



XIX CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI NEUROPSICOFARMACOLOGIA  
*Il farmaco e le neuroscienze*

Acireale (CT), 11-14 ottobre 2016

**Santa Tecla Palace Hotel**

Via Balestrate 100, 95024 Acireale (CT)



ABSTRACT BOOK

XIX CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI NEUROPSICOFARMACOLOGIA  
*Il farmaco e le neuroscienze*

Acireale (CT), 11-14 ottobre 2016

CONSIGLIO DIRETTIVO

*Presidente*

Eugenio Aguglia

*Presidente Eletto*

A. Carlo Altamura

*Past President*

Giovanni Biggio

Giorgio Racagni

*Presidente Fondatore*

Carlo L. Cazzullo

*Vice Presidenti*

Claudio Mencacci

Emilio Sacchetti

*Consiglieri*

Matteo Balestrieri

Pier Luigi Canonico

Guido Di Sciascio

Giuseppe Maina

Elio Scarpini

Mariangela Serra

Marco Vaggi

Alessandro Zuddas

*Segretario*

Mauro Mauri

*Tesoriere*

Nicoletta Brunello

---

Segreteria di Presidenza

Dalia Fuggetta

Società Italiana di

NeuroPsicoFarmacologia

V.le Abruzzi, 32 - 20131 Milano

Tel. +39 02 36586015

segreteria@sinpf.it

www.sinpf.it

# LETTURA INAUGURALE



## Lo spazio intermedio tra fisico e psichico

**S. Tagliagambe**

*Cagliari*

A entrare in relazione con il corpo oggi è sempre più non tanto la mente in quanto sede di credenze soggettive e di stati mentali personali, bensì uno spazio trans-personale, una mente estesa, appunto, dilatata nello spazio e nel tempo, nutrita e arricchita da un patrimonio psichico che è l'esito, acquisito fino al momento storico considerato, dello sviluppo culturale dell'umanità nel suo complesso.

Questo spazio trans-personale, se considerato nella giusta luce può gettare una luce immensa sul mondo della coscienza soggettiva, ed è per questo che non può essere trascurato quando ci si occupa della relazione tra la mente e il corpo di ogni singolo soggetto. Ciò che chiamiamo "mente" diventa così una tipica realtà di confine tra due mondi radicalmente differenti, quello fisico, l'ambiente nel quale viviamo, e quello della conoscenza in tutte le sue manifestazioni e articolazioni.

# LETTURE PLENARIE



## Ridurre il gap tra ICD/DSM e RDoC (e tra psicopatologia e neuroscienze): strategie e cautele

**M. Maj**  
*Napoli*

Il dibattito che ha fatto seguito alla pubblicazione del DSM-5 e al lancio del progetto del National Institute of Mental Health (NIMH) americano denominato Research Domain Criteria (RDoC) ha messo in evidenza che noi oggi abbiamo da un lato un problema con alcuni costrutti del DSM e dell'ICD, in quanto essi sono troppo distanti dal livello di indagine delle neuroscienze, e dall'altro un problema con diversi costrutti dell'RDoC, in quanto essi sono troppo distanti dal livello della pratica clinica ordinaria. Questo tema è attualmente oggetto di un'interazione tra l'NIMH, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'American Psychiatric Association.

In questa presentazione vengono riassunte alcune strategie che noi clinici e psicopatologi potremmo mettere in atto per contribuire a ridurre il divario tra i costrutti del DSM e dell'ICD e quelli dell'RDoC, e dall'altro alcune cautele di cui dobbiamo tener conto, perché non tutti i presupposti su cui si basa il progetto RDoC possono essere da noi accettati allo stato attuale di evoluzione della nostra disciplina.

## The Host-Microbe Interface in psychiatry: focus on Microbial Regulation of Tryptophan Metabolism

**G. Clarke**  
*Cork, Irlanda*

Bacterial colonisation of the gut plays a major role in postnatal development and maturation of key systems that have the capacity to influence central nervous system (CNS) programming and signalling, including the immune and endocrine systems. Individually, these systems have been implicated in the neurobiology of many CNS disorders and collectively they form an important bidirectional pathway of communication between the microbiota and the brain in health and disease. Regulation of the microbiome-brain-gut axis is essential for maintaining homeostasis, including that of the CNS. Moreover, there is now expanding evidence for the view that these gut microorganisms both respond to stress and are influential in determining stress responses.

The evidence for this view is underpinned by studies in germ-free animals and in animals exposed to pathogenic bacterial infections, probiotic agents or antibiotics. Collectively, these studies indicate a role for the gut microbiota in the expression of stress-related behaviours relevant to depression, cognition and pain. Many fundamental aspects of brain function, including myelination, microglial activation states and dendritic morphology may also be regulated to some extent by the gut microbiome. This is relevant across the lifespan with early-life perturbations of the developing gut microbiota impacting on the CNS and potentially leading to adverse mental health outcomes.



Understanding the neurobiological mechanisms underpinning the control exerted by the gut microbiota on brain function and behaviour has become a key research priority. Microbial regulation of tryptophan metabolism has become a focal point in this regard, with a dual emphasis on the regulation of serotonin synthesis and the control of kynurenine pathway metabolism. Preclinical evidence demonstrating direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota can regulate tryptophan availability and metabolism, with downstream effects on CNS function through the production of neuroactive metabolites, are reviewed. Much is still unknown regarding the key bacterial players and their relevant metabolic outputs. However, efforts to develop this knowledge will markedly increase our understanding of how the gut microbiome shapes brain and behaviour and provide new insights towards successful translation of microbiome-gut-brain axis research from bench to bedside.

# SIMPOSI





**S1.**

## **Autismo in adolescenza e età adulta: comorbidità, diagnosi e farmacoterapia**

### **Dagli antipsicotici ai farmaci per il miglioramento dell'attenzione: ruolo nei disturbi dello spettro autistico**

**R. Keller**

*Torino*

I disturbi dello spettro autistico (ASD) trovano nella definizione di Kanner e Asperger uno stretto legame semantico con l'autismo di Bleuler.

Nei primi anni la childhood schizophrenia si è inoltre sovrapposta ai ASD, salvo poi con il DSM III trovare una incompatibilità di presenza dei sintomi delle sindromi psicotiche e autistiche. Nel DSM-IV si trova la possibilità di una comorbidità, ribadita nel DSM 5. Nonostante queste scissioni nosografiche, profondi legami neurobiologici sembrano mettere in relazione le psicosi schizofreniche e i ASD che se anche, sia chiaro, necessitano di trattamenti ben specifici e nettamente diversi dalle psicosi vedono anche un utilizzo di farmaci antipsicotici per il miglioramento di sintomi soprattutto comportamentali dell'ASD. La risposta farmacologica nei ASD è peraltro diversa rispetto alle psicosi, con miglioramento sintomatologico spesso con dosaggi minori. Il risperidone, l'aripiprazolo sono stati i farmaci più studiati in ASD. La quetiapina si mostra inoltre interessante per il profilo cognitivo. La frequente comorbidità con i disturbi bipolari vede un impiego specifico di olanzapina, interessante anche per la migliore tollerabilità in presenza di epilessia. Si assiste inoltre in età adolescenziale e adulta a forme di ASD che evolvono in schizofrenia, rendendo quindi necessario un trattamento farmacologico non più solo per gli aspetti comportamentali dell'ASD ma proprio per la sintomatologia psicotica, che rende evidente quindi una nuova visione per i disturbi del neuro sviluppo che mette sullo stesso asse disabilità intellettiva-disturbi attentivi-autismo-disturbo bipolare-schizofrenia. Sempre di più si tende inoltre a vedere come gli ASD presentino spesso anche dei disturbi ossessivo compulsivi e di attenzione e iperattività, in questo senso diventa interessante in età adulta la possibilità prescrittiva di atomoxetina, in particolare per le nuove diagnosi effettuate in tale età. Keller Disturbi spettro autistico in adolescenza e età adulta. Erickson 2016

### **Diagnosi e terapia dei disturbi d'ansia e dell'umore nei disturbi dello spettro autistico a basso funzionamento**

**M. Bertelli**

*Firenze*

Introduzione: nelle persone con Disturbi dello Spettro Autistico a Basso Funzionamento (DSA-BF) e con Disabilità Intellettiva (DI) i disturbi d'ansia e dell'umore



(DAU) hanno una prevalenza fino a 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale, ma le peculiarità cliniche e di trattamento sono ancora poco conosciute dalla maggior parte degli psichiatri.

Obiettivo: fornire un quadro dello stato dell'arte sull'argomento.

Metodi: il presente contributo sintetizza i risultati delle attività di ricerca del CREA sui DAU, inclusa la validazione di un nuovo strumento psicometrico (SPAID-U) e la mappatura della letteratura internazionale più recente.

Risultati: nelle persone con DdSA/DI le presentazioni dei DAU possono essere atipiche, mascherate, caotiche, miste o intermittenti; alcuni sintomi chiave possono non essere identificabili dagli psichiatri non adeguatamente formati, in quanto espressi unicamente a livello comportamentale. L'aggressività e l'irritabilità sembrano alcuni degli equivalenti principali, soprattutto nei disturbi bibolari. L'ansia si manifesta più spesso con condotte d'evitamento, distonie neurovegetative (il sistema nervoso autonomo di queste persone presenta una soglia d'attivazione più bassa), iperfagia, crisi di pianto, aumento delle richieste, delle compulsioni e delle stereotipie.

I farmaci più studiati risultano gli SSRI, ma negli ultimi anni si rileva un crescente interesse per gli stabilizzatori dell'umore, in particolare per la lamotrigina, i sali di litio e l'acido valproico.

## La comorbidità epilettica

**M. Elia**

*Enna*

L'epilessia e le anomalie parossistiche all'EEG rappresentano due delle più comuni comorbidità neurologiche associate al disturbo dello spettro autistico (DistSA). In particolare, le crisi epilettiche sono riscontrabili in più di un terzo delle persone con DistSA. Tutti i tipi di crisi epilettiche possono essere associate con il DistSA; il quadro clinico epilessia associata al DistSA, prevale nel sesso femminile.

La prognosi dell'epilessia associata al DistSA è strettamente correlata con l'eziologia specifica sottostante. La patogenesi dell'epilessia nel DistSA non è ancora ben chiara. Recentemente, sulla base di diversi studi neurofisiologici e di neuroimaging, è stato proposto il modello di "underconnectivity" alla base dell'epilessia associata al DistSA.

Una problematica molto rilevante per il clinico è la scelta del farmaco antiepilettico nel soggetto con DistSA che sviluppa un'epilessia. Alcuni farmaci antiepilettici possono peggiorare i disturbi comportamentali; altri, invece, possono presentare interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche negative con farmaci psicotropi utilizzati per il trattamento dei disturbi comportamentali del DistSA. Inoltre, alcuni farmaci antiepilettici hanno anche un'azione psicotropa che può dimostrarsi utile nella gestione dei disturbi comportamentali del DistSA. La decisione sulla sospensione della terapia antiepilettica nei soggetti con DistSA ed epilessia deve essere personalizzata.



**S2.**

## **Approcci neuroscientifici traslazionali nella pratica clinica psichiatrica: possibili applicazioni dalla diagnosi alla terapia**

### **Insorgenza rapida dell'effetto antidepressivo: dalla ricerca alla pratica clinica**

**A. Fagiolini**

*Siena*

Per un lungo periodo si è ritenuto che i farmaci antidepressivi richiedano un periodo abbastanza lungo (fino a svariate settimane) prima di entrare in azione. Tuttavia, un numero sempre maggiore di evidenze ha iniziato a sfidare questa convinzione. Studi randomizzati e controllati segnalano infatti che in molti casi si osserva una risposta clinicamente significativa, con antidepressivi rispetto al placebo, entro la fine della prima settimana di trattamento. Ad esempio, almeno un terzo del totale beneficio del trattamento ottenuto nelle prime 6 settimane, è evidente già dalla fine la prima settimana. E' stato inoltre dimostrato che la risposta precoce al trattamento antidepressivo non è necessariamente un effetto placebo. Appare dunque evidente che, se è vero che la piena risposta alla farmacoterapia antidepressiva può diventare evidente solo dopo diverse settimane, è anche vero che notevoli miglioramenti sono spesso visibili già nelle prime due settimane.

La relazione illustrerà le evidenze concernenti la rapida insorgenza di un effetto antidepressivo e analizzerà le conseguenti implicazioni cliniche.

### **Biomarkers e terapie mirate del disturbo bipolare: un approccio traslazionale**

**G. Maina**

*Torino*

Lo studio dei biomarcatori del disturbo bipolare sta avanzando essenzialmente in tre ambiti principali di ricerca: studi di genetica molecolare, studi di neuroimaging e studi dei marcatori periferici. Le possibili applicazioni clinico-pratiche di tali evidenze scientifiche sono l'identificazione dei predittori del disturbo, l'individuazione di marcatori dell'evoluzione e della prognosi della patologia, la caratterizzazione dei target terapeutici.

Per quanto concerne l'ultimo punto - le terapie mirate per il disturbo bipolare - è possibile ipotizzare una applicazione prossima di alcuni di questi studi.

Gli studi più recenti di epigenetica sul disturbo bipolare si focalizzano ad esempio sulla diversa espressività dei microRNA nei pazienti con depressione bipolare rispetto ai pazienti con depressione unipolare. La possibilità di poter caratterizzare in tal senso il tipo di depressione sin dall'esordio per un trattamento adeguato appare suggestiva.

Per quanto concerne i marcatori periferici, le possibilità di applicazione degli studi sperimentali nella pratica clinica appare soprattutto applicabile per i fattori neuro-



trofici (BDNF, IGF1, VEGF), per alcuni marker infiammatori (citochine e interleukine) e analizzando il profilo di alcuni marcatori metabolici.

Un caso clinico di disturbo bipolare con possibile terapia mirata considerando alcuni biomarcatori verrà presentato a titolo esemplificativo.

## S3.

### **La fiducia è iniettabile? Evoluzione nell'uso dei LAI nella presa in carico dei pazienti schizofrenici**

#### **Lo switch da antipsicotici long acting ad aripripazolo long acting**

**F. Spinogatti**

*Cremona*

I trattamenti con antipsicotici long acting hanno un importante rilievo nella prassi dei servizi psichiatrici in quanto riguardano un numero consistente di pazienti con trattamenti prolungati nel tempo, molto spesso con precedenti 'fallimenti' di trattamenti per via orale e frequenti problemi di gestione di effetti collaterali.

L'Aripripazolo long acting, antipsicotico atipico con somministrazione mensile, oltre alla ben documentata efficacia nel trattamento a lungo termine dei pazienti con disturbi schizofrenici, ha un profilo farmacologico e di effetti collaterali che sicuramente lo distingue dagli altri antipsicotici.

Queste caratteristiche specifiche creano i presupposti per una alternativa alla prosecuzione del trattamento con altri neurolettici long acting.

Le motivazioni più frequenti che motivano i cambiamenti sono l'efficacia e la presenza di effetti collaterali.

Vengono illustrate le possibili strategie per lo switch al fine di fornire una guida pratica per i clinici.

#### **La fiducia è iniettabile? Soggettività ed intersoggettività**

**A. Minervino**

*Cremona*

Si vanno sempre più accumulando evidenze sull'utilità degli antipsicotici in formulazione long acting nel trattamento dei pazienti schizofrenici.

Evidenze che vanno nella direzione di ridurre il problema dell'adesione ai trattamenti, una delle cause più importanti nel determinare una evoluzione negativa della sindrome schizofrenica; evidenze nel migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari ed evidenze nell'aiuto che i pazienti ricevono nel modificare in maniera importante la percezione del trattamento sia farmacologico che di altra natura.

Un approccio moderno alla presa in carico del paziente schizofrenico e della sua



famiglia consente di utilizzare molti strumenti e la possibilità di poterli utilizzare nei percorsi di cura non può prescindere dall'adesione del paziente. In ciò l'utilizzo e la costanza dell'utilizzo della terapia farmacologica ha un ruolo fondamentale. Avere la possibilità di utilizzare farmaci antipsicotici atipici nella formulazione a lungo rilascio crea una prospettiva ed uno scenario le cui potenzialità sono ancora in divenire.

In questa ottica due sono le questioni che ci sembrano di grande rilievo. La prima riguarda la necessità di modificare l'idea che l'utilizzo di farmaci LAI sia una scelta riservata al paziente riluttante e problematico e non una prima scelta che può essere compiuta fin dall'inizio come un vero e proprio atto utile ad un progetto terapeutico. La seconda questione riguarda la necessità di porre la competenza relazione al centro di un progetto di cura che rivoluzioni in questi termini l'uso del farmaco. I contributi che ci vengono dalle neuroscienze sulla soggettività e sull'intersoggettività partecipano a sostenere tale importanza, già così ben descritta e definita dalla cultura psicologica.

## S4.

# Endofenotipi clinici e biologici della terapia elettroconvulsivante

## Biomarcatori della terapia elettroconvulsivante: attualità e prospettive future

A. Minelli

*Brescia*

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è tra i trattamenti non farmacologici più longevi e rilevanti per la cura dei pazienti affetti da depressione resistente al trattamento (TRD). La letteratura dimostra una grande efficacia con una percentuale di successi terapeutici in termini di remissione di circa il 70-75%, tuttavia il problema della TEC risulta essere quello relativo alla prevenzione delle ricadute, alla riduzione degli effetti collaterali, ed in generale all'ottimizzazione della terapia stessa.

L'identificazione di marcatori biologici misurabili in vivo, con metodi non invasivi, potrebbe essere di grande valore per la diagnosi differenziale e per l'ottimizzazione della TEC. Di particolare importanza è l'identificazione di biomarcatori predittivi, che sono le misure di pretrattamento utilizzati per identificare i pazienti che potrebbero beneficiare della terapia.

Nonostante l'identificazione di biomarcatori associati alla TEC siano ancora pochi, alcuni dati significativi e consistenti riguardano il BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), il VEGF (Vascular endothelial growth factor), la proteina S100. Pochissimi sono i dati genetici identificati associati alla sua efficacia.

Integrare dati clinici e biomarcatori predittivi di risposta alla TEC rappresenterebbe un passo importante per l'ottimizzazione e personalizzazione della terapia con



conseguente diminuzione della sofferenza del paziente e degli enormi costi sociali che la TRD rappresenta.

## Ottimizzazione dei parametri di stimolazione della terapia elettroconvulsivante

**M. Bortolomasi**

*Verona*

La terapia elettroconvulsiva (TEC) è stata utilizzata come trattamento per i disturbi mentali dal 1930. Nonostante le numerose perplessità che tale tecnica suscita, la TEC rimane una delle terapie ottimali per i pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD) o intolleranza ai farmaci antidepressivi, e/o quando è necessaria una risposta rapida e definitiva (ad esempio, a causa di psicosi o di un rischio suicidiario).

Un aspetto sottovalutato per il miglioramento e l'ottimizzazione di somministrazione della TEC, influenzandone la risposta, è la qualità della convulsione. In letteratura sono disponibili pochi dati riguardo a questo, tuttavia sembra che ci siano evidenze chiare su come alcuni parametri della convulsione siano strettamente legati alla sua qualità e alla conseguente remissione sintomatologica.

In particolare, la lunghezza della convulsione, l'ampiezza dell'onda, l'indice di soppressione post-ictale e la sincronizzazione degli emisferi, sembrano essere i fattori determinati per una buona qualità delle convulsioni.

## La sindrome catatonica: caratteristiche cliniche e risposta alla Terapia Elettroconvulsivante

**P. Medda**

*Pisa*

La catatonìa è una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da disturbi del movimento associati a disturbi del pensiero, dell'umore e della vigilanza. Immobilità, stupor, mutismo, negativismo, e rigidità sono i sintomi tipici. La catatonìa rappresenta una sindrome autonoma che può essere associata a patologie psichiatriche, in particolare i disturbi dell'umore, ma che può insorgere in pazienti con patologie neurologiche, infettive, autoimmuni, negli stati d'intossicazione e sospensione da sostanze. Per molti anni la catatonìa è stata erroneamente associata alla schizofrenia e, fino all'avvento del DSM-5, considerata un sottotipo della schizofrenia, anche se, fin dalle prime descrizioni di Kahlbaum, è stata osservata più frequentemente in pazienti con disturbi dell'umore. Dai dati della letteratura emerge che, tra i pazienti ricoverati in fase espansiva, circa il 25% soddisfa i criteri per la catatonìa, e che, tra i pazienti catatonici, oltre il 50% ha una diagnosi di disturbo bipolare. La terapia Elettroconvulsivante (TEC) è particolarmente indicata nel trattamento della catatonìa associata ai disturbi psichiatrici, con percentuali di risposta comprese tra il 50% e il 100%. La TEC deve essere considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti con catatonìa maligna, sindrome maligna da neurolettici, delirious mania, e in ge-



nerale in tutte le forme catatoniche resistenti alle benzodiazepine.

## TEC in gravidanza e post-partum

**A. Conca**

*Bolzano*

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è tra i trattamenti non farmacologici più rilevanti e maggiormente efficaci per la cura dei pazienti con gravi episodi depressivi e con sindrome deliranti. Non ci sono assolute controindicazioni nell'adottare la TEC. Così anche in gravidanza e post partum, dove la TEC indicata per disturbi mentali gravi è efficace. Per il momento particolare della fisiologia della donna gravida ci sono da valutare certi aspetti anestesiológicos, come la scelta dell'anestetico, la preferenza all'intubazione, il posizionamento laterale per evitare la compressione della cava; mentre per il feto le complicanze durante una TEC sono assolutamente minime e non riducibile esclusivamente alla TEC. Da considerare c'è anche la soglia epilettogena alterata durante la gravidanza. Nella psicosi post partum ( 2:1000) la TEC senza dubbio garantisce delle risposte rapide agevolando così un riavvicinamento precoce tra madre e bambino. In situazione psichiatriche di emergenza ed di urgenza la scarsa conoscenza della TEC e gli accessi limitati alla TEC purtroppo comportano un offerta curativa non appropriata.

**S5.**

## Neuroplasticità e psicofarmaci

### Utilizzo di modelli animali di teratologia comportamentale: il caso delle benzodiazepine prenatali

**E. Alleva**

*Roma*

Una linea di ricerca durata alcuni lustri è servita da modello, anche normativo, per promuovere una interazione traslazionale tra un modello murino, esposto a oxazepam nella fase avanzata della gravidanza, e i rischi associati a un uso non controllato di ansiolitici in gravidanza.

La strategia è consistita innanzitutto nel mettere a punto uno spettro di dosi che non interferissero con lo sviluppo fisico e morfologico dei neonati, con il fine di caratterizzare disturbi comportamentali al netto delle possibili dismorfie. Sono anche stati utilizzate challenge farmacologiche, amfetamina e il bloccante muscarinico colinergico scopolamina, per valutare grazie a variazioni nella risposta comportamentale eventuali variazioni funzionali, indicative per esempio di un ritardo maturativo. Altri test, condotti sia nell'individuo in via di sviluppo sia nell'adulto hanno riguardato prestazioni emotive, cognitive, mnestiche. In particolare, sono stati messi



a punto test per la misurazione traslazionale dei pattern di comportamento sociale: dalla aggressività “territoriale” maschile a quella Nest defending, oltre ad alcuni aspetti del rapporto madre figlio .

Nel tempo, si è visto come questi dati siano stati utili a confermare alcuni effetti collaterali del trattamento nella specie umana legati a comportamenti sociali.

## Antipsicotici e neuroplasticità

**D. Marazziti**

*Pisa*

Numerose evidenze sperimentali sottolineano come l'attività degli antipsicotici tipici e atipici siano correlati ad un aumento dei fenomeni di neuroplasticità nel cervello maturo. Attualmente si ritiene che le modificazioni sinaptiche indotte da questi farmaci possano aiutare a chiarire non solo il loro meccanismo d'azione, ma anche la neurobiologia delle psicosi.

I dati disponibili hanno sottolineato alterazioni anatomiche e molecolari. In particolare, vengono riportati cambiamenti di volume di alcune aree cerebrali e anche della morfologia e del numero delle sinapsi. Dal punto di vista molecolare, gli antipsicotici sembrano indurre fosforilazione delle proteine e dell'espressione genica, nonché un aumento della sinpatosina che è ridotta nella schizofrenia. Questi eventi sono particolarmente marcati nello striato e nel nucleo accumbens per quanto riguarda l'alooperidolo. Al contrario, gli effetti degli antipsicotici atipici sembrano più lievi, ma meno localizzati.

Sembra dunque che gli antipsicotici, attraverso un potenziamento della neuroplasticità, possano ristabilire un'appropriata funzionalità sinaptica disorganizzata nelle psicosi.

Senza dubbio studi più approfonditi sul ruolo della neuroplasticità nell'eziologia e terapia delle psicosi potranno portare a farmaci più innovativi e mirati per questi gravi disturbi psichiatrici.

**S6.**

## Il concetto di “spettro bipolare”: dalla nosologia all'approccio clinico-diagnostico

### Valutazione comparativa delle componenti depressive di pazienti ospedalizzati provenienti da un “Pronto Soccorso” e da valutazioni ambulatoriali

**N. Zdanowicz**

*Lovanio, Belgio*

Background : In a precedent study we have compared family relationships and coping mechanism of patient with a Major Depression hospitalized via the consul-





tation department (Cdpt) or via the emergency room (ER). In this study we don't make intergroup comparisons instead we try to identify variable influencing the severity of depression for each group.

Method : All patients with Major depressive disorder admitted in our department through emergencies (N=146) or consultations (N=2172) between January 1, 2010 and December 31, 2012 were included in an open study. They completed the Beck Depression Inventory (BDI), analogical visual scales about stress levels (in professional, social, family, married life, over the past year and the past month), the Multi-dimensional Health Locus of Control and the Olson Family Adaptation and Cohesion Scale and the Ways of coping.

Results : The depression ( $t=1.438$  ;  $p=0.90$ ) is similar in both samples. If some variables as gender, internality, coping mechanism and stress factors are correlate with the intensity of the depression of the 2 groups (linear regression  $p < 0.000$ ,  $r = 0.351$ ) other variables are correlate only for one of them. Age, number of children, couple status, family relationships and Chance Health Locus of Control influence the intensity only in patient coming from the Cdpt (linear regression  $p < 0.000$ ,  $r = 0.134$ ). The intensity, in patient hospitalized trough the ER, is specifically dependent of the number of brother and sister ( $p = 0.045$ ,  $r = 0.304$ ), number of parent living with ( $p = 0.036$ ,  $r = 0.276$ ) and the Powerfull other Health Locus of Control ( $p = 0.022$ ,  $r = -0.16$ ).

Conclusions : If both samples are comparable in terms of severity of depression, patients admitted through the Cdpt seems to be more influenced by their family of origin and those arriving trough the ER by their actual family conditions. Beside these specific variables, stress and coping mechanism represent the higher percentage of explain variance for all patient together.

## **Percorsi assistenziali e buone pratiche cliniche nei dipartimenti di salute mentale**

**M. Amorosi**

*Pescara*

Il Piano Nazionale di Azioni per la Salute Mentale (PANSM),fermo restando l'assetto dipartimentale dei servizi di salute mentale, propone una riorganizzazione dei medesimi, funzionale all'adozione di una metodologia fondata sulla necessità di lavorare per progetti di intervento, specifici e differenziati, sulla base della valutazione dei bisogno delle persone e della implementazione di percorsi di cura.

Nell'ambito di questa cultura dell'assistenza in salute mentale, emerge sempre più la necessità di una condivisione, tra tutte le parti in causa, delle buone pratiche e della messa a punto di strumenti di gestione clinica che possano consentire di definire standard assistenziali e garantire qualità ai processi ed agli esiti.

I percorsi di cura, definiti anche come percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA), semplici o complessi che siano, costituiti da singoli processi assistenziali, possono fornire ai pazienti interventi di provata efficacia, che mantengano l'utente al centro dell'attenzione, utilizzino l'integrazione multiprofessionale nell'esercizio



di pratiche basate sull'EBM ed il miglioramento continuo della qualità.

La necessità di rendere l'utente "attore principale" del proprio percorso di cura e di mantenere costante l'interesse sulla sua soddisfazione e sul suo benessere deve orientare i servizi ad utilizzare gli strumenti della condivisione e della integrazione anche all'interno dell'equipe multidisciplinare, anche al fine di migliorare la cultura organizzativa dei servizi e rendere possibile una maggiore soddisfazione anche degli operatori.

