degli effetti extrapiramidali, risulta limitata al picco (Fig. 5)¹⁴.

Dal confronto di due differenti studi è possibile osservare che, sul piano clinico, l'effetto dell'asenapina 5 mg x due volte al giorno e 10 mg x due volte al giorno sui sintomi psicotici è stato testato, utilizzando la scala PANSS, nel trattamento della schizofrenia, in confronto con aloperidolo 4 mg x due volte al giorno (Fig. 6, Tab. I) e risperidone 3 mg x due volte al giorno (Fig. 7)^{14 19 25}.

Abuso di alcol

Le vie dopaminergiche risultano particolarmente implicate nel fenomeno della dipendenza alcolica in quanto l'alcol esplica, attraverso esse, le azioni di motivazione, rewarding e reinforcement. In particolare, l'alcol induce il rilascio della dopamina dal nucleo accumbens e dall'amigdala, favorendo in questo modo la predisposizione all'alcolismo, il craving e la perdita dei controlli. Gli antipsicotici a elevato effetto antidopaminergico (dose dipendente, ad esempio aloperidolo) hanno uno scarso beneficio sulla dipendenza da alcol o addirittura la possono peggiorare. Gli antipsicotici come asenapina, con attivazione dopaminergica prefrontale, possono svolgere un effetto utile nei pazienti con dipendenza da alcol. Questa premessa farmacodinamica andrà confermata con appropriati studi clinici.

4. Associazioni/interazioni

Come per tutti gli altri medicinali, asenapina può interagire con altri farmaci in senso farmacodinamico e in senso farmacocinetico.

Nel primo caso si intende la sommazione o sottrazione degli effetti che asenapina e altri farmaci con effetti simili possono svolgere su alcuni target recettoriali comuni.

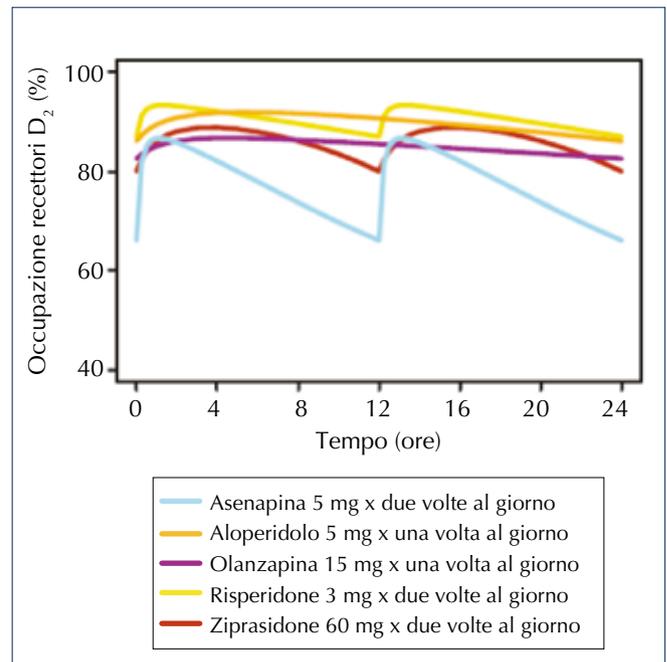
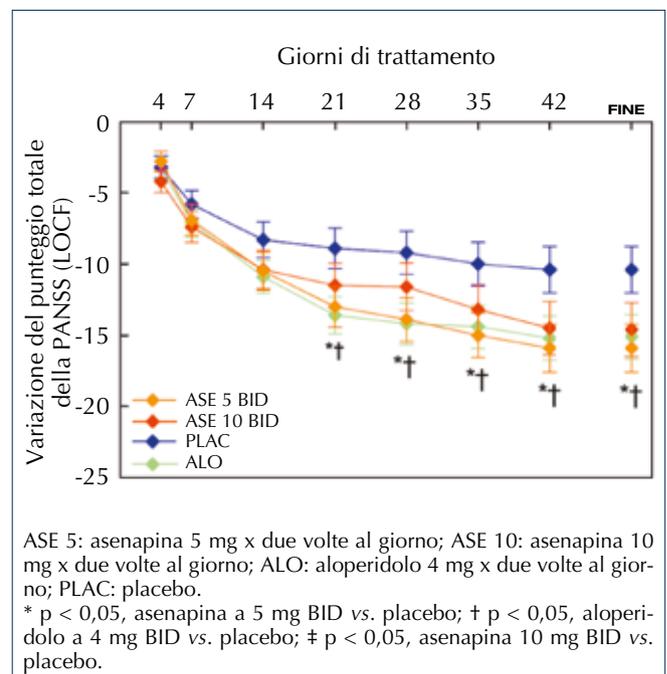


FIGURA 5.

Confronto tra farmaci antipsicotici nell'occupazione dei recettori D_2 nel tempo. BID due volte al giorno, QD una volta al giorno. Comparison of antipsychotic drugs in the occupation of D_2 receptors over time. BID twice a day, once a day QD.



ASE 5: asenapina 5 mg x due volte al giorno; ASE 10: asenapina 10 mg x due volte al giorno; ALO: aloperidolo 4 mg x due volte al giorno; PLAC: placebo.

* $p < 0,05$, asenapina a 5 mg BID vs. placebo; † $p < 0,05$, aloperidolo a 4 mg BID vs. placebo; ‡ $p < 0,05$, asenapina 10 mg BID vs. placebo.

FIGURA 6.

Valutazione dell'effetto di asenapina e aloperidolo sui sintomi psicotici, utilizzando la scala PANSS. Evaluation of the effect of asenapine and haloperidol on psychotic symptoms using the PANSS.

TABELLA I.

Variazioni del basale alla fine dello studio, utilizzando la scala PANSS. *Changes from baseline to endpoint in PANSS Marder Factor Scores.*

	Asenapina, 5 mg BID (n = 109)	Asenapina, 10 mg BID (n = 105)	Placebo (n = 122)	Aloperidolo, 4 mg BID (n = 112)
Sintomi positivi				
Media ± ES valore basale	27,1 ± 0,44	26,9 ± 0,47	27,0 ± 0,44	26,7 ± 0,43
Media ± ES variazione (LOCF)	-6,1 ± 0,59	-5,6 ± 0,62	-3,8 ± 0,52	-5,7 ± 0,56
LSM ± ES variazione (MMRM)	-7,7 ± 0,6	-7,3 ± 0,6	-5,1 ± 0,6	-7,3 ± 0,6
Sintomi negativi				
Media ± ES valore basale	21,6 ± 0,52	21,8 ± 0,50	20,9 ± 0,46	21,7 ± 0,54
Media ± ES variazione (LOCF)	-3,1 ± 0,44	-3,5 ± 0,51	-2,1 ± 0,51	-2,9 ± 0,46
LSM ± ES variazione (MMRM)	-4,4 ± 0,5	-4,4 ± 0,5	-3,3 ± 0,5	-4,0 ± 0,5
Ostilità/eccitazione				
Media ± ES valore basale	8,9 ± 0,31	9,2 ± 0,36	9,8 ± 0,33	9,2 ± 0,33
Media ± ES variazione (LOCF)	-1,0 ± 0,31	-1,0 ± 0,38	-0,8 ± 0,39	-1,7 ± 0,35
LSM ± ES variazione (MMRM)	-1,8 ± 0,3	-1,8 ± 0,3	-1,3 ± 0,3	-2,4 ± 0,3
Ansia/depressione				
Media ± ES valore basale	10,3 ± 0,31	10,0 ± 0,32	10,0 ± 0,30	9,6 ± 0,32
Media ± ES variazione (LOCF)	-2,2 ± 0,33	-1,5 ± 0,32	-1,5 ± 0,26	-1,6 ± 0,32
LSM ± ES variazione (MMRM)	-2,8 ± 0,3	-2,3 ± 0,3	-2,0 ± 0,3	-2,3 ± 0,3
Pensiero disorganizzato				
Media ± ES valore basale	21,3 ± 0,42	21,2 ± 0,39	21,2 ± 0,35	21,4 ± 0,50
Media ± ES variazione (LOCF)	-3,5 ± 0,46	-2,9 ± 0,45	-2,2 ± 0,40	-3,2 ± 0,37
LSM ± ES variazione (MMRM)	-4,7 ± 0,4	-4,2 ± 0,4	-3,2 ± 0,4	-4,2 ± 0,4

Endpoint per analisi LOCF; giorno 42 per analisi MMRM. P ≤ 0,05 verso placebo.

Nel secondo caso si intendono le conseguenze che i farmaci possono determinare soprattutto sul piano metabolico. Sul piano farmacodinamico, poiché gli effetti primari di asenapina si esplicano sul sistema nervoso centrale, il medicinale deve essere somministrato con cautela in associazione ad altri farmaci ad azione centrale. In particolare, i pazienti devono essere avvertiti di non consumare alcol durante il trattamento con asenapina.

A causa del suo antagonismo α_1 -adrenergico con capacità potenziale di indurre ipotensione ortostatica, asenapina può potenziare gli effetti di alcuni antiipertensivi. Asenapina potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e agonisti della dopamina. Se questa combinazione è ritenuta necessaria, la dose minima efficace di ciascun trattamento deve essere prescritta.

Sul piano farmacocinetico, asenapina viene eliminata principalmente mediante glucuronidazione diretta dell'UGT1A4 e metabolismo ossidativo da parte degli isoenzimi del citocromo P450 (principalmente CYP1A2 e secondariamente CYP2D6) ²⁷.

In considerazione di queste caratteristiche, gli studi di interazione sono stati condotti selettivamente con i farmaci inibitori e attivatori di questi cicli enzimatici sulla farmacocinetica di asenapina, il che porta a un numero di studi limitati ma che costituiscono lo standard di riferimento.

Si ricorda che con la co-somministrazione di un inibitore enzimatico, le concentrazioni plasmatiche del farmaco in esame aumentano, mentre con un induttore le concentrazioni si riducono ¹⁵.

Questi fatti possono essere scarsamente rilevanti nel caso della presenza di un importante metabolita attivo (ad esempio risperidone/paliperidone) mentre lo sono in misura maggiore quando i metaboliti sono scarsamente attivi come nel caso dell'asenapina.

A eccezione della fluvoxamina, nessuno dei prodotti medicinali interagenti ha determinato alterazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di asenapina. Durante la somministrazione concomitante con una dose singola di asenapina da 5 mg, fluvoxamina da 25 mg due volte al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di

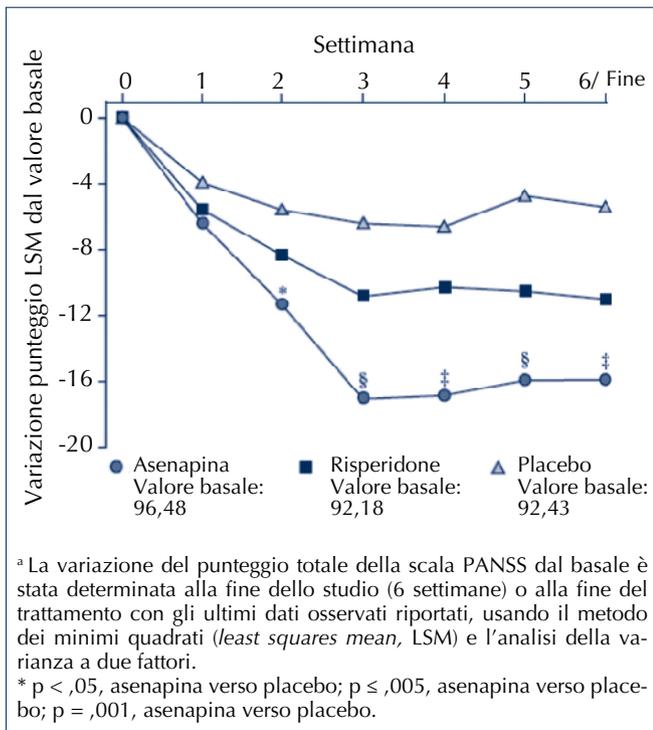


FIGURA 7.

Misurazione primaria di efficacia in popolazione *Intent to Treat*: cambio da basale a scala PANSS. Primary measure of efficacy in the *Intent-to-Treat* population: change from baseline in PANSS Total Score.

asenapina del 29%. Si sospetta che la dose terapeutica intera di fluvoxamina produca un maggior incremento di concentrazioni plasmatiche di asenapina¹⁵. Pertanto, la somministrazione concomitante di asenapina e fluvoxamina deve essere effettuata con cautela¹⁵.

Gli studi in vitro indicano che asenapina inibisce debolmente il CYP2D6. Studi di interazione clinica tra medicinali sugli effetti dell'inibizione del CYP2D6 da parte di asenapina hanno mostrato i seguenti risultati: dopo la somministrazione concomitante di destrometorfano e asenapina in soggetti sani, è stato misurato il rapporto destrorfano/destrometorfano (DX/DM) quale marcatore dell'attività di CYP2D6. Indicativo di un'inibizione del CYP2D6, il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al giorno ha generato un calo frazionale nel rapporto DX/DM, fino a 0,43. Nello stesso studio, il trattamento con una dose di paroxetina da 20 mg al giorno, ha ridotto il rapporto DX/DM a 0,032.

In uno studio distinto, la somministrazione concomitante di una singola dose di asenapina da 5 mg con una singola dose di imipramina da 75 mg non ha inciso né sulle concentrazioni plasmatiche dell'imipramina stessa e neanche su quelle del metabolita desipramina (entrambi substrati del CYP2D6).

La somministrazione concomitante di una singola dose di paroxetina da 20 mg (un substrato e potente inibitore del CYP2D6), durante il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al dì in 15 soggetti sani di sesso maschile, ha generato un aumento quasi doppio dell'esposizione alla paroxetina.

La rilevanza clinica della capacità dell'asenapina di inibire il CYP2D6 dipende dall'attività di base del CYP2D6 (*poor metabolizer versus extensive/rapid metabolizer*) e dei farmaci in combinazione.

Associazione con clozapina

Non sono stati condotti studi di associazione tra asenapina e clozapina e l'uso di questa combinazione nella pratica clinica è infrequente, tale da non consentire di trarre conclusioni relative all'efficacia e, soprattutto alla tollerabilità.

Rischio di EPS

Non è da escludere, ma mancano le evidenze e le esperienze. Asenapina ha un discreto effetto antagonista dei recettori D₂ e, dagli studi clinici è emersa la possibilità di indurre EPS con una frequenza che, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, è definita come comune¹⁴.

Associazione con lamotrigina

Asenapina è stata studiata in associazione a litio e valproato ma non con lamotrigina. Asenapina è indicata per il trattamento del disturbo bipolare di tipo I, condizione nella quale è frequente l'uso degli stabilizzatori dell'umore. L'uso della lamotrigina in concomitanza con l'asenapina potrebbe essere pensata soprattutto nell'ottica di evitare recidive di episodi depressivi e nell'incremento d'efficacia in episodi misti. È da sottolineare la necessità di titolazione della lamotrigina, che comporta una certa attenzione clinica¹⁰.

Associazione con stabilizzanti dell'umore

Interazioni farmacocinetiche

È preferibile non associare asenapina con la carbamazepina in quanto, benché carbamazepina induca prevalentemente il CYP3A4, essa determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di asenapina di circa il 20%, che peraltro non richiedono aggiustamento di dose di quest'ultima⁷.

Asenapina è ampiamente metabolizzata in vari metaboliti, di cui i principali sono asenapina N-glucuronide e N-dimetil-asenapina. La cosomministrazione con valproato comporta la riduzione della formazione di asenapina N-glucuronide di 7,4 volte. Peraltro la cosomministrazione di valproato non altera l'AUC e il C_{max} di asenapina che è la responsabile primaria dell'effetto farmacologico del farmaco.

Sul piano clinico

Asenapina è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco, della durata di 12 settimane, in associazione con litio o valproato in confronto all'associazione tra litio o valproato e placebo (Fig. 8). L'associazione asenapina + litio o valproato è risultata significativamente più efficace (riduzione del punteggio medio della scala YMRS) dell'associazione placebo + litio o valproato. Esaminando i singoli tipi di associazione con stabilizzatore, non vi sono state differenze significative ma un trend a favore dell'associazione asenapina + litio (più efficace e mostra un numero minore di effetti collaterali) ¹⁰.

Associazioni da evitare

Nelle fasi iniziali del trattamento, in particolare, è opportuno non associare farmaci con effetto antipertensivo o sedativo. Infatti, all'inizio della terapia con asenapina possono essere presenti gli effetti secondari al blocco dei recettori α_1 e H_1 che tendono a regredire, di solito, rapidamente (giorni, talvolta alcune settimane).

5. Effetti indesiderati

Sedazione

La sonnolenza (sedazione e ipersonnia) è un effetto ricorrente del trattamento con farmaci antipsicotici. A seconda delle situazioni cliniche, questo effetto può essere considerato benefico (ad esempio per il controllo dell'agitazione acuta) o indesiderato, soprattutto quando pronunciato e/o protratto ¹⁶.

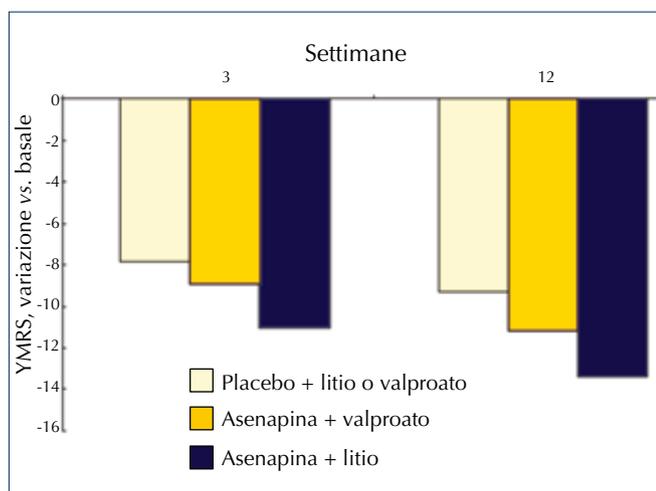


FIGURA 8.

Confronto tra placebo e asenapina, in associazione con litio e valproato a 3 e a 12 settimane. *Comparison between asenapine and placebo in combination with lithium and valproate at 3 and 12 weeks.*

Negli studi a breve termine, controllati verso placebo e altri antipsicotici nella schizofrenia, l'incidenza della sonnolenza con asenapina è stata superiore a placebo, risperidone e aloperidolo mentre è risultata inferiore a quella indotta da olanzapina (Fig. 9) ¹⁶.

Nel disturbo bipolare di tipo I, l'incidenza della sonnolenza con asenapina è stata superiore a placebo e simile a olanzapina nel breve termine e inferiore a olanzapina nel lungo termine ¹⁶.

L'intensità della sonnolenza è stata generalmente lieve o moderata. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2-9 giorni nella schizofrenia (più precoce rispetto a placebo, risperidone e aloperidolo, uguale a olanzapina) e di 1-1,5 giorni nel disturbo bipolare (più precoce di placebo e olanzapina). La durata è stata di circa 25 giorni nella schizofrenia (asenapina > placebo e risperidone; asenapina = olanzapina; asenapina < aloperidolo) e di 12,5 giorni nel disturbo bipolare (asenapina > placebo; asenapina = olanzapina) ¹⁶.

L'incidenza della sonnolenza è stata maggiore nei pazienti che facevano uso concomitante di sedativi ipnotici e benzodiazepine, senza differenze a seconda dell'antipsicotico associato ¹⁶.

Sfera sessuale

Negli studi clinici condotti con asenapina, nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, gli eventi avversi

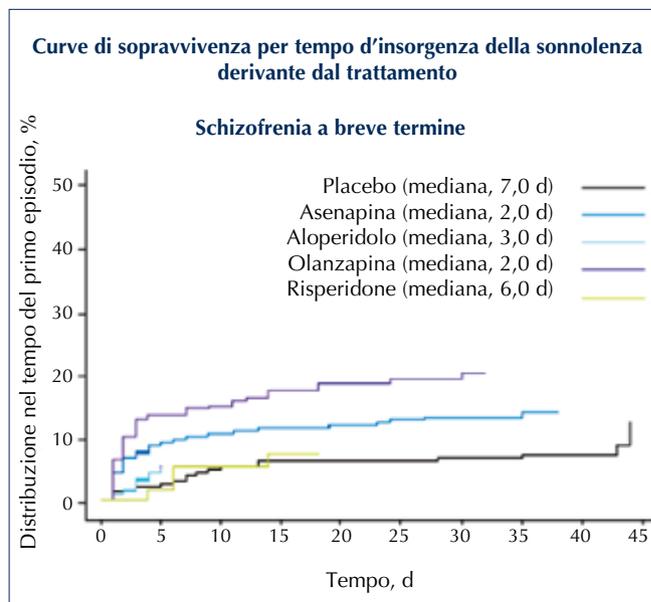


FIGURA 9.

Incidenza della sonnolenza con asenapina, controllata verso placebo e altri antipsicotici nella schizofrenia, in uno studio a breve termine. *Incidence of somnolence with asenapine, placebo-controlled and other antipsychotics in schizophrenia, a study in short-term.*

sessuali non sono stati riportati, probabilmente per la scarsa tendenza dei pazienti a riferirli e dei medici a raccogliarli. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, che include anche i risultati della post-marketing surveillance, sono riportati la disfunzione sessuale e l'amenorrea come non comuni, la ginecomastia e la galattorrea come rari.

Anche se la correlazione tra eventi avversi sessuali e valori di prolattina non è assoluta, negli studi clinici è stato determinato l'andamento delle concentrazioni plasmatiche della prolattina di asenapina in confronto con placebo e altri antipsicotici. In confronto ad aloperidolo, rispetto al controllo basale, la prolattinemia media si è ridotta nei pazienti trattati con asenapina e placebo mentre è aumentata con aloperidolo. In confronto a risperidone, le percentuali di pazienti con livelli post-basali anormali di almeno due volte il limite superiore della norma è stata 79% per risperidone rispetto al 9% per asenapina e del 2% per il placebo. Non vi sono state differenze significative nella prolattinemia tra i pazienti trattati con asenapina e pazienti che hanno ricevuto olanzapina. Le variazioni della prolattinemia in entrambi i gruppi di trattamento attivo sono stati considerati clinicamente non significativi, con incrementi rispettivamente di 3,2 e 4,7 ng/ml.

Pazienti cardiopatici

Asenapina può indurre ipotensione ortostatica e, raramente, sincope, soprattutto all'inizio del trattamento, a causa delle sue proprietà di antagonista α_1 -adrenergico. I pazienti anziani sono particolarmente a rischio per l'ipotensione ortostatica, pertanto asenapina deve essere somministrato con cautela nei pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio scompenso cardiaco, infarto miocardico o ischemia, anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (ad esempio disidratazione e ipovolemia).

Tratto QT

L'impatto c'è ma il rischio è minimo ed è calcolabile. Gli effetti dell'asenapina sul tratto QTc sono stati valutati in uno studio di analisi esposizione-risposta, in pazienti affetti da schizofrenia, in confronto con quetiapina (Tab. II). La correzione QT è stata effettuata con la formula di Fridericia (QTcF), ritenuta più conservativa per farmaci a tachicardia marcata come la quetiapina. In considerazione del fatto che il rischio di prolungamento del tratto QT ha caratteristiche di tipo dose-dipendente, i pazienti sono stati trattati per 10 giorni con asenapina 5 mg x due volte al giorno, seguita da 10 mg x due volte al giorno, (sei giorni) e con asenapina 15 mg x due volte al giorno (dieci giorni) seguita da 20 mg x due volte al giorno (sei giorni), arrivando quindi a un dosaggio totale di

40 mg die, il doppio da quanto consentito come massimo dal riassunto delle caratteristiche di prodotto. Quetiapina a rilascio immediato è stata somministrata a 375 mg x due volte al giorno (sedici giorni), per un dosaggio totale di 750 mg die, in linea con la dose massima consentita per il trattamento della schizofrenia. Il controllo elettrocardiografico è stato eseguito in concomitanza del Cmax. In accordo con l'*International Conference on Harmonisation* è stata considerata come soglia di prolungamento a rischio quella dei 5 millisecondi. I risultati sono riportati in Tabella II ed evidenziano la maggiore sicurezza di asenapina rispetto a quetiapina in termini di rischio di prolungamento del tratto QT¹⁸.

Nausea e inappetenza

Poiché asenapina viene assorbita per via sublinguale, è verosimile che nausea e vomito derivino da fattori farmacodinamici.

Analizzare, in accordo con il medico curante, ogni possibile impatto sui picchi della concentrazione, sull'incremento plasmatico dell'asenapina in generale e attualizzare l'anamnesi sulle possibili interazioni farmacologiche, includendo anche integratori e medicinali omeopatici.

Nel caso in cui non si dovessero trovare le cause, è consigliato proporre una riduzione del dosaggio almeno per 10 gg e/o prendere la dose giornaliera una sola volta, la sera.

Eventi avversi di tipo colinergico

Sono molto rari. È stato dimostrato che asenapina ha un'affinità molto bassa per i recettori muscarinici cerebrali. L'affinità di asenapina per i recettori D2 è circa 6.000 volte maggiore di quella per i recettori M1 (Tab. III), con conseguente minimizzazione del rischio degli eventi avversi muscarinici frequenti con altri antipsicotici (ad esempio olanzapina, clozapina e quetiapina), quali secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, problemi di glaucoma e ipertrofia prostatica nei soggetti che ne sono affetti e cognitivi nei pazienti anziani¹.