## **Il continuum fra disturbo bipolare e organizzazione borderline di personalità**

**S. Elisei**

*Assisi*

Attualmente, esiste un acceso dibattito circa la relazione esistente tra il disturbo borderline di personalità (BPD) e il disturbo bipolare. Dal punto vista clinico il disturbo bipolare può essere difficile da distinguere dal BPD ed esistono recenti prove evidenti di come, ai pazienti con BPD, venga spesso erroneamente diagnosticato un disturbo bipolare (Zimmerman 2010).

L'evidenza di questa possibile sovrapposizione tra disturbo bipolare e BPD deriva da diverse fonti. Numerosi ricercatori sostengono, infatti, che molti casi di BPD appartengano, in realtà, allo spettro bipolare.

Oggi, diversi studi riportano un'alta comorbidità tra BPD e disturbi dell'umore (disturbo bipolare e depressione maggiore) dal 35 al 51.5%; altri mostrano che il 12-23% dei pazienti con BDII soddisfa anche i criteri per il BPD.

Riguardo ai probabili elementi in comune tra queste due complesse realtà psicopatologiche, numerosi studi concordano nel ritenere che il possibile overlap tra BPD e disturbi dell'umore sia rappresentato dagli items "instabilità affettiva" ed "impulsività" le basilari caratteristiche cliniche comuni (Perugi 2011; Bradford Reich 2012), che si possono manifestare tuttavia in maniera qualitativamente diversa nei due disturbi (Antoniadis 2012).

Altri studi evidenziano come nei soggetti borderline si osservino maggiori fluttuazioni verso la rabbia e l'ansia, spesso in risposta ad eventi ambientali stressanti, specie di tipo relazionale oppure oscillazioni tra depressione ed ansia, senza però elevazione del tono dell'umore, nei pazienti che non presentavano comorbidità con il DB II. Gli AA hanno perciò concluso, che il riconoscimento delle differenze di tali oscillazioni potrebbero rappresentare un elemento utile ai fini della diagnosi differenziale tra BPD e BD.

Per comprendere a fondo le complesse interrelazioni tra personalità, temperamento e disturbi dell'umore, è necessario il contributo anche di una visione psicodinamica, un tipo di approccio non sufficientemente valutato negli ultimi anni, soprattutto per la grande diffusione della medicina basata sull'evidenza.

Per cogliere al meglio le profonde affinità che legano i BD ai BPO, bisogna risalire alle fasi di sviluppo psicologico studiate dalla Mahler (1975).

Concludendo, il filo conduttore di questa riflessione è la consapevolezza che lo



strumento principale rimane il clinico con la sua capacità di esplorare in modo integrato da più punti di osservazione.

L'arricchimento del bagaglio delle conoscenze, l'empatia e la necessaria pazienza possono permettere al clinico di comprendere l'esperienza della sofferenza psichica durante il divenire storico dell'esistenza umana (Elisei 2013).

## La nuova scala di valutazione (la "G.T. MSRS") per gli "stati misti" dello spettro bipolare e sua applicazione clinica: 35 case report

**G. Tavormina**

*Brescia*

La componente disforica dell'umore (stato misto) è molto frequente nello spettro bipolare. I sintomi su cui prestare attenzione nel fare diagnosi sono: sovrapposizione fra umore deflesso e irritabilità; presenza di agitazione, tensione, irritabilità; difficoltà nella concentrazione e iperattività dei pensieri; notevole interna e muscolare, con presenza di vari sintomi somatici; comorbidità con disturbi dell'ansia (DAP, DAG, DOC, Fobia); disturbi del sonno (sonno frammentato e/o non ristoratore); disturbi della condotta alimentare; senso di disperazione e ideazione suicidaria; iper o ipo attività sessuale; abuso di sostanze; comportamento antisociale. Le componenti "miste" dell'umore nelle sue fasi depressive (i sintomi più subdoli, con la sovrapposizione di depressione-agitazione-irritabilità) sono essenziali da individuare precocemente in quanto possono aumentare il rischio suicidario. Molto spesso i clinici incontrano grandi difficoltà nel fare una corretta diagnosi di stato misto nel paziente che stanno valutando in quanto il paziente focalizza quasi sempre il proprio malessere sulla componente depressiva, inducendo in tal modo il clinico ad una prescrizione farmacologica errata che spesso ha la conseguenza di incrementare la componente disforica. La conoscenza delle caratteristiche degli stati misti dell'umore diventa quindi fondamentale. Per tal motivo è stata strutturata una nuova scala di valutazione (la "G.T. MSRS"), per facilitare al clinico la diagnosi precoce di un "generico" quadro misto. Uno studio osservazionale su 35 nuovi pazienti ambulatoriali in cui è stata somministrata la "G.T. MSRS" ha messo in evidenza la semplicità di utilizzo e l'utilità di tale scala nel diagnosticare gli stati misti.



**S9.**

## **Disturbi cognitivi nei disturbi mentali maggiori: valutazione e trattamento**

### **Alterazioni neurocognitive e della cognitiv  sociale nelle psicosi**

**S. Galderisi**

*Napoli*

Deficit a carico delle funzioni neurocognitive, quali attenzione, memoria, funzioni esecutive, e di diversi domini della cognizione sociale, quali riconoscimento delle emozioni e teoria della mente, sono stati riportati trasversalmente nei disturbi psichiatrici e si associano ad un peggiore funzionamento nella vita reale dei pazienti. I deficit della cognizione sociale, inoltre, mediano in parte l'impatto degli altri deficit cognitivi sul funzionamento psicosociale e lavorativo.

In soggetti con schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o disturbi dell'umore con aspetti psicotici sono stati riportati deficit a carico della maggior parte dei domini neurocognitivi e della cognizione sociale, in tutte le fasi di malattia, anche dopo remissione sintomatologica. Tali deficit sono stati riscontrati anche in soggetti a rischio per la schizofrenia e per i disturbi psicotici, in associazione ad un peggiore adattamento psicosociale.

In tutti questi disturbi, i trattamenti farmacologici disponibili non migliorano in misura significativa i deficit cognitivi e questi possono ostacolare l'aderenza ai trattamenti stessi e agli interventi psicosociali finalizzati a migliorare il funzionamento della persona nella vita reale. Pertanto, appare sempre pi  evidente la necessit  di inserire nei programmi integrati di cura interventi volti a ridurre i deficit cognitivi, al fine di migliorare la prognosi dei disturbi psicotici e la qualit  della vita delle persone che ne sono affette.

### **Impatto delle alterazioni neurocognitive e sociocognitive sul funzionamento nella vita reale di soggetti con psicosi**

**P. Rocca**

*Torino*

Pazienti affetti da malattie mentali gravi presentano alterazioni della cognizione non sociale e della cognizione sociale, che hanno un impatto negativo sull'outcome funzionale.

Nella schizofrenia i deficit cognitivi sono associati a domini di esito funzionale quali difficolt  nel funzionamento di comunit , deficit delle abilit  strumentali e di problem-solving, ridotto successo nei programmi di riabilitazione psicosociale e incapacit  di mantenere un impiego. Tuttavia, le correlazioni tra abilit  cognitive ed esito funzionale sono moderate e anche indici cognitivi globali spiegano raramente pi  del 25%-50% della varianza del funzionamento nel mondo reale. La relazione



tra cognitività e funzionamento non è diretta, ma mediata da fattori quali la capacità a eseguire abilità funzionali, la competenza sociale, la cognizione sociale, i sintomi, la motivazione e la metacognizione. La ricerca nel disturbo bipolare e nel disturbo schizoaffettivo è marginale rispetto a quella condotta nella schizofrenia. Simili deficit cognitivi, seppure meno gravi, sono stati osservati nel disturbo bipolare, anche nelle fasi di eutimia e la loro persistenza durante la remissione è fattore predittivo di outcome negativo. Il disturbo schizoaffettivo si situa in una posizione intermedia tra schizofrenia e disturbo bipolare.

Un'importante compromissione della cognizione sociale, in particolare della teoria della mente e dell'empatia, tipica dei disturbi dello spettro autistico, è riscontrabile nei disturbi dello spettro schizofrenico e nel disturbo bipolare. La cognizione sociale richiede capacità cognitive, è legata al comportamento sociale ed è stata proposta come possibile mediatore tra funzioni cognitive e funzionamento sociale. La percezione sociale, la percezione delle emozioni e la teoria della mente sembrano svolgere un ruolo chiave nella relazione tra cognizione non sociale e diversi domini di funzionamento.

Verranno discussi i nostri studi sulla valutazione delle relazioni tra cognizione non sociale, cognizione sociale e funzionamento nella vita reale condotti in un ampio campione di pazienti affetti da schizofrenia reclutati nel Network Italiano per la Ricerca sulle Psicosi.

## Valutazione delle funzioni cognitive e del loro impatto funzionale nella pratica clinica

**A. Mucci**

*Napoli*

I deficit a carico delle funzioni cognitive nei pazienti affetti da disturbi psicotici contribuiscono a determinare un esito funzionale sfavorevole e interferiscono con l'efficacia degli interventi di riabilitazione. Lo studio sistematico di tali deficit e del loro impatto sul funzionamento è quindi di vitale importanza per migliorare gli standard di prevenzione, diagnosi e trattamento dei disturbi psicotici. Il presente contributo illustrerà le batterie di test più comunemente utilizzate. In particolare, saranno descritte la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) e la Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), illustrando anche due possibili versioni brevi, utilizzabili in contesti clinici. Sarà, inoltre, illustrata la "University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment" (UPSA), utilizzata per indagare la capacità funzionale, ossia le abilità generali essenziali al funzionamento nella comunità, quali, ad esempio, la capacità di utilizzare le monete per le necessità di tutti i giorni. La capacità funzionale è fortemente influenzata dai deficit cognitivi e media l'impatto di questi ultimi sul funzionamento nella vita reale. Infine, sarà illustrata la Cognitive Assessment Interview (CAI) che esplora la compromissione cognitiva percepita e il suo impatto sul funzionamento nella vita reale del paziente.



## Trattamenti delle disfunzioni cognitive nelle psicosi

**A. Vita**

*Brescia*

Numerose alterazioni delle funzioni cognitive sono state consistentemente dimostrate in soggetti con schizofrenia. Tali alterazioni riguardano sia la neurocognitività che la cognitività sociale, si presentano sin dall'esordio del disturbo ed hanno un rilevante impatto sul funzionamento psicosociale del soggetto.

Recentemente, sono stati sviluppati strumenti di intervento non farmacologico per il rimedio di tali alterazioni cognitive, che vanno complessivamente sotto il nome di riabilitazione cognitiva.

Sono stati sperimentati metodi individuali e di gruppo, computerizzati e non, talvolta con approccio integrato. Nel complesso i risultati degli studi sperimentali ne hanno dimostrato l'efficacia sia sul profilo cognitivo, sia sul funzionamento psicosociale ed in parte sulla sintomatologia psicotica, specie quella negativa.

Alcuni studi hanno anche introdotto il concetto di "miglioramento clinicamente significativo" o di "normalizzazione" del quadro cognitivo dimostrando l'accessibilità di questi outcomes con l'applicazione degli interventi di rimedio cognitivo.

La relazione presenterà i principi generali della riabilitazione cognitiva ed i principali metodi finora testati con evidenze empiriche di efficacia.

## S10.

### Ricerca e sviluppo nelle malattie del SNC

**G. Assogna**

*Roma*

Le malattie del Sistema Nervoso Centrale, rappresentano una delle aree di maggiore interesse della ricerca farmacologica come pure delle tecnologie diagnostico cliniche, utili per la corretta tipizzazione e il corretto approccio terapeutico delle stesse.

La pipelines dei farmaci in sperimentazione nelle malattie del SNC, rappresentano una percentuale rilevante delle molecole in sperimentazione, con dati particolarmente rilevanti, in valori assoluti e di incidenza percentuale nelle fasi precoci (fase I e II) di sviluppo (ndr Progetto MOMA – Model of Oncology Market Access 2015)

Su tali premesse, si è deciso di proporre e realizzare un simposio, che nel contesto della ricerca e sviluppo delle malattie del SNC, fornisca alcuni esempi sia in aree cliniche specifiche, quali la sclerosi multipla e i disturbi cognitivi, sia aggiornamenti sulle tecniche di identificazione delle cause genetiche delle malattie rare del SNC, come pure sui meccanismi fisiopatologici e di trattamento delle malattie mentali.

SSFA Società di Scienze Farmacologiche Applicate, ha per scopo primario quello



di promuovere e coordinare, tra e per i soci, anche mediante convegni, riunioni, corsi e seminari su temi afferenti a interessi scientifici della società, iniziative di carattere scientifico nel campo delle scienze biomediche applicate alla ricerca ed allo sviluppo di nuovi agenti terapeutici.

Per tale motivo SSFA ha accolto l'invito SINPF di organizzare congiuntamente questo simposio, in modo da poter offrire agli interlocutori interessati una panoramica aggiornata e puntuale sulla ricerca farmacologica e le tecniche diagnostiche cliniche, nelle malattie del SNC.

## La diagnosi genetica delle malattie rare del sistema nervoso centrale

**G.B. Ferrero**

*Torino*

Nell'ultimo decennio lo straordinario sviluppo delle tecniche di analisi del genoma umano ha permesso di identificare un numero crescente di cause genetiche di malattie rare del sistema nervoso centrale e di sviluppare delle analisi che permettono la precisa definizione diagnostica, la classificazione, la definizione del rischio di ricorrenza e in numerosi casi un migliore approccio terapeutico e la precisa definizione prognostica di questi quadri clinici.

L'analisi cromosomica tramite microarray, CGH-array (Comparative Genomic Hybridization-array) e SNP-array (Single Nucleotide Polymorphism-array) permettono uno studio molto più dettagliato della struttura dei cromosomi, offrendo la possibilità di identificare anomalie cromosomiche molto più piccole rispetto a quelle rilevabili con il cariotipo standard. Alle tecniche di analisi cromosomica si è affiancata negli ultimi anni una nuova tecnologia, la Next Generation Sequencing (NGS), che permette di analizzare pannelli di geni coinvolti nella patogenesi di specifici quadri clinici (Target NGS), oppure l'intero patrimonio genetico dell'individuo (whole-genome sequencing e whole-exome sequencing) in un unico esperimento, che consente quindi l'identificazione di mutazioni in singoli geni.

Verranno discussi questi approcci diagnostici innovativi nel contesto di alcuni quadri paradigmatici di malattie rare del sistema nervoso centrale di origine genetica.

## La complessità dello scenario terapeutico della Sclerosi Multipla e lo sviluppo clinico della Cladribina

**A.Visconti**

*Roma*

La Sclerosi Multipla è una patologia cronica autoimmune del sistema nervoso centrale che ha visto negli ultimi anni modificare in maniera piuttosto rapida il suo scenario terapeutico. Alcuni concetti come la possibilità di rallentare la progressione, l'utilizzo della risonanza magnetica come strumento di monitoraggio e valutazione della terapia, il trattamento precoce, sono oggi consolidati ma hanno impiegato anni per affermarsi. L'interferone, primo farmaco immunomodulante, ha contribui-



to in maniera significativa in questo processo di conoscenza, dimostrandosi il primo farmaco in grado di modificare il decorso della malattia. Oggi la sperimentazione di nuovi farmaci nella Sclerosi multipla pone il Clinico e gli Enti Regolatori di fronte a nuove sfide con cui doversi confrontare, soprattutto legate alla valutazione del profilo rischio/beneficio non sempre di immediata interpretazione, il che a volte ha rallentato il processo approvativo e l'immissione in commercio, con conseguente ritardo nell'accesso dei pazienti a soluzioni terapeutiche innovative. La storia della Cladribina è un esempio delle difficoltà che si possono incontrare nello sviluppo di un nuovo farmaco e pone spunti di riflessione per ottimizzare e migliorare il disegno di trial regolativi.

## Realtà e prospettive nel trattamento dei disturbi cognitivi

**E. Scarpini**

*Milano*

Ad oggi, 4 inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) sono approvati per il trattamento della malattia di Alzheimer: tacrina, donepezil (Pfizer), rivastigmina, e galantamina. Il Donepezil è stato approvato anche per le fasi severe di malattia. Sebbene la tacrina sia stato il primo AChEI approvato nel 1993, è raramente utilizzato a causa dell'epatotossicità. Negli scorsi anni ci sono state diverse ricerche cliniche condotte al fine di valutare quale fra gli AChEI fosse più efficace, ma nessuna molecola si è dimostrata superiore alle altre. Una recente meta-analisi effettuata dalla Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialized Register ha considerato 13 studi randomizzati, in doppio cieco e contro placebo con donepezil, rivastigmina e galantamina. Le conclusioni sono state che i tre AChEI sono efficaci nella fase lieve-moderata della AD, ma non è possibile predire quale sarà la risposta al trattamento nel singolo paziente. Inoltre, non ci sono differenze in termini di efficacia tra i vari AChEI. Gli eventi avversi sembrano essere minori per il donepezil rispetto alla rivastigmina. Un'altra possibilità terapeutica per le fasi severe di malattia è la memantina, un antagonista non competitivo dei recettori NMDA, che si suppone proteggere dalla neurotossicità. Una recente meta-analisi sull'efficacia di AChEI e memantina indica che questi trattamenti danno risultati statisticamente significativi, ma marginali dal punto di vista clinico.





**S11.**

## **Nuove prospettive di ricerca nei disturbi dell'umore**

### **Disfunzione purinergica e acido urico nel disturbo bipolare**

**F. Bartoli**

*Milano*

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine, le quali potrebbero avere un ruolo chiave nella neurotrasmissione e nella regolazione del sonno, dell'attività motoria, della memoria, del comportamento impulsivo o aggressivo e dell'interazione sociale. In particolare, è stato ipotizzato che i soggetti affetti da disturbo bipolare potrebbero avere alterazioni del sistema purinergico associate a elevati livelli di acido urico, rispetto sia a individui sani che a soggetti affetti da altri disturbi mentali.

Lo studio delle alterazioni dell'acido urico nel disturbo bipolare potrebbe essere importante non solo da un punto di vista fisiopatologico, ma anche sotto il profilo clinico, dal momento che elevati livelli di acido urico potrebbero essere correlati all'elevato rischio cardiovascolare riscontrabile in tali soggetti.

La presentazione sarà strutturata in tre parti in cui verranno presentati i seguenti dati:

- a) Livelli di acido urico nel disturbo bipolare: revisione sistematica e meta-analisi;
- b) Alterazioni metaboliche e acido urico nel disturbo bipolare: studio trasversale esplorativo e analisi di mediazione;
- c) Ruolo dell'allopurinolo nella terapia del disturbo bipolare: revisione sistematica e meta-analisi.

**S12.**

## **Gli esordi psicotici**

### **Gli antipsicotici e gli effetti avversi cardiologici**

**M. Corbo**

*Chieti*

E' noto in letteratura che tra i pazienti in terapia con farmaci psichiatrici, risulta essere più alta la mortalità per cause cardiovascolari rispetto alla popolazione generale.

L'utilizzo di farmaci psicotropi, specialmente in politerapia o comunque ad alte dosi, può ritardare la ripolarizzazione cardiaca e quindi prolungare l'intervallo QTc. Un prolungamento dell'intervallo QTc spesso suscita preoccupazione nella pratica clinica, poiché può essere seguito, in casi rari, da pericolosissime aritmie.

L'allungamento del QTc può essere associato ad altri fattori di rischio, come il sesso



femminile, l'età avanzata, la lunghezza di malattia, la frequenza cardiaca e l'assunzione di farmaci cardiovascolari, così come lo status di inpatients.

Nonostante negli ultimi studi in letteratura si evidenzia che la frequenza di anomalie all'ECG riguardi una minoranza di casi nei pazienti inclusi negli studi, il rischio di aritmie associate all'uso di farmaci psicotropi rappresenta un problema ancora aperto alla luce dei recenti warning delle authorities. E' opportuno considerare il paziente psichiatrico come un paziente complesso sin dall'esordio della patologia, in cui si possono andare a sommare più fattori di rischio sull'aritmogenesi cardiaca; risulta pertanto necessario il monitoraggio elettrocardiografico e di altri possibili fattori di rischio sia nel reparto psichiatrico che nella continuità assistenziale.

## S13.

### Il farmaco e la responsabilità professionale

#### Terapia farmacologica del paziente suicidario e nel paziente violento: aspetti clinici e forensi

G. Nivoli

*Sassari*

Il suicidio del paziente è un'eventualità drammatica con la quale lo psichiatra deve costantemente relazionarsi sia sul piano professionale che personale. Non sono rari, inoltre, gli strascichi giudiziari di fronte ad un evento del genere.

Esso può rappresentare il fallimento di un lungo percorso terapeutico. Può capitare che venga attuato quando le condizioni psichiche del paziente sembrano migliorare e si cominciano a fare progetti riabilitativi e di reinserimento sociale. Può essere motivato da un repentino peggioramento della sintomatologia oppure possono diventare ingovernabili dinamiche legate al timore dell'abbandono o alla paura del dovere riaffrontare una realtà percepita sempre come difficile e insuperabile.

Il suicidio è una eventualità classicamente correlata ai disturbi dell'umore, ma frequentemente chiama in causa gravi disturbi di personalità, con un corteo sintomatologico multiforme e che spazia dal disturbo alimentare a quello del pensiero, da situazioni di uso di sostanze a cadute depressive, da ambivalenza ad aggressività. In questi pazienti sarebbe utile un intervento flessibile, capace di affrontare l'emergenza sia sul piano strettamente medico farmacologico ma anche sul piano più squisitamente relazionale e sociale. In questo senso sarebbe utile pertanto un'opportuna modulazione tra l'intervento farmacologico e una relazione terapeutica forte e contenitiva.

In continuità con la descrizione dell'approccio clinico, saranno discusse le possibili conseguenze forensi legate a errori professionali nell'approccio a pazienti complessi a rischio suicidarli.

In particolare verrà descritta la relazione tra posizione di garanzia e responsabilità professionale, la responsabilità dell'equipe, il nesso causale.



## La responsabilità professionale nel trattamento farmacologico e nel NON trattamento farmacologico

L. Loretto

*Sassari*

I pregiudizi nei confronti delle patologie psichiatriche e di loro trattamenti sono numerosi.

In particolare, nei confronti della depressione, tra i pregiudizi più diffusi vi è la convinzione che la depressione sia legata ad una mancanza di volontà dell'individuo e che sia sufficiente la forza di volontà per vincere la depressione. Tale convinzione va a minare profondamente l'autostima del paziente in quanto toglie alla depressione il significato di malattia e contribuisce ad alimentare il sentimento di colpa del paziente.

Il pregiudizio che la depressione non sia una malattia, ma una condizione legata alla mancanza di volontà crea ulteriori pregiudizi nei confronti del trattamento, in particolare nei confronti del trattamento farmacologico. Il farmaco viene spesso visto come veleno, e come "sostanza" che va a modificare la volontà del paziente, la sua personalità, le sue credenze.

Purtroppo i pregiudizi sono ampiamente diffusi nella popolazione generale ed in ambito sanitario, e contribuiscono ad allontanare i pazienti dalle cure.

E' utile segnalare che il medico è confrontato con profili di responsabilità per quanto concerne il trattamento, che deve sempre essere seguire le regole della diligenza, prudenza, perizia, ed anche per quanto concerne il NON trattamento.

La responsabilità professionale del medico per colpa professionale, potrebbe configurarsi, sia per comportamenti che per omissioni. Infatti la posizione di garanzia che viene riconosciuta in capo al medico, nel momento in cui viene a stabilirsi una relazione terapeutica, prevede attraverso l'obbligo giuridico di prendersi cura del paziente.

Un esame delle sentenze in ambito di responsabilità professionale psichiatrica, evidenzia la tendenza, sempre più marcata, a richiedere allo psichiatra un specifico intervento, anche farmacologico, finalizzato alla "protezione" del paziente da comportamenti autolesivi ed eterolesivi, in ragione dell'"obbligo giuridico" specifico, che, per lo psichiatra si sta sempre più declinando secondo un obbligo giuridico di protezione ed un obbligo giuridico di controllo.



**S14.**

## **Psicopatologia e psicofarmacologia della gravidanza**

### **I rischi del non-trattamento di ansia e depressione in gravidanza**

**M. Balestrieri**

*Udine*

Se vi è grande attenzione ai possibili effetti teratogeni e di danno minore associati all'uso degli psicofarmaci in corso di gravidanza e allattamento, minore enfasi viene data al rischio del non-trattamento di una grave depressione o di un disturbo d'ansia presenti in questa fase critica della vita della donna.

Tra i rischi associati al non trattamento dei disturbi d'ansia/depressione in corso di gravidanza, si possono ricordare:

- La scarsa adesione ai controlli ginecologici
- L'abuso di sostanze e/o alcolici
- Le alterazioni nello stile di vita > fumo, dieta, ecc.
- I comportamenti autolesivi > 15% delle gravide
- Il rischio di una depressione postpartum > 60% dei casi
- Le complicazioni ostetriche: aborti spontanei, travagli precoci, parti prematuri, feti nati morti
- Le alterazioni dello sviluppo fetale e neonatale: alterazioni nella fisiologia fetale, basso peso alla nascita, ridotta circonferenza cranica, ritardo nella crescita neonatale, alterazioni comportamentali a lungo termine.

Considerando questi rischi, si deve ammettere che il non trattamento può seriamente compromettere il decorso della gravidanza, del parto e del puerperio, può interferire con il corretto sviluppo intrauterino del feto e può alterare lo sviluppo del neonato a breve e a lungo termine.

Se è quindi fondamentale la conoscenza della potenziale tossicità dei farmaci in corso di gravidanza (che può essere evidenziato dalla letteratura e dai responsi dei centri tossicologici più aggiornati), dall'altra è altrettanto importante l'attenta valutazione psichiatrica che deve essere fatta sul singolo caso clinico.

**S15.**

## **Luci e ombre del trattamento con litio**

### **Effetto antisuicidario del litio**

**M. Pompili**

*Roma*

Le evidenze meta-analitiche più recenti indicano che il litio è la sostanza più efficace nella riduzione del rischio di suicidio nei pazienti affetti da disturbo bipolare o da altro



disturbo dell'umore. Pazienti affetti da disturbo dell'umore e con condizioni cliniche di base favorevoli dovrebbero essere sottoposti a questa terapia. Dall'osservazione degli studi della letteratura sui tassi di suicidio e di tentativi di suicidio durante terapia con litio, i tassi grezzi di comportamenti suicidari durante terapia a lungo termine con litio sono risultati in media 0,436%/anno contro 2,63%/anno senza terapia con litio, inducendo come dato conclusivo un rischio di suicidio sei volte inferiore durante terapia con litio. Dai dati metanalitici emerge che le informazioni su atti suicidari con e senza terapia con litio, e con rischio-non-zero in almeno un gruppo di soggetti in trattamento, il tasso complessivo di atti suicidari (suicidi e tentativi di suicidio) è quasi 5 volte inferiore (RR=4,91; 95%CI: 3,82-6,31) durante terapia con litio, ovvero una riduzione di circa l'80% del rischio di suicidio. Risultati molto simili sono stati ottenuti sia con i tentativi che con i suicidi considerati separatamente. Inoltre, questi risultati sono indipendenti dal tipo di studio (in aperto e naturalistici vs. RCT) e dalla diagnosi (solo disturbo bipolare o i vari disturbi depressivi maggiori). Una osservazione potenzialmente importante, fa riferimento alla forte associazione della terapia con litio con l'indice di "letalità" degli atti suicidari. Nella popolazione generale, la proporzione dei tentativi di suicidio vs. i suicidi (20-30:1) è circa quattro volte maggiore rispetto a pazienti con disturbi dell'umore, nei quali il rapporto T/S è solo 5:1, suggerendo come più alta la letalità degli atti suicidari associati ai disturbi dell'umore. Nei dati disponibili, il tasso di T/S era più del doppio maggiore nei pazienti trattati con litio rispetto ai pazienti non trattati con litio considerando quindi che la riduzione della letalità può essere attribuita alla terapia con litio.

I risultati degli studi comprovano il potente effetto anti-suicidio del litio che emerge anche dal confronto con altre terapie stabilizzanti dell'umore, includendo anche alcuni anti-epilettici (ad esempio la lamotrigina). I principi della proprietà antisuicidaria del litio non sono noti. Il rischio di comportamento suicidario, nei pazienti con disturbo dell'umore e altre forme di disturbi affettivi, è fortemente presente nelle fasi depressivo-disforiche della malattia e invece raro nella mania/ipomania; il litio diminuisce le recidive della malattia depressiva sia nel disturbo bipolare I che nel disturbo bipolare II, e probabilmente anche nelle depressioni. E' stato inoltre osservato che il litio possiede proprietà antisuicidarie, sia nei responder che nei non responder, proprietà che sembrano essere indipendenti delle proprietà di stabilizzatore dell'umore. Ulteriori fattori possono essere coinvolti, tra cui gli effetti terapeutici della terapia con litio sulle tendenze impulsive e aggressive comunemente riscontrate in pazienti bipolari e altri pazienti con disturbi affettivi, come gli effetti non-specifici derivanti dal costante monitoraggio clinico per la sicurezza nelle terapie con litio a lungo termine. L'impulsività e l'aggressività possono essere causa particolarmente importanti sia per il rischio che per tempestività del gesto suicida, e possono essere fattori comprovanti l'efficacia del litio nella riduzione del rischio di suicidio vs. la mancanza di prove sull'efficacia della terapia con antidepressivi sia nelle depressioni unipolari che nelle depressioni bipolari.



## Farmacogenomica del litio

**M. Manchia**

*Cagliari*

Il litio rimane ancora oggi il principale strumento terapeutico per il Disturbo Bipolare (DB) data la sua efficacia sia nel controllo delle fasi acute (maniacali e depressive) che nella prevenzione delle ricadute di malattia. Gli studi naturalistici hanno dimostrato che circa un terzo dei pazienti trattati con litio, raggiunge una remissione completa. La risposta alla terapia con il litio ha un'elevata ereditarietà, come dimostrato dagli studi su famiglie. Inoltre si associa con la presenza di storia familiare per DB. Pertanto, la ricerca ha cercato di identificare specifici predittori genetici della risposta al litio, dapprima focalizzandosi su geni candidati codificanti per proteine coinvolte nel meccanismo d'azione del litio usando studi caso-controllo. La difficoltà nell'identificazione di predittori genetici validati della risposta al litio ha portato all'uso di approcci non condizionati da ipotesi a priori come gli studi di associazione genome-wide (GWAS). A oggi, sono stati effettuati 5 GWAS, che tuttavia non hanno portato all'identificazione di predittori genetici validati. Il recente GWAS condotto dal Consorzio per la Genetica del Litio (ConLiGen) ha identificato un locus con quattro polimorfismi nel cromosoma 21. Tale regione contiene due geni che codificano per RNA lunghi non codificanti (lncRNAs). Se confermati in studi futuri, questi marker genetici potranno avere implicazioni sostanziali nella gestione clinica di pazienti bipolari trattati con il litio.

## L'impiego del litio in gravidanza

**G. Maina**

*Torino*

Il rischio di scompenso nel periodo perinatale per le pazienti affette da disturbo bipolare è ampiamente confermato dai dati di letteratura, con particolare riferimento al post-partum. Alcuni dati pubblicati di recente danno ulteriori informazioni sul grado di rischio e sui fattori correlati al rischio stesso, predisponenti o protettivi. Il trattamento farmacologico di stabilizzazione dell'umore è senza dubbio il provvedimento di prevenzione più efficace, benché il rischio di danno fetale e neonatale debba essere valutato con molta attenzione. Per ogni paziente con disturbo bipolare occorre dunque considerare, per la gravidanza e per il post-partum, un preciso bilancio rischio-beneficio del possibile approccio terapeutico o di profilassi.

I sali di litio rappresentano un'opzione terapeutica di prevenzione molto efficace che può essere considerata in questi casi, purché con attenzione e cautela. I principali rischi correlati all'impiego dei sali di litio in gravidanza riguardano lo sviluppo cardiaco e neurologico del feto. Tali rischi possono essere ridotti e/o individuati precocemente e monitorati con alcuni provvedimenti specifici che verranno illustrati. La relazione presenta i dati del nostro centro di riferimento per i disturbi psichiatrici perinatali relativi ad un gruppo di pazienti con disturbo bipolare che hanno por-



tato a termine la gravidanza con il trattamento con sali di litio. I risultati presentati e discussi riguardano sia lo sviluppo fetale che la psicopatologia materna monitorata durante tutto il periodo perinatale.

## S16.

### Medicina di precisione in psichiatria: evidenze e prospettive

#### Monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in clinica psichiatrica

A. Conca

*Bolzano*

La psichiatria dispone oggi di ca. 160 farmaci. Nonostante gli enormi benefici clinici ed economici, gli outcome terapeutici sono ancora tutt'altro che soddisfacenti per molti pazienti. Uno strumento valido per garantire un dosaggio farmacologico su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche individuali è il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM). Il motivo principale per il TDM in psicofarmacoterapia è la forte variabilità interindividuale: questo determinato dalle diverse capacità di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed escrezione dei farmaci tra pazienti diversi, a seconda del tipo di malattia attuale, dell'età, di altri farmaci concomitanti o di peculiarità genetiche. Il TDM usa la quantificazione della concentrazione del farmaco nel plasma o nel siero per definire il dosaggio ideale per il singolo paziente, in modo tale da garantire la concentrazione farmacologica con la maggiore probabilità di risposta e di tollerabilità e con un basso rischio di tossicità. Oggi esistono evidenze scientifiche sui benefici del TDM per gli antidepressivi triciclici, SSRI, SNRI, diversi antipsicotici vecchi e nuovi, e per i classici stabilizzatori dell'umore. Peraltro, i benefici del TDM nell'ottimizzazione della farmacoterapia si ottengono soltanto a condizione di una sua corretta integrazione nel processo di trattamento clinico. Attualmente, l'utilizzo del TDM in psichiatria però è certamente subottimale.

#### Tipizzazione genetica degli enzimi del citocromo P450 in psichiatria: applicazioni cliniche

E. Spina

*Messina*

Gli psicofarmaci sono composti altamente lipofili soggetti ad un esteso metabolismo epatico principalmente ad opera degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP). Differenze su base genetica nell'attività di questi enzimi influenzano la farmacocinetica e la risposta clinica alla maggior parte degli psicofarmaci. In particolare, polimorfismi genetici degli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 sono implicati nel metabolismo di diversi psicofarmaci. La genotipizzazione per



CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 ha una limitata utilità nella pratica clinica in psichiatria. La genotipizzazione per il CYP2D6 ed il CYP2C19, gli isoenzimi principalmente implicati nel metabolismo degli antidepressivi triciclici, potrebbe essere di potenziale utilità clinica per l'ottimizzazione della terapia con questi farmaci consentendo l'individuazione di pazienti con gradi estremi di metabolismo. Alcune linee guida suggeriscono modificazioni dello schema di dosaggio o l'utilizzo di altri farmaci in: a) metabolizzatori ultrarapidi per il CYP2C19 che assumono citalopram o escitalopram; b) metabolizzatori lenti per il CYP2C19 trattati con sertralina; c) metabolizzatori lenti per il CYP2D6 che assumono venlafaxina, aripiprazolo, aloperidolo, risperidone o zuclopentixolo; e d) metabolizzatori ultrarapidi per il CYP2D6 trattati con venlafaxina, aripiprazolo, aloperidolo, risperidone, zuclopentixolo o atomoxetina. Sulla base della scheda tecnica, i metabolizzatori lenti per il CYP2D6 dovrebbero ricevere una dose di aripiprazolo intramuscolare a lunga durata d'azione corrispondente al 75% di quella standard, mentre dosaggi di pimozide superiori a 4 mg/die dovrebbero essere prescritti solo dopo avere effettuato la tipizzazione per il CYP2D6. Allo stato attuale delle conoscenze, la genotipizzazione degli isoenzimi del citocromo P450, in combinazione con il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, potrebbe aiutare il clinico nell'individualizzazione della terapia con alcuni psicofarmaci.

## Prospettivearmacogenomiche in psichiatria

**M. Gennarelli**

*Brescia*

Negli ultimi anni lo studio della variabilità genetica associata alla risposta e/o effetti collaterali di farmaci psicotropi si è focalizzato su un numero limitato di polimorfismi funzionali su geni candidati.

Più recentemente l'approccio genomico attraverso studi "genome wide" (GWAS) multicentrici ha permesso di identificare nuove varianti geniche associate alla efficacia terapeutica di antidepressivi, antipsicotici e stabilizzanti dell'umore.

Questi studi hanno permesso anche di identificare varianti geniche associate ad aspetti endofenotipici e/o a specifici effetti collaterali.

Questi risultati, se confermati in popolazioni stratificate derivate anche dall'enorme campione raccolto dai diversi consorzi internazionali, potrebbero produrre biomarker genici con livelli di sensibilità e specificità utili nella pratica clinica.

In prospettiva, vista la repentina riduzione dei costi del sequenziamento completo del genoma e la conseguente diffusione di questo approccio, lo studio della variabilità genetica si completerà con la caratterizzazione di varianti rare con elevato impatto funzionale.

Questi dati consentiranno, in un prossimo futuro, la costruzione di un database farmacogenomico utile nello sviluppo di una medicina di precisione anche in psichiatria.





## Applicazione clinica della farmacogenetica in psichiatria

**A. Serretti**

*Bologna*

I fattori genetici contribuiscono in modo sostanziale alla variabilità nella risposta ai trattamenti antidepressivi.

Diversi antidepressivi contengono già nella scheda tecnica una indicazione farmacogenetica di considerare il rischio di effetti collaterali o interazioni in metabolizzatori lenti del CYP2D6.

Ulteriori varianti genetiche promettenti per future applicazioni cliniche includono il polimorfismo funzionale (5-HTTLPR) nella regione regolatoria a monte del gene trasportatore della serotonina (SLC6A4) ed altri risultati sono stati riportati in particolare per HTR2A, BDNF e geni ABCB1.

Altri nuovi geni sono stati recentemente individuati attraverso studi di associazione genome-wide (GWAS), anche se i risultati sono ancora non completamente confermati.

Nonostante il campo sia ancora in fase di sviluppo, alcuni test di farmacogenetica sono già disponibili sul mercato e la loro applicabilità clinica è stata studiata. Più di uno studio ha suggerito che la previsione basata su una combinazione di varianti sui geni CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, SLC6A4 e HTR2A può migliorare la risposta/remissione e ridurre i costi. In ogni caso, questi risultati devono essere interpretati con cautela prima di conferme in campioni più grandi.

L'integrazione delle informazioni genetiche con altri biomarcatori (ad esempio la metilazione del DNA, biomarkers sangue periferico, come i livelli di citochine o espressione genica) è una possibile strategia per sviluppare ulteriormente i futuri algoritmi predittivi.

## S17.

### Sostanze d'abuso e psicosi croniche: le nuove prospettive

#### Abuso di sostanze e psicosi. Lo strano caso degli oppiacei

**I. Maremmani**

*Pisa*

Le psicosi correlate all'uso di sostanze sono più comuni con l'uso di cannabinoidi, stimolanti, alcol e nel caso di poliabuso. I rapporti fra psicosi e oppiacei rimangono ancora non del tutto chiariti. Sulla base della letteratura, le sostanze d'abuso possono essere distinte in pro-psicotiche e anti-psicotiche. Gli oppiacei pur essendo il prototipo delle sostanze in grado di provocare una grave forma di addiction comportamentale sembrano possedere un'azione anti-psicotica. L'utilizzo degli oppiacei terapeutici come il metadone e la buprenorfina devono essere rivalutati in funzione



anti-psicotica, non solo nei soggetti tossicodipendenti, ma anche in tutte le altre malattie mentali. Nella presentazione si farà riferimento all'esperienza dell'Unità di Doppia Diagnosi dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

## Il fenomeno della farmacoresistenza nelle psicosi indotte

**C.I. Cattaneo**

*Novara*

Il ruolo delle sostanze psicoattive nello sviluppo di condizioni psicotiche acute e croniche è al centro dell'interesse sia dei ricercatori sia dei clinici.

La fenomenica di tali condizioni appare spesso atipica e differente da quella più conosciuta e sembrerebbe meritare una nuova declinazione della clinica psichiatrica delle cosiddette "psicosi indotte".

Una comune osservazione è la tendenza a risposte peculiari e parziali alle terapie antipsicotiche verosimilmente dovuta alla modificazione neurobiologica transitoria e/o permanente indotta dalle sostanze psicotrope.

Se da un lato vi è crescente emergenza di queste condizioni psicotiche dall'altro la risposta della ricerca e della letteratura scientifica è ancora povera e le evidenze scarse.

Lo speech si concentrerà quindi sulle tematiche suindicate e sui possibili scenari terapeutici psicofarmacologici.

**S20.**

## Lo stato preclinico della malattia di Alzheimer: dalle evidenze neurobiologiche alle nuove strategie di diagnosi e trattamento farmacologico

### Lo stato preclinico della malattia di Alzheimer: come studiarlo nei modelli animali?

**D. Puzzo**

*Catania*

La Malattia di Alzheimer (AD) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un quadro progressivo di demenza che si manifesta in età adulta o senile. I pazienti con AD presentano, oltre all'atrofia cerebrale, lesioni istologiche tipiche rappresentate da placche senili e grovigli neurofibrillari, rispettivamente dovute alla presenza di depositi costituiti dal peptide  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e dalla proteina Tau iperfosforilata. Negli ultimi anni, è stato dimostrato che a causare il deficit cognitivo sono soprattutto le forme solubili di  $A\beta$  e Tau che, sotto forma di oligomeri, inducono il danno iniziale della trasmissione sinaptica. Questa fase rappresenta un momento patogenetico cruciale in cui sarebbe possibile intervenire dal punto di vista terapeutico



quando il danno è ancora reversibile.

Per valutare i meccanismi d'azione alla base dell'insorgenza della patologia e i possibili target terapeutici per prevenire, contrastare o quantomeno rallentare la progressione del danno cognitivo, la comunità neuroscientifica si avvale dell'utilizzo di modelli animali che sintetizzano le caratteristiche principali della malattia.

Nella presente relazione saranno descritti i modelli animali più utilizzati per studiare lo stato preclinico dell'AD e i fenomeni di invecchiamento che, come è noto, rappresentano il principale fattore di rischio per l'AD. Saranno inoltre descritte le principali metodiche per studiare la malattia nei modelli animali, quali elettrofisiologia e studi comportamentali.

## **L'Alzheimer preclinico nella sindrome di Down: alla ricerca di nuovi target farmacologici**

**F. Caraci**

*Catania*

La Sindrome di Down (DS) comporta non solo un'elevata incidenza di ritardo mentale, ma anche un aumentato rischio di sviluppare demenza, a causa degli aumentati livelli di produzione degli oligomeri di  $\beta$ -amiloide con le manifestazioni neuropatologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer (AD).

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per comprendere i meccanismi alla base dei processi di degenerazione neuronale che caratterizzano i pazienti affetti da DS e la correlazione tra AD e DS, con il principale scopo di introdurre nuove strategie terapeutiche. Una delle ipotesi che è stata formulata è quella di un possibile deficit di alcuni fattori neurotrofici quali il Nerve Growth Factor (NGF) e il Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) che hanno un ruolo essenziale nella patogenesi della malattia di Alzheimer [1-2]. La ricerca di markers biologici precoci legati al metabolismo di fattori neurotrofici consentirebbe pertanto di poter prevedere l'evoluzione del deficit cognitivo e l'esordio dell'AD preclinico nei pazienti con DS.

Nel corso della presente relazione saranno discusse le recenti evidenze sulle basi neurobiologiche dell'AD nella sindrome di Down ed i risultati di un recente studio longitudinale prospettico della durata di 24 mesi condotto presso l'IRCCS Oasi di Troina, in tre diversi sottogruppi di pazienti con DS di età compresa tra i 20 ed i 60 anni, in collaborazione con il gruppo del Prof. Claudio Cuello in Canada (McGill University, Montreal, Canada). In tale studio abbiamo osservato che la combinazione di aumentati livelli di  $A\beta$ 40 e  $A\beta$ 42 e markers dell'infiammazione (TNF- $\alpha$ ) con biomarcatori che attestano un deficit di NGF (ProNGF) a livello plasmatico possono predire, nei pazienti con DS, il futuro deterioramento cognitivo ed il possibile esordio dell'AD. Tali studi preliminari, se validati sul larga scala, potrebbero aiutare ad identificare non solo biomarkers precoci di AD, ma anche a validare nuovi target farmacologici per il trattamento dell'AD nella sindrome di Down.



## I disease-modifying drugs nello stato preclinico dell'AD: quali evidenze

**D. Galimberti**

*Milano*

Una delle caratteristiche principali della malattia di Alzheimer è la deposizione nel cervello di proteina beta amiloide (Abeta) nelle placche senili. Nel tentativo di interferire con la deposizione della Abeta sono state sviluppate diverse strategie, mirate principalmente ad inibire la produzione del peptide o a rimuoverlo dal cervello. Riguardo la prima strategia, sono in corso di studio composti in grado di inibire l'aggregazione della Abeta ed altri che mirano ad inibire la beta-secretasi, responsabile della produzione di Abeta. Per rimuovere Abeta dal cervello è invece in corso di studio la vaccinazione attiva (CAD106) e passiva (diversi anticorpi monoclonali umanizzati). Inoltre, molti altri anticorpi sono ancora in fase preclinica.

In questo intervento, i composti in corso di sviluppo per contrastare la deposizione di Abeta (sia in fase preclinica che clinica) verranno presentati e discussi.

**S21.**

## Ottimizzazione del trattamento psicofarmacologico: determinanti clinici, genetici e molecolari

### Farmacoresistenza nelle Psicosi e nel Disturbo Bipolare

**M. Mauri**

*Pisa*

Con i trattamenti farmacologici che abbiamo oggi a disposizione, circa il 60% dei pazienti affetti da schizofrenia va incontro ad una remissione completa o quasi dei sintomi positivi, mentre il 40% continua a manifestare sintomi positivi resistenti al trattamento. Inoltre, i pazienti che mostrano una risoluzione dei sintomi positivi possono continuare a manifestare sintomi negativi, cognitivi o depressivi.

In generale, possono essere considerati farmacoresistenti tutti quei casi che, dopo un adeguato periodo di trattamento, non presentano una remissione sintomatologica con un recupero in tutte le aree di funzionamento compromesse. Le motivazioni di una scarsa risposta al trattamento spesso dipendono dal fatto che i trials clinici nei quali vengono sperimentati i farmaci rappresentano scenari differenti dalla realtà quotidiana. Basti pensare, ad esempio, alle frequenti comorbidità psichiatriche, all'accuratezza della diagnosi, ai numerosi fattori che influenzano la terapia (ad es. scelta del farmaco, dosi e tempi di somministrazione, aderenza), a fattori di risposta individuali (es. supersensibilità).

I fattori genetici possono giustificare fino al 95% della variabilità interindividuale nella risposta e nelle reazioni avverse a determinati trattamenti farmacologici. Partendo da questo presupposto, la farmacogenetica mira a perfezionare il trattamento



e a ridurre i tassi di farmacoresistenza, permettendo di selezionare un farmaco non solo in base alla presentazione clinica, ma anche al background genetico.

## Farmacogenomica: mito o realtà

**P. Striano**

*Genova*

Da sempre è noto che le risposte alle terapie farmacologiche sono individuali, ma solo oggi si hanno strumenti metodologici in grado di spiegarne le ragioni attraverso la conoscenza del genoma umano. La farmacogenomica è lo studio della variabilità della risposta a farmaci dovuta a fattori genetici. Si tratta pur sempre di un'impresa tutt'altro che semplice, considerato che il genoma umano è costituito di 3 miliardi di basi ognuna delle quali può teoricamente avere un ruolo in questo senso. Tuttavia, limitando il campo a due aspetti del trattamento farmacologico, le reazioni idiosincrasiche (con riferimento alle attività immunitarie) e l'efficacia (con particolare riferimento al metabolismo dei farmaci e ai loro target) è possibile, se non giungere a molte conclusioni, offrire spunti di studio e approfondimento. Una volta delineatosi in dettaglio il quadro dei meccanismi di farmacoresistenza, lo step successivo sarà lo sviluppo di farmaci il più possibile "disegnati" per il singolo paziente. Attualmente, tali studi sono prevalentemente effettuati su modelli animali che tuttavia non mostrano modificazioni croniche dei bersagli molecolari (es, canali ionici) e non costituiscono quindi il modello ideale per sviluppare nuovi farmaci. Senz'altro fondamentale sarà tuttavia l'identificazione di fattori predittivi di farmacoresistenza in determinate popolazioni, come già si inizia a fare per esempio nel caso delle terapie con anticoagulanti, al fine di aumentare in maniera significativa le chances di successo terapeutico.

**S22.**

## Oltre le categorie: indicazioni off-label e/o dimensionali per la terapia farmacologica

### Gestione della polifarmacoterapia con antipsicotici nei pazienti farmacoresistenti: evidenza

**F. Iasevoli**

*Napoli*

La farmacoresistenza agli antipsicotici è una condizione di frequente osservazione nella pratica clinica. La gestione di tale condizione risulta particolarmente difficile e richiede un approccio strutturato. In termini generali, la gestione della Treatment Resistant Schizophrenia (TRS) dovrebbe essere effettuato con clozapina. Esistono tuttavia una serie di condizioni, come il caso della "super-refractory schi-



zophrenia”, nelle quali non può essere utilizzata la clozapina o altro antipsicotico in monoterapia. Sebbene la polifarmacoterapia vada generalmente sconsigliata nei pazienti TRS, casi particolari possono darsi in cui tale approccio sia consigliabile o necessario. La presente relazione avrà come primo scopo quello di descrivere le particolari condizioni in cui si potrebbe ricorrere a polifarmacoterapia. Nella seconda parte verranno discusse le evidenze scientifiche, sia di tipo clinico che preclinico, che potrebbero rappresentare la base per una polifarmacoterapia razionale.

Quali di questi fattori non può essere inserito tra quelli che causano pseudo-farmacoresistenza da clozapina:

1. Scarsa compliance
  2. Interazione con altri farmaci assunti dal paziente
  3. Abuso di sostanze
  4. Dosaggio troppo basso
- Agranulocitosi indotta dalla assunzione del farmaco

## **L'uso di farmaci psicoattivi nelle malattie intestinali infiammatorie e funzionali: razionale ed esperienze cliniche**

**I. Tarricone**

*Bologna*

**Introduzione e obiettivi:** Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono disturbi invalidanti e costosi per il sistema sanitario. La prevalenza di disturbi psichici in coorti di pazienti affetti da MICI è superiore a quello della popolazione generale. È noto che i fattori psicosociali influenzano il benessere psichico e l'attività della malattia. In base ai dati di letteratura e alla esperienza clinica, ipotizziamo che il livello di infiammazione nelle MICI correli con la gravità sia della MICI che della depressione e che il trattamento integrato di infiammazione e depressione migliori i risultati della cura. Abbiamo avviato uno studio prospettico con gli obiettivi di valutare: 1) la prevalenza della depressione nelle MICI e rapporto tra la gravità dell'infiammazione e depressione; 2) i predittori di risposta ai farmaci anti-depressivi (AD) e agli acidi grassi Omega 3 (PUFA); 3) l'effetto di AD / PUFA su infiammazione. **Metodi:** Condurremo 1) studio di prevalenza; 2) studio di coorte; 3) uno studio RCT a 3 bracci (basse dosi di AD, vs EPA, vs placebo. Arruoleremo tutti i pazienti maggiori di 18 anni, affetti da MICI e privi di disturbi psicotici o deficit cognitivo che nell'arco di un anno si rivolgeranno agli ambulatori e ai reparti per la cura medica e chirurgica delle MICI del Policlinico Sant'Orsola - Malpighi di Bologna. **Risultati attesi e conclusioni:** Questo studio consentirà di testare l'efficacia della integrazione AD / PUFA nella cura delle IBD.



## Prevenzione farmacologica del suicidio

**M. Pompili**

*Roma*

Therapeutic research on suicide was virtually unknown a decade ago, but recently a great deal of clinically important information has emerged. A landmark event was approval by the US FDA of antisuicidal effects of clozapine in schizophrenia patients in 2003. Interest in effects of psychotropic drug treatments on suicidal behavior was strongly stimulated by recent regulatory warnings of increased risk of suicidal thoughts or behaviors in juveniles and young adults treated with modern antidepressants. This presentation reviews recent research findings pertaining to effects of psychoactive drugs on suicide risk. Antipsychotics other than clozapine are not known to reduce suicidal risk. Lithium has compelling evidence of long-term effectiveness in reducing risks of suicide and attempts by as much as 80% among patients with bipolar disorders, a mix of major affective disorders, and possibly also recurrent major depressive disorder. It has long been recognized that some depressed patients experience increased agitation soon after exposure to antidepressants, and such reactions may increase suicidal risk. These effects usually can be anticipated and minimized by timely clinical interventions. The findings of beneficial effects of antidepressant treatment on suicidal ideation but not behavior, and of reduced risk of suicidal behaviors by lithium and clozapine, suggest differential pharmacologic effects on particular components of “suicidality,” in that reduction of anger, aggression and impulsivity evidently can limit progression from suicidal ideation to acts. Effective suicide prevention requires focused assessment and supervision, especially early in clinical management of patients with major mood disorders, with appropriate pharmacological and psychosocial interventions.

**S24.**

## Aspetti neurobiologici e clinici del PTSD

### La modulazione delle memorie aversive in un modello animale di disturbi stress-collegati

**V. Cestari**

*Roma*

Diverse patologie sono caratterizzate da alterazioni nel funzionamento della memoria; il suo studio possiede pertanto potenziali applicazioni cliniche. Il consolidamento mnestico è la stabilizzazione della traccia mnestica che porta alla formazione della memoria a lungo termine. Il nostro gruppo ha contribuito a svelare il ruolo di diversi meccanismi alla base del consolidamento delle fear memories, le memorie di eventi aversivi. La paura consente di far fronte a situazioni pericolose e ricor-



darle fornisce un vantaggio adattivo. Tuttavia, il ricordo e la rivisitazione del trauma possono dare origine a psicopatologie, come il disturbo da stress post-traumatico (PTSD). Abbiamo mostrato nel modello animale come la fear sensitization (fs), una componente non-associativa della memoria, sia un elemento fondamentale per la comparsa di sintomi PTSD-simili, e dunque uno dei principali obiettivi per attenuare le conseguenze delle esperienze traumatiche. La riduzione della fs è in grado di ristabilire un'espressione adattiva della paura e di attenuare i livelli d'ansia. Abbiamo inoltre indagato la relazione tra fs e generalizzazione, la risposta che si produce verso nuovi stimoli simili allo stimolo condizionato originale. I nostri risultati suggeriscono una sostanziale indipendenza dei due processi e mostrano che (i) l'intensità dello stimolo aversivo influenza diversamente i due processi, (ii) la generalizzazione aumenta con il tempo mentre la sensibilizzazione risulta indipendente dal tempo, (iii) la similarità del contesto e il richiamo della memoria del contesto influenzano la generalizzazione ma non la sensibilizzazione, (iv) l'assenza della proteina ERK1 in topi geneticamente modificati aumenta la sensibilizzazione ma non la generalizzazione. Nell'insieme, i nostri risultati indicano nella modulazione della sensibilizzazione un meccanismo cruciale per la progettazione di approcci terapeutici efficaci nel trattamento dei disturbi indotti da eventi traumatici.

## Dimensioni psicopatologiche e farmacoterapia del PTSD nel DSPT

**A. Sciarretta**

*Roma*

Le dimensioni psicopatologiche del DSPT sono abbastanza stabili nel corso delle successive edizioni del DSM. Anche se vari progressi sono stati compiuti, nella terapia farmacologica delle manifestazioni psicopatologiche del DSPT, tuttavia non sono stati raggiunti livelli soddisfacenti di efficacia nelle varie terapie valutate negli studi clinici controllati. Questo è da attribuire alla difficile traslazione clinica dei dati ricavati dalla neurobiologia dello stress ed alla necessità di stabilire delle valide linee guida di trattamento farmacologico. Da non sottovalutare, inoltre, l'abituale presenza di sindromi cliniche internistiche e psichiatriche in comorbilità che impongono l'elaborazione di precise linee di intervento farmacologico. Varie esperienze sottolineano, infatti, come la presenza di un Disturbo da Uso di Sostanze o di un Disturbo Depressivo rappresenti una situazione clinica che complica il decorso del DSPT e che necessita di cambiamenti rispetto al trattamento di base. In ogni caso, la classe di farmaci che si è dimostrata più utile, nel trattamento delle varie dimensioni psicopatologiche del DSPT nel suo complesso, sono gli SSRI. Altre categorie di farmaci (antipsicotici di IIa e IIIa generazione, equilibratori dell'umore), possono essere usati nell'evidenza clinica di manifestazioni psicopatologiche specifiche. Non giustificato, in senso di appropriatezza clinica, l'impiego delle BDZ.