Effetti metabolici

È possibile che i parametri lipidici e di glicemia possano subire delle alterazioni. Gli effetti metabolici dell'asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) negli adulti sono stati definiti in un'analisi post hoc degli studi clinici di registrazione di confronto verso placebo e olanzapina. Le valutazioni hanno compreso la variazione media dal basale all'endpoint dei parametri lipidici e della glicemia. La dose media di asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di olanzapina; la durata media del trattamento è stata 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente. La variazione media del colesterolo totale, delle LDL e delle HDL non è stata significativamente differente tra

asenapina e placebo mentre quella dei trigliceridi è stata significativamente diversa per asenapina rispetto al placebo ($1,8 \pm 6,3$ vs. $-12,2 \pm 5,9$ mg/dL, $p < 0,05$). In termini di percentuali di pazienti con variazioni clinicamente rilevanti le variazioni dei parametri lipidici tendevano a essere superiori per l'asenapina rispetto al placebo, con l'eccezione delle LDL per le quali non sono state osservate differenze.

Le variazioni medie sono state significativamente inferiori per asenapina rispetto a olanzapina per il colesterolo totale ($-0,4 \pm 1,1$ vs. $6,2 \pm 1,2$ mg/dL, $p < 0,0001$), LDL ($-0,3 \pm 1,1$ vs. $3,1 \pm 1,2$ mg/dL, $p < 0,05$) e trigliceridi ($-0,9 \pm 5,4$ vs. $24,3 \pm 5,8$ mg/dL, $p < 0,0001$) e superiori per HDL ($1,3 \pm 0,4$ vs. $-0,2 \pm 0,4$ mg/dL, $p < 0,01$). Analogamente si sono comportati i valori relativi ai parametri di glicemia con variazioni clinicamente significative, con vantaggio per l'asenapina rispetto all'olanzapina.

La glicemia a digiuno è stata significativamente più elevata per asenapina rispetto al placebo ($1,9 \pm 1,7$ vs. $-1,6 \pm 1,5$ mg / dL, $p < 0,05$), ma numericamente più bassa per asenapina rispetto a olanzapina ($2,0 \pm 1,3$ vs. $3,3 \pm 1,3$ mg/dL) ²⁰.

Vertigini e ipotensione

Possono manifestarsi. Vertigini e ipotensione sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza, rispettivamente comune e non comune. Sono tipiche della fase iniziale del trattamento e tendono a regredire con il proseguo della cura.

Effetti sul peso

Asenapina può causare un incremento ponderale. Gli effetti sul peso dell'asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) negli adulti, sono stati definiti in un'analisi post hoc degli studi clinici di registrazione di confronto verso placebo e olanzapina. Le valutazioni hanno compreso la variazione media dal basale all'endpoint del peso e del BMI.

La dose media di asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di olanzapina; la durata media del trattamento è stata 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente. All'endpoint, la variazione media del peso nei pazienti trattati con asenapina è stata significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo ($1,2 \pm 0,2$ vs. $0,1 \pm 0,2$ kg; $p < 0,0001$) e significativamente inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto olanzapina ($0,9 \pm 0,1$ vs. $3,1 \pm 0,2$ kg; $p < 0,0001$). La variazione media del BMI è stata coerente con quanto rilevato per il peso con l'eccezione dei pazienti con BMI basale $< 18,5$ kg/m² che non è stato significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto asenapina rispetto a quelli trattati con placebo ²⁰.

TABELLA II.

Prolungamento del tratto QTcF al Cmax medio. *Prolongation of the QTcF at the mean Cmax.*

Farmaco/dose*	QTcF (ms)
Asenapina 5 mg	1,78
Asenapina 10 mg	2,76
Asenapina 15 mg	3,37
Asenapina 20 mg	4,50
Quetiapina 375 mg, giorno 10	7,88
Quetiapina 375 mg, giorno 16	7,15

* Tutte le dosi sono da intendersi come somministrate x due volte al giorno.

Enuresi notturna

L'enuresi è prevalentemente descritta nei pazienti con ipertensione arteriosa, elevati livelli di colesterolo, diabete, schizofrenia o in soggetti che hanno smesso di fumare. Al termine del 2012 i casi di enuresi descritti con asenapina sono stati complessivamente nove, così distribuiti per anno di rilevazione (Fig. 10) ²³.

La durata del trattamento al momento della comparsa dell'episodio di enuresi è stata:

	< 1 mese	1-6 mesi	6-12 mesi	1-2 anni	2-5 anni	5-10 anni	10+ anni
Enuresi	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

In base al sesso, l'enuresi si è presentata:

	Femmine	Maschi
Enuresi	66,67%	33,33%

In base all'età dei pazienti l'enuresi si è presentata:

Anni	0-1	2-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Enuresi	0,00%	0,00%	16,67%	16,67%	16,67%	0,00%	33,33%	16,67%

Non sono noti i dati relativi alla gravità della manifestazione.

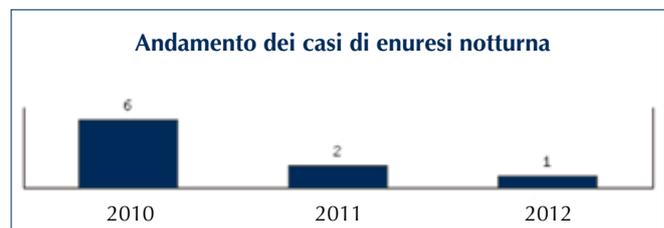


FIGURA 10.

Andamento dei casi di enuresi con asenapina. *Performance of the cases of enuresis with asenapine.*

TABELLA III.Affinità recettoriali dei farmaci antipsicotici. *Receptor affinity of antipsychotic drugs.*

Recettore	Ki (nmol/L)											
	ARI	OLA	RIS	PAL	QUE	ZIP	CLO	HAL	ASE	BIF	ILO	NEM
D ₁		31	430		455	525	85	210	1,4		216	
D ₂	0,34	11	4	4,8	160	5	125	0,7	1,3	3,2	21,4	0,16
D ₃	0,8	49	10	6,9	340	7	473	2	0,42	0,6	7,1	0,26
D ₄	44	27	9	30	1600	32	9-12	3	1,1	1,6	25	0,31
5-HT _{1A}	1,7	> 1000	210	590	2450	3	770	1100	2,7	10,0	93,1	1,8
5-HT _{2A}	3,4	4	0,5	1,0	220	0,4	12	45	0,07	>>	5,6	9,4
5-HT _{2C}	15	11	25		615	1	8	> 10000	0,034	>>	42,8	
α1-adrenergico	57	19	0,7		7	11	7	6	1,2	>>	0,4	
H ₁	61	7	20	32	11	50	6	440	1,0	>>		
M ₁	>>	2	> 10000		120	> 1000	1,9	> 1500	>>	>>	4898	

5-HT: serotonergico; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; BIF: bifeprunox; CLO: clozapina; D: dopaminergico; H: istamina; HAL: aloperidolo; ILO: iloperidone; Ki: costante di dissociazione; M: muscarinico; NEM: nemonapride; OLA: olanzapina; PAL: paliperidone; QUE: quetiapina; RIS: risperidone; ZIP: ziprasidone; >>: indica una Ki molto elevata, quindi una non apprezzabile affinità per il recettore.

Sapore sgradevole

Purtroppo non esiste un vero rimedio anche perché la finestra dei dieci minuti dopo l'assunzione del farmaco deve essere assolutamente rispettata. La disgeusia è descritta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza comune. È dovuta al principio attivo in quanto il placebo della compressa di asenapina (contenente i soli eccipienti) non determina analoga sensazione. Di solito è di entità modesta e tende a regredire con il prosieguo della cura.

Poiché asenapina ha proprietà anestetiche sono state descritte anche anestesia e ipoestesia della lingua.

Reazioni allergiche

L'incidenza è sotto lo 0,1%. In tema di reazioni allergiche, la *US Food and Drug Administration* (FDA) afferma che sono stati descritti 52 casi di reazioni allergiche gravi nel periodo compreso tra l'agosto 2009 e il giugno 2011, relativamente a 235.000 prescrizioni dispensate a circa 87.000 pazienti.

Si è trattato di reazioni da ipersensibilità di tipo I che possono generalmente comprendere anafilassi, angioedema, ipotensione arteriosa, tachicardia, gonfiore della lingua, dispnea, broncospasmo o rash cutaneo. I casi descritti con asenapina sono stati in linea con questi segni e sintomi e, in diversi casi, si sono verificate più di una singola reazione allergica nello stesso paziente. In otto casi la reazione allergica si è verificata dopo una singola dose di asenapina.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo I solitamente richiedono una storia di pregressa esposizione al farmaco. Comun-

que, l'assenza di chiare informazioni anamnestiche circa un precedente trattamento con asenapina o la possibilità di ipersensibilizzazione crociata con un altro composto (peraltro al momento non noto), non consente di escludere con sicurezza la comparsa di reazioni allergiche.

Dei 52 casi, 15 hanno avuto la risoluzione dei sintomi dopo la sospensione del trattamento con asenapina; in due di essi i sintomi sono ricomparsi dopo riesposizione al farmaco. In 19 casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione.

L'FDA ha messo a punto una serie di avvertenze, rivolte agli operatori sanitari e ai pazienti per prevenire (anamnesi positiva per reazioni allergiche e ipersensibilità al farmaco) riconoscere precocemente (comparsa di difficoltà respiratorie, di gonfiore al viso, alla lingua e alla gola, sensazione di stordimento o prurito) e segnalare al più presto il sospetto di reazione allergica ²¹.

6. Switch

Inizialmente, è importante porsi la domanda sul perché sia opportuno effettuare lo switch e creare una ipotesi di base.

Nello switch da altri antipsicotici ad asenapina, si applicano le linee guida generali che regolano questa materia anche per gli altri antipsicotici. È fondamentale tenere in considerazione le differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche (grado di affinità recettoriale, attività intrinseca ed emivita) dei singoli antipsicotici al fine di adottare la strategia di switch migliore.

Ad esempio, possono verificarsi fenomeni di rebound do-

TABELLA IV.

Effetto del blocco di alcuni recettori ed effetti collaterali che possono risultare dalla sospensione/rebound da switch. *Effect of blocking certain receptors and side effects that may result from the suspension/rebound to switch.*

Recettore	Effetti del blocco	Potenziali effetti da sospensione/rebound
D ₂	Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressività, EPS/acatisia	Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione
α ₁	Ipotensione posturale, vertigini, sincope	Tachicardia, ipertensione
α ₂	Antidepressivo, aumento della vigilanza, ipertensione	Ipotensione
H ₁	Ansiolitico, sedativo, induzione del sonno, incremento ponderale, anti-EPS/acatisia	Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia
M ₁ (centrali)	Riduzione memoria e cognizione, secchezza delle fauci, anti-EPS/acatisia	Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia
M ₂₋₄ (periferici)	Visione offuscata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione	Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope
5HT _{1A} (agonismo parziale)	Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia	Ansia, EPS/acatisia
5HT _{2A}	Anti-EPS/acatisia, antipsicotico	EPS/acatisia, psicosi
5HT _{2C}	Aumento dell'appetito/peso(?)	Riduzione dell'appetito (?)

paminergico, se il livello di occupazione dei recettori D2 non risulta costante nel tempo come quando lo switch è tale per cui il nuovo antipsicotico è sottodosato o assorbito in modo incompleto o quando vi è un passaggio brusco da un antipsicotico a breve emivita a uno con lunga emivita o quando si passa da un potente dopamino-antagonista a uno debole o a un agonista parziale (Tab. IV).

La destabilizzazione da switch si verifica anche quando il passaggio troppo rapido avviene da antipsicotici a elevate affinità istaminergica e/o colinergica ad altri con debole affinità per questi recettori.

In considerazione del profilo farmacodinamico, il rapporto di asenapina con i principali altri antipsicotici, in caso di switch, è riportato in Figura 11. Nella colonna centrale della figura, sono visibili gli antipsicotici che hanno la stessa affinità di asenapina per i recettori elencati sul margine sinistro dell'immagine. Nella colonna di sinistra, sono visibili gli antipsicotici con una minore affinità rispetto ad asenapina, mentre nella colonna di destra sono visibili gli antipsicotici con una maggiore affinità rispetto ad asenapina.

Tranne che in caso di eventi avversi gravi, che richiedono un'immediata sospensione del farmaco antipsicotico in corso, lo switch brusco (detto di "stop e start") è da evitare. Il modo migliore per minimizzare il rischio di rebound in corso di switch tra antipsicotici che differiscono significativamente in termini farmacodinamici e farmacocinetici è quello di eseguire un overlapping o "plateau" cross-titration o switch. Questa strategia è generalmente appropriata e consiste nell'aggiungere il nuovo antipsicotico al precedente per un periodo di tempo più o meno lungo (Tab. V) per poi iniziare la riduzione

del primo antipsicotico. Di grandissimo aiuto sarebbero i valori delle concentrazioni plasmatiche iniziali; nel caso in cui il TDM (*therapeutic drug monitoring*) fosse disponibile, sarebbe di altissima rilevanza clinica ²⁶.

Cazorla et al. (2012) hanno realizzato una post-hoc analisi sulla base di alcuni studi registrativi di asenapina che hanno visto uno switch da altri antipsicotici ad asenapina in un totale di 485 pazienti. La modalità di switch era predefinita e si è svolta in un periodo di 4 settimane, durante il quale tutti gli antipsicotici per-switch sono stati sospesi. La prima dose di asenapina è stata co-somministrata con il trattamento in corso senza che esso venisse modificato. Successivamente, il precedente antipsicotico è stato ridotto fino a essere sospeso, nell'arco dei 28 giorni, secondo il giudizio del medico. Il limite di questi dati è che derivano da studi sperimentali, con protocollo pre-definito; nella pratica clinica può essere indicata una maggiore flessibilità ²².

Switch da depot

Nel già citato articolo di Cazorla era compreso anche lo switch ad asenapina (60 pazienti) da antipsicotici depot di prima generazione (flufenazina decanoato, flupentixolo decanoato, zuclopentixolo decanoato, aloperidolo decanoato, perfenazina enantato e perfenazina decanoato). L'ultima iniezione di depot è stata somministrata non più di un ciclo prima dell'inizio dello switch.

In linea di massima si consiglia di iniziare a somministrare il nuovo antipsicotico orale (ad esempio asenapina) in contemporanea con l'ultima fiala di depot ²². A giudizio del medico si può somministrare mezza fiala di depot in occasione del ciclo successivo.

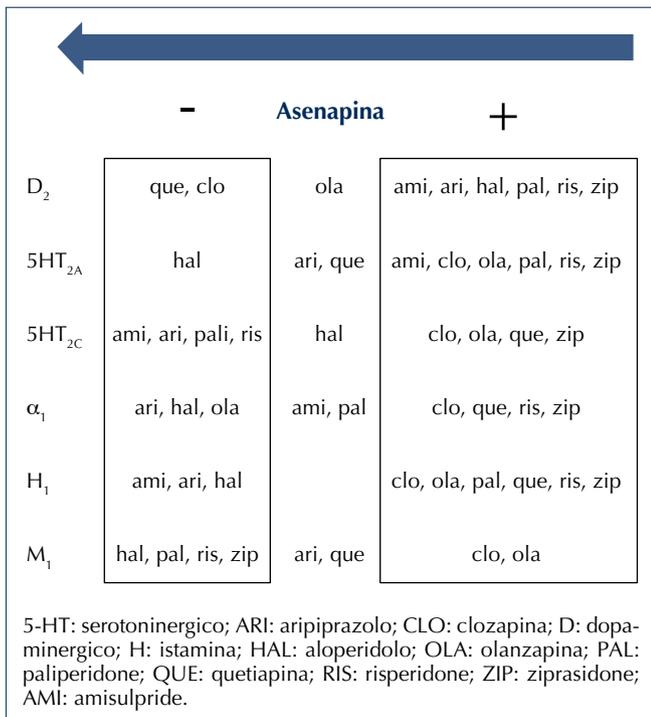


FIGURA 11. Affinità recettoriali dell'asenapina in confronto ad altri antipsicotici. *Asenapina receptor affinity in comparison to other antipsychotics.*

Effetti rebound

Lo switch rapido, tranne che in presenza di problemi di tollerabilità, è da evitare. In caso contrario si corre il rischio di effetti rebound secondari alla scopertura improvvisa di recettori fino ad allora bloccati dal precedente antipsicotico.

Switch da politerapia

In caso di switch da politerapia occorre considerare le dosi, la durata di trattamento e le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di tutti i farmaci utilizzati prima dello switch.

7. Condizioni particolari

In caso di intervento chirurgico in anestesia totale

Si consiglia di sospendere gradualmente (in un paio di giorni) asenapina in modo da non esservi trattamento in atto il giorno dell'intervento, per poi riprendere il giorno successivo ai dosaggi precedentemente consolidati.

Le interazioni farmacocinetiche di asenapina sono conosciute. Sono stati eseguiti test standard di interazione con farmaci noti per interferire con le vie metaboliche di asenapina. In corso di anestesia possono essere usati farmaci (per esempio narcotici, miorilassanti con un impatto cardiottossico, ecc.) non testati per la loro interazione con asenapina e in considerazione della delicatezza dell'atto anestesiológico, è consigliabile sospendere il trattamento con asenapina il giorno dell'intervento chirurgico.

8. Dosaggio e somministrazione

Gli antipsicotici si accumulano nel cervello (organo bersaglio) e vengono rimossi dai relativi recettori in tempi più lunghi di quanto avvenga nel plasma ma in modo generalmente correlato alla clearance plasmatica. I farmaci con emivita plasmatica superiore a dodici ore possono solitamente essere somministrati in singola dose giornaliera, con ragionevoli garanzie di efficacia e tollerabilità. Tra gli antipsicotici, a questa regola fa eccezione il risperidone che ha un'emivita di tre ore

TABELLA V. Raccomandazioni utili in caso di switch ²⁷. *Recommendations useful in case of switch ²⁷.*

Argomento	Raccomandazione
Metodo di switch	Titolazione crociata Sovrapposizione e successiva riduzione (plateau)
Durata preferibile dello switch	4-5 settimane (tutti gli antipsicotici) 7-8 settimane (clozapina)
Fattori che consigliano un'ulteriore gradualità nei tempi di switch	<ul style="list-style-type: none"> • Storia di violenza o aggressività • Rischio suicidario • Decorso grave del disturbo • Precedente antipsicotico assunto a dosi elevate • Limitata possibilità di monitoraggio clinico • Preferenze del paziente o dei caregiver • Presenza di life stressor • Limitato supporto sociale

ma che viene trasformato nel metabolita 9-idrossirisiperidone (paliperidone) che ha un'emivita di 18 ore. Nella Figura 12 è riportata la frequenza di somministrazione giornaliera dei principali antipsicotici in relazione alla loro emivita.

Asenapina ha un'emivita di ventiquattro ore e quindi potrebbe essere tranquillamente somministrata, da un punto di vista farmacocinetico, una volta al giorno. Le ragioni della doppia somministrazione risiedono nell'opportunità di minimizzare alcuni effetti indesiderati quali sedazione o ipotensione, che possono essere ridotti dimezzando la dose assunta.

La mono-somministrazione serale di asenapina può essere utile nei soggetti che risentono maggiormente dell'effetto sedativo del farmaco ed è giustificata dall'emivita di 24 ore.

Se un soggetto risente troppo della sonnolenza e al mattino lavora è possibile, per non fare una sola somministrazione al giorno, somministrare asenapina dopo pranzo e dopo cena, ciò rientra nell'ottica di personalizzare la farmacoterapia.

Nella prospettiva di una maggiore flessibilità posologica, possono essere combinate anche le compresse da 5 mg e da 10 mg. Diversamente da altri antipsicotici (ad esempio quetiapina), asenapina possiede, al momento, un numero limitato di opzioni posologiche (compresse da 5 mg e 10 mg). Gli studi sono stati condotti con la somministrazione due volte al giorno di compresse della stessa dose.

Soggetti anziani con disturbi comportamentali

Non sono al momento disponibili informazioni sull'uso del farmaco nei disturbi comportamentali degli anziani. Gli unici dati disponibili sull'uso di asenapina in soggetti anziani sono quelli relativi alle psicosi e in particolare al disturbo bipolare¹². Molti antipsicotici di seconda generazione sono utilizzati a basse dosi nel trattamento del BPSD (*Oral and Psychological Symptoms of Dementia*). Come elemento di comparazione posologica tra asenapina e questi altri antipsicotici atipici si può fare riferimento alle DDD (*Defined Daily Dose*). Ad esempio, 25 mg di quetiapina corrispondono a 0,125 mg di asenapina (un quarto di compressa da 5 mg), per questo limite l'asenapina al momento non ha indicazioni in questo campo.

Assunzione sublinguale

In questo caso l'asenapina perde di efficacia. Asenapina è una molecola suscettibile a un elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Ne consegue che la biodisponibilità del farmaco (quota di principio attivo presente nel plasma rispetto alla dose assunta), dopo somministrazione orale, è pari al 2%. Per questo motivo asenapina viene somministrata per via sublinguale, con un aumento della biodisponibilità al 35%²⁵.

La somministrazione sublinguale può comportare qualche difficoltà pratica di assunzione e non è da escludere che venga effettuata in modo inappropriato.

Gerrits et al., allo scopo di determinare se il profilo farmacocinetico di asenapina varia a seconda che la com-

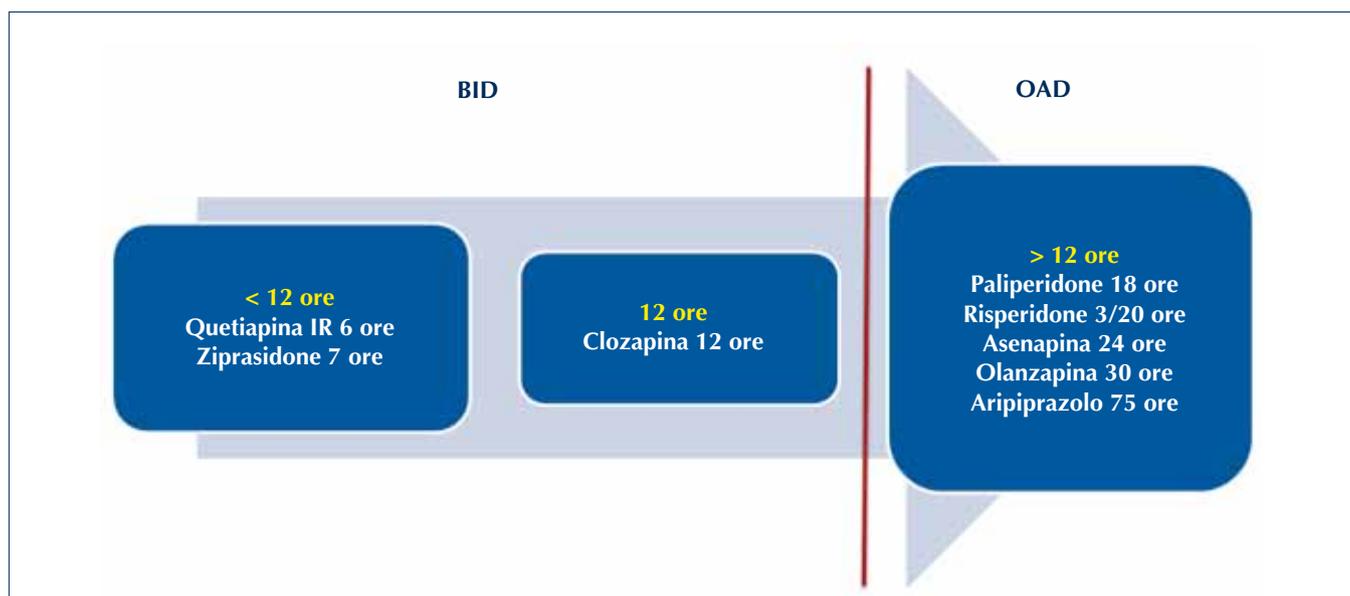


FIGURA 12.

Elaborazione grafica della Tabella "Parametri farmacocinetici per i nuovi antipsicotici" da Preskorn²⁸. *Graphics processing of Table "Pharmacokinetic Parameters for new antipsychotics" from Preskorn²⁸.*

pressa venga posizionata, anziché in sede sublinguale, a livello buccale o sopra la lingua, hanno confrontato le curve farmacocinetiche derivanti da questi tre diversi tipi di somministrazione. Da questo studio è emerso che con la somministrazione buccale l'area sotto la curva ($AUC_{0-\infty}$) e il picco di concentrazione (C_{max}) sono stati, rispettivamente, del 24%, e del 19% più elevati di quelli ottenuti per via sublinguale. Invece, con la somministrazione supralinguale l' $AUC_{0-\infty}$ e il C_{max} sono stati il 6% e il 13% inferiori della via sublinguale. Per definizione, la bioequivalenza si configura quando entrambi i parametri ($AUC_{0-\infty}$ e C_{max}) si mantengono entro il più o meno 20% rispetto alla curva di riferimento. Pertanto, solo la via supralinguale è risultata bioequivalente a quella sublinguale (Fig. 2)⁴.

La compressa di asenapina, una volta somministrata per via sublinguale, si scioglie rapidamente. L'assunzione di liquidi può rimuovere asenapina prima che sia stata completamente assorbita. L'effetto dell'assunzione di liquidi dopo somministrazione di asenapina è stata testata a distanza di 2, 5, 10 e 30 minuti. Dopo 2 minuti la riduzione dell' AUC o del C_{max} è stata di circa l'80% rispetto ai valori massimi rilevati in assenza di liquidi. L'assunzione di acqua dopo 5 minuti ha portato a una riduzione di circa il 10% dell' AUC , mentre non ci sono state variazioni nella biodisponibilità del farmaco per tempi di osservazione più lunghi⁵.

Né il riassunto delle caratteristiche del prodotto né il foglietto illustrativo controindicano la divisione della compressa. Peraltro, la compressa di asenapina è priva di tacca di divisione ed è estremamente friabile, con conseguente rischio di divisione incongrua. Sul piano farmacocinetico non vi sono controindicazioni alla divisione non essendo la compressa di asenapina gastroprotetta o a lento rilascio, ecc.

Dosaggio di mantenimento

Nella pratica clinica è sensato che il dosaggio venga adeguato alle circostanze delle condizioni cliniche; anche se gli studi clinici sono stati condotti a dosi fisse (rispettivamente 10 mg x due volte al giorno e 5 mg x due volte al giorno).

Dosaggio in caso di viraggio in depressione

Inizialmente si riduce. In linea puramente teorica, in base al grado di affinità di asenapina per i vari tipi recettoriali, è ipotizzabile che a dosi elevate prevalga l'effetto antimaniacale (mediato dall'antagonismo sui recettori D_2) e a dosi inferiori il farmaco interagisca maggiormente con i recettori della serotonina (maggiormente coinvolti nell'effetto antidepressivo). Pertanto, il profilo farmacodinamico di asenapina potrebbe suggerire l'opportunità di ridurre il dosaggio del farmaco nel caso che si configu-

ri una tendenza al viraggio depressivo ma non esistono prove sperimentali o cliniche al riguardo.

Dosaggio per ipotetica azione antidepressiva

Anche solo a 5 mg/die. In linea puramente teorica, in base al grado di affinità di asenapina per i vari tipi recettoriali, è ipotizzabile che a dosi elevate prevalga l'effetto antimaniacale (mediato dall'antagonismo sui recettori D_2) e a dosi inferiori il farmaco interagisca maggiormente con i recettori della serotonina (maggiormente coinvolti nell'effetto antidepressivo). Pertanto, il profilo farmacodinamico di asenapina potrebbe suggerire la possibilità di ottenere un'azione antidepressiva prevalentemente con i bassi dosaggi, ma non esistono prove sperimentali o cliniche al riguardo.

Dosaggio per schizofrenia

Nel trattamento della schizofrenia acuta l'asenapina va utilizzata alla dose iniziale di 5 mg x due volte al giorno per via sublinguale. La stessa posologia è indicata come dose raccomandata, mentre quella massima consentita è di 10 mg x due volte al giorno per via sublinguale. Nella fase di mantenimento del trattamento della schizofrenia, la dose starter è di 5 mg x due volte al giorno per via sublinguale, mentre quella raccomandata e la massima consentita sono di 10 mg x due volte al giorno per via sublinguale. Negli Stati Uniti la *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizzato la commercializzazione dell'asenapina anche per il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia, oltre che degli episodi maniacali e misti in corso di disturbo bipolare di tipo I².

9. Ulteriori

Esami di laboratorio da richiedere prima e durante il trattamento.

Non è prevista l'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali (ad esempio ECG) prima o durante il trattamento con asenapina. Il rischio di alterazioni metaboliche (non comuni secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto) possono rendere utile l'esecuzione di controlli ematologici.

Abuso di alcol e nicotina

Non ci sono lavori sull'uso di asenapina in soggetti abusatori di alcol o nicotina. Per quest'ultima non risulta che il fumo possa interferire con il metabolismo epatico del farmaco.

Aspetto sui trigliceridi e sul colesterolo

Gli antipsicotici di seconda generazione, soprattutto quelli di tipo multirecettoriale, possono influenzare le concentrazioni ematiche di trigliceridi e del colesterolo,

soprattutto a causa del loro antagonismo per alcuni recettori della serotonina (ad esempio 5HT_{2c}). Anche asenapina è attiva su questi recettori. In confronto a olanzapina, in studi a 3 settimane, asenapina è risultata meglio tollerata in questi parametri (Figg. 13, 14).

Reazioni avverse su quali casi con maggiore frequenza di ipotensione ortostatica

Il termine "ipotensione ortostatica" indica una diminuzione, rispetto ai valori determinati con il paziente in posizione seduta o supina, della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg, o della pressione arteriosa diastolica di almeno 10 mmHg, che si manifesta entro 3 minuti dopo l'assunzione della stazione eretta. La condizione è dovuta a una risposta fisiologica inadeguata a modificazioni posturali della pressione arteriosa. Le possibili cause di ipotensione ortostatica comprendono condizioni di disidratazione o emorragie, alterazioni dei sistemi nervoso, cardiovascolare o endocrino; assunzione di diverse classi di farmaci. In generale si assiste a una alterazione dei meccanismi fisiologici di compenso barorecettoriali, più frequenti nei soggetti anziani, affetti da malattia di Parkinson o diabetici. I farmaci antagonisti dei recettori

α -adrenergici possono determinare non raramente ipotensione ortostatica, tra questi gli antipsicotici, compresa l'asenapina. È opportuno prestare attenzione quando si somministra asenapina nei soggetti a rischio o in concomitanza di altri farmaci ad azione antiadrenergica²⁴.

Acido valproico e asenapina con peggioramento stabilizzazione

Asenapina è stata studiata in associazione con acido valproico così come con placebo. Anche se non vi sono state differenze significative tra i due tipi di associazione, è stato possibile rilevare un trend a favore dell'associazione asenapina + litio rispetto a quella asenapina + valproato. Non è noto se la responsabilità di questa potenziale minore efficacia sia da attribuire ai singoli farmaci o all'associazione stessa¹⁰.

Conclusioni

Quando i farmaci vengono immessi in commercio, le uniche informazioni disponibili sono quelle degli studi di registrazione, condotti in un setting sperimentale, solitamente distante dalla realtà clinica di tutti i giorni. Riteniamo che effettuare un'analisi critica di questi dati, condur-

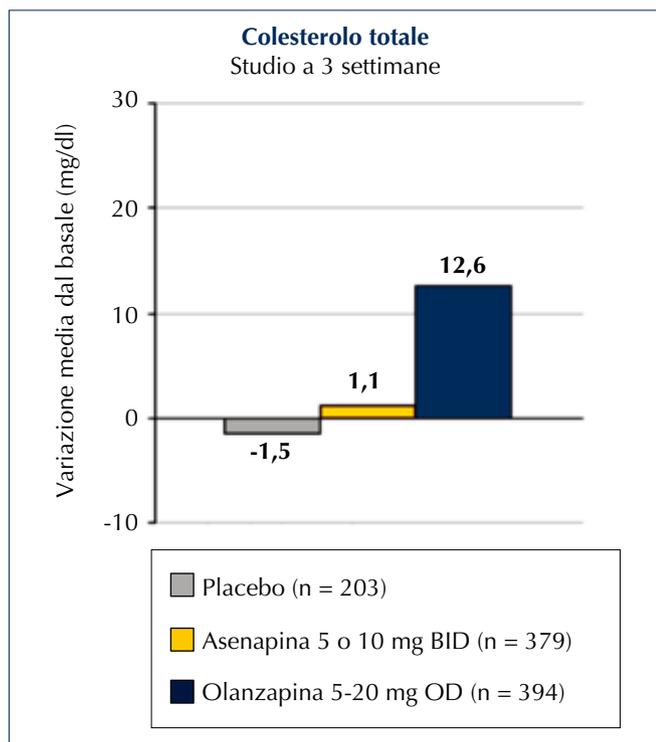


FIGURA 13.

Valori del colesterolo dopo trattamento con asenapina, olanzapina e placebo, in uno studio a 3 settimane. *Cholesterol values after treatment with asenapine, olanzapine and placebo, in a study to 3 weeks.*

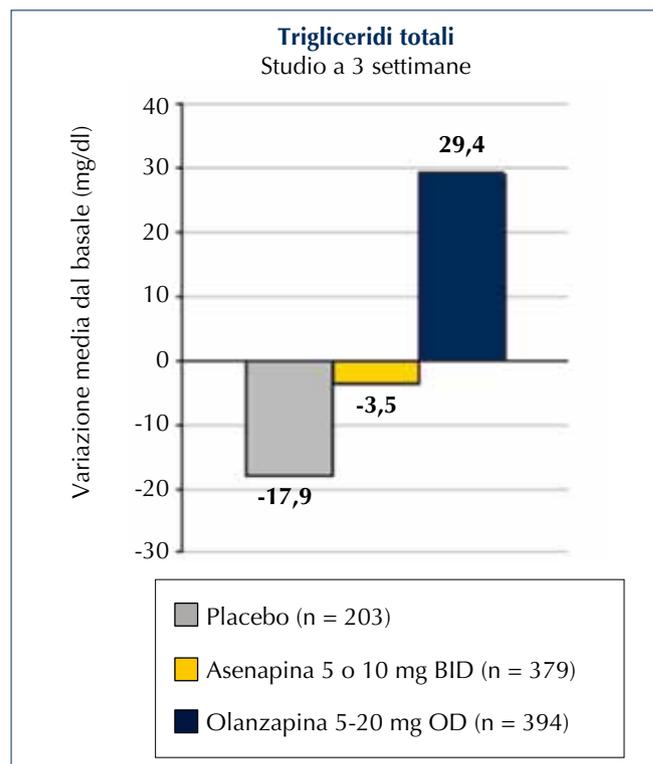


FIGURA 14.

Valori dei trigliceridi dopo trattamento con asenapina, olanzapina o placebo, in uno studio a 3 settimane. *Triglycerides after treatment with asenapine, olanzapine or placebo, in a study to 3 weeks.*

re correlazioni tra farmacologia e clinica e leggere tutte queste informazioni con la lente delle prime esperienze di uso del farmaco possa essere utile per comprendere e utilizzare meglio un nuovo farmaco. La nostra attenzione si è appuntata sull'asenapina che è il più recente tra gli antipsicotici immessi in commercio nell'ultimo periodo. Speriamo che questo lavoro possa risultare utile e favorevole per il lettore.

Conflitto di interessi

Il prof./dott. Andreas Conca ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Janssen, Eli Lilly, Astra Zeneca, Outsuka, Bristol Myers Squibb, Angelini, Lundbeck.

Bibliografia

- 1 Bishara D, Taylor D. *Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability*. London, UK: Pharmacy Department, Maudsley Hospital, 2008.
- 2 FDA Psychopharmacology Drugs Advisory Committee Meeting, SHAPRIS® (Asenapine) Sublingual Tablets (NDA 22-117), 30 July 2009.
- 3 Shahid M, Walker GB, Zorn SH, et al. *Asenapine a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature*. J Psychopharmacol 2009;23:65-73.
- 4 Gerrits M, de Greef R, Peeters P. *Effect of absorption site on the pharmacokinetics of sublingual asenapine in healthy male subjects*. Biopharm Drug Dispos 2010;31:351-7.
- 5 Bartlett JA, van der Voort Maarschalk K. *Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine*. AAPS PharmSciTech 2012;13:1110-5.
- 6 van de Wetering-Krebbers SF, Jacobs PL, Kemperman GJ, et al. *Metabolism and excretion of asenapine in healthy male subjects*. Drug Metab Dispos 2011;39:580-90.
- 7 Fagiolini A, Forgione RN, Morana B, et al. *Asenapine for the treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder: from clinical research to clinical practice*. Expert Opin Pharmacother 2013;14:489-504.
- 8 Peeters P, Bockbrader H, Spaans E, et al. *Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment*. Clin Pharmacokinet 2011;50:471-81.
- 9 Stoner SC, Pace HA. *Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic*. Clin Ther 2012;34:1023-40.
- 10 Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder, results of a 12-week core study and 40-week extension*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:46-55.
- 11 Azorin JM, Sapin C, Weiller E. *Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses*. J Affect Disord 2013;145:62-9.
- 12 Baruch Y, Tadger S, Plopsi I, et al. *Asenapine for elderly bipolar manic patients*. J Affect Disord 2013;145:130-2.
- 13 McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, et al. *DSM-5 mixed specifier for manic episode: evaluating the effects of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data*. J Affect Disord 2013;150:378-83.
- 14 de Greef R, Maloney A, Olsson-Gisleskog P, et al. *Dopamine D2 occupancy as a biomarker for antipsychotics: quantifying the relationship with efficacy and extrapyramidal symptoms*. AAPS J 2011;13:121-30.
- 15 Young AH, Altamura AC, González-Pinto AM, et al. *Use of asenapine in clinical practice for the management of bipolar mania*. J Psychopharmacol 2013;27(4 Suppl):3-13.
- 16 Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. *Incidence, onset and duration of treatment-emergent somnolence with asenapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder*. CNS Spectrums 2012;17(1).
- 17 Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, et al. *Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study*. Eur Psychiatry 2006;21:251-8.
- 18 Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, et al. *Comparison of QTc data analysis methods recommended by the ICH E14 guidance and exposure-response analysis: case study of a thorough QT study of asenapine*. Clin Pharmacol Ther 2011;89:75-80.
- 19 Kane JM, Cohen M, Zhao J, et al. *Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial patients with acute exacerbation of schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2010;30:106-15.
- 20 Zhao J, Cazorla P, Schoemaker J, et al. *Weight change and metabolic effects of asenapine in placebo- or olanzapine-controlled studies*. Eur Psychiatr 2011;26(Suppl 1):250.
- 21 FDA Drug Safety Communication. *Serious allergic reactions reported with the use of Saphris (Asenapine maleate) - 01/09/2011*.
- 22 Cazorla P, Mackle M, Zhao J, et al. *Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:247-57.
- 23 www.ehealthme.com/one-stop-drug-risk-analysis-and-management
- 24 Lanier JB, Mote MB, Clay EC. *Orthostatic hypotension*. Am Fam Physician 2011;85:527-36.
- 25 Potkin SG, Cohen M, Panagides J. *Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial*. J Clin Psychiatry 2007;68:1492-500.
- 26 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. *AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011*. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235.
- 27 Correll CU. *From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics*. Eur Psychiatry 2010;25(Suppl 2):S12-21.
- 28 Preskorn SH. *Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: Part 2. Metabolism and elimination*. J Psychiatr Pract 2012;18:361-8.

La gestione e la cura degli stati misti

Management and care of mixed states

G. Maina

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Summary

Objectives

The change in the DSM-5 classification to accommodate a mixed categorical-dimensional concept of affective mixed states represents a challenge for clinicians who may use it as a basis for a corresponding change in management and treatment choices. The medications that are effective in treating mixed states will be reviewed.

Methods

Studies on medical treatments of mixed states (mixed mania and mixed depression) will be considered, together with treatment guidelines and with the most relevant critical debates.

Results

Data on the appropriate pharmacological treatment options for mixed states is limited, and guidelines do not usually recom-

mend specific treatments for these clinical conditions. Among the drugs that showed positive effects in mixed mania, valproate may be considered the best candidate among classic mood stabilizers. The second-generation antipsychotics that showed stronger effects in patients with mixed mania are olanzapine, quetiapine, and asenapine. Patients with mixed mania may be treated with the combination of antipsychotics and mood stabilizers. Concerning mixed depression, considerable uncertainty and controversy remain about the use of antidepressants in management of bipolar depression.

Conclusions

Treatment implications of the revised diagnostic construct of the DSM-5 on mixed affective states warrants study with additional clinical studies.

Key words

Mixed states • Antipsychotics • Mood stabilizers

Introduzione

Gli stati misti costituiscono una serie di manifestazioni cliniche complesse del disturbo bipolare.

La definizione diagnostica del DSM-5 recupera, rispetto alle precedenti edizioni del Manuale, il dato clinico di complessità e polimorfismo degli stati misti¹. Nel DSM-5 l'episodio misto non è più diagnosticabile, ma è invece possibile specificare per ogni episodio di alterazione patologica dell'umore l'eventuale presenza di elementi contropolari (*with mixed features*). In definitiva, gli elementi misti sono una peculiarità clinica eventualmente diagnosticabile negli episodi euforici, sia ipomaniacali che maniacali, e negli episodi depressivi maggiori, sia unipolari che bipolari².

Sul piano clinico-pratico, la prima conseguenza è una maggiore attenzione a rilevare la complessità del disturbo timico con conseguenze sulla gestione e sulla terapia del paziente.

Sul piano della ricerca sperimentale, verrà data senza dubbio molta più attenzione agli aspetti clinici relativi

alla *mixity*. Gli studi sperimentali sul trattamento degli stati misti sono poco numerosi e spesso gli episodi misti sono stati considerati in campioni unici con gli stati maniacali. Anche le linee guida per il trattamento del disturbo bipolare hanno fino ad oggi dedicato poco spazio al trattamento degli stati misti. Generalmente, nell'ambito delle linee guida sulla mania, viene eventualmente riservata qualche considerazione sul trattamento degli episodi misti.

Ancora più esiguo è il numero degli studi che si sono occupati del trattamento delle depressioni con elementi misti. Le linee guida sia sulle depressioni bipolari che sulle depressioni unipolari riservano solo qualche cenno ai quadri clinici con componente mista. Le questioni aperte sono ancora più numerose che per le manie con elementi misti.

L'apertura del DSM-5 ci pone invece sin d'ora il problema operativo di come intervenire nei casi di episodi di alterazione patologica dell'umore con componente mista, come gestirla e come impostare l'intervento farmacologico.

Correspondence

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

Per lo studio e l'approfondimento dell'argomento, sono stati presi in considerazione tutti gli studi presenti su Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), utilizzando il motore di ricerca PUBMED, selezionati in base alle seguenti *keywords*: *mixed state(s) treatment/therapy* o *mixed episode(s) treatment/therapy*. Considerando i pur pochi dati esistenti, lo scritto che segue cerca di tracciarne le conclusioni in modo critico nel tentativo di dare qualche elemento di utilità clinico-pratica. Verrà considerata prima la gestione e la cura degli episodi maniacali con elementi misti e successivamente la gestione e la cura degli episodi depressivi con elementi misti.

Gestione e cura degli stati misti maniacali

La gestione degli stati misti maniacali è quella degli stati maniacali in cui si deve considerare la presenza aggravante della componente mista (Tab. I). A tutti i rischi derivanti dallo stato maniacale sul piano comportamentale e di discontrollo degli impulsi, la componente mista aggiunge il rischio suicidario e aumenta il rischio di abuso di alcol o di sostanze psicoattive. La gestione degli stati misti maniacali comporta la messa in sicurezza del paziente e la protezione dello stesso. In questi casi, il ricovero è un provvedimento da prendere sempre in considerazione.

Per quel che concerne l'intervento farmacologico, vengono di seguito analizzati i singoli farmaci antimaniacali per trarne qualche linea di indirizzo che sia utile nel trattare stati misti maniacali.

Sono stati considerati tutti i farmaci antimaniacali di cui esistano studi che abbiano considerato anche pazienti con episodio misto. In secondo luogo, sono stati considerati i farmaci al momento prescrivibili in Italia per il trattamento della mania.

Dati questi criteri di selezione, i farmaci che, al momento attuale, possono essere compresi all'interno di questo gruppo sono i seguenti: sali di litio, acido valproico,

olanzapina, aripiprazolo, quetiapina, risperidone, carbamazepina, ziprasidone e asenapina.

Sali di litio

Il litio, trattamento *gold-standard* del disturbo bipolare, ha proprio negli stati misti uno dei principali limiti di efficacia.

Per quanto riguarda in particolare la mania con elementi misti, sin dagli anni '80 alcuni studi segnalavano bassi tassi di risposta in pazienti maniacali che presentassero anche sintomi depressivi e ansiosi. I primi studi controllati in doppio cieco di confronto tra litio e acido valproico nel trattamento della mania acuta (anni '90) hanno successivamente confermato che lo stato misto è un fattore predittivo negativo per la risposta al litio.

Benché esistano anche studi che depongono per la sovrapponibile efficacia del litio al valproato nel trattamento degli stati misti, si deve però concludere che la maggior parte dei dati indica che i sali di litio non sono la prima scelta di terapia degli stati misti. Inoltre, i pochi studi da cui non emerge l'inferiorità del litio nella terapia degli stati misti concludono al massimo per la sovrapponibilità tra stabilizzatori e mai invece per una superiorità del litio. A tal proposito, occorre citare uno studio retrospettivo³ che ha analizzato i tempi necessari all'ottenimento della remissione nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti e che non ha rilevato differenze statisticamente significative tra litio, acido valproico e carbamazepina. È da sottolineare che nello studio in questione il litio ha dimostrato di avere un'efficacia simile ad acido valproico e carbamazepina solo se portato a livelli sierici di 1,2 mmol/l.

Dagli studi sull'impiego del litio in combinazione con altri farmaci, emergono numerosi elementi che indicano che i sali di litio sono più efficaci nel trattamento delle manie miste quando in terapia viene aggiunto un secondo farmaco. In particolare, diversi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato sia l'efficacia della combinazione litio e olanzapina nel trattare gli stati misti resistenti alla sola terapia con litio, sia la maggior rapidità dei tempi di remissione⁴.

In conclusione, l'impiego del litio nel trattamento della mania con elementi misti non appare consigliabile come trattamento di prima scelta. Nel caso in cui il trattamento con sali di litio fosse già in corso, è bene ricordare che il potenziamento con un secondo farmaco consente una migliore risposta terapeutica.

Acido valproico

A differenza dei sali di litio, per l'acido valproico esistono maggiori prove di efficacia nelle forme maniacali con componente mista.

Agli studi già menzionati prima sul confronto tra litio e

TABELLA I.

Definizione dell'episodio (ipo)maniacale con manifestazioni miste secondo il DSM-5. *Definition of the episode (hypo) manic with mixed events according to the DSM-5.*

Episodio maniacale o ipomaniacale con almeno 3 dei seguenti sintomi:

•	umore irritabile o depresso
•	anedonia
•	rallentamento psicomotorio
•	faticabilità o mancanza di energia
•	ideazione suicidaria

valproato, si possono aggiungere due studi che confermano la superiorità del secondo nelle manie miste, anche se ne ridimensionano il valore. Il primo è uno studio del 1994 condotto dal *Depakote Mania Study Group*⁵: la maggiore efficacia del valproato rispetto al litio nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti è significativamente ridimensionata dal fatto che circa la metà dei soggetti era già risultata in precedenza resistente a un trattamento con litio.

Il secondo studio è un RCT molto citato in cui emerge con chiarezza che il valproato è significativamente più efficace del litio nel trattamento delle manie miste⁶; in questo studio, il limite del risultato è dato dal fatto che nei quadri misti il valproato si differenzia dal placebo più del litio, ma comunque non in modo statisticamente significativo.

Dalle evidenze sperimentali, si possono desumere inoltre alcune considerazioni specifiche sull'impiego del valproato nel trattamento delle manie miste: la gravità dei sintomi depressivi presenti in uno stato misto correla positivamente con la probabilità di risposta al valproato, la titolazione rapida del farmaco (il cosiddetto "carico" di valproato: 20-30 mg/kg per i primi 2-3 giorni di trattamento) che risulta efficace e tempestivo nella cura della mania potrebbe essere estendibile anche agli stati misti.

Come per il litio, anche per il valproato esistono studi che ne sostengono l'impiego in associazione nei casi di manie miste. Gli studi riguardano l'aggiunta di olanzapina in pazienti con diagnosi di mania disforica/episodio misto, già in terapia con valproato da due settimane senza l'ottenimento di una risposta soddisfacente.

In definitiva, l'acido valproico si può ad oggi considerare in prima scelta nella terapia delle manie miste. Nel caso di risposta insoddisfacente in monoterapia, è garanzia di maggior efficacia un impiego del valproato in combinazione con altri stabilizzatori dell'umore.

Carbamazepina

Benché sia stata testata in un numero ridotto di studi clinici controllati, l'efficacia della carbamazepina nel trattamento delle manie miste è dimostrata.

Uno studio multicentrico randomizzato e controllato del 2004⁷ ha confrontato l'efficacia della carbamazepina vs. placebo in pazienti ospedalizzati, di cui più della metà presentava un episodio misto, e ha rilevato una superiorità del farmaco nel migliorare sia la sintomatologia maniacale, sia quella depressiva. Uno studio analogo, effettuato nell'anno seguente dagli stessi autori, ha confermato l'efficacia del farmaco sui sintomi depressivi anche se il miglioramento risulta evidente soltanto a partire dalla terza settimana di trattamento, mentre per quanto riguarda i sintomi maniacali questo accade già dalla seconda⁸. Nelle terapie combinate, la carbamazepina è stata testata

in associazione ai sali di litio (soprattutto per le numerose interferenze farmacocinetiche con gli altri farmaci): come già accennato nel paragrafo riguardante i sali di litio, gli studi riguardanti l'associazione litio + carbamazepina hanno evidenziato che, potenziando con carbamazepina la terapia con litio, c'è una maggior rapidità nel miglioramento della sintomatologia in pazienti che presentano mania mista.

In accordo con la recente review di McIntyre et al.⁹ la carbamazepina si può considerare tra i farmaci con evidenza di efficacia nelle manie miste. Gli autori tuttavia considerano il farmaco una seconda scelta, accanto al litio, in quanto altre opzioni, ovvero il valproato e gli antipsicotici atipici, si sono dimostrati maggiormente efficaci. Anche per i trattamenti combinati, la carbamazepina si pone come seconda scelta per il rischio di interferenze farmacocinetiche.