**S25.**

## **Infiammazione e depressione: una questione di centro o periferia?**

**Identificazione di una signature centrale e periferica associata a stress e infiammazione mediante un approccio integrativo nell'uomo e in un modello animale di depressione**

**A. Cattaneo**

*Brescia*

Esposizioni ad eventi stressanti durante i primi anni di vita causano alterazioni in diversi sistemi biologici che predispongono gli individui a sviluppare, in età adulta, una vasta gamma di patologie, tra cui le malattie psichiatriche. L'identificazione di meccanismi biologici associati a tale aumentata vulnerabilità potrebbe portare all'identificazione di biomarcatori e nuovi bersagli farmacologici per terapie preventive. Abbiamo condotto un'analisi trascrittomico in ippocampo di animali adulti esposti ad un paradigma di stress prenatale. Abbiamo identificato 952 geni significativamente modulati, con IL10, IL10R, IL17 tra i top down-regolati e IL6, IL6R, TNFR tra i top up-regolati. Un'analisi di pathway ha permesso di identificare alterazioni in 112 pathway molecolari coinvolte principalmente in processi di infiammazione e di neurosviluppo. Abbiamo poi incrociato questi risultati con i dati di trascrittomico condotti a livello periferico (nel sangue) di soggetti di controllo esposti ad eventi traumatici durante l'adolescenza, al fine di identificare biomarcatori periferici associati ad esposizioni a stress e che svolgano un ruolo chiave anche a livello centrale. Abbiamo così identificato 22 geni in comune. Tali geni, tra cui SGK1, TGF- $\beta$ , A2M e Foxo1, sono risultati coinvolti nel signaling di IL-6 e dei glucocorticoidi. Una caratterizzazione dettagliata di questi meccanismi potrebbe portare all'identificazione di nuovi bersagli molecolari di intervento farmacologico.

**Interazione tra microglia e neuroni: ruolo nella sensibilità allo stress e nel trattamento della depressione**

**L. Maggi**

*Roma*

Il sistema nervoso e il sistema immunitario sono impegnati in un'intensa comunicazione bidirezionale durante i continui adattamenti ai cambiamenti dell'ambiente. La microglia, cellula immunitaria residente del cervello, può modificare le sue caratteristiche e funzioni secondo gli input dall'ambiente influenzando anche i circuiti neuronali. Per studiare il ruolo della microglia nella risposta allo stress e nel trattamento della depressione abbiamo utilizzato due modelli.

(i) nel primo è stata indagata la risposta allo stress cronico in un modello di topo geneticamente modificato in cui è stato inibito il signaling della fractalkina (CX3CL1)-



che comprende la CX3CL1 espressa dai neuroni e il suo recettore microgliale CX3CR1 - un'importante via di comunicazione tra neurone e microglia.

(ii) nel secondo abbiamo indagato il ruolo della microglia nel mediare l'interazione tra la qualità dell'ambiente e il trattamento antidepressivo, esponendo i topi a stress cronico e, successivamente, ad un trattamento con fluoxetina durante l'esposizione a diversi stimoli ambientali.

I nostri risultati mostrano che ostacolare la comunicazione dei neuroni-microglia attraverso la via CX3CR1-CX3CL1 previene gli effetti dello stress cronico sulla funzione della microglia, sulla plasticità neuronale e sul comportamento. Inoltre gli effetti del trattamento della fluoxetina sull'infiammazione e sulla funzione della microglia, risultano dipendenti dalla qualità dell'ambiente di vita.

## Dal laboratorio all'ambulatorio: ipotesi di applicazioni pratiche alla ricerca psicofarmacologico-immunologica

**S. Alboni**

*Modena*

L'insorgenza della depressione è associata ad uno sbilanciamento del sistema integrato neuro-immune-endocrino indotto da fattori ambientali che vanno ad agire su specifici background genetici. Questo suggerisce la possibilità che molecole in grado di regolare l'omeostasi dell'individuo, mediando la comunicazione tra sistema nervoso, endocrino ed immunitario, possano contribuire alla comparsa e/o alla progressione della malattia. In particolare, le citochine sembrano essere importanti regolatori del sistema integrato con un ruolo chiave nella depressione, infatti, ad esempio: i) elevati livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie sono stati trovati in pazienti depressi e ii) l'attivazione acuta o cronica del sistema immunitario può indurre sintomi depressivi trattabili con farmaci antidepressivi. Oggi è ormai chiaro che un basso grado di infiammazione sistemica sia associato alla depressione maggiore e si ritiene che questo possa contribuire a spiegare l'alta co-morbilità della malattia psichiatrica con altre malattie in cui il sistema immunitario risulta attivato o compromesso. Tuttavia, resta da chiarire quale sia il legame tra ciò che accade a livello periferico e ciò che accade a livello centrale e come questi effetti contribuiscano a causare i diversi sintomi della malattia. Comprendere questo legame risulta necessario per migliorare la cura della malattia e per il perseguimento di tale obiettivo l'uso di modelli animali e cellulari è indispensabile.

## Depressione e Infiammazione: Minimo Comune Multiplo o Massimo Comune Divisore?

**S. Ferrari**

*Modena*

L'eziopatogenesi di molte patologie frequenti e severe quali tumori, cardiopatia ischemica, obesità, ipertensione arteriosa, diabete mellito e Sindrome Metabolica



(SM) è multifattoriale e complessa, con evidenze solo parziali rispetto ai meccanismi biomolecolari di tipo immuno-infiammatorio implicati. Le sindromi ansioso-depressive, che colpiscono fino al 50% della popolazione generale, sono frequentemente associate a tali patologie. Sebbene non sia stata chiarita la natura del rapporto tra queste condizioni, uno stato di lieve attivazione infiammatoria cronica potrebbe rappresentare il comune denominatore che media tale associazione.

L'asse intestino-cervello (brain-gut axis) è oggetto di intensi ed innovativi studi per la comprensione dei meccanismi di insorgenza di svariate condizioni cliniche, estremamente diffuse, tra cui anche patologie psichiche quali ansia e depressione. La ricchezza e complessità di terminazioni nervose, le interconnessioni funzionali con altri sistemi (in particolare quello immuno-endocrino) ed il significativo ruolo di interfaccia tra interno ed esterno dell'organismo giustificano il grande interesse scientifico e clinico nei confronti di quest'organo.

L'esempio del brain-gut axis ed altre evidenze oggetto di approfondimento da parte della ricerca psico-neuro-endocrino-immunologica (PNEI) contemporanea, in un'ottica di applicazione clinica delle stesse nel lavoro quotidiano coi pazienti, verranno presentati e discussi in modo integrato.

## S26.

### La Depressione tra passato, presente e futuro

#### Il puzzle delle conoscenze sulla neurobiologia della Depressione

M. Balestrieri

*Udine*

E' indubbio che il cosa e il come di ciò che l'individuo sente o pensa è frutto dell'attivazione di determinate aree e circuiti del cervello. Le aree cerebrali interessate alla depressione sono quelle del sistema limbico, in connessione con aree corticali che ne controllano il funzionamento. Tra le diverse aree del sistema limbico, quelle più importanti per la genesi della depressione sono l'ippocampo e l'amigdala, ed in particolare il primo, poiché in esso è stata dimostrata la genesi dei neuroni interessati alla trasmissione dei circuiti neuronali che governano la depressione. Questi circuiti neuronali funzionano grazie ad alcuni neurotrasmettitori, in particolare la serotonina (5-HT), la noradrenalina e la dopamina, più altri ancora. L'ipotesi aminergica della depressione postula che la depressione sia causata da una carenza della 5-HT e della noradrenalina, carenza che impedisce la trasmissione dell'informazione tra un neurone e il neurone successivo. Da diversi anni è stato però evidenziato come l'ipotesi aminergica della depressione non è una spiegazione sufficiente. E' stato ad esempio messo in rilievo che è assolutamente importante ciò che avviene all'interno della cellula nervosa che ha ricevuto l'impulso. Di fatto, ciò che avviene è l'attivazione di un insieme di processi chimici che porta alla sintesi di alcune proteine che agiscono a loro volta stimolando la crescita delle cellule



nervose nell'ippocampo e la loro capacità di collegarsi ad altre cellule attraverso organuli, chiamate spine neurali. La principale di queste proteine è il BDNF. Questa spiegazione, che viene chiamata ipotesi neurotrofica della depressione, riesce a rendere ragione di diverse osservazioni sia investigative che cliniche. Anche tale ipotesi presenta comunque dei limiti. Negli ultimi anni è stato evidenziato come la depressione sia conseguente all'attivazione di molteplici meccanismi sia a livello centrale che periferico. Ad esempio a livello centrale, in alternativa al pathway di produzione della 5-HT, meccanismi di tipo infiammatorio di attivazione della microglia possono portare all'attivazione del pathway della Kinurenina, che ha effetti di tipo depressogeno grazie all'effetto finale sui recettori NMDA. Altri livelli di attivazione di uno stato depressivo coinvolgono d'altronde il ruolo a livello periferico del corticosteroidi, delle citochine infiammatorie, degli estrogeni, dei meccanismi collegati al dolore, del microbiota. Inoltre molto importante è anche l'equilibrio alimentare e a livello esperienziale il ruolo dell'epigenetica collegata agli eventi di vita, attraverso l'acetilazione degli istoni.

In conclusione, l'attuale concettualizzazione della depressione non è più centrata su singoli meccanismi, ma è un puzzle molto complesso che rende ragione del concetto che la depressione è una malattia sistemica articolata non più solo legata al funzionamento di un sistema nervoso indipendente dagli altri sistemi di regolazione del corpo umano.

## Depressione di genere: un update sul trattamento farmacologico in perimenopausa

**R. Anniverno**

*Milano*

La perimenopausa è una finestra temporale in cui le donne per le fluttuazioni degli ormoni ovarici ed il loro lento declino, sono più vulnerabili all'esordio o ad una ricorrenza di sintomi o episodi depressivi maggiori (MDD).

Differenti meccanismi neurobiologici sono alla base della depressione in perimenopausa: il declino degli ormoni ovarici diminuisce il trofismo e la plasticità del SNC, le fluttuazioni di estradiolo riducono la risposta dei sistemi monoaminergici coinvolti nella modulazione dell'umore, i neurosteroidi-derivati tra cui l'allopregnanolone ( $3\alpha$ -idrossi- $5\alpha$ -pregnan-20-one; ALLO) modificando la modulazione Gabaergica dell'HPA, promuovono possibili effetti sul glutammato considerato coinvolto nell'eziologia della MDD.

Le complesse interazioni neuroendocrine tra ormoni ovarici e sistemi neurotrasmettitoriali promuovono una varietà di sintomi psichici e fisici caratteristici della perimenopausa.

L'approccio terapeutico si estende dalla terapia ormonale (HT) o estrogenica (HE) a quella antidepressiva (AD) con SSRI o SNRI. La scelta del farmaco dipende dai sintomi presenti.

Per la depressione con hot flashes e sudorazioni notturne si considera la HT.



La HT può essere prescritta in monoterapia o come strategia di augmentation + AD.

La depressione grave prevede l'uso di AD alcuni efficaci anche nella modulazione dei sintomi neurovegetativi da menopausa.

L'insonnia, che si stima tra il 30-60% delle donne in peri e postmenopausa, prevede un intervento di cura mirato e selezionato in base ai sintomi ad essa correlati: HT in presenza di hot flashes e sudorazioni notturne, HT + Terapia Comportamentale, SSRI o SNRI in monoterapia, SSRI o SNRI +AD a profilo sedativo (trazodone), SSRI o SNRI+ipnotici di nuova generazione.

**S28.**

## **Schizofrenia resistente al trattamento: nuovi approcci molecolari e nuove inferenze cliniche**

### **Efficacia acuta e cronica dei farmaci antipsicotici**

**D. Amato**

*Erlangen, Germany*

L'iperattiva neurotrasmissione dopaminergica è comunemente considerata un importante fattore di rischio per le espressioni delle psicosi in schizofrenia.

L'uso di antipsicotici è il principale metodo di trattamento delle psicosi. Tuttavia, il trattamento antipsicotico presenta una scarsa efficacia nel lungo periodo. Studi clinici hanno portato all'evidenza la recidiva in circa l'80 per cento dei pazienti con psicosi che inizialmente beneficiano dal trattamento antipsicotico e nonostante stiano ancora ricevendo il trattamento. È stato suggerito che fenomeni di neuroplasticità che perturbano la funzione dei recettori della dopamina D2, come la cosiddetta "dopamine-supersensitivity", che potenzialmente consegue al blocco cronico dei recettori D2 esercitato dai farmaci antipsicotici sia il meccanismo neurobiologico caratterizzante la "dopamine-supersensitivity" e quindi la causa della ridotta efficacia cronica degli antipsicotici.

Tuttavia, le prove a sostegno di questa ipotesi non sono esaustive né sugli uomini né sugli animali. La presente relazione presenterà dati preliminari a sostegno di un meccanismo alternativo, che va oltre il blocco dei recettori D2, e che potrebbe essere la causa della scarsa efficacia antipsicotica nel trattamento cronico.



## La Schizofrenia resistente al trattamento è una forma distinta di schizofrenia? Evidenze da recenti studi clinici e di neuroimaging

F. Iasevoli

*Napoli*

La scarsa risposta al trattamento farmacologico antipsicotico rappresenta un frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana del trattamento dei pazienti schizofrenici. Ciononostante, la diagnosi di Treatment Resistant Schizophrenia (TRS) richiede una rigorosa valutazione diagnostica ed un processo multistep mediante il quale vanno esclusi fattori di pseudo-farmacoresistenza e l'assenza reale di risposta al trattamento farmacologico va appurata mediante strumenti di valutazione strutturati. L'utilizzo di un rigoroso algoritmo diagnostico potrà presumibilmente ridurre il numero di pazienti schizofrenici diagnosticati come TRS rispetto alla quantità, stimata tra il 30 e il 60% di tutti i pazienti schizofrenici in trattamento, che non risponde agli antipsicotici.

Tuttavia, tale tipologia di valutazione permette di selezionare casi di TRS notevolmente più omogenei, nei quali emergono aspetti fenotipici comuni, tali da far sospettare una matrice neurobiologica probabilmente diversa o ulteriore rispetto ai casi di schizofrenia che invece rispondono al trattamento farmacologico. Nella presente relazione, i dati di letteratura già disponibili verranno integrati da dati provenienti da studi del nostro gruppo, che sembrano corroborare la tesi che la TRS rappresenti un sottotipo specifico di schizofrenia, con una propria storia clinica, prognosi e neurobiologia.

S29.

## Comportamento materno, stress, neurosviluppo e psico-patologia

### Effetto delle cure materne e dello stress cronico nella plasticità neuronale

M.C. Mostallino

*Cagliari*

La plasticità neuronale è la capacità del sistema nervoso di modificare la sua struttura e funzione durante la vita come reazione a diversi stimoli ambientali. Queste modificazioni sono dei cambiamenti che avvengono a livello dell'espressione genica e che si traducono infine in un comportamento diverso. Studi condotti nell'uomo e nei roditori, suggeriscono che durante la gravidanza e il periodo dell'allattamento vi sono nel cervello della mamma, diverse variazioni morfologiche e funzionali necessarie per sviluppare e garantire il comportamento materno e quindi un corretto sviluppo neurobiologico, socioemozionale e cognitivo nella prole. Altri studi hanno dimostrato che modificazioni ambientali negative durante le prime settimane di vita è deleterio



per lo sviluppo fisiologico del cervello e si riflettono in una maggiore vulnerabilità allo stress in età adulta. Studi condotti nei ratti nel nostro laboratorio mostrano che intense cure materne conseguenti ad una breve separazione (15 min al giorno) della prole dalla loro mamma nei primi 15 giorni di vita rendono gli animali più resilienti nella vita adulta ad uno stress cronico. Al contrario uno stress indotto da una separazione materna prolungata (3 ore al giorno) nei primi 15 giorni di vita, che determina minori cure materne, la prole da adulta è più suscettibile allo stress cronico. Questi dati suggeriscono che più intense cure materne determinano una più duratura resilienza allo stress da adulti, mentre minori cure materne sono predittive di una maggiore vulnerabilità allo stress, con alterazioni della plasticità neuronale a livello della sfera emozionale affettiva e cognitiva.

## **Topo p50 knockout: un nuovo modello di disturbo del neurosviluppo**

**A. Mastinu**

*Brescia*

È noto dalla letteratura che le alterazioni anatomiche e funzionali in alcune aree del cervello, possono portare a anomalie correlate ai disturbi del neurosviluppo e vanno dalla schizofrenia all'epilessia fino ai disturbi dello spettro autistico (DSA). In particolare i DSA comprendono una serie di modificazioni dello sviluppo neurologico che presentano impoverimento delle relazioni sociali, disfunzioni nel linguaggio e nella comunicazione, comportamenti ripetitivi associati a una ristretta gamma di interessi. I DSA sono stati correlati ad "anomalie neuroanatomiche" con una specifica citoarchitettura e ad "anomalie sinaptiche", infatti molti lavori definiscono questi disturbi come delle "sindromi da misconnessione". Una delle teorie emergenti riguardanti la patogenesi dei DSA riguarda l'interazione tra lo sviluppo del sistema nervoso e il sistema immunitario. Un pathway fondamentale sia per lo sviluppo neurologico che per la regolazione del sistema immunitario è quello dell'NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B è un importante fattore di trascrizione genica nella neurogenesi adulta e nella plasticità neuronale e nelle risposte cellulari dell'infiammazione e dell'immunità. In questa relazione verranno presentati i risultati preliminari relativi alla caratterizzazione di un topo knock-out per la subunità p50 di NF- $\kappa$ B, con alterazioni nella struttura corticale e deficit comportamentali comparabili a quelli osservati nei DSA.



**S30.**

## **L'impairment cognitivo nella depressione: specificatore di decorso o segno di sofferenza affettiva?**

**A. Amati**

*Catanzaro*

La Depressione Maggiore impoverisce la qualità ed il senso dell'esistenza, anche attraverso i sintomi fisici e le manifestazioni cognitive, presenti nel 30% circa dei soggetti giovani e fino al 60% quelli più anziani (McIntyre, 2014). Del resto, queste manifestazioni erano state considerate elementi tipici delle "depressioni presentili" e la psicopatologia classica vi aveva incluso la "pseudodemenza", tuttora riscontrabile e spesso associata a tratti istrionico-narcisistici di personalità. Gli effetti socio-relazionali del disfunzionamento cognitivo rientrano tra i criteri diagnostici DSM-5: la "Diminished ability to think or concentrate or indecisiveness" si esprime mediante alterazioni quali-quantitative di ampi domini funzionali che interferiscono anche con la relazionalità, come la cognizione sociale ed il funzionamento dei processi cognitivi, che appaiono inquinati da distorsioni cognitive con autoreferenzialità. Lo sbilanciamento neurotrasmettitoriale è l'anello finale di una catena di eventi biologici che precedono la depressione, la sostengono durante la fase di stato e si modificano in rapporto alla terapia. Essi sarebbero riconducibili ai meccanismi multisistemici implicati nella neuroplasticità molecolare. La sequenza di comparsa ed il progressivo sovrapporsi di sintomi richiama il venir meno della capacità individuale di contenere/fronteggiare difficoltà intrapsichiche crescenti. Nei quadri ad insorgenza rapida, invece, sembra verificarsi un cedimento "a cascata" dei meccanismi di adattamento. Tra i fattori predisponenti individuali si comincia anche a tener conto dell'apporto o della deprivazione di precursori alimentari che potrebbero svolgere un ruolo integrativo anche nella trasduzione psicobiologica, indotta dalle tecniche psicoterapeutiche ed in particolare dal rimodellamento cognitivo-comportamentale. Vengono presentati tre casi clinici di depressione nell'età media della vita a supporto della necessità critica di valutazione approfondita anche mediante diagnostica per immagini per il rischio di alterazioni cognitive da altra causa. Sulle incertezze mnesiche nella mezza età i dati di una recentissima ricerca del gruppo di N. Raja della McGill University di Montreal aprono nuovi orizzonti: le variazioni dei correlati neuropsicologici funzionali potrebbero spiegarle come modificazione del meccanismo di formazione e di richiamo della traccia mnesica piuttosto che come sintomo di declino anatomico. Lo studio di neuroimaging funzionale ha evidenziato differenze collegate all'età: durante lo svolgimento di compiti mnesici, nei giovani, si manifesta incremento dell'attività della corteccia visiva. Invece nei soggetti di mezza età, invece, i soggetti di mezza età manifestano maggiore attività nella corteccia prefrontale mediale nell'encoding e nella corteccia paraippocampale durante il retrieval. Quindi il modo di attribuire importanza all'in-





formazione visiva sembra cambiare con l'età, visto che nei giovani prevale l'attività visuo-percettiva mentre nelle persone in età presenile si attivano due regioni cerebrali coinvolte nell'attività introspettiva. Pertanto, nei giovani la qualità dell'evento percettivo si definisce attraverso la consapevolezza dell'attualità, mentre nei soggetti più avanti negli anni l'esperienza del momento presente innesca attività mentali che li possono intrappolare in pensieri ruminativi. Questi dati valorizzano le fini osservazioni della psicopatologia classica sulla depressione presenile mentre il substrato neuropsicologico emergente, fa pensare che almeno rispetto all'età, le manifestazioni cognitive della depressione esprimano una fisiologica facilitazione a collegarsi a modalità di pensiero ripetitivo ed evocativo di esperienze personali precedenti : pertanto, considerato anche il recupero funzionale dopo terapia con esito favorevole, i sintomi cognitivi , che spesso precedono la comparsa della psicopatologia affettiva conclamata, sembrano un sintomo non separabile dal decorso della Depressione Maggiore, e ne amplificano l'entità .Bibliografia essenziale

## Il peso della componente cognitiva nei criteri diagnostici

**A. Bellomo**

*Foggia*

La depressione è caratterizzata dalla presenza di molti sintomi che possono variare nel tempo. Tali sintomi si combinano in vario modo e presentano un'infinita variabilità nei singoli pazienti. Nell'ambito dei criteri sintomatologici presenti nel corso della depressione esiste un cluster che nella letteratura scientifica riceve sempre più spazio: i disturbi cognitivi.

Difficoltà a concentrarsi, pensieri negativi, bassa stima di sé, autosvalutazione spesso correlata a sentimenti di colpa e di inutilità, alterazioni neuropsicologiche anche sottosoglia, sono alcune delle più comuni caratteristiche cognitive che accompagnano lo stato emotivo del soggetto depresso.

Se tali disturbi cognitivi determinano l'umore depresso, come sostengono i teorici del cognitivismo, o se al contrario, derivano dallo stato di umore depresso, rimane una questione aperta che ha assunto sempre più interesse nella letteratura internazionale.

## L'impairment cognitivo nella depressione: specificatore di decorso o segno di sofferenza affettiva? Substrati neurobiologici, indicazioni e potenzialità terapeutiche

**S. La Pia**

*Napoli*

La dimensione cognitiva rappresenta una componente fondamentale della patologia depressiva. I pazienti presentano alterazioni in vari domini cognitivi, quali l'attenzione, la memoria, le funzioni esecutive e la velocità di procesamiento. Accanto alla c.d. "cognizione fredda", nei pazienti depressi esiste un



tipico “bias” cognitivo (c.d. “cognizione calda”), che intessere rapporti diretti con molti sintomi “core” della depressione. Un contributo alla conoscenza della neurobiologia della disfunzione cognitiva della depressione è derivata dagli studi sui networks funzionali del cervello implicati nella regolazione dei processi cognitivi: il “central executive network” (CEN); il “salience network” (SN) e il “default mode network” (DMN). Una perturbazione di networks funzionali precederebbe lo sviluppo della patologia, residuando anche dopo la remissione sintomatologica. Inoltre, la depressione si associa ad alterazioni della plasticità sinaptica e della neurogenesi. Più recentemente, si è posta l’attenzione ruolo di altri fattori, sia epigenetici che ormonali, infiammatori e legati allo stress ossidativo, che possono contribuire al deficit cognitivo della depressione. In questo contesto vanno valutate le possibilità dell’intervento terapeutico, oltre i classici meccanismi del potenziamento della trasmissione monoaminergica.

## Principali implicazioni psichiatrico-forensi nella condotta clinica

**G. Nivoli**

*Sassari*

La corretta condotta clinica si basa sulla completezza dell’intervento professionale con competenza psicofarmacologica e capacità interpersonale di introdurre stimoli costruttivi affinché il soggetto diventi protagonista della cura. Hanno rilevanza psichiatrico-forense:

1. La comprensione delle informazioni ricevute ai fini del consenso, verificata e documentata, per le possibili interferenze da alterazioni depressive della cognitività.
2. L’appropriatezza della farmacoterapia: è facilmente ricostruibile in senso temporale e quantitativo e ciò spiega l’attenzione della giurisprudenza. Ma, se essa si basa sull’ipotesi di causalità lineare, può introdurre una deriva logica perché il processo terapeutico si fonda sulla multifattorialità, ed ha margini di imprevedibilità evolutiva. Nel caso di polipatologie, le stesse linee guida richiedono adattamenti individuali oppure si scontrano con interdizioni.
3. La posizione di garanzia: Accanto ad azioni apertamente auto- o etero-lesive, nel paziente depresso esistono condotte subdolmente distruttive, (non adesione alla terapia, “risk taking”). Pertanto, come in medicina interna (v. diabete e cardiopatie), la risposta alla terapia farmacologica va riconsiderata anche rispetto allo stile di vita mentre nelle terapie a lungo termine, cominciano ad evidenziarsi potenziamenti con impiego degli integratori alimentari. Tuttavia, questa prospettiva pone vari interrogativi. Infatti, mentre l’OMS definisce farmaco “qualsiasi sostanza o prodotto usati o che si intende usare per modificare od esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve” giuridicamente gli integratori non sono definibili “farmaci” ma “prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive... sia mo-



nocomposti che pluricomposti, in forme predosate”. (Direttiva 2002/46/CE, attuata con DI 21 maggio 2004, n. 169 dal DM 9 luglio 2012, e successive modificazioni DI 27 marzo 2014 che ne regola anche la commerciabilità), Alla stessa fonte legislativa afferiscono le “Sostanze e preparati vegetali”. Per quanto conoscenze mediche e nutrizionali siano appropriate per consigliarne l’impiego, la scheda per la notifica di effetti indesiderati, all’ Istituto Superiore di Sanità, si riferisce alla sicurezza alimentare e non all’efficacia terapeutica, In senso medico-legale sembra perciò corretto riferirsi ad essi solo in termini di consigliabilità e non di prescrittibilità. Infatti, la prescrittibilità rientra nelle indicazioni vincolanti di terapia secondo le linee guida accreditate, mentre la consigliabilità si colloca nell’ambito del miglioramento di processi fisiologici. La letteratura sull’efficacia degli interventi nutraceutici si arricchisce di osservazioni incoraggianti, ma, in caso di contenzioso, non sono da escludere conflittualità deontologiche e giudiziarie: “il medico non deve sottrarre la persona assistita a trattamenti scientificamente fondati e di comprovata efficacia” (Cod Deont, artt. 15 e 55) mentre, in ipotesi, si potrebbe contestare inadempienza omissiva nella condotta professionale ad uno psichiatra, il quale, avendo diagnosticato un disturbo depressivo secondo criteri definiti, utilizzasse nella terapia solo integratori alimentari e/o sostanze e preparati vegetali, senza servirsi di antidepressivi. Infatti assumerebbe condotta professionale difforme dalle linee guida accreditate e mancherebbe di adottare le misure cautelari di carattere medico previste dalle evidenze scientifiche nell’assumere la posizione di garanzia. Pertanto si potrebbe ipotizzare uno spazio d’impiego “terapeutico” degli integratori limitatamente a quei quadri depressivi “sottosoglia”, che non soddisfino pienamente i criteri diagnostici, oppure con finalità preventiva di ricadute dopo il superamento di un episodio clinico, 5. Giurisprudenza recente: La sentenza n.14766/11.04.2016 della IV Sez. Penale della Corte di Cassazione, valuta la condotta professionale rispetto al “rischio consentito” e l’aderenza alle regole mediche cautelari, nell’ambito della posizione di garanzia in quanto “le manifestazioni morbose a carico della psiche sono tendenzialmente meno evidenti e afferrabili delle malattie fisiche, per cui il confine tra trattamento giusto e trattamento sbagliato può almeno in certi casi diventare ancora più incerto che non nell’ambito della generica attività medica..” La conclusione assolutoria precisa che :... secondo i canoni della moderna psichiatria, si è fatto ricorso a farmaci, la cui efficacia terapeutica è notoriamente variabile e non sicuramente prevedibile, non essendo in grado di garantire né la guarigione dei pazienti né l’arresto di progressione della malattia e neppure la prevenzione da gesti auto o etero aggressivi: per questo non poteva pretendersi una posizione di garanzia totale sul comportamento...” ed enuncia il principio giuridico che “...Ogni qual volta il medico si sia attenuto al dovere oggettivo di diligenza ricavato dalla regola cautelare (e quindi l’evento avverso non sia a lui rimproverabile), può dirsi carente un’omissione penalmente rilevante, non trovandoci in presenza di un’azione doverosa omessa...” .