Olanzapina

L'olanzapina è l'antipsicotico atipico sul quale sono disponibili attualmente i dati più numerosi sul trattamento degli stati misti.

Per quanto riguarda il suo impiego in monoterapia, le evidenze più consistenti provengono da due studi in doppio cieco controllati con placebo che hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità a breve termine (*outcome* a tre settimane) di olanzapina nel trattamento di pazienti con diagnosi di episodio maniacale "puro" o con aspetti misti e da un articolo pubblicato successivamente che ha selezionato i risultati relativi ai pazienti che soddisfacevano i criteri per stato misto inclusi in entrambi gli studi¹⁰. I risultati complessivi indicano una superiorità significativa di olanzapina in confronto a placebo nel ridurre sia i sintomi maniacali che quelli depressivi.

In merito al confronto di olanzapina con altri farmaci comparatori attivi, uno studio ha paragonato l'efficacia di olanzapina ad acido valproico nel trattamento di mania ed episodi misti indicando la sostanziale sovrapposibilità tra i due trattamenti¹¹.

Ulteriori dati provengono dallo studio osservazionale e multicentrico europeo EMBLEM che ha incluso pazienti "real world" affetti da episodi maniacali e misti trattati con varie terapie farmacologiche. Un recente articolo¹² ha infatti estrapolato dati riguardanti l'olanzapina da questo studio. La conclusione a cui gli autori sono giunti è che l'olanzapina è superiore rispetto al risperidone nel trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con stato misto. Per quanto riguarda l'impiego di olanzapina nelle terapie combinate, i dati in letteratura indicano che l'aggiunta di olanzapina a litio o valproato potenzia l'efficacia del trattamento nel caso di manie miste poco responsive al solo stabilizzatore. Il miglioramento sintomatologico non riguarda solo i sintomi maniacali, ma

anche quelli depressivi con riduzione anche del rischio suicidario ¹³.

Un problema dell'impiego dell'olanzapina è la tollerabilità, soprattutto nei casi di trattamenti combinati. Di particolare significatività sono l'aumento dell'appetito, del peso corporeo e la maggiore frequenza di aumento della glicemia.

Concludendo, l'olanzapina è un farmaco antimaniacale sul quale esistono positive evidenze di efficacia nella terapia per la mania mista sia in monoterapia che in aggiunta a litio o valproato. Nella scelta di olanzapina devono però anche essere considerati i problemi relativi alla tollerabilità: il rapporto rischio/beneficio per alcuni pazienti potrebbe non essere favorevole.

Aripiprazolo

I dati a favore dell'efficacia di aripiprazolo nel trattamento delle manie miste non sono molti, sia perché il numero totale degli studi in proposito non è elevato, sia perché i risultati sono incerti: mentre è ampiamente dimostrata la potente azione antimaniacale dell'aripiprazolo, la possibilità di una contemporanea specifica azione sui sintomi depressivi concomitanti è controversa.

Mentre alcuni studi hanno indicato che l'aripiprazolo nella terapia delle manie miste è più efficace del placebo anche sui sintomi depressivi, da altri test sperimentali il dato non emerge in modo significativo.

Per quanto concerne il confronto verso comparatori attivi, l'aripiprazolo non è risultato migliore del litio nel modulare la sintomatologia depressiva nei casi di manie miste ¹⁴. Paragonato ad aloperidolo nel trattamento delle manie con elementi misti, l'aripiprazolo è sembrato lievemente più efficace, ma la differenza tra i due composti tende ad annullarsi nel tempo ¹⁵.

Per quanto riguarda la possibilità di aggiungere aripiprazolo ad altri stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti, due recenti studi ^{16 17} hanno valutato l'impiego di una terapia combinata tra aripiprazolo e litio o aripiprazolo e valproato in pazienti affetti da un episodio maniacale o misto. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, inizialmente della durata di sei settimane ¹⁶ e in seguito prolungato per un periodo di follow-up di 46 settimane ¹⁷. Dai risultati si è evidenziato che solo i pazienti trattati con valproato+aripiprazolo hanno un significativo miglioramento dei sintomi maniacali, mentre l'aggiunta di aripiprazolo ai sali di litio non migliora la risposta in modo significativo. Sui sintomi depressivi, emerge un miglioramento riferibile a entrambi i trattamenti che non raggiunge però la significatività. Da sottolineare che anche per quanto riguarda gli effetti collaterali, il sottogruppo litio + aripiprazolo ha mostrato, rispetto al gruppo valproato + aripiprazolo, un risultato meno vantaggioso: tassi maggiori di acatisia e di tremore.

In conclusione, le evidenze che sostengono l'impiego dell'aripiprazolo come trattamento degli episodi maniacali con elementi misti sono deboli e controverse.

Come terapia aggiuntiva a stabilizzatori dell'umore, l'aripiprazolo appare una possibile opzione terapeutica nella combinazione con valproato, meno vantaggiosa risulta invece la combinazione con sali di litio.

Quetiapina

La quetiapina, sia nella formulazione originale che nella più moderna formulazione *extended-release*, si pone come farmaco centrale nel trattamento degli stati misti. Unico tra i nuovi antipsicotici, la quetiapina in monoterapia possiede infatti un'azione antimaniacale e una specifica azione antidepressiva testata su campioni di pazienti con depressione bipolare.

I test sperimentali indicano che l'efficacia della quetiapina in monoterapia nel trattamento delle manie miste risulta almeno sovrapponibile all'acido valproico e superiore ad altri antipsicotici di nuova generazione. I test sperimentali indicano che l'efficacia della quetiapina in monoterapia nel trattamento delle manie miste risulta almeno sovrapponibile all'acido valproico e superiore ad altri antipsicotici di nuova generazione. A tal proposito è stato pubblicato un lavoro ¹⁸ in cui veniva studiata l'efficacia del paliperidone in formulazione *extended-release* paragonando il farmaco alla quetiapina e al placebo sempre nel trattamento della mania e degli episodi misti. I risultati hanno confermato la superiorità di entrambi i farmaci nei confronti del placebo; dato di rilievo è stato che la quetiapina si è dimostrata maggiormente incisiva nel migliorare i sintomi depressivi. Uno studio recente ¹⁹ ha valutato l'efficacia della quetiapina *extended-release* in monoterapia (dosaggio flessibile tra 400 e 800 mg/die) vs. placebo in pazienti con episodi maniacali e misti. I risultati mostrano un miglioramento dei sintomi maniacali significativamente maggiore nel gruppo trattato con quetiapina fin dal quarto giorno di trattamento. Inoltre, anche i sintomi depressivi concomitanti sono a favore di una maggior efficacia del farmaco.

Per quanto riguarda le terapie combinate, un recente studio fondato su una analisi statistica di due RCTs, ha confermato che l'aggiunta di quetiapina a litio o valproato ha due vantaggi in termini di efficacia clinica ²⁰: a) potenzia la stabilizzazione nei pazienti con episodio misto ritardando qualsiasi tipo di ricorrenza successiva, b) previene in generale le ricorrenze miste in tutte le forme di disturbo bipolare.

La conclusione che si può trarre è che la quetiapina in monoterapia è un farmaco efficace nel trattamento delle manie miste e può essere considerata di prima scelta.

Nel caso di terapie combinate, l'impiego di quetiapina in associazione con stabilizzatori dell'umore, valproato in particolare, è da considerare terapeutamente vantaggiosa.

Risperidone

Nell'ambito dei nuovi antipsicotici, il risperidone non appare particolarmente indicato nella terapie degli stati maniacali con elementi misti.

Dagli studi si evince che la potente azione antimaniacale non si accompagna a una azione significativa sui concomitanti sintomi depressivi delle forme miste. La riduzione dei sintomi depressivi risulta superiore al placebo²¹, ma significativamente inferiore a quella di olanzapina²².

In associazione agli stabilizzatori dell'umore, il risperidone vede incrementare la sua efficacia antimaniacale, ma nei casi di stati misti la sua capacità di ridurre i sintomi depressivi deve essere ulteriormente valutata. Gli studi positivi finora pubblicati sono deboli perché l'aggiunta di risperidone non è stata controllata verso un secondo tipo di trattamento.

Ziprasidone

I dati relativi all'efficacia di ziprasidone nelle manie con elementi misti sono scarsi e modesti sul piano dei risultati.

L'efficacia in monoterapia dello ziprasidone nel trattamento degli episodi maniacali con aspetti misti è stata analizzata in modo specifico solo da uno studio retrospettivo²³. Lo studio originale era un confronto del farmaco verso placebo in pazienti maniacali e misti: i risultati mostravano una riduzione della sintomatologia maniacale nel gruppo trattato con il farmaco, significativamente maggiore rispetto al placebo. Non era però riportata dagli autori la variazione dell'intensità della sintomatologia depressiva. Nell'analisi a posteriori, compiuta considerando tutti i pazienti con mania con elementi misti, il farmaco è risultato efficace sia nel miglioramento dei sintomi maniacali che di quelli depressivi.

Per quanto riguarda l'aggiunta di ziprasidone a farmaci stabilizzatori dell'umore, i risultati sono poco incoraggianti. È stato recentemente compiuto uno studio in cui sono stati suddivisi pazienti in corso di episodi maniacali puri e misti in tre gruppi²⁴: uno trattato con ziprasidone a dosaggio variabile tra 20 e 40 mg/die, un altro sempre con ziprasidone ma a dosaggio compreso tra 60 e 80 mg/die e un terzo trattato con placebo, tutti in associazione a uno stabilizzatore dell'umore già in corso di assunzione. I risultati non hanno mostrato un'efficacia statisticamente significativa nei confronti del placebo né nel ridurre la sintomatologia maniacale né nel ridurre quella depressiva.

In conclusione, lo ziprasidone sia in monoterapia che in combinazione, non può essere considerato una prima scelta nel trattamento degli episodi maniacali con elementi misti.

Asenapina

L'asenapina viene proposto come efficace antimaniacale, promettente anche per la cura degli episodi maniacali con elementi misti.

In effetti, sono stati pubblicati dei dati interessanti in proposito, sebbene abbiano il limite di essere tutte analisi retrospettive condotte sugli stessi studi. I due studi originali, randomizzati in doppio cieco e controllati con placebo, sono stati condotti su pazienti con episodi acuti di tipo maniacale, sia puro che misto. I pazienti sono stati assegnati a tre gruppi: al primo veniva somministrata asenapina, al secondo olanzapina, al terzo placebo. I risultati hanno dimostrato l'efficacia antimaniacale di asenapina, superiore al placebo e sovrapponibile a olanzapina. La prima analisi retrospettiva su questi studi²⁵ ha valutato l'efficacia dei trattamenti sui sintomi depressivi di tutti i pazienti e ha riscontrato un miglioramento statisticamente maggiore rispetto al placebo per quanto riguarda l'asenapina e non per quanto riguarda l'olanzapina utilizzando la scala MADRS, mentre considerando la scala CGI-BP-D entrambi i farmaci sono risultati migliori del placebo. Più recentemente, è stata compiuta un'altra analisi retrospettiva²⁶ prendendo in considerazione i medesimi studi, ma valutando soltanto i pazienti con "mania mista". I risultati hanno mostrato una superiorità dell'asenapina nei confronti del placebo, sia nel ridurre la sintomatologia maniacale che quella depressiva, mentre l'olanzapina non si è dimostrata significativamente differente rispetto al placebo.

L'efficacia di asenapina sugli episodi misti è stata testata anche nelle terapie combinate. Ad esempio, in uno studio del 2012²⁷ pazienti in corso di episodio maniacale o misto, trattati con litio o valproato in range terapeutico per almeno due settimane senza una risposta clinica, sono stati suddivisi in due gruppi: a uno è stata somministrata l'asenapina in associazione allo stabilizzatore già assunto, all'altro è stato mantenuto lo stabilizzatore e aggiunto un placebo. Sia a tre che a dodici settimane c'è stato un miglioramento della sintomatologia maniacale significativamente superiore nel gruppo trattato con asenapina rispetto al gruppo trattato con placebo. Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, lo studio non ha evidenziato invece differenze significative dal punto di vista statistico tra l'aggiunta del farmaco e quella del placebo.

Riassumendo, per l'asenapina vi sono alcune evidenze che depongono per una buona efficacia nel trattamento in monoterapia delle manie miste. L'aggiunta di asenapina a stabilizzatori dell'umore, nel caso di manie miste, necessita invece di ulteriori studi sperimentali che ne sostengano l'utilità.

Psicoeducazione

La psicoeducazione, sia attraverso un approccio individuale che uno di gruppo, non trova indicazione duran-

te uno stato misto perché l'alterazione acuta dell'umore determina un insight insufficiente per poterne beneficiare. Numerosi studi ⁴²⁻⁴⁴ hanno però dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica nel prevenire le ricorrenze del disturbo bipolare, sia depressive e maniacali, che miste.

Gestione e cura degli stati misti maniacali: conclusioni

In conclusione, i dati sperimentali su cui fondare il razionale del trattamento delle manie miste non sono molti. Alcuni elementi che emergono dagli studi presi in esame consentono comunque di formulare alcuni razionali di trattamento. Due sono le linee essenziali su cui va operata la strategia di trattamento delle manie con elementi misti:

1. le manie miste rispondono più ai trattamenti combinati che alle monoterapie;
2. le terapie combinate presentano però almeno due problemi rispetto alle monoterapie: eventuali interferenze farmacologiche e aumentato rischio di collateralità.

Il razionale clinico-pratico è dunque differente nel caso in cui il paziente da trattare abbia già o non abbia un trattamento a lungo termine in corso.

Nel primo caso, paziente senza trattamento in corso, è consigliabile avviare la cura con un farmaco in monoterapia. La scelta dovrà tener conto dell'efficacia del farmaco in monoterapia negli stati misti, sia della sua idoneità ed efficacia nelle terapie combinate. Nell'ambito degli stabilizzatori classici, è il valproato da impiegare in prima scelta, perché il litio è meno attivo sulla componente mista della mania, mentre la carbamazepina potrebbe porre problemi di interferenza farmacologica nel caso si rendesse necessaria la terapia aggiuntiva.

Tra gli antipsicotici di nuova generazione efficaci in monoterapia nelle manie miste, è la quetiapina il farmaco maggiormente consigliabile per l'efficacia e per il buon rapporto rischio/beneficio in caso di successiva combinazione con altri farmaci. L'olanzapina, di cui è comprovata la potente azione terapeutica nelle manie miste, presenta il problema delle collateralità metaboliche che verrebbe incrementato in caso di associazione con altri farmaci. Ziprasidone e asenapina, efficaci nelle manie miste in monoterapia, sono opzioni di seconda scelta per due motivi: l'efficacia nelle terapie combinate necessita di ulteriori test sperimentali, non sono prescrivibili nel trattamento a lungo termine.

Nel caso di paziente già in trattamento a lungo termine, il razionale di intervento considera il farmaco di partenza. Nel caso dei sali di litio, oltre a un eventuale aggiustamento posologico fino ai limiti terapeutici superiori, è possibile prevedere l'aggiunta di un secondo farmaco. Tra gli stabilizzatori classici, sia l'aggiunta di valproato che di carbamazepina è consigliabile. Tra i nuovi an-

tipsicotici, i due farmaci con comprovata efficacia sono quetiapina e olanzapina. Per la seconda, valgono le considerazioni relative alla tollerabilità. Si ricorda inoltre che l'aggiunta di aripiprazolo non è considerata consigliabile per un poco vantaggioso rapporto rischio/beneficio.

Nel caso di un trattamento già in corso con acido valproico, è possibile prevedere l'aggiunta di un antipsicotico di nuova generazione. L'aggiunta di un secondo stabilizzatore non è un intervento in questo caso molto razionale: il litio è poco efficace e richiede una titolazione lenta, la carbamazepina presenta problemi di interferenza farmacologica. Tra i nuovi antipsicotici, i farmaci con comprovata efficacia sono quetiapina, aripiprazolo e olanzapina. Per l'olanzapina, le considerazioni relative alla tollerabilità sono particolarmente importanti nel caso di combinazione con l'acido valproico.

Gestione e cura degli stati misti depressivi

Le evidenze in letteratura riguardo al trattamento degli episodi depressivi con aspetti misti (Tab. II) sono molto limitate.

Dal punto di vista gestionale, anche in questo caso valgono le considerazioni fatte a proposito degli stati maniacali: la gestione del paziente con episodio depressivo maggiore deve tener conto dell'aggravante costituita dalla presenza di elementi misti. La coesistenza di sintomi di polarità opposta incrementa ulteriormente il rischio suicidario e il rischio di abuso di alcool e di sostanze psicoattive. Nella gestione del paziente con depressione mista, occorre ridurre tutti questi rischi che la condizione clinica comporta e considerare l'opportunità del ricovero.

Per quanto concerne l'intervento farmacologico, distinguiamo il caso della depressione bipolare mista da quello della depressione unipolare mista. Tale distinzione appare opportuna anche perché le linee di intervento farmacologico della depressione maggiore si differenziano sulla base della polarità.

Depressione bipolare con elementi misti

La letteratura in proposito non è ricca né di dati né di spazi di approfondimento. Le linee guida attuali raccomandano genericamente l'impiego di stabilizzatori dell'umore, di antipsicotici atipici e di antidepressivi ²⁸. Indicazioni più articolate e precise, sul tipo di farmaco, sui dosaggi e sulle eventuali combinazioni, al momento non si trovano.

Una prima considerazione semplice può essere fatta considerando per primi i farmaci indicati in prima scelta dalle quasi totalità delle linee guida sulla depressione bipolare: sali di litio, quetiapina, lamotrigina. Si ricorda che la lamotrigina non è al momento prescrivibile in Italia per il trattamento acuto della depressione bipolare (ma

TABELLA II.

Definizione dell'episodio depressivo maggiore con manifestazioni miste secondo il DSM-5. *Definition of major depressive episode with mixed events according to DSM-5.*

Episodio depressivo maggiore con almeno 3 dei seguenti sintomi:	
•	umore espanso
•	autostima ipertrofica o grandiosità
•	maggiore loquacità del solito
•	fuga delle idee
•	aumento dell'energia o iperattività
•	coinvolgimento in attività ludiche a rischio
•	ridotto bisogno di sonno

solo per la prevenzione delle ricorrenze). Il litio presenta invece due limiti: la titolazione lenta e l'assenza di dati sperimentali che depongano per una sua specifica efficacia sulle depressioni bipolari con componente mista. L'estrapolazione teorica dei dati provenienti dagli studi sulle manie miste potrebbe persino deporre per una scarsa efficacia, ma la considerazione è appunto solo teorica. Benché non vi siano dati specifici in proposito, la quetiapina appare al momento il farmaco più adatto al trattamento delle depressioni bipolari con componente mista per la sua comprovata azione su entrambe le polarità del disturbo bipolare. Il dosaggio terapeutico dovrà essere modulato a seconda della risposta individuale.

A seguire vengono illustrate sinteticamente le eventuali altre possibilità che siano state, almeno in parte, testate sperimentalmente.

Altri antipsicotici di seconda generazione

Una serie di case-report e di studi osservazionali segnala da tempo che la presenza di aspetti misti nell'ambito di un episodio depressivo sia unipolare che bipolare predice una maggior efficacia degli antipsicotici e degli anti-convulsivanti.

Una prima analisi, benché retrospettiva, è stata compiuta nel 2009 su un precedente studio controllato. I risultati dello studio indicano che l'olanzapina è più efficace del placebo nel trattamento delle depressioni bipolari miste, ma indicano anche che il trattamento combinato olanzapina-fluoxetina è ancora più efficace senza un aumento del rischio di insorgenza di sintomi maniacali²⁹.

Recentemente è stata testata anche l'efficacia di ziprasidone nel trattamento delle depressioni con componente mista³⁰. Il trial ha studiato l'efficacia del farmaco in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare di tipo II o di disturbo depressivo maggiore. Lo ziprasidone ha mostrato un'efficacia statisticamente significativa nei confronti del

placebo nel ridurre la sintomatologia depressiva, efficacia che è risultata maggiore nei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo II. Manca però un'analisi dell'efficacia sui sintomi contropolari.

Nello stesso anno e utilizzando sempre ziprasidone, un altro studio³¹ ha invece indagato i sintomi contropolari maggiormente presenti nella depressione mista e in particolare la loro correlazione con la risposta al trattamento. Il risultato ha mostrato che i sintomi maggiormente correlati con la risposta allo ziprasidone sono la fuga delle idee, la distraibilità e l'irritabilità.

Antidepressivi

Come è noto, l'impiego di antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare è controverso. Unico dato su cui esiste accordo è che l'eventuale impiego è comunque da considerare in associazione a stabilizzatori dell'umore.

Nel caso di depressioni bipolari con componente mista, la controversia è ancora più accesa. Se da un lato la maggior parte degli studi ha sottolineato l'aumentato rischio di comparsa o di aggravamento dei sintomi contropolari maniacali³², per contro esiste anche l'evidenza che l'impiego di antidepressivi in associazione a stabilizzatori dell'umore, nelle depressioni con aspetti misti, aumenti il tasso di risposta³³.

Infine, non manca anche il dato che depone per la scarsa efficacia degli antidepressivi in questi casi³⁴.

A conclusione, si possono citare le recentissime linee guida CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) del 2013³⁵: l'impiego degli antidepressivi in monoterapia nelle depressioni bipolari è sconsigliato, in particolare in corso di stati misti o nel caso di pazienti con storia di rapida ciclicità. La possibilità di associare gli antidepressivi a stabilizzatori dell'umore è considerata solo per le depressioni bipolari senza elementi misti: in questi casi, sono però da evitare antidepressivi triciclici e venlafaxina perché associati a un maggior rischio di indurre sintomi contropolari.

Associazione antipsicotici/antidepressivi

Le maggiori evidenze riguardo a questa associazione, nell'ambito delle depressioni miste, provengono dall'analisi a posteriori del 2009 citata in precedenza²⁹, dalla quale effettivamente si conclude che la terapia di associazione olanzapina-fluoxetina supera in efficacia l'olanzapina in monoterapia.

Inoltre uno studio dello stesso anno³⁶ randomizzato, in doppio cieco e controllato, pur non reclutando specificamente pazienti in corso di depressione con aspetti misti, ha dimostrato l'efficacia della stessa associazione (olanzapina + fluoxetina) nel curare i sintomi della depressione in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo

I. In questo studio infatti è stata paragonata l'efficacia di olanzapina + fluoxetina vs. lamotrigina e vs. placebo. L'associazione si è dimostrata migliore, sia nei confronti della lamotrigina che del placebo, in termini di riduzione della sintomatologia depressiva e maniacale.

Depressione bipolare con elementi misti: conclusioni

In conclusione, il trattamento della depressione mista bipolare dovrebbe prevedere in prima scelta gli stessi farmaci indicati per la depressione bipolare in generale. La quetiapina in monoterapia appare al momento il trattamento più rapido e vantaggioso (rispetto ai sali di litio). Nei casi di inefficacia, la possibilità di impiego di un altro antipsicotico è da considerare: olanzapina o ziprasidone hanno entrambi evidenze in questo senso. L'aggiunta di antidepressivi è una possibilità discussa e non scevra da rischi; la combinazione dell'antidepressivo con un antipsicotico appare più testata rispetto alla combinazione con il solo stabilizzatore.

Depressione unipolare con elementi misti

Considerazioni generali se ne trovano molte in letteratura, dati disponibili pochissimi.

Ad oggi, l'intervento farmacologico indicato nelle depressioni unipolari è essenzialmente quello antidepressivo. Come modificarlo in caso di coesistenza di sintomi maniacali è argomento ancora da studiare e da discutere. L'impiego di antidepressivi nei casi di depressioni miste unipolari secondo alcuni studi potrebbe essere particolarmente indicato. A tal proposito un recente studio retrospettivo³⁷ ha analizzato la risposta ai farmaci antidepressivi di pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore che presentavano un episodio depressivo con aspetti misti (considerando come "aspetti misti" la presenza di almeno 2 sintomi contropolari): dai risultati si evidenzia effettivamente un'ottima risposta proprio nei pazienti con forme miste.

Non è possibile trarre una conclusione, ma solo alcune considerazioni. L'impiego di antidepressivi nel caso di depressione mista unipolare è indicato; la cautela (o la controindicazione) all'uso di questi farmaci deve essere considerata nei pazienti con disturbi bipolari.

La terapia elettroconvulsivante (TEC)

Considerando il trattamento degli stati misti, un cenno deve essere fatto anche per la terapia elettroconvulsivante. Tra i trattamenti biologici alternativi alla farmacologia, è l'unico intervento ad oggi sufficientemente sostenuto da dati sperimentali per la cura degli stati misti.

Si tratta comunque di un trattamento da considerare in casi eccezionali per due motivi: a) i dati specifici sugli stati misti sono poco numerosi, b) si tratta di un tipo di

cura che in Italia ha uno stigma sociale che ne condiziona l'impiego.

La terapia elettroconvulsivante (TEC) può essere presa in considerazione solo nei casi di stati misti resistenti ai trattamenti farmacologici.

Una review del 2008³⁸ ha preso in esame tutti gli studi pubblicati dal 1992 al 2007 riguardanti l'impiego della TEC anche in pazienti con stato misto. Attraverso specifici criteri (come ad esempio l'utilizzo di criteri diagnostici e di scale di valutazione della sintomatologia standardizzate) sono stati selezionati tre studi, ritenuti maggiormente validi. Nel primo³⁹ gli autori hanno considerato tre gruppi di soggetti resistenti alle terapie farmacologiche: pazienti con depressione bipolare, pazienti in stato maniacale e pazienti in stato misto. I risultati hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile nei tre gruppi in studio, ma una maggior durata dell'ospedalizzazione dei pazienti appartenenti al gruppo misto. Questo suggerirebbe che i pazienti in stato misto richiedano un maggior numero di cicli di terapia. Un altro studio⁴⁰ ha selezionato pazienti con episodio misto e resistenti alle terapie farmacologiche: tutti i pazienti hanno risposto in modo soddisfacente alla TEC e la gravità dei sintomi depressivi prima del trattamento è inoltre risultato essere il maggior predittore di risposta alla terapia. Nel terzo studio⁴¹, sono stati considerati due gruppi di pazienti resistenti alla terapia farmacologica: pazienti con mania mista e pazienti con depressione bipolare. I risultati hanno mostrato una risposta al trattamento in entrambi i gruppi con efficacia maggiore nel gruppo con condizione mista.

In definitiva, nonostante il numero di studi sia esiguo e i criteri diagnostici e quelli di valutazione della risposta siano variabili tra i tre lavori, la conclusione che si può trarre è che la TEC è un'opzione terapeutica nei confronti dello stato misto da prendere in considerazione qualora non si siano ottenuti risultati con la terapia psicofarmacologica. I dati sembrano deporre per una particolare efficacia nelle manie miste con importante sintomatologia depressiva.

Conflitti di interesse

Il prof. Giuseppe Maina ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Astra Zeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Bristol Myers Squibb, Otsuka, Chiesi Farmaceutici, Pfizer, Janssen-Cilag.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. (DSM-5)*. Washington, DC: APA 2013.
- 2 Vieta E, Valentí M. *Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research*. J Affect Disord 2013;148:28-36.
- 3 Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. *Rapid titration of mo-*

- od stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:151-8.
- 4 Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. *The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study.* *J Clin Psychiatry* 2000;61:9-15.
 - 5 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group.* *JAMA* 1994;271:918-24.
 - 6 Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex.* *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
 - 7 Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.* *J Clin Psychiatry* 2004;65:478-84.
 - 8 Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, et al. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2005;66:323-30.
 - 9 McIntyre RS, Yoon J. *Efficacy of antimanic treatments in mixed states.* *Bipolar Disord* 2012;14:22-36.
 - 10 Baker RW, Tohen M, Fawcett J, et al. *Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo.* *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132-7.
 - 11 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. *Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study.* *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
 - 12 Novick D, Reed C, Haro JM, et al. *Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM Study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice.* *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:257-63.
 - 13 Houston JP, Gatz JL, Degenhardt EK, et al. *Symptoms predicting remission after divalproex augmentation with olanzapine in partially nonresponsive patients experiencing mixed bipolar I episode: a post-hoc analysis of a randomized controlled study.* *BMC Res Notes* 2010;3:276.
 - 14 Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. *Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study.* *J Affect Disord* 2009;112:36-49.
 - 15 Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. *Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial.* *Br J Psychiatry* 2005;187:235-42.
 - 16 Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et al. *Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study.* *Am J Psychiatry* 2008;165:1316-25.
 - 17 Vieta E, Owen R, Baudelet C, et al. *Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study.* *Curr Med Res Opin* 2010;26:1485-96.
 - 18 Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. *A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder.* *Bipolar Disord* 2010;12:230-43.
 - 19 Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, et al. *Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial.* *Clin Ther* 2011;33:1643-58.
 - 20 Vieta E, Suppes T, Ekholm B, et al. *Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder.* *J Affect Disord* 2012;142:36-44.
 - 21 Khanna S, Vieta E, Lyons B, et al. *Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study.* *Br J Psychiatry* 2005;187:229-34.
 - 22 Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, et al. *Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial.* *J Clin Psychiatry* 2006;67:1747-53.
 - 23 Stahl S, Lombardo I, Loebel A, et al. *Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies.* *J Affect Disord* 2010;122:39-45.
 - 24 Sachs GS, Vanderburg DG, Edman S, et al. *Adjunctive oral ziprasidone in patients with acute mania treated with lithium or divalproex, part 1: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2012;73:1412-9.
 - 25 Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, et al. *Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials.* *BMC Psychiatry* 2011;11:101.
 - 26 Azorin JM, Sapin C, Weiller E. *Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses.* *J Affect Disord* 2013;145:62-9.
 - 27 Szegedi A, Calabrese J, Stet L, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension.* *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:46-55.
 - 28 Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, et al. *Treatment of mixed bipolar states.* *Int J of Neuropsychopharm* 2012;15:1015-26.
 - 29 Benazzi F, Berk M, Frye MA, et al. *Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:1424-31.
 - 30 Patkar A, Gilmer W, Pae CU, et al. *A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state.* *PLoS One* 2012;7:e34757.
 - 31 Pae CU, Vöhringer PA, Holtzman NS, et al. *Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response.* *J Affect Disord* 2012;136:1059-61.
 - 32 Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. *Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review.* *J Affect Disord* 2012; Epub ahead of print.

- ³³ Rosa AR, Reinares M, Franco C, et al. *Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission*. *Bipolar Disord* 2009;11:401-9.
- ³⁴ Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. *Manic symptoms during depressive episodes in 1380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD*. *Am J Psych* 2009;166:173-81.
- ³⁵ Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44.
- ³⁶ Brown E, Dunner DL, McElroy SL, et al. *Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:773-82.
- ³⁷ Perlis RH, Cusin C, Fava M. *Proposed DSM-5 mixed features are associated with greater likelihood of remission in out-patients with major depressive disorder*. *Psychol Med* 2012; Epub ahead of print.
- ³⁸ Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, et al. *Elettroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder*. *Eur Psychiatry* 2008;23:53-6.
- ³⁹ Denavand DP, Polanco P, Cruz R, et al. *The efficacy of ECT in mixed affective states*. *J ECT* 2000;16:32-7.
- ⁴⁰ Gruber NP, Dilsaver SC, Shoaib AM, et al. *ECT in mixed affective states: a case series*. *J ECT* 2000;16:183-8.
- ⁴¹ Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, et al. *Electroconvulsive therapy in medication-non responsive patients with mixed mania and bipolar depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:552-5.
- ⁴² Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej, et al. *A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence*. *Am J Psychiatry* 2007;164:100-7.
- ⁴³ Stafford N, Colom F. *Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting*. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;442:11-8.
- ⁴⁴ Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, et al. *Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study*. *Am J Psychiatry* 2013; Epub ahead of print.

Utilizzi clinici delle benzodiazepine Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia

Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders

L. Bossini, E. Borghini, A. Fagiolini

Università di Siena, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Sezione Psichiatria

Summary

Benzodiazepines (BDZs) are usually safe and well-tolerated medications, which may be effectively prescribed in Anxiety Disorders and several other conditions requiring an anxiolytic and hypnotic therapeutic effect. Most often, BDZs should be considered as a complementary, rather than alternative, treatment to antidepressants such as SSRIs and SNRIs or to psychotherapies. Nonetheless, BDZs may be very useful tools both in the acute treatment phase, due to their ability to control anxious symptoms before the antidepressants start working, and in the continuation-maintenance treatment phase, as augmenting agents. BDZs have proven very effective in panic disorder, generalized anxiety and, even if to a lower degree, in social phobia.

BDZ role in obsessive compulsive disorder and post traumatic stress disorder is not as strong but these medications may be useful for several patients with those diseases. BDZ are not devoid of side effects and risks such as tolerance and dependence. However, those risks may be reduced when BDZ are not used at high doses for long periods of time, when the choice of the specific compound is driven by an accurate evaluation of the specific pharmacokinetic properties and when patients at high risk of dependence are not prescribed these compounds, especially at high doses and for long periods of time.

Key words

Benzodiazepines • Anxiety • Anxiety disorders

Introduzione

L'introduzione, mezzo secolo fa, del clordiazepossido è stata una delle più importanti innovazioni nella storia della psicofarmacologia, e ha aperto la porta all'utilizzo delle benzodiazepine (BDZ) nel trattamento dei disturbi d'ansia e di tutte le altre condizioni che possano beneficiare dell'attività ansiolitica, ipnotica e sedativa propria di questi farmaci. Più di 3.000 composti sono stati sintetizzati, oltre 120 studiati per l'attività biologica e circa 35 introdotti nella pratica clinica in numerosi paesi del mondo^{1,2}.

Esistono in commercio numerose BDZ (Tab. I), con diverse capacità ansiolitiche, sedative, ipnotiche, o anticonvulsivanti. Inoltre le varie BDZ differiscono molto l'una dall'altra in termini di potenza. Dosi equivalenti variano di molto, anche fino a 20 volte. Per esempio 0,5 mg di alprazolam equivalgono a circa 10 mg di diazepam.

Come riportato in Tabella I, le BDZ differiscono anche nella velocità di metabolizzazione epatica e di eliminazione. Considerare accuratamente l'emivita di ogni singola BDZ permette di valutare il numero di somministrazioni giornaliere ed evitare l'accumulo. Ovviamente la velo-

cità di eliminazione di una BDZ è importante anche nella determinazione della durata dei relativi effetti. Tuttavia, la durata di azione è di solito molto inferiore all'emivita. Come mostra la Tabella I, esiste una considerevole variazione nella velocità di metabolizzazione ed eliminazione delle BDZ da un individuo all'altro; pertanto è sempre importante considerare le specifiche caratteristiche del composto prescritto, in modo da ridurre eventuali possibilità di effetti collaterali.

Il profilo di sicurezza migliore delle BDZ rispetto ai barbiturici ha contribuito a un alto tasso di prescrizione fin dalla loro scoperta³ e negli ultimi anni, nonostante la diffusione di antidepressivi con proprietà ansiolitiche come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), si è registrato un notevole incremento dell'uso di BDZ^{4,5}, vista la loro capacità di funzionare rapidamente nella fase acuta, di controllare – almeno in parte – gli effetti eccitatori iniziali degli antidepressivi, e di rappresentare un buon trattamento complementare agli antidepressivi in fase di mantenimento, ovvero quando questi iniziano a funzionare, aumentandone gli effetti.

Nonostante le BDZ siano considerate sicure e ben tollerate, possono talvolta avere effetti avversi come deficit della

Correspondence

Letizia Bossini, Department of Mental Health, University of Siena, AOUS, USL7, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy • Tel. +39-0577-586275 • Fax +39-0577-233451 • E-mail: bossini2@unisi.it

TABELLA I.

Caratteristiche farmacocinetiche di alcune BDZ (da Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche. II edizione.* Minerva Medica 2011, mod.). *Pharmacokinetic characteristics of certain BDZs.*

Benzodiazepine	t1/2 (ore)	Principali metaboliti attivi	t1/2 (ore) metabolita	Durata complessiva dell'effetto
Alprazolam	6-20	–	–	Intermedia
Bromazepam	10-20	–	–	Intermedia
Clobazam	12-30	Desmetilclobazam	35-45	Lunga
Clonazepam	20-40	–	–	Lunga
Clordiazepossido	5-30	Demoxepam	30-60	Lunga
		Nordazepam	40-150	
Delorazepam	80-100	Nordazepam	40-150	Lunga
		Lorazepam	10-16	
Diazepam	20-60	Nordazepam	40-150	Lunga
Flunitrazepam	15-30	Desmetilflunitrazepam	25-30	Lunga
Flurazepam	2-3	Desalchilflurazepam	40-100	Lunga
Lorazepam	10-16	–	–	Intermedia
Midazolam	2-3	–	–	Breve
Nitrazepam	25-300	7-acetamido-nitrazepam	–	Lunga
Oxazepam	5-15	–	–	Intermedia
Quazepam	20-50	2-oxoquazepam	20-50	Lunga
Triazolam	2-5	–	–	Breve

memoria, in particolare un'amnesia anterograda, e riduzione della capacità attentiva, che però, in molti casi, tende a scomparire con l'assunzione continuativa del farmaco. Deficit delle abilità visuo-spaziali possono invece comparire nel trattamento in cronico, e in particolare nei pazienti anziani (soprattutto quando le BDZ vengono usate a dosaggi eccessivamente elevati e per periodi lunghi) nei quali la somministrazione continuativa di dosaggi particolarmente elevati può arrivare a dare quadri simili al delirium e/o a peggiorare sintomi di demenza⁶. I pazienti devono essere inoltre informati anche circa gli effetti additivi delle BDZ e dell'alcol, in particolare quando vengono usati dosaggi estremamente elevati, che determinano degli effetti sedativi o di inibizione sul centro del respiro. Anche se di solito i pazienti possono assumere in modo sicuro piccole quantità di alcol, è ovviamente necessaria una particolare attenzione specie se si mettono alla guida di veicoli o mezzi pesanti⁷.

Le BDZ sono usate in tutte le fasce di età e subpopolazioni ma il consumo maggiore di BDZ si ha fra gli anziani, le donne, le persone con basso livello di istruzione e con un concomitante disturbo fisico⁵. Le persone più anziane richiedono spesso la prescrizione di composti a breve/media emivita, visto il rischio di accumulo che esiste per le BDZ a lunga emivita: questo è il risultato di una minore

efficienza nella metabolizzazione del farmaco. Ad alti dosaggi o in caso di accumulo, le BDZ possono causare maggior sedazione, confusione mentale, sonnambulismo, amnesie, atassia (perdita di equilibrio)^{8,9} (Tab. II). In rare occasioni, paradossalmente, le BDZ possono causare un'eccitazione che può provocare un incremento del livello di ansia, insonnia, incubi, allucinazioni nella prima fase del sonno, irritabilità, comportamento iperattivo o aggressivo e un aggravamento delle crisi per gli epilettici. Sono stati segnalati rari casi di eccessiva irritabilità e comportamento violento, particolarmente dopo somministrazione per via endovenosa¹⁰.

Inoltre, alcuni dei pazienti che assumono quotidianamente il farmaco acquisiscono progressivamente una minore sensibilità, a causa della riduzione del numero di recettori GABA_A per la BDZ sulla superficie delle cellule cerebrali, diminuendo l'inibizione della componente eccitatoria; tale fenomeno viene definito tolleranza e comporta la necessità di aumentare la dose del farmaco per ottenere i medesimi risultati¹¹. Uno studio dimostra lo sviluppo di tolleranza e di particolari effetti sul SNC entro le 24 ore dall'inizio del trattamento con BDZ¹².

Nella maggior parte dei casi però la tolleranza ai diversi effetti delle BDZ si sviluppa con l'uso cronico, soprattutto quando si usano dosi eccessive. È interessante notare

TABELLA II.Effetti collaterali delle BDZ. *Side-effects of BDZs.*

Effetti collaterali comuni	Effetti collaterali nell'anziano
Sedazione eccessiva	Più sensibili dei giovani agli effetti depressivi, pseudodemenza
Turbe della memoria	Confusione mentale, amnesia
Interazioni con altri farmaci	Sonnambulismo
Effetti stimolanti paradossi	Più frequenti gli effetti paradossi
Depressione, ottundimento emozionale	Atassia (perdita di equilibrio)

che la tolleranza ai diversi effetti delle BDZ si sviluppa in modo e con tempi diversi, per esempio la tolleranza agli effetti ipnotici si sviluppa velocemente, anche in poche settimane, mentre la tolleranza all'effetto ansiolitico si sviluppa più lentamente anche dopo mesi. Alcuni studi evidenziano tuttavia che la comparsa di tolleranza agli effetti ansiolitici non è molto comune. In due studi con un follow-up a 6 mesi, l'uno sul clorazepam¹³ e l'altro sull'alprazolam vs. diazepam¹⁴, non è stata rilevata tolleranza agli effetti ansiolitici, confermandone l'efficacia sui disturbi d'ansia.

La dipendenza farmacologica si può manifestare abbastanza rapidamente, già dopo 2-3 settimane di trattamento, soprattutto nel caso in cui siano somministrate elevate dosi di farmaco giornalmente. Nel caso in cui siano somministrate dosi terapeutiche, possono passare anche alcuni mesi prima che si instauri dipendenza e questo evento è relativamente raro quando si prescrivano BDZ a dosaggi non troppo vicini alle dosi massime prescrittibili e per periodi di tempo limitati. Tanto più lunga è la durata del trattamento e più alta è la dose, tanto maggiori sono le probabilità che questo accada. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, non si verifica dipendenza. Si calcola infatti che solo il 10 e il 30% dei soggetti trattati con BDZ per lungo periodo possano sviluppare dipendenza dal farmaco⁶.

Alla dipendenza è strettamente connessa la comparsa di sintomi di astinenza, sia psicologici sia fisici, al momento della sospensione (Tab. III). Tutti questi sintomi sono stati descritti da pazienti che stavano riducendo la dose o che avevano sospeso l'assunzione di BDZ. Da sottolineare che, nella pratica clinica, si assiste a specifiche e soggettive combinazioni di questi sintomi senza che nessuna di queste manifestazioni sia specifica dell'astinenza dalle BDZ.

In generale la dipendenza e quindi l'astinenza possono essere controllate o evitate con una riduzione graduale della dose di farmaco assunto^{15,16} in modo da consentire ai recettori GABA_A di rigenerarsi e minimizzare gli effetti. Nel caso in cui le BDZ vengano prescritte per un breve periodo di tempo (1-2 settimane) e/o a dosaggi non trop-

TABELLA III.Sintomi da brusca sospensione di BDZ. *Symptoms of abrupt withdrawal of BDZs.*

Frequenti	Presenti in più del 50% dei casi di dipendenza: stati d'ansia, irritabilità, insonnia, cefalea, palpitazioni cardiache, nausea, tremori, sudorazione
Meno frequenti	Presenti dal 25 al 50% dei casi di dipendenza: dolori muscolari, vomito, sensazione di instabilità e di perdita dell'equilibrio, alterazioni del senso di percezioni con intolleranza ai suoni di elevata tonalità e alle luci intense
Rari	Riportati solo in pazienti trattati con alte dosi e per lunghi periodi di tempo: convulsioni, disturbi psicotici, stati depressivi

po elevati, si riduce nettamente il rischio di andare incontro a sintomi di tolleranza, dipendenza o astinenza e si migliora pertanto il rapporto tra beneficio e rischio¹⁵⁻¹⁸.

Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle BDZ

L'efficacia delle BDZ in risposta a sintomi ansiosi è sicuramente un dato certo e confermato fin dal loro primo utilizzo nella pratica clinica².

Direttamente o indirettamente, le BDZ influenzano quasi ogni aspetto del funzionamento del cervello.

La struttura chimica delle BDZ è simile per tutte ma le diverse catene laterali ("R") conferiscono specifiche peculiarità (Fig. 1).

Tutte le BDZ agiscono aumentando le azioni del GABA (acido gamma-aminobutirrico) neurotrasmettitore inibitorio. È interessante notare che circa il 40% di tutti i neuroni rispondono al GABA. Questo significa che il GABA è un tranquillante e ipnotico naturale dell'organismo. L'azione naturale del GABA è aumentata dalle BDZ, che generano così un'influenza inibitoria supplementare (talvolta eccessiva) sui neuroni.

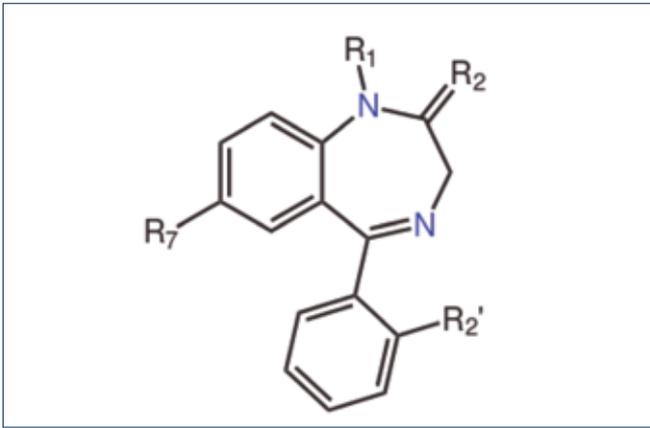


FIGURA 1.
Struttura chimica delle BDZ. *Chemistry of BDZ.*

Le BDZ hanno la capacità di favorire il legame del principale neurotrasmettitore inibitorio, l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), a sottotipi di recettori per il GABA, che esistono come subunità multiple organizzate a costituire canali per il cloro attivati da ligandi^{19,20} come mostrato nelle due sezioni del canale in Figura 2 e 3. Il meccanismo d'azione a livello molecolare comporta il le-

game delle BDZ al recettore A del GABA (recettore GABA_A), dove agiscono come modificatori allosterici positivi: variando la conformazione spaziale del complesso proteico, aumentano l'affinità recettoriale per il GABA e incrementano la conduttanza agli ioni cloro della membrana cellulare neuronale, con conseguente inibizione dell'attivazione della stessa rete. A differenza dei barbiturici quindi, le BDZ non attivano direttamente i recettori GABA_A, ma necessitano del GABA per esprimere la loro efficacia. In conclusione si ha un'inibizione su altri sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare le vie noradrenergiche e serotonergiche, implicate, come noto, nella biologia dell'ansia¹⁶.

Le BDZ sono farmaci ansiolitici potenti e sono efficaci sia in pazienti sani occasionalmente sottoposti a stress, che nei pazienti con ansia cronica. Gli effetti ansiolitici compaiono a dosaggi che provocano sedazione minima, ma è probabile che anche l'azione ipnotica, miorelassante e forse anche la blanda azione amnesica di tali farmaci, possano contribuire ad alleviare la tensione e l'insonnia associata al disturbo².

L'effetto relativamente selettivo sull'ansia è probabilmente legato al fatto che le BDZ sopprimono l'attività in molte aree del cervello limbico e in altre coinvolte nella genesi dell'ansia, comprese l'amigdala, l'ippocampo, l'ipotalamo, il locus coeruleus e i nuclei del rafe, inducendo la

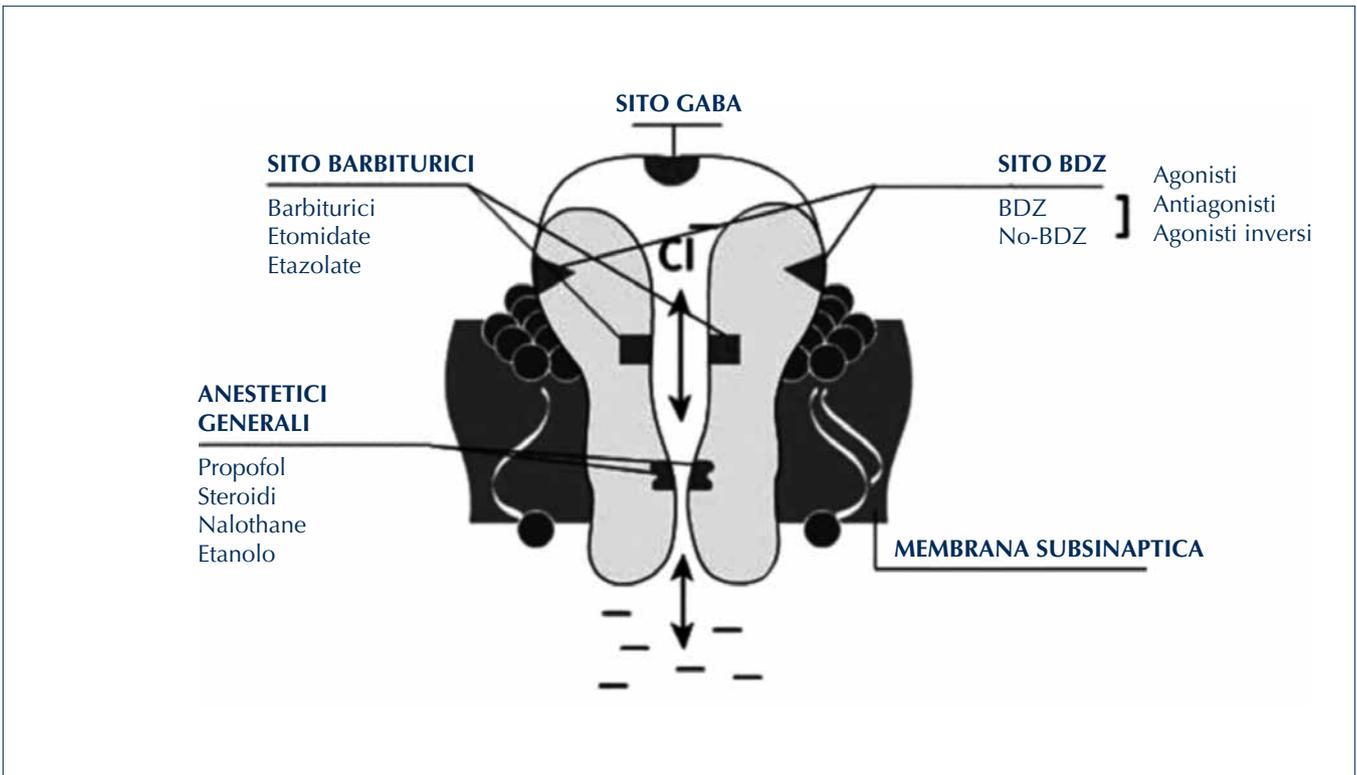


FIGURA 2.
Il recettore GABA_A (da Griffin et al., 2013, mod.)¹³⁷. *The GABA_A receptor (from Griffin et al., 2013, mod.)*¹³⁷.