**S31.**

## **Schizophrenia e long-acting injectable antipsychotics (LAIs)**

### **Trattamenti farmacologici con LAIs tra evidenze e pratica clinica**

**D. Mastromo**

*Milano*

In letteratura ci sono vari studi che dimostrano l'efficacia nel breve termine degli antipsicotici LAIs. Inoltre, esiste una crescente letteratura che raccomanda, ove indicato, un trattamento farmacologico precoce. E' dimostrato che da sola la terapia farmacologica non è sufficiente, ma sono necessari trattamenti integrati tempestivi per raggiungere l'obiettivo della "recovery". Le formulazioni long-acting rappresentano una opzione terapeutica, che ha lo Psichiatra, per garantire un trattamento appropriato.

Le ricadute nella schizofrenia, spesso legate alla mancata assunzione della terapia farmacologica prescritta, sono causa di un peggioramento della prognosi a lungo termine. La compliance al trattamento farmacologico non riguarda solo le malattie psichiatriche ma tutte le patologie. Un anno dopo la dimissione, circa il 50% dei pazienti non aderisce pienamente al trattamento con antipsicotici. La mancata aderenza è causa di maggiori ospedalizzazioni, maggiori costi per la società, diagnosi errate di resistenza al trattamento, oltre agli effetti sul quadro clinico del paziente, all'uso di sostanze, alla comparsa di aggressività. A causa della scarsa aderenza dei pazienti ai trattamenti farmacologici e di conseguenza al peggioramento della prognosi di malattia, ma anche per altri motivi, ci sono Psichiatri che consigliano un trattamento con AP long-acting anche dopo il primo episodio.

### **La gestione clinica dei LAIs**

**V. Prisco**

*Napoli*

Svariate evidenze ci spingono all'utilizzo degli antipsicotici long-acting. Tra queste fondamentali sono la scarsa aderenza del paziente nei confronti del trattamento farmacologico, l'insoddisfacente risposta clinica, il bisogno di sicurezza che il paziente assuma una terapia farmacologica sotto controllo. Inoltre l'utilizzo di tali formulazioni garantisce maggior tutela medico-legale. Bisogna però distinguere chi è candidato a questo tipo di terapia e per chi invece non è consigliabile. Utile è in pazienti scarsamente aderenti alle terapie, con scarso insight di malattia, con frequenti ricadute, a rischio auto od etero-aggressivo. D'altra parte non è consigliabile in pazienti affetti da gravi patologie internistiche (es. insufficienza renale, epatica, ecc) o neurologiche (es. epilessia), e nel paziente con disturbi cognitivi gravi. Anche nel paziente con polifarmacoterapia l'utilizzo dei long acting trova difficoltà di utilizzo, a causa dei potenziali effetti collaterali da interazione



farmacocinetica e/o farmacodinamica. Nel paziente che abbia mostrato effetti collaterali gravi in corso di trattamento antipsicotico orale non consigliamo ovviamente il passaggio alla formulazione long acting. Le risposte individuali ai farmaci antipsicotici sono molto variabili e, per ottenere l'effetto ottimale, la dose e l'intervallo tra le somministrazioni devono essere valutati in base alla risposta del paziente.

## Indicazioni off-label dei LAIs

**L. Steardo**

*Napoli*

Gli antipsicotici in formulazione long-acting sono stati introdotti sul mercato oltre cinquant'anni or sono, con l'intento di garantire una continuità di cura ai pazienti affetti da psicosi e non aderenti alle terapie farmacologiche. L'utilizzo di questa formulazione ha portato numerosi vantaggi nella pratica clinica, oltre a migliorare l'aderenza al trattamento con conseguente diminuzione delle ospedalizzazioni e delle recidive, ha mostrato di essere caratterizzata da un miglior profilo farmacocinetico e da una maggior biodisponibilità. Da oltre dieci anni, inoltre, sono disponibili formulazioni a rilascio prolungato anche per i principali farmaci antipsicotici di "seconda generazione", che potrebbero ulteriormente migliorare l'esito a lungo termine dei pazienti affetti da psicosi. Tuttavia, ad oggi, sono ancora scarse le evidenze empiriche controllate relative all'impatto di tali formulazioni e non sorprende che indicazioni proposte dei principali enti regolatori, nazionali ed internazionali, siano ancora limitate e che il loro impiego nella pratica clinica di routine in psichiatria determini spesso la necessità di impiegare tali farmaci "off-label".

## Switch tra antipsicotici LAI

**F. Bedani**

*Cremona*

Nell'ambito della gestione farmacologica del paziente schizofrenico, i farmaci long-acting injectable rappresentano sempre più una opzione terapeutica di primo impiego, con lo scopo di ottenere un rapido ripristino delle condizioni psicofisiche del soggetto.

Se da un lato, nella pratica clinica, tale incremento nell'utilizzo dei LAI sembra condurre a un miglioramento del paziente, dall'altro si assiste ad una maggiore difficoltà nella gestione di tali farmaci, soprattutto nei casi in cui si renda necessario uno switch tra preparati.

Nel corso degli anni sono stati condotti numerosi studi sullo switch tra antipsicotici orali, e solo negli ultimi tempi sono stati pubblicati alcuni studi dedicati alle terapie depot, focalizzando l'attenzione sia sulle problematiche generali, come ad esempio le sindromi iatrogene da post-switch, sia problemi specifici, quali le migliori strategie per effettuare il cambiamento farmacologico, al fine di ridurre il rischio di effetti collaterali o di drop-out da parte del paziente.



Una attenta valutazione di tali elementi potrebbe rappresentare un potenziale strumento per incrementare l'alleanza terapeutica e l'outcome di malattia dei pazienti affetti da disturbi psicotici.

**S32.**

## **Terapia farmacologica dei disturbi da tic e della Sindrome di Tourette**

### **Farmacoterapia dei tic e della Sindrome di Tourette: vecchi e nuovi farmaci**

**R. Rizzo**

*Catania*

Tourette syndrome (TS) is a childhood onset neurodevelopmental disorder characterized by multiple motor and vocal tics and a wide spectrum of behavioral problems. Some individuals experience persistent tics which can be debilitating or disabling. The majority of patients also have one or more psychiatric comorbid disorders, such as attention deficit hyperactivity disorder and/or obsessive-compulsive disorder, autism spectrum disorder. Treatment is multimodal, including both pharmacotherapy and cognitive behavioral treatment, and requires disentanglement of tics and the comorbid symptoms. Also TS can be a challenging condition even for the specialists, because of the complexity of the clinical picture and the potential adverse effects of the most commonly prescribed medications. All pharmacological treatment options are mere symptomatic treatments that alleviate, but do not cure, the tics. The  $\alpha$ -adrenoceptor agonists guanfacine and clonidine have an established evidence base for both efficacy and tolerability, and are usually recommended as first-line interventions. Dopamine antagonists, such as typical (e.g., haloperidol, pimozide) and atypical neuroleptics such as aripiprazole or risperidone, are typically used if the  $\alpha$ -adrenoceptor agonists are ineffective or intolerable. However, several studies have investigated the efficacy and tolerability of alternative pharmacological agents.

### **La farmacoterapia dell'ADHD in comorbidità con la Tourette**

**E. Cardona**

*Roma*

L'ADHD rappresenta una delle più frequenti comorbidità nei pazienti con Sindrome di Tourette, anche se la sua prevalenza è dibattuta. Numerosi studi concordano sul fatto che la presenza di ADHD costituisce un fattore prognostico sfavorevole da un punto di vista psicopatologico, sociale e scolastico.

Le opzioni terapeutiche per l'ADHD in corso di Tourette sono diverse ed includono interventi psicoeducativi o psicosociali, terapie cognitivo-comportamentali e



terapie farmacologiche. Risulta fondamentale pertanto una accurata valutazione del paziente per definire i sintomi target ed una adeguata strategia terapeutica.

Attualmente, tre classi di farmaci vengono utilizzate nel trattamento dell'ADHD: gli alfa-2-agonisti (clonidina e guanfacina), gli psicostimolanti (enantiomeri dell'anfetamina e del metilfenidato, incluse le formulazioni slow-release) e gli inibitori selettivi del re-uptake della norepinefrina.

Gli alfa-2 agonisti rappresentano i farmaci di prima scelta nei casi di comorbidità, per la loro efficacia sia sui sintomi ADHD che sui tics,.

Gli psico-stimolanti, pur con le preoccupazioni legate ad una possibile esacerbazione dei tic, costituiscono una possibile opzione nei casi in cui vi sia la necessità di una azione rapida sulla sintomatologia ADHD.

Infine gli inibitori selettivi del re-uptake della norepinefrina sembrano costituire farmaci di terza scelta, soprattutto per la possibilità di determinare un aumento dei tics.

S33.

## **Doppia Diagnosi: problemi psicopatologici ed implicazioni cliniche della comorbidità tra disturbi mentali e disturbi da addiction**

### **Comorbidità per schizofrenia e disturbi correlati a sostanze: tra teoria e questioni empiriche**

**G. Carrà**

*Milano*

Comorbid drug and alcohol problems (“dual diagnosis”) are growing concerns among people with schizophrenia and other severe psychoses because of large increases in prevalence and their association with poorer clinical (Margolese, Negrete, Tempier, & Gill, 2006) and psychosocial (Hunt, Bergen, & Bashir, 2002) outcomes. Dual diagnosis clients present more difficulties also from a diagnostic and clinical management perspective than single diagnosis. Substance use in people with schizophrenia has been found:

- to exacerbate positive symptoms (Drake, Osher, & Wallach, 1989; Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill, 2004; Negrete, Knapp, Douglas, & Smith, 1986; Pulver, Wolyniec, Wagner, Moorman, & McGrath, 1989)
- to increase aggression and violence (Angermeyer, 2000; Soyka, 2000), as well as medication noncompliance (Bhanji, Chouinard, & Margolese, 2004; Coldham, Addington, & Addington, 2002; Kamali et al., 2001; Margolese et al., 2004; Olfson et al., 2000; Swartz et al., 1998)

Furthermore, time to readmission or community survival is significantly reduced among “dually diagnosed” compared to nonabusing subjects, even when control-



ling for noncompliance (Hunt et al., 2002).

A variety of treatments exists, but the drive from the United States has been to provide programs integrating treatment of both substance misuse and severe mental illness. Such programs require additional resources and may require radical redesign of service delivery systems.

Actual prevalence rates in European countries and impact on clinical and psychosocial outcomes can inform evidence-based allocation of resources in terms of services and training needed (Johnson, 1997).

## Le diagnosi di Disturbo di Personalità tra i pazienti delle U.O. Dipendenze Patologiche dell'Emilia Romagna

**M. Sanza**

*Bologna*

Personality disorders are well defined psychiatric set of symptoms frequently found in association with substance abuse disorder (SUD). They represents very harsh and challenging conditions demanding high levels both of clinical competence and of integration between Mental Health Services and Addiction Units. The most common association is between SUD and Borderline Personality Disorder (BPD). The impulsivity, suicidality, and self-harm risks associated with BPD may all be exacerbated by the use of alcohol or drugs (van den Bosch et al. 2001). In addition, the presence of BPD may contribute to the severity of SUD symptoms, (Morgenstern, et al. 1997) and the course of SUD treatment may be more complicated for patients who also have BPD. (Center for Substance Abuse Treatment, 2001). So, in order to plan services that can meet those needs of care, it's relevant to quantify the epidemiological weight of Dual Diagnosis. In general population, PDs range from 4,4% (Coid et al. 2006) to 13,4% (Torgersen et al. 2001). Regarding the clinical population, PDs are differently spread among primary care, outpatient and inpatient treatments (Moran et al. 2000; Zimmerman et al. 2008). In detail, authors found a prevalence of 24% for PDs in the UK among primary care attenders. Considering the mental health outpatients services, PDs are prevalent in Europe, approximated between 45% (Zimmerman et al. 2005) and 51% (Kass et al. 1985). In inpatient clinical settings, the prevalence of PDs range from 15,4% (Pedersen et al. 2014) to 66% (Grilo et al. 1998; Stevenson et al. 2011). In order to Dual Diagnosis data are consistent, indicating a high prevalence of co-morbidity between SUD and PDs. One longitudinal study (Zanarini et al, 2011) found that 62 percent of patients with BPD met criteria for a Substance Use Disorder. Lifetime prevalence of Alcohol Abuse Disorder and Drug Abuse Disorder among Borderline patients has been estimated respectively as 57,3% and 72,9 % (Grant et al, 2008). While a recent multicentric study (Wapp, et al. 2015) showed that 15% of SUD seeking treatment patients meet criteria for BPD. In this study has been analyzed the prevalence of PDs in Addiction Units of Emilia Romagna (ER), a large Italian region with a population of 4.457.115 residents. 32.000 subjects are under treatment in Addiction Units of ER. Among those only





2,5% have received a formal diagnosis of PD, that is a value largely under any expectations. These data suggest that psychopathological diagnosis are strongly underestimate among services for SUD, and that more efforts have to be done to recognise and treat PDS underline SUD.

## Cannabis ed esordi psicotici

**D. La Barbera**

*Palermo*

L'associazione tra consumo di cannabis e psicosi è stata confermata da numerosi e autorevoli studi (Van Os, 2002, , Henquet, Murray, 2005, Moore, Zamit, 2007) e la letteratura attualmente disponibile consente di estrapolare quanto segue: vi è un'alta prevalenza di uso di sostanze, in particolare cannabis e alcol, tra i soggetti al primo episodio psicotico; soggetti sani cui venga somministrato THC per via endovenosa sviluppano esperienze simil-psicotiche transitorie più facilmente rispetto ai non esposti, mentre in pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi di schizofrenia, il THC peggiora i sintomi psicotici. Esistono inoltre evidenze numerose che l'esposizione alla cannabis aumenti il rischio di psicosi con meccanismo dose-risposta (Andreasson, 1987, Zammit, 2002, Verdoux, 2005). L'aumento del rischio di sviluppare un disturbo psicotico sarebbe maggiore per chi inizia a fare uso di cannabis precocemente; la cannabis sarebbe anche associata a una prognosi peggiore del disturbo schizofrenico (Andreasson, 2014). Anche in considerazione che soltanto il 3% dei consumatori abituali sviluppa un disturbo psicotico, si ritiene oggi che la cannabis sia da considerare come una concausa che, nella patogenesi della malattia psicotica, agisce in modo sinergico con altri fattori, tra cui: età di primo consumo, traumi infantili e dell'età adulta e vulnerabilità genetica. Per tale motivo, nell'esplicazione di tale rapporto, viene chiamato in causa un modello gene-environment (G x E). Secondo questo modello, la presenza di un fattore di rischio genetico e l'esposizione a un dato fattore ambientale non sono sufficienti da soli a determinare la malattia, ma occorre un'azione sinergica di entrambe le tipologie di fattori.

Vengono quindi presentati i risultati della nostra ricerca svolta nella città di Palermo su 279 soggetti (119 pazienti affetti da disturbo schizofrenico e 160 volontari sani), dei quali è stato valutato il QI attuale e quello premorbo; è stata quindi valutata l'associazione tra uso di cannabis ed entrambi QI attuale e premorbo, nei pazienti e nei controlli. I risultati dello studio hanno evidenziato che pazienti consumatori di cannabis avevano un QI attuale e premorbo più alto di pazienti che non avevano mai consumato cannabis. Viene discussa la relazione tra questi dati e viene fornito un modello eziopatogenetico esplicativo di tale particolare configurazione del funzionamento cognitivo nei consumatori di cannabis al primo episodio psicotico.



S34.

## Depot clinic and long-acting injectable antipsychotics (LAIs)

Dalla clorpromazina all'aripiprazolo LAI: storia degli antipsicotici a lunga durata d'azione

P. Scognamiglio

*Napoli*

La storia dei farmaci antipsicotici comincia nel 1952 nel laboratorio del dott. Henry Laborit che stava studiando gli effetti anestetici di alcuni antistaminici. Egli scoprì che la clorpromazina, una fenotiazina sintetizzata nel 1950 dalla prometazina, un derivato dell'anilina, induceva sonnolenza in alcuni soggetti, ma nella grande maggioranza una sorta di indifferenza nei confronti degli stimoli ambientali senza peraltro alterare lo stato di vigilanza. L'effetto antipsicotico di questa molecola rappresentò l'inizio della psicofarmacologia moderna. L'impatto socio-sanitario dell'introduzione della clorpromazina fu poderoso: in virtù di una consistente riduzione degli episodi acuti di psicosi e delle ricadute nei sintomi della schizofrenia fu possibile il ritorno ad una vita al di fuori dei manicomi per un ragguardevole numero di pazienti cronicamente ospedalizzati.

I primi antipsicotici erano disponibili solamente in formulazioni orali, con tutto quello che questo significa in termini di accettazione della terapia da parte dei pazienti. Fu principalmente questa criticità a promuovere le ricerche che nel 1966 portarono all'introduzione di flufenazina enantato e poi decanoato, dando inizio alla storia degli antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione (Long Acting Injectable Antipsychotics, LAIs) e della loro diffusione nella pratica clinica col diffondersi di evidenze, sempre più conclamate, sulla riduzione in termini di durata e frequenza delle ospedalizzazioni tra persone in trattamento con LAIs ed i loro corrispettivi orali.

Depot clinic Rho

D. Mastromo

*Milano*

La Clinica dei Depot non è una struttura dove si effettua esclusivamente la somministrazione di farmaci antipsicotici a lunga durata d'azione (LAIs), ma è una entità che all'interno di una UOP si occupa anche dell'andamento clinico dei singoli pazienti, del monitoraggio dei dati organici (esami emato-chimici, ECG, altri parametri), della riabilitazione, del counselling alimentare e infini della compilazione di questionari/scale cliniche di valutazione. Varie sono le figure professionali coinvolte: Psichiatra coordinatore, Medici di riferimento dei singoli pazienti, Case manager (infermieri), Educatori, Assistenti sociali, Psicologi. Ogni volta che il pz si presenta in struttura viene identificato. Vengono misurati vari dati, tra cui temperatura cor-



porea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Poi si esegue la terapia iniettiva. Successivamente il Case manager compila due registri (A e B), andando a segnare l'avvenuta esecuzione della terapia prescritta e la data della prossima iniezione. Infine, sul registro C vengono raccolti per ogni pz i vari dati organici e i risultati delle varie scale di valutazione. In una Depot Clinic c'è uno Psichiatra coordinatore che è il punto di riferimento nel caso il paziente presenti delle alterazioni, sia fisiche che psichiche, osservate dal personale infermieristico. Eseguce riunioni con i Case manager di riferimento e con i Medici dei singoli pz per valutare l'andamento della terapia ed eventuali modifiche da apportare (sostituzione principio attivo, modifica dosaggio e/o frequenza, aggiunta altra terapia farmacologica). La nostra Depot Clinic sta partecipando a due studi osservazionali prospettici multicentrici sugli antipsicotici long-acting, il primo vuole valutare gli esiti del trattamento con AP integrati a interventi riabilitativi strutturati e non strutturati (studio ESCHILO), il secondo studio vuole valutare le caratteristiche dei pazienti e le attitudini prescrittive nel territorio italiano.

## Disturbo bipolare e LAIs

**L. Steardo**

*Napoli*

L'aderenza alla terapia farmacologica rappresenta un punto cruciale nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare. Vari dati empirici dimostrano che la maggioranza dei pazienti affetti da disturbo bipolare assume con discontinuità i farmaci prescritti, con conseguente aumento del rischio di recidive, ospedalizzazioni e suicidio. Il trattamento con antipsicotici long-acting potrebbe rappresentare, soprattutto per i recenti farmaci "atipici", un significativo passo in avanti nella gestione di un disturbo così complesso e grave. La somministrazione del farmaco potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia contribuendo a diminuire il rischio di recidive, a migliorare il profilo farmacocinetico e la biodisponibilità del principio attivo. Tuttavia, le evidenze presenti in letteratura sono ancora poco robuste sull'argomento e l'impiego dei farmaci long-acting è ancora limitato nella gestione clinica del disturbo bipolare.

## La compliance e LAIs

**V. Prisco**

*Napoli*

Svariate evidenze ci spingono all'utilizzo degli antipsicotici long-acting. Tra queste fondamentali sono la scarsa aderenza del paziente nei confronti del trattamento farmacologico, l'insoddisfacente risposta clinica, il bisogno di sicurezza che il paziente assuma una terapia farmacologica sotto controllo. Inoltre l'utilizzo di tali formulazioni garantisce maggior tutela medico-legale. Bisogna però distinguere chi è candidato a questo tipo di terapia e per chi invece non è consi-



gliabile. Utile è in pazienti scarsamente aderenti alle terapie, con scarso insight di malattia, con frequenti ricadute, a rischio auto od etero-aggressivo. D'altra parte non è consigliabile in pazienti affetti da gravi patologie internistiche (es. insufficienza renale, epatica, ecc) o neurologiche (es. epilessia), e nel paziente con disturbi cognitivi gravi. Anche nel paziente con polifarmacoterapia l'utilizzo dei long acting trova difficoltà di utilizzo, a causa dei potenziali effetti collaterali da interazione farmacocinetica e/o farmacodinamica. Nel paziente che abbia mostrato effetti collaterali gravi in corso di trattamento antipsicotico orale non consigliamo ovviamente il passaggio alla formulazione long acting. Le risposte individuali ai farmaci antipsicotici sono molto variabili e, per ottenere l'effetto ottimale, la dose e l'intervallo tra le somministrazioni devono essere valutati in base alla risposta del paziente.

**S35.**

## **Psicofarmaci e recovery nelle dipendenze patologiche**

### **Riabilitazione dalle dipendenze patologiche: appropriatezza dell'approccio farmacologico**

**M. Grasso**

*Palermo*

Nel trattamento delle dipendenze patologiche, l'approccio riabilitativo mira al ripristino, nel paziente, delle modalità fisiologiche di selezione del comportamento.

Le principali difficoltà cliniche sono legate:

- alla presenza del "craving", intendendo, con questo termine, quella modalità compulsiva e irrazionale, che scatta in risposta a svariati stimoli endogeni o ambientali
- al potenziamento dell'indebolito controllo corticale del comportamento

Verranno, dunque, approfonditi come indispensabile premessa per la valutazione dell'appropriatezza dei vari protocolli farmacologici di contrasto, i meccanismi fisiopatologici che portano all'instaurarsi delle alterazioni circuitali e sinaptiche, responsabili della suddetta sintomatologia. Successivamente, verrà analizzata, in rapida rassegna, l'efficacia dei vari protocolli farmacologici di contrasto.

### **La riabilitazione psicosociale verso il recovery nelle dipendenze patologiche**

**G. Mammana**

*Foggia*

La attuale varietà e complessità delle dipendenze patologiche e la compresenza frequentissima di disturbi mentali (doppia diagnosi) richiedono approcci terapeutici multidisciplinari ed integrati. Al contrario la presenza di monotrattamenti farmacologici o psicosociali favorisce l'insorgere di processi di cronicizzazione iatrogena che vanno a sommarsi alla tendenza cronica di molte forme di dipendenza patolo-



gica aggravandone il quadro clinico. Gli interventi orientati al recovery utilizzano contemporaneamente rimedi farmacologici, psicoterapeutici e sociali ed aggiungono ad essi approcci di counseling, coaching ed empowerment finalizzati alla ricerca delle risorse positive che rendono possibili interventi efficaci di riabilitazione ed inclusione sociale.

**S36.**

## **GABA, Glutammato e Dopamina nella dipendenza da alcol etilico: aspetti sperimentali e clinici**

**E. Sanna**  
*Cagliari*

I disturbi associati all'uso di alcol (alcohol use disorders, AUD) rappresentano una grave condizione medica che interessa attualmente circa 75 milioni di persone in tutto il mondo (stime OMS), con gravi ricadute in termini di costi sociali e sanitari. Particolarmente allarmante è il fatto che una delle fasce di popolazione più affette sia quella giovanile, con un'età di esordio al consumo e all'abuso di alcol sempre più precoce. Risulta quindi sempre più necessario disporre di strumenti terapeutici più razionali ed efficaci basati sulla profonda conoscenza dei meccanismi molecolari e cellulari che sottendono gli effetti di questa sostanza psicotropa. La dipendenza da alcol è ritenuta una condizione neuropatologica che coinvolge complessi processi adattativi di natura neurofisiologica ed epigenetica in specifiche regioni cerebrali. Tali processi neuroadattativi indotti dall'esposizione prolungata all'alcol comprendono marcate alterazioni morfologiche e funzionali, che permangono anche a lungo termine, sia delle sinapsi inibitorie GABAergiche sia di quelle eccitatorie glutammatergiche, con il coinvolgimento di sistemi di neurotrasmissione come quello dopaminergico. Tali alterazioni plastiche potrebbero avere un ruolo chiave nel determinare alcune delle risposte comportamentali prodotte dall'alcol, come la gratificazione, il craving, e la ricaduta nel consumo dopo periodi brevi o prolungati di astinenza.

### **A new experimental model of binge drinking in the rat**

**G. Colombo**  
*Cagliari*

I ratti Sardinian alcohol-preferring (sP) sono stati selezionati geneticamente, da 35 anni e 90 generazioni, per l'elevato consumo volontario di alcol; essi costituiscono un validato modello animale di alcolismo. Recenti studi hanno permesso di dimostrare come i ratti sP manifestino un comportamento di binge drinking quando esposti a brevi sessioni giornaliere di consumo volontario di alcol, con la totale



imprevedibilità di quando l'alcol verrà reso disponibile; in queste condizioni sperimentali, il consumo di alcol aumenta progressivamente col trascorrere delle ore: tanto più tardi (nel corso della fase di buio del ciclo giornaliero di luce/buio) l'alcol viene reso disponibile, tanto maggiore è il suo consumo (sino a quantità di alcol  $>2$  g/kg/ora; tali quantità di alcol risultano essere intossicanti – severo deficit di coordinazione motoria – e producono alcolemie  $>100$  mg%). L'estensione di questo studio a procedure operanti di auto-somministrazione di alcol dimostra come la sensibilità del consumo di alcol al time schedule si estenda anche alle sue proprietà di rinforzo e motivazionali. Infine, è stato dimostrato come l'attesa della disponibilità dell'alcol sia associata ad un'esacerbazione dei livelli d'ansia dei ratti sP. Questa procedura sperimentale rappresenta un nuovo modello di binge drinking, con possibili applicazioni (a) nella comprensione dei meccanismi che sottendono tale fenomeno e (b) nella identificazione di nuovi farmaci con potenziale efficacia terapeutica.