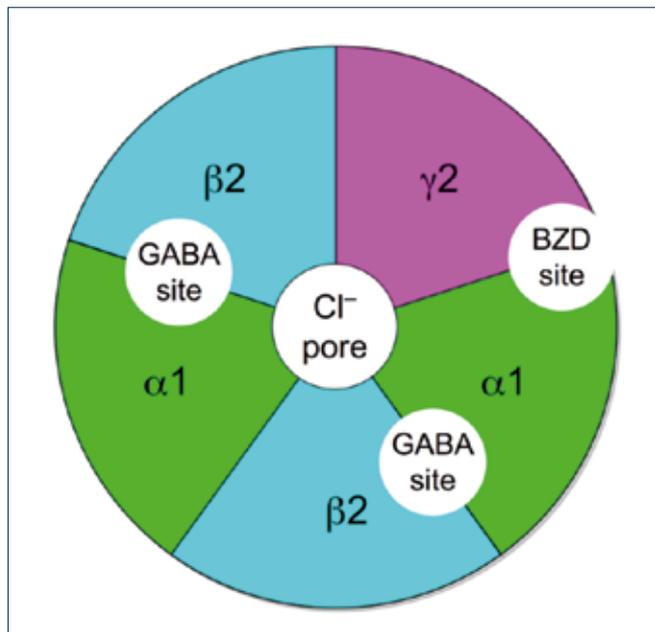


FIGURA 3. Rappresentazione schematica in sezione trasversale del recettore $GABA_A$. Schematic representation in cross section of the $GABA_A$ receptor.

riduzione di acetilcolina, noradrenalina, serotonina e dopamina in queste aree. Proprio la soppressione delle vie noradrenergiche e/o serotoninergiche sembra essere di particolare importanza in relazione agli effetti ansiolitici²¹. Tutti i neurotrasmettitori eccitatori sono necessari per il normale stato di veglia e reazione, per la memoria, per il tono e la coordinazione del muscolo, per le risposte emozionali, per le secrezioni delle ghiandole endocrine, per il controllo della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e una miriade di altre funzioni che possono essere alterate dalle BDZ, vista la loro azione di soppressione su essi tramite l'incremento dell'attività inibitoria del GABA.

L'impiego clinico di questi farmaci è fortemente influenzato dalle loro proprietà farmacocinetiche, in particolare dal loro assorbimento e dal metabolismo, che ne determinano la rapidità d'azione e la durata dell'effetto farmacologico¹.

Nel caso dei disturbi d'ansia la somministrazione per via orale è quella maggiormente utilizzata, dato che le BDZ vengono quasi completamente assorbite a livello del tratto gastrointestinale. Meno comune è la somministrazione per via intra-muscolare, che può dar luogo a un assorbimento meno rapido e completo; mentre una valida alternativa è la via rettale, che garantisce tempi di assorbimento rapidi. La via endovenosa è invece riservata al trattamento delle urgenze, degli stati epilettici o in anestesiologia¹⁶.

Nel circolo sanguigno le BDZ si legano alle proteine plasmatiche, e date le loro spiccate proprietà lipofile passano con facilità le membrane biologiche, come la barriera ematoencefalica, arrivando al Sistema Nervoso Centrale (SNC) dove esercitano la loro azione¹⁶.

Le BDZ vengono metabolizzate principalmente a livello epatico, tramite ossidazione, glucuronazione e ossidoriiduzione. I diversi principi attivi seguono vie di metabolizzazione diverse. Alcune BDZ formano metaboliti attivi tramite il processo di ossidazione epatica, altre attraverso il processo di coniugazione con l'acido glucuronico dando vita a metaboliti inattivi pronti per essere eliminati. Tutte le BDZ sono eliminate per via prevalentemente renale e solo in minor misura tramite le feci.

Le BDZ non sono induttori enzimatici, ma molti sono metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4)¹.

Sebbene esistano somiglianze fra le varie BDZ, queste si differenziano per le proprietà farmacologiche: in base alla loro velocità di eliminazione dall'organismo si possono distinguere in BDZ a emivita media e lunga (caratterizzate da eliminazione lenta e formazione di metaboliti attivi) e emivita breve o ultrabreve (eliminazione rapida e senza formazione di metaboliti)¹⁶ (Tab. I).

L'insorgenza dell'effetto farmacologico e la durata d'azione dello stesso dipendono dalla velocità d'assorbimento, dal tempo di distribuzione nei tessuti, dalla quantità di farmaco che arriva al SNC e da quanti recettori legano la sostanza, ma anche dall'emivita di eliminazione⁶.

Esisteranno quindi BDZ con rapida insorgenza d'azione e lunga durata (e.g. diazepam) con picco plasmatico dopo circa un'ora dall'assunzione, ma anche BDZ i cui effetti si manifestano dopo poco tempo dall'assunzione, ma che hanno breve durata (e.g. triazolam). Il tempo richiesto per raggiungere lo steady state può essere desunto dall'emivita di eliminazione del farmaco: si considera che un intervallo di tempo pari a cinque volte l'emivita del farmaco sia necessario per raggiungere il picco plasmatico, quando il farmaco viene assunto a intervalli equivalenti all'emivita stessa⁶.

La rapidità d'azione è una caratteristica ricercata nel caso in cui la BDZ venga usata come ipnoinduttore; talvolta, per il trattamento dell'ansia, la rapidità d'azione non sempre viene considerata positiva: alcuni pazienti sperimentano tale rapido effetto come disturbante e indesiderato¹⁶.

Inoltre, con le BDZ a lunga emivita, la possibilità di effetti residui di sedazione dopo singole dosi e di effetti cumulativi conseguenti a somministrazioni multiple, devono essere tenute in considerazione specialmente nei pazienti anziani⁶. Tutte le BZD hanno un'uguale probabilità di sviluppare dipendenza. In genere il 10-30% degli utilizzatori di BZD a lungo termine possono sviluppare dipendenza. L'uso di dosaggi elevati (2-5 volte i dosaggi terapeutici) può favorire lo sviluppo di dipendenza⁶.

Le BDZ hanno indicazioni terapeutiche meno specifiche e più ampie rispetto a quelle di altre categorie di psicofarmaci, dal momento che un effetto ansiolitico e ipnotico può essere richiesto in svariate condizioni cliniche, tra loro abbastanza diverse, sia per sintomatologia, sia per gravità, che per decorso clinico.

Utilizzi clinici delle BDZ: focus on BDZ e disturbi d'ansia

Le maggiori indicazioni cliniche delle BDZ riguardano dunque il trattamento dei disturbi d'ansia, soprattutto quando sia necessaria un'azione immediata o un'augmentation delle proprietà a lungo termine degli antidepressivi. Le BDZ sono assai spesso utilizzate anche nella terapia dell'insonnia, dello stato di male epilettico, dello stato ansioso in comorbilità ad altri disturbi, oltre che con scopi pre-anestetici. La vastità di campi clinici in cui vengono usate le BDZ è il risultato di diversi principi farmacologici ampiamente convalidati: un indice terapeutico relativamente elevato, compresa la possibilità di disporre del flumazenil (antagonista selettivo) per il trattamento dell'overdose; un basso rischio di interazioni farmacologiche a seconda delle molecole, visto che non sono induttori enzimatici; un tasso di eliminazione lento, che può favorire una utile persistenza degli effetti sul SNC²². Tutte le BDZ esercitano cinque effetti principali, che sono usati a scopo terapeutico: ansiolitico, ipnotico, miorelaxante, anticonvulsivante e amnesico (indebolimento della memoria). Tutte le BDZ posseggono proprietà sedativo-ipnotiche, miorelaxanti, ansiolitiche e anticonvulsivanti in misura variabile e correlate al dosaggio utilizzato, ma le BDZ sono i farmaci maggiormente prescritti nella pratica clinica nel trattamento sintomatico a breve termine dell'ansia e dell'insonnia^{23 24} (Tab. IV).
Emerge inoltre da alcune metanalisi e sistematiche review che le aree cliniche nelle quali le BDZ sono più utilizzate sono i disturbi dell'umore, l'abuso di alcool, il

delirium, nel paziente agitato/violento nei disturbi psicotici e nella discinesia tardiva indotta da neurolettici²⁵⁻²⁸. Ovviamente la categoria diagnostica dove le BDZ sono tutt'oggi le più prescritte sono i disturbi d'ansia anche se dagli anni '60 ad oggi la terapia dei disturbi d'ansia ha subito un netto cambio di tendenza grazie all'aumentare delle evidenze neurobiologiche che rendono gli antidepressivi (in particolare SSRI e SNRI) i farmaci di prima scelta nelle principali linee guida internazionali^{26 28-29} lasciando le BDZ come seconda scelta e non raccomandandole nell'utilizzo a lungo termine, ma indicando l'associazione tra BZD e antidepressivi nelle prime settimane di trattamento.

Il DSM ha da sempre considerato un capitolo a sé stante la categorizzazione dei disturbi d'ansia a sottolineare la specifica psicopatologia e la diversa matrice rispetto al sintomo ansia che può accompagnare anche altre categorie di disturbi psichiatrici. Il capitolo sui disturbi d'ansia del DSM IV TR comprende il disturbo d'ansia generalizzata (GAD), il disturbo di panico (PD) con e senza agorafobia, il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), la fobia sociale, le fobie specifiche e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Sulla base di nuove evidenze scientifiche sia sul piano clinico che neurobiologico, il DSM-5 ha visto una riclassificazione del PTSD e del OCD in sezioni separate³⁰.

Gli aspetti clinici da considerare nella terapia dei disturbi d'ansia riguardano anche la frequente comorbilità (intraepisodica o lifetime) non solo fra disturbi d'ansia ma anche con altre categorie diagnostiche (primi fra tutti i disturbi dell'umore) e anche con numerose patologie organiche che possono creare problemi di gestione terapeutica.

Comunemente il sintomo psichico "ansia" è accompagnato a livello fisico da una aumentata vigilanza, da tensione motoria e da iperattività del sistema nervoso autonomo²² con sintomi cardiovascolari, gastrointestinali e neurovegetativi. Proprio l'azione delle BDZ sul sintomo

TABELLA IV.

Effetti clinici delle BDZ. *Clinical effects of BDZs.*

Azione	Uso clinico
Anticonvulsivante	Convulsioni causate da intossicazioni da droghe o farmaci, alcune forme di epilessia
Ansiolitica	Ansia, disturbi d'ansia
Miorelaxante	Spasmi muscolari, spasticità
Amnesica	Premedicazione per operazioni chirurgiche, sedazione per piccoli interventi chirurgici
Ipnocica	Insonnia
Altri usi clinici che ne utilizzano gli effetti combinati:	
– Psicosi acute, stati di agitazione psicomotoria e aggressività	
– Disintossicazione da alcool	

psichico e fisico dell'ansia, e più in generale sul miglioramento del funzionamento globale del paziente, ne ha permesso l'ampia prescrizione in tempi relativamente brevi^{13 16 31}.

Esistono però grandi differenze psicopatologiche e di matrice clinica fra i diversi disturbi d'ansia che, verosimilmente sottesi da meccanismi neurobiologici diversi, determinano anche risposte diverse alla terapia con BDZ. Purtroppo gli studi sistematici e le review in tal senso sono, ad oggi, relativamente pochi.

Inoltre è riportata un'efficacia diversa di alcune BDZ nei vari studi e in diverse condizioni: da un lato sembrano rappresentare un trattamento efficace e sicuro con una tollerabilità e sicurezza, dall'altro non hanno nessuna efficacia sulla comorbilità, e possono dare numerosi effetti collaterali^{25 27-29}.

Esistono però numerosi suggerimenti e anche trial clinici che sottolineano l'enorme variabilità di risposta e suggeriscono un utilizzo delle BDZ diverso nei diversi disturbi d'ansia, sottolineando come le BDZ rimangono ad oggi un buon presidio terapeutico per la gestione di numerosi aspetti clinici dei disturbi d'ansia.

Disturbo di panico e BDZ

Sebbene numerose linee guida³² indichino gli antidepressivi, in particolare gli SSRI, come farmaci di scelta per il trattamento del DP, le BDZ rimangono un pilastro nella gestione della sintomatologia ansiosa⁶. Recenti studi dimostrano che negli ultimi 10 anni, la prescrizione delle BDZ nel DP eguaglia/supera quella degli SSRI^{33 34}. In effetti il DP è il disturbo d'ansia con il maggior numero di studi di efficacia del trattamento a breve termine con le BDZ.

All'inizio degli anni '90 l'alprazolam è stato approvato dalla FDA per il trattamento del DP e da allora è la BDZ più comunemente utilizzata per il trattamento del DP.

Uno dei primi studi controllati, randomizzati in doppio cieco sugli effetti delle BDZ nel DP confrontava l'efficacia alprazolam vs. placebo in 8 settimane di terapia. Dai risultati emerse la maggior efficacia dell'alprazolam a livelli sovrapponibili rispetto ad altri studi di confronto placebo/MAO e placebo/triciclici³⁵.

Un grande studio multicentrico controllato con placebo (*Cross National Collaborative Panic Study*) condotto in due fasi di 8 settimane ciascuna, ha valutato l'azione dell'alprazolam nel DP. Durante le prime otto settimane si confrontava l'azione del farmaco rispetto al placebo, e successivamente l'efficacia veniva confrontata sia col placebo sia con imipramina. I pazienti mostravano un significativo miglioramento in seguito al trattamento con la BDZ, anche nel lungo periodo^{36 37}. I dati supportano quindi l'efficacia dell'alprazolam nel trattamento delle molteplici dimensioni della malattia ansiosa: riduce la frequenza di comparsa

degli attacchi di panico, riduce l'ansia anticipatoria e l'evitamento nei pazienti con tale disturbo³⁸.

Tuttavia, a causa della sua breve emivita richiede somministrazioni giornaliere multiple (3-4 volte al giorno): questo può creare difficoltà pratiche per alcuni pazienti e può tradursi in sintomi di astinenza più rapidi e gravi quando il farmaco non viene assunto^{39 40}. Una formulazione del farmaco a rilascio prolungato (RP) è stata approvata dalla FDA, e consente di risolvere i problemi di cui sopra, permettendo spesso una monodose giornaliera, sebbene in alcuni casi una somministrazione due* volte al giorno di alprazolam a rilascio prolungato (RP) possa portare ulteriori benefici e massimizzare l'efficacia^{41 42}.

Il dosaggio iniziale, per i pazienti che non hanno mai assunto alprazolam in passato, dovrebbe essere 0,25 mg tre o quattro volte al giorno. La dose dovrebbe essere incrementata fino a 2-3 mg/die per la prima-seconda settimana. La dose massima di 5-6 mg/die può in rari casi essere necessaria per ottenere il controllo dei sintomi⁴¹.

Il clonazepam** è un altro farmaco approvato dalla FDA per il trattamento del DP, e numerosi studi clinici supportano la sua efficacia. La sua lunga emivita non porta a sintomatologia astinenziale grave, nel caso vengano saltate assunzioni di dosi e di solito è sufficiente somministrare il farmaco una-due volte al giorno⁴²⁻⁴⁴.

Questi fattori portano alcuni psichiatri a preferire il clonazepam rispetto ad altre BDZ per il trattamento di mantenimento e a lungo termine del DP. Il dosaggio iniziale di clonazepam dovrebbe essere fra 0,5-1 mg/die e può essere aumentato a dosi più elevate, se necessario. Studi sull'utilizzo del clonazepam suggeriscono che dosi giornaliere di 1-2 mg offrono il miglior equilibrio fra benefici terapeutici ed effetti collaterali^{45 46}.

Il bromazepam**, che ha la capacità di aumentare l'affinità del recettore per il proprio neurotrasmettitore, determinando una modifica dell'attività nel neurone e influenzando il comportamento del network neuronale, trova largo impiego come tranquillante minore, anticonvulsivante, sedativo e miorilassante^{16 47 48}.

A riguardo alcuni autori hanno sottolineato il vantaggio dell'utilizzo di tale molecola nel disturbo da attacchi di panico: il rapido assorbimento e la conseguente rapida distribuzione ai tessuti dopo somministrazione orale, con raggiungimento della massima concentrazione plasmatica dopo circa un'ora ed emivita intermedia (circa 20 ore), rendono il bromazepam un farmaco con scarsa incidenza di effetti avversi, buona compliance al trattamento e veloce miglioramento clinico^{16 49}.

Altri dati di letteratura mettono in evidenza l'azione del

* Si ricorda che la somministrazione di alprazolam RP riportata in Italia nella RCP è una volta al giorno.

** Si ricorda che in Italia altre BZD diverse da alprazolam non hanno indicazione per il disturbo di panico nella RCP.

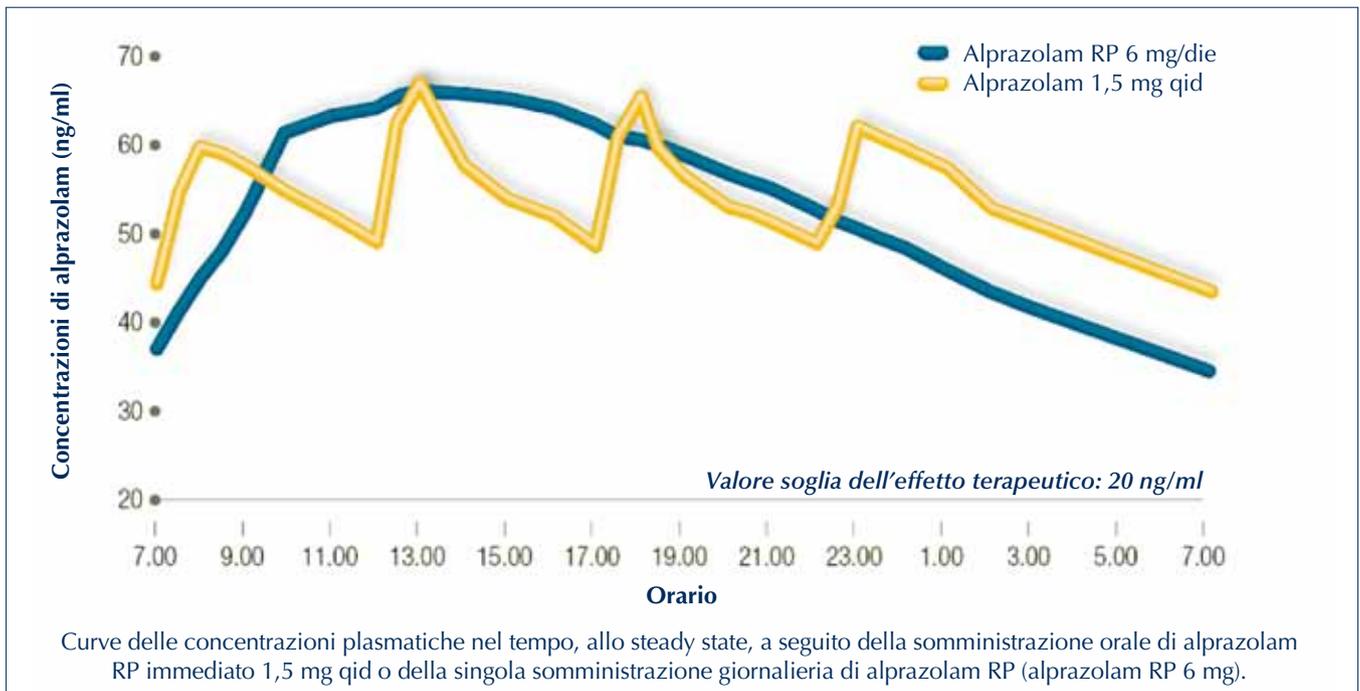


FIGURA 4.

Concentrazioni plasmatiche medie di alprazolam allo steady state. *Average plasma concentrations of alprazolam at steady state.*

bromazepam sulle manifestazioni ansiose associate a patologia cardiovascolare: la molecola è in grado di migliorare alcuni segni funzionali cardiaci, quali la tachicardia, palpitazioni e precordialgia⁵⁰.

Ulteriori studi suggeriscono che altre BDZ (ad esempio, diazepam, lorazepam), quando somministrate in dosi equivalenti, possono essere efficaci al pari dell'alprazolam nel trattamento di DP⁴⁹⁻⁵¹⁻⁵³.

Negli ultimi anni numerosi trial clinici sono stati condotti con alprazolam, clonazepam, diazepam e lorazepam. I risultati sembrano suggerire un'ottima efficacia di tutti questi principi attivi su tutti i sintomi nucleari del DP. Sono comunque stati classificati in base al "grado di raccomandazione 2" secondo le linee guida del *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP)²⁷. Ciò è coerente con la dimostrata efficacia in acuto, le scarse evidenze di efficacia nel lungo termine (anche in termini di prevenzione delle ricadute) e la potenziale induzione di tolleranza e dipendenza²⁵⁻²⁷.

Disturbo d'ansia generalizzato e BDZ

Nella patogenesi del disturbo, sembra coinvolto il sistema centrale GABAergico: i recettori benzodiazepinici periferici, in particolare a livello delle piastrine e dei linfociti, hanno dimostrato di avere anomalie nei pazienti con tale disturbo⁵⁴⁻⁵⁶. Inoltre la somministrazione di BDZ influisce sui soggetti affetti da GAD: le BDZ hanno mo-

strato di essere relativamente efficaci e sicure per il trattamento in acuto del GAD e sono tutt'oggi i farmaci più prescritti per tale disturbo⁵⁷⁻⁵⁸.

Numerosi trial clinici hanno dimostrato l'efficacia delle BDZ nel GAD: da uno dei primi trial condotto negli anni '90, da cui emerse una buona efficacia del diazepam nelle prime due settimane, soprattutto sui sintomi fisici del GAD, rispetto a placebo, imipramina e trazodone⁵⁹, a uno degli ultimi trial di confronto con placebo, nel quale è emersa la netta superiorità del farmaco attivo già nella prima settimana di trattamento⁵⁷.

Per quanto concerne la scelta della BDZ più appropriata per il trattamento del GAD, alcuni studi dimostrano che non esiste una BDZ migliore dell'altra: il diazepam ha il vantaggio dell'insorgenza dell'effetto terapeutico rapida e questo lo ha reso un farmaco molto utilizzato, e spesso anche abusato. BDZ più recenti, come l'alprazolam e il clonazepam, sono più potenti ansiolitici, e sono altrettanto diffusi. Sia per l'alprazolam che per il diazepam esistono numerosi studi di confronto sia con placebo⁶⁰⁻⁶⁴ che con farmaci attivi⁶⁵⁻⁷⁵.

Anche se esistono meno evidenze di efficacia per il lorazepam⁷⁶ e il bromazepam⁷⁷ sembra che nei soggetti anziani sia preferibile l'uso di sostanze che hanno emivita più breve, quali il lorazepam e l'oxazepam caratterizzati da una coniugazione diretta con acido glucuronico e assenza di metaboliti attivi⁵⁷⁻⁷⁸.

Tuttavia, l'efficacia di tale classe farmacologica a lungo ter-

mine è meno chiara⁷⁹⁻⁸¹. Spesso gli effetti collaterali che si associano al consumo del farmaco portano all'interruzione del trattamento, rebound della sintomatologia ansiosa o comparsa di una sindrome da sospensione. Tali eventi, associati al rischio di dar luogo a dipendenza, hanno portato alla ricerca di altri agenti per il trattamento di questo disturbo nel lungo periodo⁸². In particolare le WFSBP guidelines hanno inserito le BDZ come farmaci con maggior evidenza di efficacia per il GAD (evidenza "A") anche se sottolineano la scarsità degli studi nel lungo termine e suggeriscono il loro utilizzo solo dopo il fallimento di farmaci di altre categorie o della terapia cognitivo-comportamentale, in linea con un algoritmo di trattamento psicofarmacologico per il GAD recentemente pubblicato²⁸.

Disturbo ossessivo-compulsivo e BDZ

Da un punto di vista biochimico, è stato osservato che i sistemi serotoninergici e dopaminergici potrebbero essere particolarmente importanti nella mediazione del disturbo ossessivo compulsivo⁸³⁻⁸⁴. Infatti, mentre i trattamenti con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono associati a una significativa riduzione del metabolismo a livello di corteccia orbito-frontale, la somministrazione di agonisti della dopamina porta a comportamenti stereotipati e a un aggravamento dei sintomi di OCD. Da tali dati si può dedurre che alla base del disturbo è presente un'anomalia nella neurotrasmissione serotoninergica⁸³⁻⁸⁴.

La letteratura relativa all'utilizzo delle BDZ nel OCD sia per il trattamento in acuto del OCD, sia nel trattamento a lungo termine che a breve termine è molto scarna e con risultati contrastanti: secondo uno studio l'aggiunta di clonazepam al trattamento con sertralina ha migliorato maggiormente il quadro clinico⁸⁵; in un altro studio il clonazepam non differiva dal placebo in termini di efficacia clinica⁸⁶ così come il lorazepam⁸⁷, in alcuni è addirittura controindicato il loro utilizzo⁸⁸.

In realtà, nella pratica clinica, si vedono pazienti affetti da OCD con marcati stati di ansia, che può essere un epifenomeno del disturbo ossessivo, ma anche un disturbo in comorbilità con la diagnosi principale⁸⁹. In questi casi, osserviamo spesso un beneficio da parte delle BDZ, grazie alla loro efficacia sui sintomi ansiosi secondari alle ossessioni o alle compulsioni, anche quando non agiscono direttamente sul nucleo psicopatologico del disturbo.