## Alterazioni funzionali e morfologiche delle sinapsi glutammatergiche nel NAcc di ratti alcol-dipendenti: ruolo della dopamina

**G. Talani**

*Cagliari*

La dipendenza da sostanze d'abuso come l'alcool (EtOH), modifica diverse funzioni sia cognitive che esecutive, rendendo questa patologia uno dei maggiori problemi di salute pubblica in tutto il mondo occidentale. A livello centrale, la dipendenza da EtOH può causare un rimodellamento di alcune strutture neuronali, effetto che risulta alla base di alcuni aspetti comportamentali come il bere eccessivo e il fenomeno della ricaduta. Sebbene l'azione dell'EtOH sia ubiquitaria alcune aree come il nucleus accumbens (NAcc) rappresentano dei target maggiormente coinvolti nel fenomeno della modificazione della plasticità neuronale. Il NAcc svolge un ruolo chiave nei circuiti neurali responsabili dei comportamenti goal-directed durante gli stati di dipendenza. La sua attività è fortemente modulata da proiezioni GLUergiche provenienti dalle regioni corticali e DAergiche provenienti dalle aree limbiche che convergono in un target postsinaptico comune: il neurone medio spinoso (MSN). Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente riportato che l'astinenza dal trattamento cronico con EtOH (EtOH-WDL), genera nel NAcc di ratto, una riduzione del numero e della funzionalità delle spine dendritiche chiamate long thin. Modificazioni della morfologia e nel numero di queste strutture di membrana sono accompagnate da una marcata riduzione di un particolare tipo di plasticità NMDA-dipendente chiamato depressione a lungo termine (LTD). Tutte queste modifiche sembrano correlare con uno "stato ipodopaminergico" che, a sua volta, potrebbe essere la causa della riduzione delle spine e quindi dei deficit osservati nella plasticità delle sinapsi GLUergiche. Per chiarire meglio il ruolo di DA sulle modificazioni neuronali durante l'astinenza da EtOH, abbiamo valutato se il ripristino dei suoi livelli potesse revertire gli effetti osservati durante l'interruzione del trattamento con EtOH. Esperimenti di patch-clamp in fettine di NAcc ottenute da animali EtOH-



WDL hanno rivelato che la perfusione di DA (10 microM) ripristina i livelli di LTD ai valori osservati sia nei controlli che negli animali cronici (CHR). Parallelamente, in un gruppo separato di animali, una singola iniezione di L-DOPA (6 mg / kg) un'ora prima del sacrificio era in grado, così come osservato per la DA, di ripristinare i livelli LTD negli animali EtOH-WDL simili a quelli osservati nei controlli. Inoltre La riduzione della ratio NMDA/AMPA osservata negli animali EtOH-WDL era ripristinata ai valori dei controlli sia nelle fettine perfuse con DA che in quelle provenienti da animali trattati con L-DOPA. È interessante notare che la perfusione delle fettine con DA in presenza dell'antagonista dei recettori D1 SCH23390 ma non dei D2 sulpiride è in grado di antagonizzare l'effetto di positivo della DA sulle modificazioni indotte da EtOH-WDL, suggerendo che i MSN contenenti i recettori D2 sono probabilmente meno coinvolti negli effetti indotti dall'astinenza. Nel complesso i nostri risultati suggeriscono che la DA riflette un ruolo chiave durante le modificazioni sinaptiche nel NAcc durante l'astinenza da EtOH; i nostri risultati potrebbero suggerire nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico dei pazienti alcolisti durante la crisi d'astinenza ripristinando i deficit neuronali causati dallo stato ipodopaminergico caratteristico di questa fase.

## Gli agonisti dei recettori GABAB nel trattamento dell'alcohol use disorder

**M. Antonelli**

*Roma*

Alcohol abuse and alcoholism represent a world-wide problem, both from a medical and a social point of view. Alcohol dependence can be defined as a progressive chronic disease. At present pharmacological treatment of patients affected by alcohol abuse and alcoholism is an emerging means of enhancing alcohol-abstinence and preventing relapse, complementing psychosocial interventions that have been used for many years. The present lecture will be focused on the main GABAB-ergic drugs, in particular Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB) and Baclofen, experimented both in preclinical and clinical studies. However, pharmacotherapy should not be considered as the only form of treatment but as an integrated part of a multimodal approach including psychological and social support.



**S37.**

## **Anomalie della funzione olfattiva e trattamenti farmacologici nei disturbi mentali**

### **Le variazioni fisiologiche dell'olfatto nei processi di invecchiamento normali e patologici**

**A. Mazzatenta**

*Chieti*

Il meccanismo dell'invecchiamento naturale dell'olfatto, in assenza di patologia, è ignoto. Pertanto, i nostri studi sono indirizzati alla comprensione delle modificazioni fisiologiche naturali che il sistema olfattivo subisce nel corso dell'invecchiamento. In particolare, abbiamo condotto alcuni studi sulla popolazione italiana per comprendere come uno dei parametri di riferimento del senso dell'olfatto, la soglia assoluta, vari con l'avanzare dell'età. Abbiamo così scoperto che l'invecchiamento del sistema olfattivo non è una funzione lineare, ma segue un modello più complesso ed abbiamo identificato l'esistenza di differenti fenotipi olfattivi 'tipici' di differenti classi di età. Questi fenotipi li abbiamo definiti come f. giovanile, f. maturo e f. anziano, la loro frequenza nella popolazione è strettamente correlata, N.B. in assenza di patologia, all'età. Tuttavia, abbiamo inoltre trovato che nei soggetti con patologia (Parkinson, Alzheimer, ecc.) conclamata il fenotipo espresso non corrisponde con quello della classe di età di appartenenza.

I nostri risultati, in linea con le nuove teorie dell'invecchiamento ('hyper-function theory' see Blagosklonny 2012, Aging), rappresentano un passo in avanti nella comprensione sia dell'invecchiamento sensoriale che nei disturbi, diminuzione e perdita dell'olfatto quali segni anticipatori di invecchiamento precoce, neurodegenerazione malattia.

### **Il sistema olfattivo come via di ingresso per lo sviluppo cerebrale e la terapia: dalle petites madeleines di Proust al ruolo di NGF e BDNF nella schizofrenia e nella depressione**

**A. Iannitelli**

*Roma*

E' ormai un dato acquisito che la classe delle neurotrofine e, in particolar modo, il NGF e il BDNF, ricoprono un ruolo importante nella plasticità cerebrale durante lo sviluppo del cervello e, in età adulta, in specifiche aree cerebrali. Questi meccanismi di plasticità rispondono a numerosi e differenti fattori di natura biologica e sociale. E' dimostrato per molte molecole farmacologiche, usate nella malattia psichica, un loro meccanismo d'azione mediato dalle neurotrofine. Le stesse azioni epigenetiche dimostrate per alcune molecole appartenenti alla classe degli antidepressivi, antipsicotici e stabilizzanti dell'umore, chiamano in causa una modulazione neurotro-





finica. In questo network di sempre più crescente complessità, il sistema olfattivo ricopre un ruolo di grande importanza a partire dalle prime fasi di sviluppo umano, nella costruzione delle prime relazioni significative e strutturanti del neonato, fino alla acquisizione di strumenti di conoscenza e uso della realtà prima oggettiva e poi interna. Impairment della sensibilità olfattiva in pazienti schizofrenici e depressi possono essere ricercati e considerati come elementi presenti non solo nelle fasi conclamate del disturbo ma anche come tratti pre-sindromici. NGF e BDNF sono presenti nel sistema olfattivo, prevalentemente nel bulbo olfattivo, dove rispondono all'azione di molti farmaci e regolano la migrazione cellulare modulando l'azione di alcune classi di stem cell. Recenti evidenze pre-cliniche e cliniche riconoscono, inoltre, nella via nasale una possibile via di accesso per l'azione di farmaci ad azione centrale, utilizzabili nel futuro prossimo venturo, per la cura di molte malattie psichiche.

### **Aspetti cognitivi e neuropsicologici del sistema olfattivo**

**Gesualdo M. Zucco, M.L. Demattè**

*Padova*

La memoria olfattiva è contraddistinta da una forte valenza emozionale ed evocativa. Odori significativi possono farci rivivere il passato con vividezza e ricchezza di particolari grazie alle strette connessioni con le aree limbiche deputate alle connotazioni umorali e a quelle temporali che sovrintendono ai compiti mnesici. Diverse altre, comunque, le anomalie che la rendono così diversa dai sistemi visivo e acustico e che si cercherà di integrare in un singolo modello. Deficit cognitivi olfattivi sono inoltre presenti nelle più svariate sindromi neurodegenerative (Alzheimer, Parkinsonismo), infettive (HIV) e psichiatriche (Depressione maggiore, Schizofrenia) rappresentando un marker precoce e significativo del disturbo. Obiettivo dell'intervento è, quindi, l'esame dei dati scientifici a sostegno dell'unicità della memoria olfattiva e delle sue implicazioni neuropsicologiche.

### **Alterazioni della funzione olfattiva nei disturbi mentali come possibili elementi di indicazione e di risposta ai trattamenti farmacologici**

**G. Bersani**

*Roma*

Le alterazioni della funzione olfattiva rappresentano un campo di recente interesse nell'area dei disturbi mentali. Sulla base di osservazioni animali e cliniche, recenti osservazioni sottolineano la potenziale importanza dello studio della funzione olfattoria anche in rapporto a disturbi di natura psicopatologica. Sono state ripetutamente riportate alterazioni sia della soglia olfattiva, in particolare in soggetti depressi e schizofrenici, sia della capacità di discriminazione olfattiva, come nei



pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo. Le alterazioni sembrano rivestire sia caratteri di transitorietà, come nei pazienti affettivi, che di stabilità, come nei pazienti schizofrenici ed ossessivo-compulsivi. Osservazioni sperimentali chiamano in causa sia modifiche strutturali dei bulbi olfattori che processi neurobiologici implicanti l'evoluzione di cellule staminali cerebrali ed il ruolo di fattori neurotrofici. Questo substrato rende di grande interesse lo studio dell'azione dei trattamenti farmacologici sulle anomalie della funzione olfattiva nei pazienti affetti da diversi disturbi mentali ed il potenziale ruolo di tali alterazioni sia come fattori di indicazione ai trattamenti che di valutazione della risposta clinica a questi.

**S38.**

## **Equivalenza tra originali e generici: sono possibili risparmi al sistema, garantendo sicurezza ai pazienti?**

**Aspetti scientifici e regolatori sul ruolo dei farmaci equivalenti in terapia neuropsichiatrica**

**G. Cantelli Forti**

*Bologna*

I farmaci generici (o similari) approvati vengono riconosciuti equivalenti ai farmaci corrispondenti (originator) di marca (o brand) in termini di principio attivo e per due parametri farmacocinetici: l'AUC, che indica l'esposizione totale al farmaco e la Cmax, che indica la velocità di assorbimento del farmaco. La bioequivalenza viene stabilita se il rapporto tra generico e originator per l'AUC e Cmax rientra nell'intervallo 80-125%. A tutt'oggi la bioequivalenza tra generico e farmaco di riferimento rimane un tema molto discusso in tutto il mondo. Pazienti e medici avanzano in condivisione diverse preoccupazioni che si basano sull'evidenza che diversi prodotti generici non presentano un'efficacia uguale a quella degli originator. Tali preoccupazioni sono, ad esempio, particolarmente evidenti tra i pazienti epilettici per l'indice terapeutico (IT) in genere ristretto dei farmaci appartenenti a questa classe terapeutica. D'altra parte come esempio può essere indicato il recente studio apparso sulla Rivista Lancet Neurology che ha confrontato tra loro numerosi generici a base di Lamotrigina. Lo studio indica con chiarezza che è stata provata una completa sovrapposibilità dei risultati in termini di controllo degli attacchi, valori farmacocinetici, reazioni avverse o altri esiti. La letteratura scientifica internazionale da anni sta cercando di dare risposte a tali preoccupazioni e incertezze. L'importanza e la rilevanza del tema richiedono che vengano in questa sede affrontata un'approfondita analisi dei dati disponibili al fine di poter fornire allo specialista in neuropsichiatria informazioni immediatamente fruibili a livello dell'atto prescrittivo.



## Medicinali equivalenti: approccio analitico ai farmaci antidepressivi di ultima generazione

**M.A. Raggi**

*Bologna*

Sempre più numerosi sono i medicinali generici commercializzati nel settore dei farmaci antidepressivi in sostituzione ai medicinali “brand” per la terapia della depressione, disturbo mentale sempre più diffuso nel mondo occidentale. I medicinali antidepressivi generici della classe degli SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) come Fluoxetina e Citalopram e della classe degli SNRI (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) come la Venlafaxina, sono tra i più richiesti probabilmente a causa del loro minor costo rispetto al farmaco “brand”. Viene qui presentata una ricerca di tipo analitico-tossicologico che si basa su un accurato controllo di qualità di medicinali generici contenenti antidepressivi di ultima generazione mediante tecniche analitiche sensibili e veloci, come l’ HPLC abbinato alla Spettrometria di Massa. I risultati ottenuti verranno messi a confronto con quelli ottenuti da formulazioni “brand”, contenenti lo stesso principio attivo e il medesimo dosaggio per verificarne l’equivalenza.

Sarà quindi importante individuare i punti di criticità, come per esempio farmaci con basso “indice terapeutico”, e valutare se il range di concentrazioni ammesso dalle normative attuali per i medicinali generici, può portare (nel settore dei farmaci antidepressivi di ultima generazione) a casi di pazienti depressi trattati con dosi sub-terapeutiche, quindi inefficaci, oppure a casi di pazienti trattati con un’overdose di farmaci antidepressivi, quindi a rischio di effetti tossici.

Sarebbe auspicabile che questi medicinali antidepressivi generici venissero sottoposti a un attento controllo dalle Autorità Competenti per quel che riguarda la qualità e la quantità del principio attivo, l’eventuale presenza di impurezze da sintesi e l’aggiunta di eccipienti talvolta non idonei ad una corretta biodisponibilità.

## Metodologie analitiche per il controllo di medicinali (branded o generici) contenenti antipsicotici atipici

**M. Conti**

*Bologna*

In questo lavoro sono stati sviluppati e validati una serie di metodi chimico-analitici atti a determinare in modo preciso ed accurato le concentrazioni di alcuni comuni antipsicotici atipici (i.e. clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, 9-OH risperidone) sia nei medicinali che li contengono come principi attivi, sia nei fluidi biologici (sangue, siero, plasma, urina, ecc.) di pazienti in terapia con gli stessi.

I metodi sono basati sulla Cromatografia Liquida ad alte Prestazioni (HPLC) accoppiata alla spettrometria di massa tandem (MS/MS), ad oggi la tecnologia di elezione e di riferimento nella determinazione analitica dei farmaci in genere.

Più specificamente, i metodi sono basati su di un unico assetto strumentale, rea-



lizzato con HPLC in fase inversa su colonna PFP (pentafluorofenilica), eluizione a gradiente binario di fase mobile; ed acquisizione di specifiche transizioni MRM (Multiple Reaction Monitoring) in MS/MS. In questo assetto i diversi principi attivi possono essere tutti rivelati in un tempo di analisi complessivo in soli 5 minuti per campione.

I metodi analitici differiscono, invece, per la loro fase pre-analitica: dissoluzione seguita da diluizione con fase mobile per i medicinali, diluizione con fase mobile previa deproteinizzazione estrattiva per i campioni biologici.

In tutti i casi, però, i metodi sono risultati estremamente sensibili (Limite di Quantificazione inferiore a 1 ng/ml in tutti i casi), precisi (coefficienti di variazione < 5%) ed accurati in un ampio range di concentrazione (1-10000 ng/ml) in tutte le matrici esaminate (sia nei medicinali che nei campioni di pazienti).

I metodi potranno quindi essere utilizzati routinariamente sia per la determinazione accurata e precisa del contenuto in principi attivi nei vari farmaci (branded o generici), sia per effettuare il Monitoraggio Terapeutico nei pazienti in trattamento, sia per realizzare studi di Bioequivalenza atti a determinare l'effettiva possibilità di utilizzare medicinali generici in sostituzione delle formulazioni branded di comprovata efficacia clinica.

## Requisiti e limiti dei neuropsicofarmaci equivalenti

### V. Volterra

#### *Bologna*

La proliferazione degli equivalenti in ambito neuro psicofarmacologico ha raggiunto in brevissimo tempo picchi incredibili. Oggi, salvo nuovi prodotti dell'ultima ora, si possono contare nel campo degli ansiolitici derivati dalle benzodiazepine 15-20 equivalenti e nel campo degli antidepressivi serotoninergici, o prevalentemente serotoninergici almeno 10-15 equivalenti per ogni tipo. Senza calcolare altri riferibili ad ipnoinducenti, equilibratori dell'umore, tranquillanti o timoletici diversi, antiepilettici, ecc.

Si è potuto constatare che non tutti gli equivalenti sono tali con rischi non indifferenti per i pazienti, quali, tra gli altri:

1) minore quantità del prodotto attivo; 2) varietà degli eccipienti (alcuni intollerabili per diabetici e celiaci); 3) confezionamento non rispondente ad esigenze di lunga conservazione o con incapsulamento non igroscopico.

La riduzione di costo è assurda, dovendo essere poco più elevata della somma minima di produzione e distribuzione, data l'assenza dei costi della ricerca; inoltre i farmacisti suggeriscono di solito l'equivalente sul quale hanno il margine maggiore di guadagno, seguendo anche le disposizioni del M. della Sanità di acquisire da parte degli Ospedali e dei Centri territoriali i prodotti al minimo costo.

Vengono illustrate le responsabilità medico-legali per gli eventuali disturbi insorti in pazienti a seguito del passaggio dai farmaci originali agli equivalenti, o per la comparsa di reazioni avverse da loro prescrizione.

POSTER



## **P1.**

### **Trattamento long-term con antipsicotici atipici (sga-lai) in soggetti psicotici: studio sull'incidenza della sintomatologia collaterale in un campione di 20 pazienti**

**Francomano A., Dazzo M., Gentile S., Piazza F., De Pietra A., Mannella Y., Cosimi A., La Barbera D.**

#### **INTRODUZIONE**

I disturbi dello spettro psicotico rappresentano una patologia psichiatrica invalidante, per cui gli antipsicotici iniettabili a lunga durata di azione con rilascio prolungato per via intramuscolare (LAI), sono la scelta strategica più efficace per incrementare l'aderenza alla terapia, diminuire il numero di ricadute, rallentare l'evoluzione verso un deterioramento clinico-psicosociale, ridurre lo stigma e la cronicizzazione migliorando la qualità dell'assistenza sanitaria e la qualità di vita percepita del paziente e della sua famiglia.

#### **MATERIALI E METODI**

Lo studio osservazionale, della durata di 12 mesi con step valutativi trimestrali, include 20 pazienti, di età compresa tra 21 e 55 anni, con diagnosi di Schizofrenia secondo i criteri diagnostici del DSM 5, trattati da almeno un anno con LAI-SGA (second generation antipsychotic): olanzapina pamoato monoidrato = 9; aripiprazolo = 4; paliperidone palmitato = 7. E' stato eseguito monitoraggio di parametri ematochimici (emocromo, funzionalità epatica, renale, PRL, proteinemia), metabolici (peso corporeo, glicemia, profilo lipidico), biometrici (misurazione PAO e FC pre e post-somministrazione) ed ECG con valutazione del tratto QTc, registrati su schede di osservazione costruite ad hoc e conseguente confronto tra i LAI in studio.

#### **RISULTATI**

Dai dati preliminari nessun paziente risulta aver subito un incremento ponderale né particolari variazioni pressorie e di frequenza cardiaca in seguito alla somministrazione dei tre farmaci presi in considerazione. I venti pazienti mostrano valori nella norma per quanto riguarda il tratto QTc, i dati di funzionalità epatica e renale e la proteinemia. Si registrano un aumento della colesterolemia, della trigliceridemia e della prolattinemia, quest'ultimo risulta particolarmente spiccato nei pazienti in cura con il Paliperidone Palmitato.

#### **CONCLUSIONI**

L'utilizzo di terapia long-term con antipsicotici di seconda generazione dimostra un migliore profilo di tollerabilità e offre dei vantaggi che consentono la continuità terapeutica in pazienti con scarsa aderenza e ricorrenti ricadute. L'esperienza di utilizzo di formulazioni long-acting SGA suggerisce che essi rappresentino una valida opportunità nel trattamento integrato delle psicosi schizofreniche.

## **P2.**

### **Trazodone ed effetti indesiderati: descrizione di possibile reazione avversa poco nota**

**Mastromo D., Taurasi F., Ruggiero F., D'Avola G., Ferrato F., Borin F., Viganò M., Percudani M.E.**



### *Introduzione*

Il trattamento con Trazodone, nella sua nuova formulazione a rilascio prolungato in un'unica somministrazione giornaliera (RP Contramid), viene utilizzato nella depressione con o senza componente ansiosa. Come gli altri farmaci, può dare luogo a molteplici effetti indesiderati, ma allo stato attuale per questa nuova formulazione, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Tra le reazioni avverse sono segnalate: sonnolenza, vertigini, nausea e vomito. Sono descritte anche alterazioni cardiache, reazioni allergiche, patologie del sistema emolinfopoietico, patologie endocrine, disturbi del metabolismo, patologie vascolari, respiratorie, epatobiliari.

### *Materiali e Metodi*

Nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza aziendale, è stata effettuata una segnalazione di reazione avversa a farmaco (ADR), riguardante una donna di 36 anni, che in seguito alla prima assunzione di Trittico Contramid, ha presentato durante la notte: astenia, minzione imperiosa, nausea, vomito e confusione mentale. La mattina successiva, contattato lo psichiatra si decide di sospendere il trattamento farmacologico con risoluzione completa della sintomatologia.

### *Risultati*

In anamnesi la paziente, già nota per una sindrome mista ansioso-depressiva, aveva intrapreso da alcuni mesi l'assunzione di Paroxetina 20mg/die e Delorazepam 1 mg/die, associato ad un percorso di psicoterapia; entrambi sospesi autonomamente dalla paziente. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, viene inviata dal medico di medicina generale, all'attenzione del CPS di competenza territoriale, per un episodio depressivo maggiore, caratterizzato da depressione del tono dell'umore, anedonia, ansia generalizzata, appetito ridotto e insonnia; si introduce pertanto Trittico Contramid 150 mg/die, con comparsa della sintomatologia descritta. Dopo l'inserimento dell'ADR in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il Responsabile di farmacovigilanza aziendale riscontra che a febbraio 2016, in RNF figurano 5 ADRs, che riportano Trittico Contramid come farmaco sospetto; di cui una grave (comparsa di sonnolenza, in seguito ad abuso del farmaco sospetto), mentre le altre 4 ADR, riguardano casi non gravi, relativi alla comparsa di nausea, vomito, sonnolenza, astenia, confusione e vertigini correlabili all'assunzione del farmaco sospetto.

### *Conclusioni*

Il caso appena esposto suggerisce come la collaborazione tra tutte le componenti professionali sanitarie sia fondamentale nel segnalare tempestivamente tali ADRs, che in questo contesto risultano determinanti nella valutazione del profilo rischio/beneficio e di sicurezza degli antidepressivi, sempre in continuo monitoraggio e frequentemente oggetto di acceso dibattito clinico e socio/culturale. Riconoscere e diagnosticare una ADR è la base della prevenzione, primo baluardo di una corretta pratica clinica.

## **P3.**

### **Abnorme esperienza del sé, durata di psicosi non trattata e trattamento farmacologico in un campione di pazienti schizofrenici**

#### **Staffa P.**

E' ormai nota la correlazione fra la durata della malattia non trattata all'esordio della psicosi (DUP - Duration of untreated psychosis) e peggior outcome a lungo termine del paziente.



Esiste una minore letteratura sui rapporti fra “pervasiva distorsione della prospettiva in prima persona dell’esperienza (ipseità)” e DUP e su come questa possa influenzare il deficit di integrazione multisensoriale che evoca i sintomi di base. Obiettivo dello studio era valutare la correlazione fra una peggiore distorsione dell’ipseità valutata come esperienza del sé, ritardo diagnostico-terapeutico, e quantità di farmaci utilizzati dal paziente. Materiali e metodi: Per lo studio, naturalistico osservazionale, 81 pazienti hanno effettuato: EASE, per l’esplorazione fenomenologica semi-strutturata delle anomalie soggettive; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) e CGI (Clinical Global Impression) per valutare sintomi positivi e negativi ed andamento clinico; scheda anamnestica che includeva età, sesso, stato civile, familiarità per disturbi psicotici, età d’esordio della psicosi, durata di psicosi non trattata all’esordio (DUP), sintomi intercritici lamentati dal paziente, farmaci utilizzati e dosaggi degli antipsicotici in milligrammi equivalenti di clorpromazina. L’analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico SPSS 21.0. per il calcolo di medie, frequenze e percentuali (%). L’analisi univariata ha previsto l’uso di  $\chi^2$  per le variabili categoriali e t di Student per le variabili cardinali. E’ stata poi successivamente effettuata la correlazione fra le variabili significative individuate. Risultati: 60 pazienti su 81 hanno terminato l’intervista. Una DUP maggiore appare correlata ad un utilizzo di dosaggi equivalenti maggiori di psicofarmaci, a punteggi maggiori alla scala positiva della PANSS, ad un numero maggiore di sintomi nei periodi di remissione intercritici, ad un maggiore senso di solitudine percepito dal paziente. Inoltre la DUP è risultata positivamente correlata ad una più abnorme esperienza del sé all’EASE totale e nella “sottoscala” Consapevolezza del sé e presenza. Correlazioni positive sono state trovate fra DUP ed “items”: diminuito senso del sé di base, scissione dell’io, confusione dell’identità, sentimento di centralità, grandiosità solipsistica, e come se il campo esperienziale del soggetto sia l’unica realtà esistente. I soggetti con EASE più alta presenterebbero valori più alti alla PANSS sottoscale positiva e generale, e utilizzerebbero più antidepressivi ed un dosaggio maggiore di antipsicotici. Conclusioni: La diagnosi precoce della psicosi assume un valore rilevante in termini di sintomi clinici e di sofferenza vissuta dal paziente, e sembrerebbe correlata all’esperienza del sé, influenzando anche quella fase transfenomenica del vissuto del paziente, disturbante e non ancora sommersa, che riemergerebbe anche in periodi non francamente psicotici. Questa parrebbe a sua volta correlare con il trattamento farmacologico e con le condizioni cliniche del paziente con conseguenti deficit delle competenze sociali e delle capacità emotive e adattive del paziente. Una valutazione di decorso longitudinale ed un numero maggiore di pazienti nel campione è ovviamente necessario per poter approfondire un’eventuale influenza reciproca fra EASE, DUP e trattamento farmacologico.

#### P4.

### **Kynurenine pathway metabolites and suicide attempters among psychiatric inpatients: preliminary results**

**Pompili M., Erbuto D., Montebovi F., Forte A., Simmaco M., Girardi P.**

Introduction: Increased concentrations of kynurenine (KYN) pathway metabolites have been associated to several groups of psychiatric disorders. As for suicide risk literature is still inconclusive due to the limited evidence.

Objectives: to test the hypothesis of Increased concentrations of kynurenine as related to suicide attempter





**Aims:** We aim to investigate the association between kynurenine pathway metabolites blood levels and suicidal behaviour, in affective disorder patients, in order to explore if kynurenine pathway metabolites could be potential diagnostic biomarkers.

**Sample:** We enrolled a sample of affective disorder patients and perform detailed diagnoses, as well as detailed assessment of suicidal behaviour using validated questionnaires. We also aim to follow-up individuals included in the current study.

**Methods:** Plasma KYN were assayed by high performance liquid chromatography in three groups: healthy volunteers (N=90), patients with mood disorders with a recent suicide attempt (n=44) and without (n=44) history of suicide attempt. Analysis of variance tested for group differences in KYN levels. Each was evaluated with psychometric scales. Patients were sampled for 10 cc of venous blood for assay. The preparation of blood samples and assay was processed by a specialist using High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS).

**Results:** preliminary results will be presented as to shed light if KYN levels differed across groups. According to preliminary calculations we expect that KYN is higher in suicide attempters compared with non-attempters, who did not differ from healthy volunteers.

**Conclusions:** Our work-in-progress study suggest that KYN and related molecular pathways may be implicated in the precipitation of suicidal behavior.

## P5.

### **Pazienti con schizofrenia in fase iniziale trattati con paliperidone palmitato in formulazione mensile durante un periodo di 12 mesi - Uno studio osservazione retrospettivo**

**Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P., Schreiner A.**

**Introduzione:** Gli antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione (LAI) forniscono una più lunga durata dei livelli plasmatici terapeutici di farmaco rispetto agli antipsicotici orali, riducendo potenzialmente il rischio di ricaduta di schizofrenia. Questa post-hoc analisi ha confrontato il tempo alla prima ricaduta di schizofrenia dopo interruzione di paliperidone orale a rilascio prolungato (ER), paliperidone palmitato in formulazione iniettabile mensile (PP1M), e paliperidone palmitato in formulazione iniettabile trimestrale (PP3M).

**Metodi:** Sono stati condotti durante un periodo di 10 anni, tre studi con disegno simile, randomizzati in doppio-cieco (DB), controllati verso placebo, di prevenzione delle ricadute di paliperidone ER (N=628; NCT00086320), PP1M (N=951; NCT00111189), e PP3M (N=620; NCT01529515). Gli studi hanno arruolato soggetti con schizofrenia (secondo il DSM-IV) che avevano avuto simili criteri di inclusione/esclusione e di ricadute. I soggetti sono stati stabilizzati durante una fase in aperto (OL) e randomizzati o a continuare il farmaco attivo o passati a placebo durante una fase DB di prevenzione delle ricadute. L'endpoint primario in ciascuno studio era il tempo alla ricaduta, misurato usando la Kaplan-Meier. I modelli di rischio proporzionale di Cox hanno determinato la riduzione di rischio tra i gruppi placebo negli studi considerati.

**Risultati:** Sono stati inclusi 101, 203, e 145 pazienti nei gruppi placebo degli studi di paliperidone ER, PP1M, e PP3M, rispettivamente. Il rischio di ricaduta nei soggetti trattati con placebo negli studi di paliperidone orale vs. PP1M è stato di 0.441 (95% IC, 0.313-0.620;  $p < 0.001$ ), che indica una riduzione del 56% del rischio di ricaduta con PP1M rispetto a paliperidone orale. Il rischio di ricaduta nei soggetti trattati con placebo negli studi con



paliperidone orale vs. PP3M è stato di 0.212 (95% IC, 0.140-0.320;  $p < 0.001$ ), corrispondente a una riduzione del 79% del rischio di ricaduta con PP3M rispetto a paliperidone orale. Confrontando le formulazioni LAI, il rischio di ricaduta nei soggetti trattati con placebo negli studi di PP1M vs. PP3M è stato di 0.480 (95% IC, 0.334-0.691;  $p < 0.001$ ), corrispondente a una riduzione del 52% del rischio di ricaduta con PP3M rispetto a PP1M. Il tempo mediano alla ricaduta (giorni) è stato significativamente più lungo dopo interruzione di PP3M (395; 95% IC, 274-non raggiunto) rispetto a dopo interruzione di PP1M (172; 95% IC, 134-222) o di paliperidone orale (58; 95% IC, 42-114) ( $p < 0.0001$ ).

Conclusione: Questa post-hoc analisi suggerisce che successivamente a interruzione randomizzata dopo stabilizzazione in aperto, la riduzione del rischio non-aggiustato di ricaduta negli studi considerati è stata più alta nei soggetti che hanno continuato PP3M rispetto a PP1M o a paliperidone orale. In soggetti vulnerabili alla ricaduta, il trattamento con PP3M può conferire una protezione per una lunghezza mediana di 395 giorni dopo improvvisa interruzione.

## P6.

### Tempo alla ricaduta correlata alla schizofrenia negli studi di prevenzione delle ricadute di antipsicotici sviluppati per la somministrazione giornaliera, mensile, o trimestrale

Kim E., Berwaerts J., Turkoz I., Gopal S.

**INTRODUZIONE:** Poche sono le informazioni in merito alle caratteristiche dei pazienti e alle ri-ospedalizzazioni in pazienti con schizofrenia di nuova diagnosi trattati con antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione (LAI).

**OBIETTIVI:** Esplorare retrospettivamente ospedalizzazioni, utilizzo del farmaco e outcome clinici attraverso cartelle mediche di pazienti schizofrenici giovani, di nuova diagnosi, durante i primi 12 mesi di trattamento con paliperidone palmitato in formulazione mensile (PP)

**METODI:** Studio internazionale, multicentrico, osservazionale, retrospettivo. Gli outcome presentati sono le caratteristiche dei pazienti, la ragione alla base dell'inizio di PP e i dati delle ospedalizzazioni.

**RISULTATI:** Sono stati analizzati 84 pazienti: l'età media (anni) al momento del primo episodio psicotico era 23.8 (DS 2.6) anni, mentre l'età al primo trattamento antipsicotico e all'inizio di PP erano 23.9 (DS 2.6) e 24.1 (DS 2.7, intervallo 19-29) anni, rispettivamente. Il tempo tra il primo trattamento antipsicotico e l'inizio di PP era 4.8 (DS 3.4, intervallo 0-12) mesi. Al momento dell'inizio di PP, il 42.9% dei pazienti era ospedalizzato, primariamente per la gestione del primo episodio psicotico/ricaduta (97.2%). Il motivo dell'inizio di PP era: il LAI è stato preferito rispetto al trattamento antipsicotico orale per la prevenzione delle ricadute (56%), parziale aderenza/non-aderenza al precedente antipsicotico orale (20.0%), convenienza (15.5%) o limitato accesso al sistema sanitario (2.4%). Il tempo medio tra il ricovero in ospedale e l'inizio di PP, e tra l'inizio di PP e la dimissione ospedaliera era di 28.8 (DS 23.0) e 23.2 (DS 24.5) giorni, rispettivamente. 96.4% dei pazienti non era andato incontro a ospedalizzazione durante il periodo di 12 mesi di trattamento con PP. 3 pazienti su 84 (3.6%) aveva avuto un singolo ricovero in ospedale di 15.7 (DS 8.1) giorni per la gestione dell'episodio psicotico/ricaduta.

**CONCLUSIONI:** In questa popolazione di pazienti schizofrenici giovani, di nuova diagnosi,



il numero di ospedalizzazioni dopo l'inizio di PP è stato basso. Il principale motivo per iniziare PP è stato che i clinici hanno preferito un LAI rispetto al trattamento antipsicotico orale per la prevenzione delle ricadute, oppure è stato correlato alla parziale aderenza/non-aderenza al precedente antipsicotico orale.

## P7.

### L'esordio maniaco nell'anziano. confronto tra antipsicotici di seconda generazione

Tassi, F., Aguglia, A., Signorelli, M.S., Aguglia E., Riolo A.

#### Introduzione

L'esordio maniaco nell'anziano può essere considerato alla stregua di una raropatia benché ponga rilevanti difficoltà nella scelta del trattamento farmacologico più appropriato unitamente ai problemi derivanti dall'invecchiamento stesso e da possibili patologie organiche concomitanti.

Con l'allungamento della durata della vita media aumenta per gli anziani anche il rischio di incorrere in disturbi psichici severi come un primo episodio maniaco. Dal punto di vista farmacologico il litio o l'acido valproico, pur essendo farmaci di prima scelta, in determinate circostanze non possono trovare immediato utilizzo. In questi casi bisogna ricorrere agli antipsicotici di seconda generazione.

#### Metodo

Abbiamo individuato due case-reports; trattasi di due donne anziane, una di 80 anni e l'altra 77enne, con anamnesi psichiatriche entrambe negative, senza deterioramento cognitivo, al primo episodio di franco eccitamento maniaco. La donna 80enne presentava altresì comorbilità internistiche, peraltro adeguatamente controllate dalla terapia che assumeva regolarmente.

#### Risultati

Il caso della donna 77enne trattato con 100 mg di Quetiapina ha comportato una completa risoluzione della crisi mentre il secondo caso, gravato da un delirio erotomanico, trattato con Risperidone long-acting 50 mg ha prodotto un recupero parziale della sintomatologia, incidendo con maggior successo terapeutico sulla dimensione timica rispetto a quella delirante.

#### Conclusioni

Trattandosi di due case reports, non è possibile stabilire la superiore efficacia di un antipsicotico di seconda generazione rispetto ad un altro, trattandosi peraltro di due evenienze cliniche aventi in comune solamente l'età e la diagnosi di primo episodio maniaco, in assenza di pregressi episodi depressivi. Infine un elemento discriminante può essere ricondotto alla diversa compliance dei due soggetti anziani.

## P8.

### Terapia farmacologica associata nei pazienti affetti da demenza

Fanara G., Olivieri G., Cucinotta C., Nicotina A., Cavallari B.

La malattia di Alzheimer rappresenta il 50-60% di tutte le demenze e, secondo l'OMS, il 2,4% dei malati deceduti per malattie non trasmissibili. Negli Stati Uniti la malattia di Alzheimer è, al pari con le malattie cerebrovascolari, la terza causa di morte; in Italia è la



prima causa di morte, rappresentando il 31,7% di tutte le cause di morte.

La demenza è una sindrome caratterizzata dalla presenza di un deficit della memoria associato a disturbi in altre aree cognitive, che causa una significativa riduzione della capacità di svolgere le comuni attività della vita quotidiana e la sua diagnosi clinica viene formulata attraverso due specifici inquadramenti nosografici: il DSM-IV e l'ICD-10. Tuttavia la diagnosi funzionale viene formulata attraverso l'esplorazione di una serie di requisiti che il soggetto possiede attraverso le azioni quotidiane. Per facilitare la diagnosi funzionale vengono utilizzate la IADL e ADL che esplorano rispettivamente 8 e 5 aree delle abilità quotidiane dell'individuo. A completamento di questi due inquadramenti diagnostici si aggiunge la valutazione cognitiva effettuata attraverso il Mini Mental State Examination (MMSE) di Folstein: test standardizzato. Infine la diagnosi clinica viene conclusa per l'effettuazione di test di laboratorio (emocromo, elettroliti, glicemia, azotemia, creatinina, test di funzionalità tiroidea, quadro proteico e lipidico, es. urine) e strumentali (Tc senza Mdc).

Queste ultime indagini clinico strumentali sono utili al fine di escludere eventuali demenze es. AIDS demenza complex, la presenza di una demenza da carenza vitaminica (vit. B12).

Tra gli interventi riabilitativi si collocano la 1) ROT (Terapia di Ri-Orientamento) al fine di modificare i comportamenti scorretti e/o rinforzare le informazioni del paziente rispetto alla propria identità; 2) il Metodo Validation (psicoanalitico) per rinforzare la verbalizzazione delle proprie esigenze all'interno dell'ambiente.

In definitiva la Stimolazione Cognitiva si configura come un intervento finalizzato al benessere complessivo della persona in modo da incrementarne il coinvolgimento in compiti orientati alla riattivazione delle competenze residue e al rallentamento della perdita funzionale causata dalla patologia dementigena.

A completamento della terapia riabilitativa cognitiva va somministrata al pz con demenza un'adeguata terapia farmacologica con 1) memantina per la componente cognitiva, 2) con antidepressivi (SSRI) per la sintomatologia depressiva, 3) antipsicotici per le psicosi e episodi di aggressività associate a demenza.

## P9.

### **Incidenza dalle capacità spaziali sulle dinamiche comporta-mentali in presenza di ritardo mentale: analisi di un caso**

**Cucinotta C., Olivieri G., Cavallari B., Nicotina A., Fanara G.**

Si presenta il caso clinico di M. C., anni 50, con ritardo mentale grave. Gli obiettivi principali individuati dall'equipe hanno riguardato soprattutto le aree maggiormente deficitarie in M.C.: la comprensione ed utilizzo dei principali concetti spaziali, prerequisito strettamente correlato alle abilità di relazione con l'ambiente e con gli altri. Gli autori dimostrano come il raggiungimento della comprensione ed utilizzo dei principali concetti spaziali sia di estrema importanza per la persona con disabilità ai fini della capacità di muoversi nello spazio in rapporto con persone e/o cose, con la conseguente riduzione dei comportamenti problematici, nell'evidente distinzione dei processi cognitivi a capo dell'orientamento spaziale e temporale.

Il trattamento riabilitativo è stato focalizzato primariamente sull'organizzazione di un setting di apprendimento, di gruppo, motivante e tranquillo al fine di raggiungere una maggiore stabilità emotiva in M. C. e secondariamente sullo sviluppo delle capacità di osservazione ed orientamento spaziale. Alcuni esercizi sull'orientamento spaziale sono stati



svolti al computer, attraverso l'osservazione, descrizione e comparazione di due stimoli iconici differenti. Altri esercizi sono stati svolti con oggetti concreti. Inoltre, M. C. è stata guidata quotidianamente dagli operatori nella conservazione dei propri oggetti personali, identificando gli appositi spazi, all'arrivo al Centro riabilitativo ed all'uscita dallo stesso. Il metodo applicato fa capo alle tecniche cognitive comportamentali. Per lo sviluppo delle nuove abilità (comprensione ed utilizzo dei principali concetti spaziali) è stata adottata inizialmente la tecnica dello shaping associata al prompting, per poi giungere ad una graduale e progressiva riduzione degli aiuti elargiti. Inoltre dopo ogni risposta esatta fornita da M. C., l'operatore elargiva alcuni rinforzi. Contemporaneamente sono state applicate tecniche per il decremento dei comportamenti problema: DRA - DRO - DRI - Token Economy (Foxx R. M., 1993).

Si evince un importante miglioramento nella comprensione ed utilizzo dei concetti spaziali di base. Incrementata l'attenzione. Aumentati i tempi di permanenza all'interno del setting di apprendimento, incrementata la motivazione e la partecipazione. Ridotti i comportamenti problema anche se permane la labilità emotiva ed il bisogno di essere costantemente rassicurata dall'operatore di riferimento. Maturata la relazione con il resto del gruppo. Migliorata anche la gestione dei propri oggetti personali.

La comprensione ed utilizzo di semplici concetti spaziali ha favorito in M. C. una migliore capacità di orientarsi all'interno di uno spazio definito ed ha consentito un miglioramento delle capacità relazionali. Inoltre una maggiore stabilità emotiva è stata determinante per favorire la concentrazione e l'attenzione. Pertanto esiste una relazione biunivoca tra le capacità spaziali e quelle relazionali.

## **P10.**

### **Aloperidolo long-acting in monoterapia e politerapia e intervallo QT** **Tassi F., Aguglia A., Signorelli M.S., Aguglia E., Riolo A.**

#### Introduzione

Il rischio di fenomeni cardiotossici da Aloperidolo riguarda particolarmente l'uso continuato come può essere una terapia a lento rilascio rispetto alla somministrazione in acuto. Nella pratica clinica l'Aloperidolo non sempre è prescritto in monoterapia in quanto si possono ritrovare associazioni di antipsicotici che potrebbero svolgere un effetto sinergico sull'allungamento del tratto QT.

#### Metodo

Abbiamo esaminato una coorte di 46 soggetti che avevano ricevuto una prescrizione di Aloperidolo long-acting, confrontando l'ECG iniziale con il successivo a distanza di un anno dalla prima somministrazione.

#### Risultati

Né il primo ECG né il secondo ECG evidenziavano un allungamento del tratto QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc), sia nei casi in monoterapia che in quelli in politerapia con altri antipsicotici sia di prima che di seconda generazione.

Tutti i valori di QT sono risultati inferiori a 430 msec per il genere maschile e inferiori a 450 msec per il genere femminile.

#### Conclusioni

Il nostro studio, pur limitato dall'esiguità del campione, non ha evidenziato alcuna cardiotossicità da Aloperidolo long-acting. Inoltre nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia prescritta, lasciando tuttavia aperta la questione della presenza di altri fattori di



rischio quali il fumo, la mancanza di esercizio fisico e gli aspetti dismetabolici che gravano sulla salute fisica del paziente psicotico e possono incidere sulla sicurezza dei trattamenti nell'ambito delle psicosi schizofreniche.

## **P11.**

### **A naturalistic evaluation of the use of paliperidone palmitate in a community mental health service of Milan: results on bed stay and admission rates**

**Porcellana M., Antognoni G., Oliva G., Papasidero J., Pusante E., Morganti C.**

#### **BACKGROUND**

Naturalistic evaluations in clinical practice of new second-generation antipsychotic are an important aspect of their development to determine their place in maintenance treatment of schizophrenia. Paliperidone palmitate (PP) was launched in Italy in March 2012 and it is already widely used. Several studies have been published about its clinical utility suggesting good cost-effectiveness of this formulation.

We hypothesize that PP affects time spent in hospital and number of admission to hospital compared with the period before PP initiation.

#### **METHODS**

This is a prospective, non-interventional, observational study of PP used in our normal clinical practice. We enrolled in the study patients with a diagnosis of Schizophrenia prescribed PP during 2015 in a Community Mental Health Service (CMHS) of ASST Niguarda of Milan. We examined patient demographic details, illness duration and reason for prescribing PP. Moreover we compared number of admission and days spent in hospital every three months for 6 months pre- and post PP initiation.

#### **RESULTS**

We recruited 29 patients, 16 (55.2%) male and 13 (44.8%) female with a mean age of 44.69 (sd 11.01) years and a mean illness duration of 14.72 (sd 8.88) years.

The average number of bed days per patient was 5.28 (sd 9.80) and 16.24 (18.99), respectively, at 6 months and 3 months pre PP initiation. After PP initiation, we noted a significant reduce with, respectively, 3.07 (sd 10.89) and 1.69 (5.69) days spent in hospital per patient after 3 and 6 months. In the same way, admissions per patient before PP initiation were four times higher than the mean number of admissions per patient during the follow-up period.

## **P12.**

### **Sailing from Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), landing in tardive dystonia**

**Biagini S., Strumia S., Colonna A.**

We describe a 58-year-old woman who had been treated with antidepressants, mood stabilizers, antipsychotics and benzodiazepines for many years (mirtazapine, sertraline, valproic acid, gabapentin, quetiapine, flufenazine, promazine) for a bipolar spectrum disorder and previous alcohol use disorder (not dependence) and was currently on anticholinergics and low-dose clotiapine for psychomotor agitation.



Ten days after admission she gradually developed muscle rigidity, slurred speech, oculogyric crisis, relentless opisthotonus, dysarthria, altered electrolyte balance and complete motor block, while fever rose up to 38° and blood CPK to 1304 U/L (n.v. 30-170 U/L). She showed excessive sweating, was alert but in a state of reduced consciousness with continuous vocalization. EEG was a little slowed (theta range). CT scan of the brain showed cortical and subcortical atrophy.

After exclusion of an infectious illness, we discontinued antipsychotics and began treatment for NMS: intravenous fluids, antipyretics, electrolytic solution, bromocriptine and dantrolene which turned out to be ineffective. Finally we started treatment with clozapine up to 250 mg/day: the patient showed a quick improvement and she soon fully recovered.

Comment: the fever, labile blood pressure, extreme motor block with muscle rigidity, diaphoresis and the rise of blood CPK made us fear of a NMS, but a severe generalized tardive dystonia was instead revealed by the effectiveness of clozapine. On the other hand the administration of dopamine agonist bromocriptine should have resolved the dopaminergic blocking responsible for a NMS. In this case, clozapine, a strong D1-antagonist and weak D2-antagonist, is thought to treat tardive dystonia by reversal of imbalance between D1 and D2 receptor blockade induced by neuroleptics.

Conclusion: unusual, abrupt and severe tardive dystonia might mimic NMS, therefore, in selected cases, a trial with clozapine can be worthwhile, especially in patient with long-term exposure to antipsychotics.

## P13.

### **Effectiveness and adherence of paliperidone palmitate: 1-year treatment in outpatients with schizophrenia spectrum disorders**

**Di Lorenzo R., Cameli M., Piemonte C., Bolondi M., Landi G., Moretti V., Pollutri G.**

Introduction: Antipsychotic drugs have permitted a great improvement of schizophrenia prognosis but about 50% of schizophrenia patients are non-compliant with oral treatment. Absent or no constant adherence to treatment may represent the major risk of relapse, which could be improved by a long-acting injectable (LAI) antipsychotic therapy. Recently, the LAI of risperidone's active metabolite, paliperidone palmitate (PP), has become available and approved in the EU, the US and in more than 50 countries worldwide. Most studies highlighted the effectiveness and tolerability of PP in short and long-term treatments [1-5]. Aims: To evaluate PP effectiveness and adherence to PP treatment in an outpatient psychiatric setting. Methods: Our sample was represented by all patients (n=50) affected by schizophrenia disorders, treated with PP for 12 months in the outpatient setting of Mental Health Department in a town of northern Italy, from 01/01/2014 to 31/12/2015. We collected the demographic and clinical variables of our sample, pharmacological information concerning PP treatment and evaluated PP discontinuation and adverse effects. We performed mirror analysis to compare numbers of hospitalizations and urgent psychiatric consultations, required by the same patient, at 3, 6 and 12 months before and after the beginning of PP treatment. Data have been statistically analysed. Results: Our sample was homogeneous for gender and other demographic characteristics. Patients were affected by Paranoid (N=31), other Type of schizophrenia (N=15) and schizoaffective (N=4) disorders.



Regarding gender differences, we found that females statistically significantly differed from males both for age and length of psychiatric history: women's median age was 47 years, 8 years greater than men's age (t-test,  $p < 0.05$ ) and, similarly, women's period of illness from schizophrenia onset was 9 years longer than males (t-test,  $p < 0.05$ ). 15 patients dropped out after a mean period of 137.2 days ( $\pm 103.1$  SD) more often due to lack of therapeutic compliance and inefficacy. 23 patients reported adverse effects, which were more frequently represented by hyperprolactinemia. By performing the mirror analysis of the patients treated with PP for 12 months ( $n=35$ ), we reported a statistically significant difference between the number of both hospitalizations ( $t=2.3$ ,  $p < 0.05$ ) and urgent psychiatric consultations ( $t=2.1$ ,  $p < 0.05$ ) before and after the beginning of therapy with PP at 12 month mirror comparison analyses, but not at 3 and 6 months of treatment. Conclusions: With the limitations of its observational design, this study suggests that 12-month PP treatment was effective in preventing relapses, as indicated by our mirror analysis, and was well tolerated since, in just a few cases, adverse events required treatment interruption. Our data, in accordance with most studies, indicate that an effective and well tolerated treatment permits to reduce the economic and social burden of schizophrenia. References: [1] McEvoy, J.P., Byerly, M., Hamer, R.M., Dominik, R., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Ray, N., Lambert, J.S., Buckley, P.F., Wilkins, T.M., Stroup, T.S., 2014. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 311(19), 1978-1987. [2] Schreiner, A., Bergmans, P., Cherubin, P., Keim, S., Rancans, E., Bez, Y., Parellada, E., Carpiello, B., Vidailhet, P., Hargarter, L., 2014. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther* 36(10), 1372-1388. [3] Taylor, D., Olofinjana, O., 2014. Long-acting paliperidone palmitate: interim results of an observational study of its effect on hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol* 29(4), 229-234.

## P14.

### **I farmaci antipsicotici atipici LAI non si equivalgono in efficacia sulla componente impulsività motoria in pazienti giovani adulti con ADHD**

**Serritella C., Durante A., Rossi G., Carizzone L., Salvati T.**

#### Introduzione

Le diagnosi di giovani adulti in TSO con sintomatologia maniacale, alta impulsività e con grave agitazione psicomotoria corrispondono ad un continuum psicopatologico ADHD/BIPOLARIMO/DISTURBO SCHIZOAFETTIVO.

#### Metodi

Abbiamo somministrato a due pazienti uomini di età pari a 26 anni e a due pazienti donne di età pari a 20 anni al primo giorno di ricovero in TSO la BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS), la CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI), la BARRET IMPULSIVITY SCALE (BIS-11), la YOUNG MANIA RATING SCALE (YMRS). Abbiamo fatto compilare ai genitori la scala SDAI (LA SCALA PER L'INDIVIDUAZIONE DI COMPORTAMENTI DI DISATTENZIONE E IPERATTIVITA') dicendo loro di rispondere alle domande poste tenendo conto del momento di scolarizzazione dei loro figli.

Due pazienti sono risultati essere in trattamento con ARIPIPRAZOLO MANTENUTA fl i.m 400 MG da 3 mesi e ai due pazienti drug-free viene somministrato PALIPERIDONE PALMITATO fl i.m 150 mg





### Risultati

Al test R di Pearson risulta una correlazione positiva forte ( $r = + 0,96$ ) tra i punteggi alla BIS-11 (Impulsività Attentiva+ Impulsività Motoria+ Impulsività da Non Pianificazione) e la SDAI.

Al decimo giorno di ricovero nei pazienti con PALIPERIDONE LAI i punteggi totali alla BPRS e alla YMRS diminuiscono con CGI- I pari a 6 e 8 rispettivamente nella paziente donna e nel paziente uomo; la BIS-11 non varia se non nella componente Impulsività Motoria .

### Conclusioni

Pertanto la terapia con PALIPERIDONE LAI e non con ARIPIPRAZOLO MANTENA ha impatto sulla componente motoria di Disturbi Psichiatrici che hanno matrice più complessa, probabilmente univoca, che nel nostro piccolo campione è passata inosservata durante l'età evolutiva.

## P15.

### Valutazione dell'utilizzo di antipsicotici lai in pazienti in carico al dipartimento di salute mentale e dipendenze

Vaggi M., Pacella S., Barletta E., Cervetti A., Amore M.

Il problema dell'aderenza ai trattamenti farmacologici coinvolge in ambito medico la gestione di tutte le patologie croniche; il fenomeno dell'aderenza è multideterminato e correlato a numerose variabili (aspetti individuali, socio-culturali, clinici e farmacologici). In campo farmacologico gli antipsicotici in formulazione LAI rappresentano una opzione terapeutica la cui superiorità è ampiamente riconosciuta e sono infatti raccomandati da diverse linee guida (APA 2010, Canadian Clinical Practice, IPAPs, NICE 2009, TMAP).

#### Obiettivi

- Monitoraggio dei pazienti in trattamento con antipsicotici in formulazione LAI nel periodo Marzo 2015-Febbraio 2016.
- Valutazione dell'appropriatezza posologica
- Valutazione della efficacia clinica e dell'appropriatezza posologica di Abilify Maintena, molecola recentemente introdotta nel PTO aziendale.

L'introduzione dell'Aripiprazolo in formulazione LAI (Abilify Maintena) nel PTO della ASL 3 Genovese (marzo 2015) è stato vincolato alla possibilità di utilizzare questo trattamento su un numero determinato di soggetti (max 20 persone) e di monitorarne l'effectiveness.

#### Materiali

- Analisi dei registri di trattamento presenti in tutti i 6 CSM del DSMD.
- Scheda anamnestica.
- Per valutare l'efficacia del trattamento è stata utilizzata la scala Clinical Global Impression (CGI)
- Per valutare il funzionamento psicosociale dei pazienti è stata applicata la Personal and Social Performance Scale (PSP)

#### Conclusioni

- Il 6,4% dei pazienti in carico al DSM sono in trattamento con LAI. Complessivamente i dosaggi utilizzati rientrano nei range consigliati dalla letteratura.
- Ancora un considerevole numero di soggetti viene trattato con LAI di prima generazione (FGA). In massima parte sono pazienti in cura da lunga data con FGA per i quali non sussistono indicazioni cliniche allo switch. Per le nuove prescrizioni di LAI la prima scelta



ricade su un SGA.

- Sulla base dei dati raccolti è possibile affermare che, pur nei limiti di un campione numericamente esiguo (15 pazienti), la risposta al trattamento con Abilify Maintena è stata molto buona nella maggior parte dei soggetti, con ottima tollerabilità e un elevato indice di efficacia
- I clinici che hanno utilizzato Abilify Maintena si sono orientati su pazienti di età adulta, con lunga storia di malattia, con presenza di componenti affettive (diagnosi prevalente: Disturbo Schizoaffettivo), che precedentemente avevano manifestato problemi di compliance e di tollerabilità verso altri trattamenti. Tale scelta appare clinicamente appropriata.
- I dati raccolti spingono a considerare Abilify Maintena come una opzione terapeutica utile, in linea con quanto evidenziato dalla letteratura sull'argomento. Sono tuttavia necessari ulteriori dati su campioni non selezionati che possano confermare queste prime evidenze cliniche.

## P16.

### Prescrizioni off label in età evolutiva: esperienza della neuropsichiatria infantile dell'Istituto G. Gaslini

Gagliardini G., Giacomini T., Pisciotta L., Serio I., Uccella S., Meola I., Veneselli E.

Nonostante la letteratura scientifica dimostri che i disturbi neuropsichiatrici coinvolgano fino al 20% della popolazione infantile ed adolescenziale, di cui circa un quarto con quadri gravi, un'esigua percentuale di questi va incontro ad una prescrizione farmacologica, pari all'1-2 % dei pazienti.

Solo pochi sono i farmaci autorizzati in Italia per la fascia d'età al di sotto dei 18 anni. Inoltre, sovente gli studi che analizzano l'efficacia e la sicurezza dei farmaci a disposizione sono limitati, su campioni ridotti, selezionati, a fronte di numerosi studi in età adulta che attestano risultati interessanti in patologie analoghe.

Esigenze cliniche ci hanno indotto in più condizioni ad utilizzare farmaci off label per età. Abbiamo condotto un'indagine retrospettiva sui pazienti afferiti al DH della nostra U.O.C. tra Gennaio 2015 e Dicembre 2015 ai quali è stata somministrata terapia farmacologica off label.

In particolare i pazienti, 75% maschi e 25% femmine, presentavano Disturbi dello Spettro dell'Autismo (84%) e Disturbi della condotta Alimentare (16%).

Tra i principi attivi, l'uso off-label ha riguardato prevalentemente il risperidone (49%), la clorpromazina (12%), l'aloiperidolo (17%), l'olanzapina (15%) e la periciazina (5%).

Le categorie più frequenti d'utilizzo off-label sono risultate: l'uso per un'indicazione non riportata nella scheda tecnica e la durata della terapia.

In base alla somministrazione del CGI Improvement or Change effettuata dopo tre mesi dall'avvio della terapia farmacologica è risultato che il 27% dei pazienti è estremamente migliorato, il 44% è abbastanza migliorato, il 7% è lievemente migliorato.