Disturbo post-traumatico da stress e BDZ

Il PTSD rappresenta il disturbo psichiatrico nel quale la terapia presenta numerosi aspetti contrastanti e non univoci: nonostante le numerose evidenze relative alle alterazioni neurobiologiche, prima fra tutte l'atrofia ippocampale⁹⁰, in questo disturbo tutte le linee guida continuano a con-

sigliare un primo intervento psicoterapico sia per il PTSD acuto che cronico nei casi moderati e gravi e riservano solo ai casi di estrema gravità un approccio combinato⁹¹⁻⁹². Relativamente alla prima attuazione della farmacoterapia in tutti gli studi c'è concordanza per ciò che concerne la prima scelta, che ricade sempre sugli SSRI²⁶.

Sebbene le BDZ siano tra i farmaci più usati in ambito clinico, esistono pochi studi controllati sul PTSD. E, al pari del OCD, il PTSD è un disturbo per il quale esistono pochissime evidenze che supportino l'utilizzo delle BDZ. Sono stati studiati di più alprazolam⁹³⁻⁹⁴ e clonazepam. Essi, quando efficaci, sembrano migliorare i sintomi di iperattivazione e il sonno ma non agiscono sull'evitamento e poco sui sintomi intrusivi lasciando invariati i sintomi nucleari del disturbo⁹³.

Inoltre in uno studio controllato il clonazepam è risultato inefficace anche sui disturbi del sonno⁹⁵.

In uno studio controllato placebo/alprazolam alla dose di 3,75 mg/die per il trattamento del PTSD il trattamento diminuiva i livelli di ansia in misura considerevole rispetto al placebo, pur non agendo direttamente sui sintomi più specifici del PTSD⁹³⁻⁹⁶.

Anche altri studi più recenti confermano l'idea che l'alprazolam e il clonazepam siano associati a un miglioramento dell'ansia e dell'irritabilità, anche quando non esercitano effetti diretti sulla sintomatologia strettamente specifica del disturbo⁹⁷⁻⁹⁸.

Sono stati riportati rari casi di risposta paradossa, con disinibizione, aumento marcato di rabbia e aggressività, probabilmente dovuti a sintomi di astinenza o dipendenza. È opportuno dunque ricordare che, sebbene la BDZ possano determinare grandi benefici in molti pazienti, sono da evitare nei pazienti con alto rischio di abuso di alcool/farmaci⁹⁷⁻⁹⁹.

Alcuni autori suggeriscono l'importanza della somministrazione di ipnoinducenti nel periodo immediatamente successivo al trauma, infatti un miglioramento del sonno nelle fasi precoci potrebbe contrastare l'insorgenza e il mantenimento della sintomatologia¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Questo approccio è però contestato da altri autori⁹²⁻¹⁰²⁻¹⁰³, che suggeriscono cautela nell'uso immediato di BDZ nel PTSD. In conclusione quindi le BDZ devono essere usate con cautela nei pazienti con PTSD e raramente possono essere usate come monoterapia²⁷⁻¹⁰⁴.

Fobia sociale e BDZ

Il trattamento della FS prevede gli SSRI come prima scelta, in virtù della loro attività sui tre gruppi di sintomi (paura, evitamento, sintomi fisici) e il miglioramento del funzionamento socio-lavorativo e relazionale¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Le BDZ rimangono tuttavia farmaci utili, sebbene raramente in monoterapia¹⁰⁷.

Dal primo studio pilota che riportò in 8 settimane un

miglioramento del gruppo in terapia con clonazepam rispetto ai controlli ¹⁰⁸ molti trials clinici sono stati effettuati prevalentemente con il clonazepam.

Due studi controllati sul clonazepam ne hanno dimostrato una certa efficacia: in uno studio in doppio cieco, della durata di 10 settimane, che coinvolgeva 75 pazienti ambulatoriali con diagnosi di fobia sociale, veniva somministrato clonazepam (da 0,5 a 3 mg/die) e si dimostrava una significativa efficacia in confronto al placebo, con un miglioramento in diversi cluster sintomatologici (prestazioni, la paura e evitamento fobico, sensibilità interpersonale, timori di giudizio negativo, disabilità). Il tasso di risposta è stato del 78,3% con clonazepam vs. 20% con placebo ¹⁰⁹.

L'alprazolam a dosaggi di 1-8 mg/die ha mostrato effetti modesti ^{110 111}. In un altro studio controllato l'alprazolam è stato paragonato a fenelzina e alla terapia cognitivo-comportamentale: dopo 12 settimane di terapia, il gruppo trattato con alprazolam ha mostrato solamente un modesto miglioramento, osservando una risposta al farmaco nel 38% dei pazienti vs il 20% del gruppo trattato con placebo, mentre un miglioramento più importante con recupero del funzionamento socio-lavorativo era associato al trattamento con fenelzina ¹¹⁰.

Seedat e Stein ¹¹², hanno valutato l'efficacia della coterapia con clonazepam + paroxetina vs. placebo + paroxetina, trovando risultati contrastanti.

L'utilizzo delle BDZ risulta molto utile nel caso l'elemento preponderante della sintomatologia sia un'invalidante ansia anticipatoria, ma se in associazione alla fobia sociale, troviamo nel paziente un abuso di sostanze è assolutamente controindicata la somministrazione di BDZ ⁸⁸. Sulla base dei dati disponibili è difficile trarre delle conclusioni sull'efficacia della BDZ nella fobia sociale: sicuramente la rapidità d'azione, la semplicità e la velocità degli aggiustamenti posologici sono comunque elementi a favore, soprattutto quando il loro uso sia attento e mirato, siano prescritte in co-terapia, e si evitino alte dosi per lunghi periodi ²⁷.

Uso delle BDZ nell'agitazione psicomotoria

La gestione farmacologica dell'agitazione psicomotoria è di fondamentale importanza in ambito psichiatrico. Tale stato insorge nell'ambito di numerose patologie psichiatriche così come in condizioni medico-organiche.

A livello di fisiologia cellulare l'agitazione psicomotoria è associata con un incremento patologico di dopamina e noradrenalina, con decremento del neurotrasmettitore inibitorio GABA e aumento o diminuzione dei livelli di serotonina ^{113 114}.

Le BDZ contrastano l'agitazione acuta attraverso la facilitazione della neurotrasmissione GABA-ergica responsabile del finale effetto ansiolitico e sedativo di questa classe di

farmaci, che secondo alcune ricerche sembrano possedere anche intrinseci effetti antipsicotici. Numerosi studi comparano la loro efficacia con quella degli antipsicotici tipici e la maggior parte di essi depongono per analoga efficacia in assenza dei gravi effetti avversi cardiaci e extrapiramidali ¹¹⁵. Le BDZ invece possono causare raramente depressione respiratoria, atassia o eccessiva sedazione, per cui è raccomandata cautela solo in pazienti con BPCO, negli anziani e in pazienti che assumano altre sostanze inibenti il SNC quali alcool, barbiturici, oppioidi ¹¹⁶.

Il lorazepam è la BDZ più ampiamente utilizzata in tale ambito in virtù delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche che la contraddistinguono. È un farmaco di prima scelta pertanto nel trattamento dell'agitazione in quanto unica BDZ con costante, completo e rapido assorbimento per via intramuscolare.

Normalmente somministrata al dosaggio di 1-2 mg per via orale o sublinguale, intramuscolare o endovenosa, presenta un picco plasmatico in 60-90 minuti (dopo la somministrazione orale o intramuscolare), una emivita di 12-15 ore e una durata d'azione di 9 ore circa ¹¹⁷.

Molti studi hanno evidenziato pari efficacia di lorazepam e aloperidolo nel trattamento dell'agitazione maniacale o psicotica e alcuni addirittura sostengono una superiorità del lorazepam ^{118 119}.

È particolarmente indicato inoltre l'uso nell'astinenza da alcool ^{120 121}.

Altre BDZ hanno dimostrato minore efficacia rispetto al lorazepam nell'agitazione acuta.

Il clonazepam ha un assorbimento inconsistente dopo somministrazione intramuscolare ¹²², una breve durata di azione ¹²³, un'efficacia terapeutica non significativa comparato al lorazepam ^{124 125} e in alcuni pazienti ha determinato aumento della psicosi e dell'agitazione ^{126 127}.

Anche il midazolam somministrato per via intramuscolare trova limitata applicazione in tal senso a causa della breve durata di azione di 1-2 ore circa ¹²⁸, mentre altre BDZ come diazepam e clordiazepossido sono limitate dalla estrema variabilità dei tassi di assorbimento intramuscolare. Infine va sottolineata l'importanza e l'efficacia della terapia combinata di BDZ e antipsicotici tipici che ha mostrato superiore efficacia rispetto alla somministrazione dei singoli principi (più rapida risoluzione dell'agitazione e necessità di un minor numero di iniezioni) ¹²⁹.

La maggior parte delle ricerche pubblicate sono proprio a favore della combinazione di aloperidolo e lorazepam (più frequentemente 5 mg di aloperidolo associati a 2 mg di lorazepam intramuscolo in unica somministrazione combinata) che sembrano aver garantito la maggiore efficacia terapeutica nello stato di agitazione psicomotoria e pertanto rappresentano allo stato attuale la strategia terapeutica più frequentemente utilizzata dai clinici ^{130 131}.

Conclusioni

Le BDZ possono essere particolarmente utili nel DP, nel GAD e, in maniera minore, ma comunque valida, nella FS. Risultati meno netti sono stati invece trovati nel disturbo ossessivo compulsivo e nel disturbo da stress post traumatico, soprattutto se usate in monoterapia, sebbene i casi di pazienti affetti da tali disturbi che traggano beneficio dalle BDZ non siano inusuali.

L'assunzione quotidiana del farmaco fornisce sollievo dei sintomi con una buona tollerabilità in una o due settimane nel 60-70% dei pazienti¹³²⁻¹³⁵.

Rispetto agli antidepressivi, le BDZ sono più efficaci per i sintomi fisici dell'ansia, soprattutto nelle prime tre settimane di trattamento¹³⁶ e danno pertanto al paziente un immediato sollievo dalla morsa dei sintomi ansiosi.

Tra i benefici delle BDZ sono inclusi infatti il controllo immediato dei sintomi ansiosi e le attività sedativa e ipnotica, benefici che spesso giustificano anche terapie protratte, soprattutto in augmentation a farmaci antidepressivi, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI), a farmaci antipsicotici e a stabilizzanti dell'umore¹³².

È di solito possibile mantenere nel tempo i benefici delle BDZ e prevenire la maggior parte dei rischi connessi all'uso di questi farmaci, ad esempio tenendo ben presenti la diversa potenza ed emivita delle varie BDZ, evitando dosaggi elevati per lunghi periodi di tempo, e cercando di evitare o quanto meno di limitare la prescrizione di questi composti nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una dipendenza.

Nella nostra esperienza, basse dosi di BDZ raramente determinano problemi clinici mentre alte dosi, usate per periodi più lunghi, sono frequentemente associate a dipendenza e tolleranza. In conclusione, le BDZ rimangono farmaci efficaci, relativamente sicuri e ben tollerati, soprattutto quando si usano semplici accortezze cliniche che permettano di migliorare nettamente il rapporto tra rischi e benefici.

Conflitto di interessi

La dott.ssa Letizia Bossini non ha ricevuto alcun grant.

Il prof. Fagiolini è stato un consulente e/o un relatore e/o ha partecipato a simposi sponsorizzati da, e/o ha ricevuto finanziamenti di ricerca da: Angelini, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Sigma Tau e Takeda.

La dott.ssa Elisa Borghini non ha ricevuto grant di ricerca e non è stata consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati.

Bibliografia

¹ Brunton LL, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia - Il manuale*. Milano: Edizione McGraw-Hill 2008.

- ² López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. *The history of barbiturates a century after their clinical introduction*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:329-43.
- ³ Denis C, Fatséas M, Lavie E, et al. *Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005194.
- ⁴ Ciuna A, Andretta M, Corbari L, et al. *Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines?* *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:629-34.
- ⁵ Veronese A, Garatti M, Cipriani A, et al. *Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation*. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:867-73.
- ⁶ Kaplan EM, DuPont RL. *Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician*. *Curr Med Res Opin* 2005;21:941-50.
- ⁷ Kelly E, Darke S, Ross J. *A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions*. *Drug Alcohol Rev* 2004;23:319-44.
- ⁸ Ashton H. *Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use*. *Psychiatric Annals* 1995;25:158-65.
- ⁹ Longo LP, Johnson B. *Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives*. *Am Fam Physician* 2000;61:2121-8.
- ¹⁰ Ashton H. *Benzodiazepine abuse, drugs and dependence*. Routledge-London-New York: Harwood Academic Publishers 2002, pp. 197-212.
- ¹¹ Potokar J, Coupland N, Wilson S, et al. *Assessment of GABA(A) benzodiazepine receptor (G_{BzR}) sensitivity in patients on benzodiazepines*. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:180-4.
- ¹² Rosemberg HC, Chiu TH. *Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence*. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:123-31.
- ¹³ Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al. *Longterm treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone*. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50.
- ¹⁴ Burrows GD, Norman TR, Judd FK, et al. *Short-acting versus long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders*. *J Psychiatr Res* 1990;24:65-72.
- ¹⁵ O'Brien CP. *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 2):28-33.
- ¹⁶ Aguglia E, Minutolo G, Cannavò D. *Current clinical drug on benzodiazepine*. *Journal of Psychopathology* 2012;18:177-82.
- ¹⁷ Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, et al. *Nuspojave psiho-farmaka*. Zagreb: Medicinska naklada, Psihijatrijska bolnica Vrapce 2005.
- ¹⁸ Ashton H. *Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients*. *Br J Addiction* 1987;82:665-71.
- ¹⁹ Rudolph U, Knoflach F. *Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes*. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:685-97.

- ²⁰ Barnard E. *GABAA receptors and opioid receptors as examples of multiple site receptor proteins*. Alcohol Drug Res 1985;1986;6:63-5.
- ²¹ Haefely W, Pieri L, Pole P, et al. *General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives*. In: Hoffmeister H, Stille G, editors. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 55, II. Berlin: Springer Verlag 1081, pp. 113-62.
- ²² Katzung BG. *Farmacologia generale e clinica*. VI ed. Piccin-Nuova Libreria 2006.
- ²³ Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, et al. *Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders*. Psychiatr Serv 2003;54:1395-401.
- ²⁴ Clark RE, Xie H, Brunette MF. *Benzodiazepines prescription practices and substance abuse in persons with several mental illness*. J Clin Psychiatry 2004;65:151-5.
- ²⁵ Ashok R, Sheehan DV. *Benzodiazepines*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. VA, USA: American Psychiatric Publishing 2006, pp. 539-69.
- ²⁶ Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults*. J Affect Disord 2009;117:S5-14.
- ²⁷ Davidson JR, Connor KM. *Treatment of anxiety disorders*. In: Schatzberg A, Nemeroff CB, editors. *Essentials of clinical psychopharmacology*. VA, USA: American Psychiatric Publishing 2006, pp. 1425-66.
- ²⁸ Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al., on behalf of the WFSBP. *Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders*. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) *Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – first revision*. World J Biol Psychiatry 2008;9:248-312.
- ²⁹ Davidson JR, Zhang W, Connor KM, et al. *A psychopharmacological treatment algorithm for generalised anxiety disorder (GAD)*. J Psychopharmacol 2010;24:3-26.
- ³⁰ Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al.; American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry 2007;164(Suppl 7):5-53.
- ³¹ Bystritsky A, Khalsa SS, Cameron ME, et al. *Current diagnosis and treatment of anxiety disorders*. P&T 2013;38:30-57.
- ³² Biggio G. *Le benzodiazepine nel nuovo millennio: un contributo per una più razionale terapia a breve e a lungo termine dei disturbi d'ansia*. Medicina psicosomatica 2004;49:1-8.
- ³³ Work Group On Panic Disorder. *Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder*. Second Edition - 2009.
- ³⁴ Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al. *Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia?* Am J Psychiatry 2003;160:1432-8.
- ³⁵ Benítez CI, Smith K, Vasile RG, et al. *Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study*. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:5-13.
- ³⁶ Chouinard G, Annable L, Fontaine R, et al. *Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study*. Psychopharmacology (Berl) 1982;77:229-33.
- ³⁷ Andersch JC, Rosenberg NK, Kullingsjo H. *Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of panic disorder. A Scandinavian multicentre study*. Acta Psychiatr Scand 1991;365(Suppl):18-27.
- ³⁸ Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al. *Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in shortterm treatment*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:413-22.
- ³⁹ Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, et al. *Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine*. J Affect Disord 1989;17:261-70.
- ⁴⁰ Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, et al. *A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder*. J Clin Psychopharmacol 1992;12:96-103.
- ⁴¹ Schweizer E, Patterson W, Rickels K, et al. *Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam in the treatment of panic disorder*. Am J Psychiatry 1993;150:1210-5.
- ⁴² Pecknold J, Luthe L, Munjack D, et al. *A double-blind, placebo-controlled, multi center study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder*. J Clin Psychopharmacol 1994;14:314-21.
- ⁴³ Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. *Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder*. J Psychopharmacol 2003;17:276-82.
- ⁴⁴ Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, et al. *Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder*. J Clin Psychopharmacol 1992;12:32-8.
- ⁴⁵ Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. *Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:681-6.
- ⁴⁶ Moroz G, Rosenbaum JF. *Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages*. J Clin Psychiatry 1999;60:604-12.
- ⁴⁷ Valenca AM, Nardi AE, Mezzasalma MA, et al. *Therapeutic response to benzodiazepine in panic disorder subtypes*. Sao Paulo Med J 2003;121:77-80.
- ⁴⁸ Araújo F, Machado S, Paes F, et al. *The effects of bromazepam over the temporo-parietal areas during the performance of a visuomotor task: a qEEG study*. Neurosci Lett 2011;496:116-20.
- ⁴⁹ Minc D, Machado S, Bastos VH, et al. *Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study*. Neurosci Lett 2010;469:145-9.
- ⁵⁰ Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G. *Bromazepam, another*

- high-potency benzodiazepine, for panic attacks (letter). *Am J Psychiatry* 1984;141:464-5.
- ⁵⁰ Pauchant M. *Trattamento dell'ansia associata ai sintomi cardiaci: studio con bromazepam su 100 pazienti*. *Medicine Acrituelle* 1986;13:3-8.
- ⁵¹ Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, et al. *Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study*. *J Clin Psychiatry* 1986;47:458-60.
- ⁵² McNair DM, Kahn RJ. *Imipramine compared with a benzodiazepine for agoraphobia*. In: Klein DF, Rabkin J, editors. *Anxiety: research and changing concepts*. New York: Raven Press 1981, pp. 69-80.
- ⁵³ Noyes R Jr, Anderson DJ, Clancy J, et al. *Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia*. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:287-92.
- ⁵⁴ Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, et al. *Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment*. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:169-73.
- ⁵⁵ Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, et al. *Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders*. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:537-44.
- ⁵⁶ Weizman R, Tanne Z, Granek M, et al. *Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients*. *Eur J Pharmacol* 1987;138:289-92.
- ⁵⁷ Brugnoli R, Girardi P. *Manuale di Farmacoterapia Psichiatrica*. Pisa: Pacini Editore 2012.
- ⁵⁸ Rickels K. *Benzodiazepines in emotional disorders*. *J Psychoactive Drugs* 1983;15:49-54.
- ⁵⁹ Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. *Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam*. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
- ⁶⁰ Elie R, Lamontagne Y. *Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety*. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:125-9.
- ⁶¹ Enkelmann R. *Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder*. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105:428-32.
- ⁶² Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. *Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms*. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
- ⁶³ Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. *A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder*. *Abecarnil Work Group*. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 11):11-8.
- ⁶⁴ Moller HJ, Volz HP, Reimann IW, et al. *Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group*. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59-65.
- ⁶⁵ Anseau M, Olié JP, von Frenckell R, et al. *Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder*. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104:439-43.
- ⁶⁶ Boyer WF, Feighner JP. *A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:173-6.
- ⁶⁷ Rickels K, Case WG, Downing RW, et al. *Long-term diazepam therapy and clinical outcome*. *JAMA* 1983;250:767-71.
- ⁶⁸ Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, et al. *Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-7.
- ⁶⁹ Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
- ⁷⁰ Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. *A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:12-8.
- ⁷¹ Ross CA, Matas M. *A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder*. *Can J Psychiatry* 1987;32:351-5.
- ⁷² Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. *Withdrawal reactions to chlordiazepoxide ("Librium")*. *Psychopharmacologia* 1961;2:63-8.
- ⁷³ Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA. *A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 1982;43:103-8.
- ⁷⁴ Fontaine R, Annable L, Chouinard G, et al. *Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations*. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:80-7.
- ⁷⁵ Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, et al. *Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder*. *Pharmacotherapy* 1985;5:290-6.
- ⁷⁶ Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240-9.
- ⁷⁷ Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. *Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1020-7.
- ⁷⁸ Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. *Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:697-710.
- ⁷⁹ Wolf B, Griffiths RR. *Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class*. *Drug Alcohol Depend* 1991;29:153-6.
- ⁸⁰ Pelissolo A, Bisserbe JC. *Dependence on benzodiazepines. Clinical and biological aspects*. *Encephale* 1994;20:147-57.
- ⁸¹ Kan CC, Breteler MH, Zitman FG. *High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patient users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria*. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:85-93.

- ⁸² Allgulander C. *Novel approaches to treatment of generalized anxiety disorder*. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:37-42.
- ⁸³ Denys D, van der Wee N, Janssen J, et al. *Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder*. *Biol Psychiatry* 2004;55:1041-5.
- ⁸⁴ Kim JJ, Lee MC, Kim J, et al. *Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images*. *Br J Psychiatry* 2001;179:330-4.
- ⁸⁵ Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. *A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder*. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:127-32.
- ⁸⁶ Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. *A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:30.
- ⁸⁷ Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, et al. *Doubleblind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:353-9.
- ⁸⁸ Hollander E, Kim S, Khanna S, et al. *Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues*. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl 3):5-13.
- ⁸⁹ Biggio G. *Le benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica*. Milano: Springer 2000.
- ⁹⁰ Bossini L, Tavanti M, Calossi S, et al. *Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naïve patients with post-traumatic stress disorder without comorbidity conditions*. *J Psychiatr Res* 2008;42:752-62.
- ⁹¹ Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. *Effective treatment for PTSD: practice guidelines from the International Society for Post Traumatic Stress Studies*. New York, NY: Guilford Press 2000.
- ⁹² Reeves RR. *Diagnosis and management of posttraumatic stress disorder in returning veterans*. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:181-9.
- ⁹³ Braun P, Greenberg D, Dasberg H, et al. *Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment*. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236-8.
- ⁹⁴ Shalev AY, Bloch M, Peri T, et al. *Alprazolam reduces response to loud tones in panic disorder but not in posttraumatic stress disorder*. *Biol Psychiatry* 1998;44:64-8.
- ⁹⁵ Cates ME, Bishop MH, Davis LL, et al. *Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder*. *Ann Pharmacother* 2004;38:1395-9.
- ⁹⁶ Albuher RC, Liberzon I. *Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review*. *J Psychiatr Res* 2002;36:355-67.
- ⁹⁷ Hermos JA, Young MM, Lawler EV, et al. *Long-term, high-dose benzodiazepine prescriptions in veteran patients with PTSD: influence of preexisting alcoholism and drug-abuse diagnoses*. *J Trauma Stress* 2007;20:909-14.
- ⁹⁸ Ravindran LN, Stein MB. *Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities*. *Brain Res* 2009;1293:24-39.
- ⁹⁹ Ramaswamy S, Madaan V, Qadri F, et al. *A primary care perspective of posttraumatic stress disorder for the Department of Veterans Affairs*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:180-7.
- ¹⁰⁰ Maher MJ, Rego SA, Asnis GM. *Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management*. *CNS Drugs* 2006;20:567-90.
- ¹⁰¹ Siracusano A, Niolu C. *Trattamento farmacologico del disturbo post-traumatico da stress*. *NOOS* 2006;3:243-76.
- ¹⁰² Hamner MB. *Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD*. *Am J Psychiatry* 1996;153:841.
- ¹⁰³ Matar MA, Zohar J, Kaplan Z, et al. *Alprazolam treatment immediately after stress exposure interferes with the normal HPA-stress response and increases vulnerability to subsequent stress in an animal model of PTSD*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:283-95.
- ¹⁰⁴ Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, et al. *SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations*. *Drugs* 2004;64:383-404.
- ¹⁰⁵ Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, et al. *Spotlight on paroxetine in psychiatric disorder in adults*. *CNS Drug* 2002;16:425-34.
- ¹⁰⁶ Van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. *The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(Suppl 2):S15-23.
- ¹⁰⁷ Cassano GB, Baldini Rossi N, Pini S. *Psychopharmacology of anxiety disorders*. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2002;4:3.
- ¹⁰⁸ Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, et al. *Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study*. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):35-40 .
- ¹⁰⁹ Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. *Treatment of social phobia with clonazepam and placebo*. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:423-8.
- ¹¹⁰ Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, et al. *Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938-45.
- ¹¹¹ Davidson JR, Hughes DC, George LK, et al. *The boundary of social phobia: exploring the threshold*. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:975-83.
- ¹¹² Seedat S, Stein MB. *Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:244-8.
- ¹¹³ Van Kamman DP. *Gamma-aminobutyric acid and the dopamine hypothesis of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1977;134:138-43.
- ¹¹⁴ Steiniger B, Kretschmer BD. *Glutamate and GABA modulate dopamine in the pedunculopontine tegmental nucleus*. *Exp Brain Res* 2003;149:422-30.
- ¹¹⁵ Allen MH. *Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence*. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 14):11-20.

- ¹¹⁶ Shorr RI, Robin DW. *Rational use of benzodiazepines in the elderly*. *Drugs Aging* 1994;4:9-20.
- ¹¹⁷ Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. *Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam*. *J Pharm Sci* 1982;71:248-52.
- ¹¹⁸ Cohen S, Khan A, Johnson S. *Pharmacological management of manic psychosis in an unlocked setting*. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:261-4.
- ¹¹⁹ Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al. *Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior*. *J Clin Psychiatry* 1991;52:177-80.
- ¹²⁰ Bird RD, Makela EH. *Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice?* *Ann Pharmacother* 1994;28:67-71.
- ¹²¹ Miller Jr WC, McCurdy L. *A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome*. *Clin Ther* 1984;6:364-71.
- ¹²² Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. *Clonazepam pharmacokinetics, brain uptake, and receptor interactions*. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl 10):4-9.
- ¹²³ Chouinard G, Annable L, Turnier L, et al. *A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with IM clonazepam and IM haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms*. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):114-20.
- ¹²⁴ Benazzi F, Mazzoli M, Rossi E. *Benzodiazepines and acute psychotic agitation [letter]*. *Can J Psychiatry* 1992;37:732-3.
- ¹²⁵ Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, et al. *Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania*. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:403-8.
- ¹²⁶ Binder RL. *Three case reports of behavioral disinhibition with clonazepam*. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9:151-3.
- ¹²⁷ Greenblatt DJ, Raskin A. *Benzodiazepines: new indications*. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:77-87.
- ¹²⁸ Medoza R, Djenderedjian AH, Adams J, et al. *Midazolam in acute psychotic patients with hyperarousal*. *J Clin Psychiatry* 1987;48:291-2.
- ¹²⁹ Barbee JG, Mancuso DM, Freed CR, et al. *Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1992;149:506-10.
- ¹³⁰ Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. *Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study*. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
- ¹³¹ Bodkin JA. *Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorders*. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl 5):41-6.
- ¹³² Shader RI, Greenblatt DJ. *Use of benzodiazepines in anxiety disorders*. *N Engl J Med* 1993;328:1398-405.
- ¹³³ Ballenger JC. *Treatment of anxiety disorders to remission*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 12):5-9.
- ¹³⁴ Brunello N, den Boer JA, Judd LL, et al. *Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment*. *J Affect Disord* 2000;60:61-74.
- ¹³⁵ Gorman JM. *Generalized anxiety disorder*. *Clin Cornerstone* 2001;3:37-46.
- ¹³⁶ Fraser AD. *Use and abuse of the benzodiazepines*. *Ther Drug Monit* 1998; 20:481-9.
- ¹³⁷ Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. *Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects*. *Ochsner J* 2013;13:214-23.

Generic antidepressant drugs: a reappraisal

Domenico Italiano, Edoardo Spina

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

Introduction

Generic drugs are lower-cost versions of brand-name medications for which the patent has expired. Generic products have the same active ingredient as the brand-name drug, but can be marketed at a lower price, as their manufacturers are not influenced by the costs of the original registration studies. The reduction of health care costs is a high priority for governments of many countries in the industrialized world, and the introduction of generic drugs involves remarkable savings. The Generics Pharmaceutical Association estimated a \$250 billion saving in the US alone by the use of CNS generic medications in the period from 1999-2008 (IMS MIDAS, 2009).

Although generic formulations are less expensive than the corresponding brand-name drugs, it is debated if they are as safe or effective (Carbon and Correll, 2013). Controversies have sometimes arisen regarding generic substitution, and there is concern among some physicians and patients that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs. This issue is particularly relevant in some therapeutic areas such as psychiatry where special consideration is needed before switching a patient to a generic alternative. Many psychotropic agents currently in use are available as generic products. With regard to antidepressants, the number of generic formulations has increased steadily in the last few years in Italy. Despite evidence of cost savings, anecdotal reports and uncontrolled studies have described relaps-

es and worsening clinical outcome as well as adverse effects in patients after a switch from a branded to a generic formulation of antidepressants (Desmerais et al., 2011; Carbon and Correll, 2013). Moreover, a generic formulation of bupropion extended-release has been recently withdrawn from US market, 5 years after an initial series of complaints (Woodcock et al., 2012). Overall, these considerations have contributed to generating widespread negative perception and opposition, among physicians and patients, concerning the use of generic products in depression.

The aim of this article is to review general issues on generic drugs and their branded versions, with particular regard to antidepressant drugs.

The approval process for generic drugs: bioequivalence and clinical equivalence

When patents for brand-name medications expire, usually 10 to 20 years after registration, generic drugs with the same active ingredients may become available. According to regulatory agencies in the United States (Food and Drug Administration-FDA) and European Union (European Medicines Agency-EMA), a generic drug must be identical or bioequivalent to a brand-name drug in dosage form, safety, strength, route of administration, quality, performance characteristics and intended use (Food and Drug Administration, 2002; Committee for medicinal products for human use, 2010). Criticism of the use of generic drugs often refers to the

process of approving generic medications, which is not as rigorous as for the original drugs. In fact, unlike branded drugs, generic medications are not required by regulatory agencies to undergo efficacy and safety studies before being marketed (Kummet and Gelenberg, 2005). For the approval of a generic formulation, manufacturers must demonstrate an "essential similarity" between the candidate drug and the brand-name medication. Compared with the original medication, the generic drug must have the same amount and type of active ingredient, same route of administration and the same therapeutic effectiveness, as demonstrated by a bioequivalence study (Borgherini, 2003). Therefore, companies developing generic medications do not have to prove therapeutic equivalence, which would require further efficacy and safety studies, and the product must simply pass a test of bioequivalence. In other words, based on the criteria of regulatory agencies, if two formulations are bioequivalent, they are assumed to be similarly effective and safe.

Bioequivalence is a pharmacokinetic concept that compares the bioavailabilities of drugs. Bioavailability is defined as the fraction of an administered dose of unchanged drug that reaches systemic circulation. Two products are considered to be bioequivalent when they are administered at the same molar dose, under similar conditions in an appropriately designed study that demonstrates similar bioavailability. Specifically, according to drug regulatory agencies, the bioequivalence of a generic

drug compared with the brand-name counterpart should be demonstrated by a standardized, single-dose, cross-over pharmacokinetic study that is conducted in 24-36 healthy volunteers. Following administration of the dose, two pharmacokinetic parameters, namely area under the plasma concentration-time curve (AUC) and peak plasma concentration (C_{max}), are measured for both drugs. Bioequivalence is then established when the 90% confidence intervals for the ratios of the generic to the reference compound for the AUC and C_{max} fall within a 0.80 to 1.25 range (*or are within the interval from 80% to 125%*) (Borgherini, 2003; Blier, 2009).

Whether bioequivalence reflects clinical equivalence is controversial. Indeed, there are some important limitations of the current requirements for bioequivalence. First of all, based on the previously defined regulatory standards for bioequivalence, two different generics of the same compound can theoretically have up to 45% difference in AUC and C_{max} ratios (Yim 2009). While such pharmacokinetic variations are not significant in most cases, they can become important with drugs with a narrow therapeutic index or nonlinear kinetics (Borgherini, 2003). Under these circumstances, even small changes in serum concentration may lead to loss of therapeutic effect or even toxicity. Moreover, the delicate balance achieved in polypharmacy may be disrupted by a formulation change in medications that may induce or inhibit hepatic drug-metabolizing enzymes such as anticonvulsants (Crawford et al., 2006) and antidepressants (Spina et al., 2008). Another important limitation is related to the design of bioequivalence studies. These are usually small, cross-over trials, conducted in healthy volunteers, mostly young men, non-smokers and not taking other medications. Therefore, data from bioequivalence studies do not take into account the

possibility of variation due to gender, age, environmental factors and comorbid medical illness (Meibohm et al., 2002; Crawford et al., 2006; Blier, 2007; Shi et al., 2008). Furthermore, single doses do not reproduce real-life situations as target plasma concentrations are unlikely reached. Ideally, bioequivalence and pharmacokinetic studies should be performed in both patients and healthy controls (Cutler, 2001).

In addition to pharmacokinetic reasons for a changed clinical outcome after replacing a branded with a generic medication, other aspects including biological and psychological factors need to be considered (Carbon and Correll, 2013) Concerning biological aspects, generic and brand-name medications have the same type and quantity of active compounds but may contain different excipients including preservatives, pH adjusters, antioxidants, thickening agents, buffers and substances to adjust tonicity (Borgherini, 2003). In a 2001 draft guideline for industry, the US Office of Generic Drugs addressed the problem of impurities that may occur in the manufacture of generic drugs (Food and Drug Administration 2002a). Despite the lack of specific regulations concerning the excipients in a generic formulation, these substances cannot be considered inactive or inert molecules (Davies, 2001). For example, switching to products containing aspartate has been associated with worsening of mood symptoms in psychiatric patients (Walton et al., 1993). Psychological, attitudinal and behavioural aspects should also be taken into account when switching to generic drugs, especially in psychiatric patients. With regard to this, a recent survey examining psychiatrists' attitudes in choosing between branded or generic antidepressants and antipsychotics reported a relatively low willingness to use generic drugs (Hamann et al., 2013). Moreover, changes in shape, colour,

taste and packaging of the generic medication towards the originator may affect adherence to treatment. Indeed, in a study in patients with major depressive disorder, Liu et al. (2001) found that adherence and persistence to treatment were higher in subjects treated with three branded antidepressants, namely duloxetine, venlafaxine and escitalopram, than in those receiving generic selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Generic antidepressants: economic implications and switch-related therapeutic failure/adverse effects

Most antidepressants currently in use are now available as generic formulations. At the time of preparation of this manuscript, the only antidepressants still patent-protected in Italy are escitalopram, duloxetine, bupropion and agomelatine.

Generic antidepressants should generally offer significant prescription drug cost savings compared with brand-name medications. However, some case reports and bioequivalence studies suggest a disadvantage in efficacy and tolerability of generic medications versus brand-name equivalents.

Economic implications

Cost-effective treatment is particularly important in patients with psychiatric disorders requiring chronic, life-long treatment. As part of containing the rising cost of health care, managed care organizations are increasingly adopting intervention programs designed to encourage efficient use of pharmaceuticals including generic step therapy (Gleason, 2007). Step-therapy programs require the use of first-line medications, usually lower-cost generic drugs, prior to receiving coverage for a second-line agent, usually a branded product. As the value of branded over generic anti-

depressants has not been unequivocally demonstrated, generic products may offer cost savings without an increase in adverse health outcomes. Studies examining the economic implications of generic antidepressant step-therapy programs have produced mixed findings (Panzer et al., 2005; Dunn et al., 2006). Panzer et al. (2005) developed a model estimating total medical and pharmacy costs associated with a generic step therapy (GST) formulary compared with an open formulary for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in a hypothetical health plan with 1,000,000 members. In this model, the frequency of therapy change and early treatment discontinuation were considerably greater for the GST formulary than for the open formulary, resulting in an overall medical cost increase to a health plan, despite a reduction in pharmacy costs. On the other hand, Dunn et al. (2006) showed that a step-therapy requiring patients to use a generic antidepressant prior to use of a brand-name medication resulted in consistent drug cost savings in the first year of implementation of the program.

To date, only a few studies have investigated the economic impact of use of generic antidepressant drugs. Wade et al. (2010) compared the total annual healthcare expenditure per patient associated with 12 months use of branded escitalopram, generic SSRIs and branded venlafaxine in patients with severe depression. The use of generic SSRI was found to involve significant savings compared with branded venlafaxine, but not with branded escitalopram. A recent investigation examined discontinuation rates and healthcare costs comparing patients who initiated antidepressant therapy with generic versus brand-name SSRI or SNRI (Vlahiotis et al., 2011). The adjusted comparison suggested that there was no significant difference in the likelihood of discontinuation between patients who started therapy with generic or

brand-name antidepressants. On the other hand, the analysis of healthcare costs indicated that costs were lower among patients starting a generic antidepressant compared with those starting a brand-name drug. A study performed on 4449 patients with major depressive disorder found that, compared with patients who continued on their patented SSRIs, patients who switched to a generic SSRI incurred more resource use of hospitalizations/emergency department visits and higher disease-related healthcare costs over a 6-month period (Wu, 2011).

Based on these data, the effects of generic substitution of antidepressants should be carefully examined, since use of generic alternatives may not be a cost-saving strategy when total healthcare costs are considered. Nevertheless, the reduced medication costs obtained by brand-generic switches may be counterbalanced by the costs of relapse due to possible therapeutic inferiority or loss of compliance.

Switch-related therapeutic failure/adverse effects

Although the use of generic antidepressants may result in substantial savings in prescription drug costs, it is still debated if they are always as safe or effective than the corresponding brand-name medications. In this respect, a number of published case reports have documented the occurrence of clinical deterioration or adverse effects following generic substitution (Desmerais et al., 2011; Carbon and Correll, 2013). In addition, some pharmacokinetic studies failed to show bioequivalence between generic and brand-name antidepressants.

Tricyclic antidepressants

Generic tricyclic antidepressants have long been used, but only three case reports have described treatment failures and one intoxica-

tion associated with switching from branded to generic products (Desmarais et al., 2011). Ostroff and Docherty (1978) described a 56-year-old man with depression controlled with amitriptyline 150 mg/day. Symptoms of depression reappeared when amitriptyline was switched to a generic formulation, and dosage was subsequently increased to 250 mg/day. Blood levels were found to be higher with 150 mg of the first formulation than with 250 mg of the second. The return to the branded amitriptyline formulation was associated to improvement of depression. Schnur (1995) reported cessation of agitation in an elderly patient when generic amitriptyline was changed to a brand formulation. Moreover, he also described a 97-year-old patient who developed anorexia, depression and lethargy on generic desipramine. When the medication was changed to the brand-name medication at the same dose, the patient became alert, oriented and cheerful. A case of severe nortriptyline intoxication was reported by Dubovsky (1987) when a patient was unknowingly changed from a generic to brand-name formulation. Notably, these cases all involved elderly subjects, who may be more sensitive to minimal pharmacokinetic variations.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)/Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRI)

Despite shorter off-patent times, there are more case reports of therapeutic non-equivalence of generic versus branded newer antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI). In these case reports, predominantly loss of efficacy was observed, but increased side effects were also noted. However, non-reporting does not necessarily reflect the absence of clinical effects, since

the reporting of clinical observations strictly depends on the awareness of a potential clinical problem.

The only randomized, double-blind, crossover study comparing a branded antidepressant with its generic counterpart involved fluoxetine (Bakish, 2000). While during the initial treatment period (at week 12) generic fluoxetine was associated with a lower antidepressant effect and increased rates of side effects (anxiety and diarrhoea) than original fluoxetine, no significant differences in safety and efficacy were observed at 6 months. However, this contribution remained published as a conference presentation only. Three cases of relapse of depression (Albrecht and Adler, 2001; Shields and Nahata, 2003; Margolese et al. 2010) and a case of relapse of obsessive-compulsive disorder (Hovaguimian, 1998) were described following generic substitution of fluoxetine. In all cases, patients improved after returning to the original medication. In two other cases, patients experienced allergic reactions to generic fluoxetine but not to the brand-name formulation (Baumann and Kahn, 2003). Yu et al. (2004) reported on six patients where a switch from branded to generic fluoxetine was associated with worsening of depressive symptoms and/or increased side effects. Both patients improved once their original medication was reinstated. Van Ameringen et al. (2007) described the re-emergence of symptoms or development of new adverse events in 20 patients with anxiety disorders when they were unknowingly switched from brand-name citalopram to one of its generics. All patients improved following reinstatement of their brand-name medication. Rosenthal et al. (2008) described seven patients who had an increase in symptoms or a relapse after a change in the formulation of their antidepressants. Six patients had been switched from branded paroxetine or citalopram to a generic formulation, whereas one had

been switched from one generic paroxetine to another. Miller (2007) described a patient switched from original sertraline to a generic formulation who developed transient warmth and flushing every time he took the medication. Side effects subsided when the dose of generic sertraline was lowered. Switch-induced symptoms of depression and suicidal ideation were also described in a 47-year-old woman following mirtazapine substitution (Margolese et al., 2010).

A crossover study compared the pharmacokinetic profiles of brand name and generic formulation of citalopram and venlafaxine extended-release on two groups of healthy male volunteers each (Chenu et al., 2009). Generic citalopram formulation appeared to be bioequivalent to the original, as the 90% CI for the C_{max} ratio of generic to brand-citalopram was between 97% and 100%. Conversely, the generic formulation of venlafaxine extended-release was not bioequivalent to the original. Venlafaxine plasma levels were significantly higher in volunteers taking the generic formulation as opposed to brand-name. Volunteers on generic venlafaxine also experienced significantly more side effects. The average C_{max} ratio of generic to brand venlafaxine was 150% with a 90% CI of 104-217%, failing to meet standards of many regulatory agencies. Therefore, the venlafaxine generic formulation was found to release its ingredients more rapidly and outside the acceptable norm.

Bupropion

The recent withdrawal of a generic formulation of bupropion extended-release illustrates the need for clinicians to be vigilant of potential clinical problems of generic antidepressants, not only during the early post-marketing period, but also throughout their clinical use. The clinical equivalence of generic extended-release bupropion was questioned in 2007, during the early

post-marketing period, by a series of 78 cases with loss of efficacy and 7 cases with increased adverse effects after switching from the branded to a generic version. Improvement in side effects and depression was observed in more than half of patients who returned to the original medication. The FDA initially dismissed these clinical concerns (Food and Drug Administration, 2010), but then conducted a single-dose, crossover bioequivalence study in 24 healthy volunteers (Woodcock et al. 2012). The results of this investigation indicated that the generic 300 mg extended-release formulation marketed by Teva, failed to fulfil bioequivalence criteria. Indeed its C_{max} was only 75% of the innovator drug, and in select volunteers the AUC was less than 40% of the innovator drug. Therefore, in October 2012, Teva withdrew this formulation as the FDA data had proven its non-bioequivalence. Interestingly, the original approval had been based on data obtained in healthy controls after administration of the 150 mg tablet, which were then extrapolated to the 300-mg product. In fact, administration of 300 mg tablets to healthy volunteers was considered unacceptable due to the potential risk of seizures associated with bupropion.

Conclusion

The availability of generic antidepressants should be regarded as an opportunity to reduce expenditure on drug costs and deploy limited resources more widely and effectively. However, switching to a generic antidepressant may be associated with a loss in therapeutic response or increased adverse effects with corresponding reductions in medication adherence. Prospective studies of generic substitution in psychiatric patients are needed. In addition to pharmacokinetic bioequivalence studies, the potential differences between branded and generic antidepressants, as well

as other psychotropic medications, should be evaluated in clinical studies in sufficiently large cohorts of real-world patients as opposed to only healthy controls. These investigations should reflect the full variability of clinical response due to changes of the pharmacokinetic profile related to age, sex, ethnicity, genetic factors and comedication. Until more definite data are available, switching between different formulations of the same antidepressant should be considered on an individual basis.

Clinicians and pharmacists should inform patients about the potential consequences of generic switches, and frequent switches among generics should be discouraged. Physicians who are aware that a brand-name antidepressant may be switched to a generic formulation should advise their patients to be vigilant for a reduction in therapeutic response or an increase in adverse effects. Patients who are seen for relapses or failure to respond as expected should bring their medication to the office visit so the physician can determine if this outcome may be related to switching from a brand-name to a generic product. The same situation could also occur if the pharmacy switched the patients from one generic drug to another. Brand-generic and generic-generic switches should be clinically monitored, but without the a priori expectation of inferiority. Ideally, clinicians should employ a program of regular clinical assessment upon generic antidepressant substitution. Changes in the patient's clinical status including therapeutic failure and/or adverse effects should then be reported to local pharmacovigilance centres (or units) and, subsequently, to national regulatory authorities.

References

- Albrecht J, Adler RH. *Therapeutic inadequacy in spite of bioequivalency on replacing Fluoxetine® with Fluocim®*. Swiss Med Wkly 2001;131:84.
- Bakish D, Miller C, Hooper C, et al. *A double-blind, crossover study comparing generic and brand Fluoxetine in the treatment of major depressive disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2000;3(Suppl 1):S234-5.
- Baumann P, Kahn J-M. *Les médicaments génériques: quels sont les problèmes et d'où viennent-ils?* Revue Medicale Suisse No. 566, 2003 (article 22933).
- Blier P. *Generic substitution for psychotropic drugs*. CNS Spectr 2009;14(Suppl Q&A):1-7.
- Blier P. *Generic medications: another variable in the treatment of illnesses*. J Psychopharmacol 2007;21:459-60.
- Borgherini G. *The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs*. Clin Ther 2003;25:1578-92.
- Carbon M, Correll CU. *Rational use of generic psychotropic drugs*. CNS Drugs 2013;27:353-65.
- Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. *Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study*. J Clin Psychiatry 2009;70:958-66.
- Committee for medicinal products for human use. *Guideline on the investigation on bioequivalence*. European Medicines Agency, January 2010.
- Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. *Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues*. Seizure 2006;15:165-76.
- Cutler NR. *Pharmacokinetic studies of antipsychotics in healthy volunteers versus patients*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 5):10-3.
- Davies G. *Changing the salt, changing the drug*. Pharm J 2001;266:322-3.
- Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. *Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review*. CNS Neurosci Ther 2011;17:750-60.
- Dubovsky SL. *Severe nortriptyline intoxication due to change from a generic to a trade preparation*. J Nerv Ment Dis 1987;175:115-7.
- Dunn JD, Cannon E, Mitchell MP, et al. *Utilization and drug cost outcomes of a step-therapy edit for generic antidepressants in an HMO in an integrated health system*. J Manag Care Pharm 2006;12:294-302.
- Food and Drug Administration. *The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective*. 2002. http://www.fda.gov/Fdac/features/2002/402_drug.html
- Food and Drug Administration. Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry. ANDAs: impurities in drug substances*. Int J Generic Drugs [Accessed October 27, 2002a]. Available at: <http://www.locumusa.com>.
- Food and Drug Administration. *Review of therapeutic equivalence generic bupropion XL 300 mg and Wellbutrin XL 300 mg*. 2009 [updated 2009/09/18; cited 2010/07/23]. Available from: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm153270.htm>.
- Gleason PP. *Assessing step-therapy programs: a step in the right direction*. J Manag Care Pharm 2007;13:273-5.
- Hamann J, Mendel R, Kissling W, et al. *Psychiatrists' decision making between branded and generic drugs*. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:686-90.
- Hovaguimian T. *Générique et obsessions ou obsession du générique. A propos d'un cas de rechute d'un trouble obsessionnel compulsif lors d'une substitution de la fluoxetine par un générique*. Medecine et Hygiene 1998;229:2085-7.
- IMS MIDAS DATA. 2009. http://www.multivu.prnewswire.com/mnr/GPhA/38110/docs/38110-734_Billion_in_Generic_Savings_GPhA.pdf. [Accessed 20 May 2012].
- Kumet R, Gelenberg AJ. *The effectiveness of generic agents in psychopharmacologic treatment*. Essent Psychopharmacol 2005;6:104-11.
- Liu X, Chen Y, Faries DE. *Adherence and persistence with branded antidepressants and generic SSRIs among managed care patients with major depressive disorder*. Clinicoecon Outcomes Res 2011;3:63-72.
- Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, et al. *Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion*

- of key clinical considerations when switching. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:180-2.
- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329-42.
- Miller MC. Questions & answers. I've been taking Zoloft. Recently, my pharmacist filled my prescription with a generic form of the drug. Does the brand name matter? *Harv Ment Health Lett* 2007;23:8.
- Ostroff RB, Docherty JP. Tricyclics, bioequivalence, and clinical response. *Am J Psychiatry* 1978;135:1560-1.
- Panzer PE, Regan TS, Chiao E, et al. Implications of an SSRI generic step therapy pharmacy benefit design: an economic model in anxiety disorders. *Am J Manag Care* 2005;11:S370-9.
- Rosenthal J, Kong B, Jacobs L, et al. Did a switch to a generic antidepressant cause relapse? *J Fam Pract* 2008;57:109-14.
- Schnur W. Potential hazards of generic antidepressants in the elderly. *Am Fam Physician* 1995;51:48.
- Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183-99.
- Shields BJ, Nahata MC. Efficacy of brand-name vs. generic fluoxetine. *Perspect Psychiatr Care* 2003;39:122-4.
- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30:1206-27.
- Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, et al. Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: An anxiety disorders case series. *J Psychopharmacol* 2007;21:472-6.
- Vlahiotis A, Devine S, Eichholz J, et al. Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. *J Manag Care Pharm* 2011;17:123-32.
- Wade AG, Saragoussi D, Despiégl N, et al. Healthcare expenditure in severely depressed patients treated with escitalopram, generic SSRIs or venlafaxine in the UK. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1161-70.
- Walton RG, Hudak R, Green-Waite RJ. Adverse reactions to aspartame: double-blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biol Psychiatry* 1993;34:13-7.
- Woodcock J, Khan M, Yu LX. Withdrawal of generic bupropion for nonbioequivalence. *N Engl J Med* 2012;367:2463-5.
- Wu EQ, Yu AP, Lauzon V, et al. Economic impact of therapeutic substitution of a brand selective serotonin reuptake inhibitor with an alternative generic selective serotonin reuptake inhibitor in patients with Major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2011;45:441-51.
- Yim DS. Simulation of the AUC changes after generic substitution in patients. *J Korean Med Sci* 2009;24:7-12.
- Yu BP, Chong YS, Maguire GA. Is generic fluoxetine effective? *J Affect Disord* 2004;81:185-6.