Sottolineiamo che il farmaco è stato da noi utilizzato solo nell'ambito di un trattamento integrato che ha compreso una presa in carico globale del paziente e della famiglia e di interventi psicoeducativi e psicoterapeutici.



## P17.

### **Manic episode following antibiotic therapy: a case report**

Infante V., Zdanowicz N.

We report a case of manic episode with psychotic features in a bipolar type I 58-year-old woman on Moxifloxacin for just 3 days. To our knowledge there has been no published reports implicating fluoroquinolones as a contributors of manic episode in patients with bipolar disorder. During the primary care visit, the patient was prescribed moxifloxacin (400 mg daily) after being diagnosed with bacterial rhinosinusitis. On the second day of moxifloxacin treatment, the patient reported to her routine psychiatric outpatient clinic follow-up complaining of insomnia, alteration of perception, and feeling emotionally detached from her environment. Of note, on her previous psychiatry outpatient follow up, the patient was euthymic, and showed no signs of mania or depression, no recent psychosocial stressors. On the third day of moxifloxacin treatment, the patient was brought back to the clinic by her husband for an unscheduled, urgent visit.

During this visit, the patient showed signs of manic state, was immediately transferred to the Hospital, and the moxifloxacin was discontinued. After 2 weeks of hospitalization, the patient returned back to baseline, and was discharged with outpatient follow up. Central nervous system (CNS) neurotoxicity is the second most common adverse effect of fluoroquinolones. Drug-induced hallucinations, convulsions, and toxic psychosis have been described in case reports. While the exact pathogenesis of the neurotoxic effects of fluoroquinolones is still unknown, these negative effects are likely related to the fluoroquinolones' affinity for the gamma-aminobutyric acid (GABA) and N - methyl D - aspartate (NMDA) receptors. This report suggests the need for primary care physicians to be on the lookout for neuropsychiatric side effects in patients taking fluoroquinolones, so that we might increase our understanding of its prevalence and treatment.

## P18.

### **Antipsicotici iniettabili a lunga durata d'azione (LAI) nella prevenzione del suicidio**

Nardella A., Falcone G., Orsolini L., Erbuto D., Girardi P., Pompili M.

The risk of suicidality may be present in several psychiatric. Poor adherence to oral pharmacotherapy may influence treatment efficacy, adequacy and maintenance. However, there are few /alternative drugs, specifically designed for suicidality. Therefore, through the development of antipsychotics with improved tolerability and formulations allowing for prolonged drug administration, i.e. long-acting injectable (LAI) antipsychotics, one could argue that individuals at higher suicidality and poor treatment adherence may benefit from the administration of specific LAI antipsychotics. The present systematic review aims at proving a comprehensive summary of the current evidence on the efficacy and effectiveness of long-acting injection (LAI) antipsychotics in the treatment and management of individuals at risk of suicide. A systematic search was conducted on PubMed/Medline/Scopus and the Cochrane Library from inception until April 2016 by typing the following keywords or the their combination in the search strategy: "Long Acting Injection antipsychotic OR LAI antipsychotic " alone and their combinations



for each specific LAI antipsychotic. The adopted PubMed strings were: “(Long Acting Injection antipsychotics [Title/Abstract]) AND Suicid\* [Title/Abstract]” and then adapted for use in the other databases. Preliminary results point to a possible important role of LAI antipsychotics in the prevention of suicide. This action is however mediated by the improvement of adherence and tolerability rather than a direct linear effect. Studies show that the issue of prevention of suicide in schizophrenia, a major cause of death among these patients, may benefit from the involvement of such formulations. More studies are however needed at this time to assess their power in suicide prevention compared with oral formulations especially clozapine or the antisuicidal effect of lithium therapy.

## **P19.**

### **Preclinical and clinical evidence of selective cannabinoid receptor type 1 gene regulation in schizophrenia**

**Di Bartolomeo M., Stark T., Pucci M., Ruda-Kucerova J., Pekarik V., Drago F., Sulcova A., Mechoulam R., Maccarrone M., Altamura A.C., Micale V., Dell’Osso B., D’Addario C.**

Schizophrenia (SZ) is a chronic debilitating neuropsychiatric disorder, representing the eighth cause of disability in adolescents and adults. [1]. To date the causes and the molecular basis of schizophrenia are still one of the greatest challenges in psychiatry. The Endocannabinoid System (ECS) is highly represented in brain areas implicated in processing of emotionally information as well as learning and memory, such as the prefrontal cortex and several preclinical and clinical data support the hypothesis that disturbance of the ECS can have a role in the pathophysiology of schizophrenia [2].

In this study we evaluated whether regulation of ECS genes expression might to be involved in the development and progression of SZ in a gestational rat model (prenatal administration of the mitotoxin methylazoxymethanol acetate (MAM)) as well as in human subjects.

Genomic DNA and total RNA have been isolated from rats prefrontal cortex as well as from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of a cohort of human SZ and controls subjects. Quantitative Real-Time RT-PCR and Pyrosequencing have been used, respectively, to quantitatively assess the state of ECS genes expression and DNA methylation at gene promoters.

We here report a selective increase in Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) expression in the prefrontal cortex of MAM rats when compared to control rats, as well as in the PBMCs of SZ patients. Consistently a significant reduction in DNA methylation at gene promoter was observed in both MAM rats and human patients.

Overall, the present findings provide new insights into the control of pathological gene expression in SZ and suggest CNR1 gene regulation via epigenetic mechanisms as a new tool for the development of new treatment strategies in SZ

References:

[1] Ibi D and Gonzales-Maeso J, 2015. Epigenetic signaling in schizophrenia. *Cell Signalling* (27):2131-2136.

[2] Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D, 2015. Endocannabinoids and mental Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 231:261-83.



## P20.

### L'impatto del fotoperiodi in psichiatria d'urgenza

Aguglia A., Moncalvo M., Maina G.

Introduzione: Già dai tempi di Ippocrate, V sec. a. c., i cambiamenti stagionali sembravano essere associati al presentarsi di malattie, problemi fisici e disturbi dell'umore. Una parte importante della ricerca psichiatrica, in ambito cronobiologico, si occupa d'indagare le relazioni esistenti tra i disturbi mentali e le alterazioni dei ritmi biologici circadiani, come l'alterazione del ritmo sonno-veglia, che sono riscontrabili nei disturbi psichiatrici maggiori. Un fattore di regolazione ambientale, molto importante sui bioritmi degli esseri viventi, è rappresentato dalle variazioni del fotoperiodo nelle diverse stagioni. Lo scopo dello studio è indagare l'incidenza delle diagnosi e delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche presentate dai pazienti ricoverati in psichiatria d'urgenza, con particolare attenzione alla correlazione con la lunghezza del fotoperiodo. Materiali e metodi: sono stati reclutati tutti i soggetti ricoverati consecutivamente tra il 1° settembre 2013 e il 31 agosto 2015 presso il SPDC dell'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano. Sono state rilevate le seguenti informazioni cliniche: diagnosi primaria e le caratteristiche socio-demografiche e cliniche. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS e il valore di significatività è stato fissato a  $p < ,05$ . Il campione è stato suddiviso sulla base della maggiore esposizione alla luce solare al momento del ricovero, (ricoveri in primavera-estate dove il rapporto luce/buio è maggiore vs ricoveri in autunno-inverno dove il rapporto luce/buio è minore). E' stato utilizzato il test  $\chi^2$  di Pearson con la correzione di Yates per il confronto delle variabili categoriali, e il t-test per campioni indipendenti per quelle continue. Risultati: sono stati inclusi 730 ricoveri totali di cui 112 (15,3%) in TSO. I pazienti ricoverati in primavera-estate sono stati 332 (45,5%), di cui 183 (55,1%) maschi e l'età media era di  $42,8 \pm 14,1$  anni. Tali pazienti venivano ricoverati maggiormente in TSO (19,6% vs 11,8%,  $p = ,004$ ), presentavano una durata media dei giorni di ricovero significativamente più alta ( $12,4 \pm 9,0$  vs  $10,6 \pm 8,7$  giorni,  $p = ,009$ ), la diagnosi di accesso maggiormente prevalente era per episodio (ipo)maniacale (24,7% vs 14,6%,  $p = ,027$ ) e l'età d'esordio di malattia era significativamente più precoce ( $27,3 \pm 12,8$  vs  $29,4 \pm 13,6$ ,  $p = ,034$ ), rispetto al gruppo di pazienti ricoverati in autunno-inverno. Conclusione: I risultati del nostro studio forniscono un'ulteriore conferma che il fotoperiodo e la stagionalità influenzino la gravità dei disturbi psichiatrici maggiori avvalorando l'ipotesi che quelli con una matrice biologica e genetica (in particolare il Disturbo Bipolare) ne risentano maggiormente. In conclusione possiamo affermare che l'analisi della stagionalità debba necessariamente essere uno dei punti di vista da cui guardare i pazienti: un parametro importante da indagare nella storia psichiatrica del paziente per valutare la presenza di una ciclicità stagionale del disturbo. Questo ci può orientare nella diagnosi, nel trattamento farmacologico e nella gestione della malattia in termini di prevenzione e psicoeducazione del paziente.

## P21.

### Ruolo del trazodone a rilascio prolungato nel regolare a breve termine il ritmo sonno veglia in pazienti neuro-oncologici in terapia con alte dosi di steroide



**Botturi A., Silvani A., Lucchiarì C., Caletti E., Zugno E., Prunas C., Cigliobianco M., Paoli R.A.**

**INTRODUZIONE:** L'insonnia legata all'assunzione terapeutica di megadosi di steroide endovena (ev) è una evenienza comune in neuro-oncologia. Essa ed uno degli effetti collaterali ad esordio immediato, temuta dai pazienti ed in grado peggiorare lo stato clinico generale. L'utilizzo di ipnoinducenti e Benzodiazepine, si inserisce quasi sempre in una poli terapia complessa, in cui i farmaci anticomiziali giocano un ruolo fondamentale, con possibile sviluppo di interferenza farmacologica e sedazione diurna. Il Trazodone (Trz) è un molecola dotata parziale metabolismo epatico, profilo ipnoinducente e poco sedativo.

**OBIETTIVI:** Testare l'utilizzo del Trd in formulazione retard (RP) come ipnoinducente in pazienti ricoverati in ospedale e sottoposti a regime terapeutico con megadosi di steroide ev. Valutare l'impatto sull'ansia ed assenza di effetti collaterali.

**MATERIALI:** 7 pazienti ricoverati presso la U.O. di Neuro-oncologia dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta", sottoposti a trattamento con Desametasone ev con dosaggio variabile tra i 4 - 12 mg die. Quattro femmine e tre maschi, con età media di 55 anni. Punteggio HAM-A medio di 25.

Utilizzo delle scale Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) e Clinical Global Impression (CGI). E' stato somministrato Trz RP 75 mg; ad un dosaggio di 25- 50 -75 mg die serale.

**RISULTATI:** 7 pazienti su 7 anno riferito miglioramento del profilo ipnico entro il terzo giorno di somministrazione, a dose crescente. 4 su 7 già al primo giorno riferivano un netto miglioramento clinico. È stata registrata una diminuzione del punteggio della HAM-A al terzo giorno. Non si sono evidenziati eventi critici epilettici ne effetti collaterali di rilievo in un periodo di osservazione di 3 settimane.

**DISCUSSIONE:** il Trz RP si è rivelato utile nel nel ripristinare rapidamente il ritmo sonno veglia in pazienti con insonnia secondaria, durante la terapia steroidea ad alte dosi ev e nel ridurre la quota di ansia. Inoltre è stata evitata la sedazione mattutina.

**CONCLUSIONI:** Il Trz RP si dimostrato rapido nell'agire sulla componente ipnica e riduzione della quota di ansia e privo di effetti collaterali nel breve termine Potrebbe essere preferito all'utilizzo di Benzodiazepine ed Ipnoinducenti, in pazienti in terapia con megadosi di steroide ev, in relazione alla mancanza di sedazione diurna ed alla ridotta interferenza farmacologica. Un ampliamento del campione dei pazienti potrà meglio caratterizzare l'indicazione alla molecola in oggetto di studio.

## **P22.**

### **Studio delle possibili correlazioni tra deficit metacognitivi e disregolazione emotiva nell'insorgenza e nel mantenimento dei disturbi di ordine psicologico**

**Oliva A., Ascolese A., Paletta S., Tacchini G., Bielli A., Mauri M.C., Altamura A.C.**

Con 'regolazione emotiva' si fa riferimento a tutti i processi di intensificazione o mantenimento di una determinata emozione. Deficit nella regolazione delle proprie emozioni sono alla base di numerosi problemi psicologici.

Strettamente connesso a questo costrutto, c'è quello di metacognizione: le funzioni metacognitive costituiscono l'insieme delle abilità che consentono di comprendere



i fenomeni mentali, propri e altrui, e di intervenire su di essi. Deficit nelle funzioni metacognitive possono favorire l'instaurarsi di ostacoli al trattamento, giocando un ruolo chiave nel mantenimento della patologia.

Il presente studio ha come scopo principale quello di valutare se performance metacognitive differenti risultino collegate a caratteristici pattern individuali di regolazione delle emozioni. Nello specifico, si ipotizza che esistano delle correlazioni significative tra processi metacognitivi specifici e difficoltà di regolazione emotiva.

Il campione dello studio è costituito da 40 pazienti adulti, con differenti diagnosi che comprendono i disturbi d'ansia, dell'umore e di personalità. I due costrutti sono stati misurati attraverso la somministrazione delle scale self-report: Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) e Metacognition Questionnaire-30 (MCQ-30). La DERS misura le difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni di natura negativa in sei diverse sottoscale: non accettazione; difficoltà nell'adottare comportamenti orientati ad un obiettivo; impulsività; mancanza di consapevolezza; accesso limitato alle strategie di regolazione; mancanza di chiarezza. Il MCQ-30 valuta le cinque diverse dimensioni della metacognizione: meta-credenze positive riguardo al rimuginio (POS); meta-credenze negative riguardo all'incontrollabilità e al pericolo delle preoccupazioni (NEG); fiducia nelle proprie capacità cognitive (CC); bisogno di controllo dei pensieri (NC); autoconsapevolezza cognitiva (CSC). Risultati: dalle analisi preliminari condotte, sono emerse alcune correlazioni significative tra i fattori delle due sottoscale: in particolare, una correlazione positiva ( $p < .001$ ) tra la sotto-scala 'non accettazione' e le performance metacognitive (NEG, CC); tra la sotto-scala 'comportamenti orientati ad un obiettivo' e le performance metacognitive (NEG, NC) e tra la sotto-scala 'mancanza di chiarezza' e la performance metacognitiva (CSC). Tale studio preliminare rappresenta un primo tentativo di esplorare la correlazione tra disregolazione emotiva e deficit metacognitivo con potenziali vantaggi per l'attività clinica, come la possibilità di mettere a punto e validare specifici protocolli di intervento rispetto a singoli deficit.

## P23.

### Deficit metacognitivi e disregolazione emotiva nel disturbo da attacchi di panico

Oliva A., Ascolese A., Paletta S., Tacchini G., Bielli A., Mauri M.C., Altamura A.C.

Le funzioni metacognitive costituiscono l'insieme delle abilità che consentono di comprendere i fenomeni mentali, propri e altrui, e di intervenire su di essi. In particolare, sono coinvolte nell'interpretazione, nel monitoraggio e nel controllo della cognizione. Recentemente, in letteratura, il modello metacognitivo è stato applicato ai disturbi di ansia legati alla salute. In questo modello l'idea centrale è che il disturbo nasca dalla ripetitività e dalla difficoltà nel controllo dei pensieri negativi (preoccupazioni e rimuginii) e dall'utilizzo di strategie mentali disfunzionali, come il cercare rassicurazioni e il sopprimere il pensiero. Questi pensieri negativi sono il risultato di metacognizioni disfunzionali, che riguardano le credenze sui pensieri (ad esempio, "pensare al peggio riguardo ai sintomi mi terrà al sicuro" oppure "non posso controllare le mie preoccupazioni sulla salute"). Deficit nelle funzioni metacognitive possono favorire l'instaurarsi di ostacoli al trattamento, giocando un ruolo chiave nel mantenimento della patologia. Strettamente connesso al costrutto di metacognizione c'è quello di regolazione emotiva, che fa riferimento a tutti i processi



di intensificazione o disattivazione di una determinata emozione. Deficit di regolazione emotiva sono alla base di numerosi problemi psicologici tra cui il Disturbo da Attacchi di Panico. Il presente studio ha come scopo principale quello di valutare performance metacognitive e pattern individuali di regolazione delle emozioni in pazienti affetti da Disturbo da Attacchi di Panico all'inizio del trattamento CBT di gruppo (T0) e alla fine del trattamento (T1).

I pazienti sono trattati con un intervento CBT di gruppo di tre mesi condotto secondo il protocollo di G. Andrews. Il campione è di età compresa tra i 22 e i 65 anni (M 43,72; DS + 12,85), 3 maschi e 6 femmine, con diagnosi di Attacchi di Panico. I due costrutti sono misurati attraverso la somministrazione di due scale self-report: Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) e Metacognition Questionnaire-30 (MCQ-30) all'inizio del trattamento (T0) e al termine del trattamento (T1). La DERS misura le difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni di natura negativa in sei diverse sottoscale. Il MCQ-30 valuta le cinque diverse dimensioni della metacognizione. Come ipotizzato, dalle analisi è emersa una correlazione lineare statisticamente significativa tra la variazione dei punteggi totali della DERS e la variazione dei punteggi totali della MCQ ( $p < 0,001$ ). Un modello lineare generalizzato ha indicato al T1, rispetto al T0, un miglioramento statisticamente significativo per quanto riguarda la DERS ( $p < 0,05$ ). È stato inoltre osservato un trend di miglioramento della MCQ-30.

Tale studio rappresenta un primo tentativo di esplorare la correlazione tra disregolazione emotiva e deficit metacognitivo in pazienti con diagnosi DAP. Da quanto emerge, disregolazione emotiva e deficit di metacognizione mostrano un andamento analogo nel campione. Inoltre, le misurazioni a fine intervento mostrano un miglioramento anche su queste due variabili, oltre che sul sintomo ansioso. Ci si potrebbe aspettare che interventi specifici sul potenziamento delle capacità di regolazione emotiva e di riduzione del deficit metacognitivo possano aiutare ad attenuare l'intensità del sintomo ansioso e a interrompere i circoli viziosi di mantenimento. I limiti principali di questo studio sono rappresentati dal campione esiguo e dalla mancanza di una misurazione T2, al followup.

## **P24.**

### **Profili metabolici di pazienti affetti da sindrome di tourette in trattamento farmacologico con antipsicotici: confronto tra tipici ed atipici**

**Gulisano M., Pellico A., Ferro M.C., Domini C., Rizzo R.**

**Razionale e Obiettivi:** La sindrome di Tourette (TS) è un disturbo neuropsichiatrico caratterizzato dalla presenza di tic motori ed almeno un tic fonico, presenti diverse volte al giorno, da almeno un anno. È frequente l'associazione della TS con altri disturbi quali il DOC, l'ADHD, l'ASD. L'esordio avviene tra i 5-7 anni. La prevalenza è 1%. La presenza dei tic molto spesso è causa di scarsa qualità della vita e di difficoltà relazionali.

È frequente la necessità di trattare i tic e le patologie in comorbilità nei bambini e adolescenti affetti da TS. I farmaci maggiormente utilizzati sono i neurolettici tipici ed atipici. Lo scopo del presente studio è valutare i profili metabolici di bambini ed adolescenti affetti da TS trattati farmacologicamente, comparando i loro parametri con controlli non trattati.

**Metodi:** Sono stati reclutati 75 bambini ed adolescenti affetti da TS, età media  $11 \pm 2.9$  anni, sono stati divisi in 3 sottogruppi: trattati con pimozide, trattati con aripiprazolo e non trattati. Per ciascun paziente sono stati valutati i seguenti parametri: BMI, glicemia,





trigliceridemia e colesterolemia alla baseline, dopo 12 e 24 mesi.

Risultati: Il gruppo dei pazienti trattati con aripiprazolo (AR) era formato da 22 M, di età media  $11.6 \pm 2.2$  anni, trattati con dosaggi compresi tra 1.25 e 15 mg/die. Il gruppo di pazienti trattati con pimozide (PI) era formato da 23 M, di età media  $11.2 \pm 3.1$  anni, trattati con dosaggi compresi tra 1 e 4 mg/die. Infine il gruppo dei pazienti non trattati (NT) era composto da 22 M, di età media  $10.2 \pm 2.8$  anni.

1. BMI: non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi del BMI né nel gruppo AR che in quello PI.

2. Glicemia: Il gruppo AR non ha mostrato incrementi significativi della glicemia. Nel gruppo PI è stato riscontrato un aumento statisticamente significativo dei valori glicemici al mese 12, seguito da un trend in aumento fino al 24 mese.

3. Trigliceridemia: in entrambi i gruppi è stato rilevato un aumento statisticamente significativo della trigliceridemia tra la baseline e il mese 12. Tale dato non è stato replicato al mese 24.

4. Colesterolemia: Il gruppo PI non ha mostrato incrementi statisticamente significativi della glicemia. Il gruppo ARI ha mostrato un aumento statisticamente significativo della trigliceridemia al mese 12, seguito da un trend in aumento fino al 24 mese.

Confrontando i dati ottenuti con il gruppo NT sono stati evidenziati: incremento statisticamente significativo della trigliceridemia nei pazienti trattati, maggiormente evidente al mese 12; marginale incremento della glicemia nel gruppo PI al mese 24; significativo aumento dei valori di colesterolemia nel gruppo ARI sia al mese 12 che 24.

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che il trattamento della TS deve essere personalizzato. Prima di iniziare un neurolettico, in bambini ed adolescenti affetti da TS, è necessario un accurato assessment del profilo metabolico. La pimozide risulta essere meno indicata nei pazienti che presentano una predisposizione al diabete, mentre l'aripiprazolo dovrebbe essere somministrato con cautela nei pazienti a rischio di ipercolesterolemia.

Ulteriori studi sono necessari per confermare i risultati ottenuti.

## P25.

### Regolazione epigenetica sesso dipendente di CNR1 nell'obesità

Pucci M., Micioni Di Bonaventura M.V., Vezzoli V., Scacchi M., Persani L., Mai S., Maccarrone M., Cifani C., D'Addario C.

L'obesità è una condizione caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo, principalmente dovuto alla combinazione di un elevato apporto calorico e una scarsa attività fisica, e risulta fortemente influenzato dal background genetico [1]. Tra i diversi sistemi di segnalazione endogena, il sistema endocannabinoide, attraverso il recettore cannabico di tipo 1 (CB1R), rappresenta sicuramente un candidato importante nella regolazione del bilancio energetico ed è noto come le sue funzioni fisiologiche possono essere influenzate dalla dieta e dal consumo di grassi [2]. Diverse sono le differenze nella regolazione dell'omeostasi energetica tra uomo e donna [3] e obiettivo del presente studio è stato individuare eventuali regolazioni epigenetiche sesso dipendenti a carico del gene CNR1, codificante per CB1R, in una popolazioni di soggetti obesi.

Una significativa riduzione dei livelli di metilazione del DNA nella zona promotrice del gene CNR1 è stata osservata principalmente nei soggetti analizzati durante le prime fasi di sviluppo dell'obesità. La stratificazione dei risultati ottenuti in base al sesso dei soggetti, ci ha permesso di evidenziare che la maggior parte delle variazioni osservate



interessa la popolazione femminile. Inoltre, sempre nello stesso gruppo, la metilazione del DNA è risultata ridotta nei soggetti più giovani e in quelli che presentavano disturbi dell'alimentazione.

I nostri risultati, per la prima volta, evidenziano una regolazione trascrizionale del gene che codifica per CB1R influenzata dal sesso e dall'età dei soggetti analizzati. Tali dati ci permettono di suggerire che le prime fasi dello sviluppo dell'obesità sono cruciali per identificare eventuali alterazioni della trascrizione genica. Inoltre, conoscere differenze sesso dipendenti nella regolazione epigenetica di geni target coinvolti nel controllo del bilancio energetico potrebbe essere di aiuto per prevedere la traiettoria di tale disturbo e scoprire nuove strategie di trattamento preventive e selettive per quelle patologie strettamente correlate con l'obesità.

## P26.

### **Treatment with methadone in a subject with schizoaffective disorder and polysubstance dependence: a case report**

Romeo V.M., Mandolillo P., Adornato F., Mandalari R., Neri F., Mangraviti O., Toscano C., Romeo G.

#### AIM OF THE WORK

Comorbidity of substance abuse and schizophrenia spectrum disorders is a pervasive problem whose prevalence ranges between 40% and 60%. The drug use profiles of people who inject drugs are heterogeneous and many use multiple drugs, which could further exacerbate negative consequences experienced. Approximately half of psychostimulant users experience psychotic symptoms, which include both positive and negative symptoms. The dopaminergic system mediates withdrawal and drug-related learning and is therefore an important candidate gene for studying opioid use and methadone treatment response.

#### MATERIALS AND METHODS

We report a case of a 24-year-old Italian man referred to our unit for the persistence of irritability, impulsiveness, anger outbursts, de-realization and de-personalization ideas. When he was brought to our unit, he was taking valproic acid 1500 mg/day, quetiapine 300 mg /day and diazepam 15mg/day. The following psychometric instruments were administered: HAM-D, HAM-A, SAPS, SANS. Total scores at baseline were as follows: HAM-D=28, HAM-A=31, SAPS=23, SANS=10. Pharmacological treatment was modified by the progressive reduction until suspension of valproic acid, quetiapine and diazepam, and the introduction of methadone at the starting dose of 25ml/day up to the maximum dose of 100ml/day, at week 4 in increments of 25 ml/week

#### RESULTS AND CONCLUSIONS

At six months follow-up, the treatment produced a significant improvement in mood and in cognitive functioning, with no emergence of withdrawal symptoms. After six months of treatment, a further psychodiagnostic assessment evidenced the following results: HAM-D=14, HAM-A=15, SAPS=11, SANS=9. At one-year follow-up, the improvement in psychopathology was maintained and consolidated without any psychotic and mood symptoms.

## P27.

### **Vortioxetine adjuvant therapy of the negative symptoms in with**



## **schizophrenia in treatment with clozapine: a 3 week, open label, pilot study**

**Romeo V.M., Mandolillo P., Adornato F., Mandalari R., Neri F., Mangraviti O., Pangallo N., Romeo G.**

### **AIM OF THE WORK**

Negative symptoms and cognitive impairment in schizophrenia are strongly associated with poor functional outcome, reduced quality of life and remain an unmet clinical need. Vortioxetine is a novel multimodal antidepressant that acts as a serotonin 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, and 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist; 5-HT<sub>1B</sub> receptor partial agonist; 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist; and 5-HT transporter inhibitor in vitro. In preclinical and clinical studies, vortioxetine demonstrates positive effects on cognitive dysfunction, involving the modulation of several neurotransmitter systems, including serotonin, norepinephrine, dopamine, histamine, and acetylcholine systems. The aim of this study was to evaluate the effects of vortioxetine on negative symptoms in patients with chronic schizophrenia in treatment with clozapine.

### **MATERIALS AND METHODS**

Eleven patients (5m/6f), aged 35 to 64 years old, who met DSMV criteria for schizophrenia and demonstrated negative symptoms despite an adequate trial of clozapine at the highest tolerable range (300-600 mg/d). Vortioxetine was administered at the single daily high-dose of 10 mg for three weeks. For assessing negative signs, we used Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the negative subscale of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and Brief Negative Symptom Scale (BNSS), at the beginning of the study and after 3 weeks.

### **RESULTS AND CONCLUSIONS**

Table 1 shows the baseline and final scores of the different efficacy measures and the effect size of the sample group. Vortioxetine add on to clozapine reduced PANSS domain negative ( $P=0,02$ ) and BNSS total score ( $P=0.015$ ).

Vortioxetine added to Clozapine was effective on negative symptoms, although it may be proposed as a helpful treatment in schizophrenia, in particular toward cognitive impairment.

## **P28.**

### **Farmacocinetica ed outcome clinico: case report sulla variabilità intraindividuale di buprenorfina**

**Carcieri C., De Vivo E., Marletta G., Piccioni D., Cinnirella G., D'Avolio A., Bignamini E.**

Introduzione: Si presenta il caso di un paziente in terapia sostitutiva con buprenorfina (BUP) che manifestava la comparsa di Sindrome Astinenziale da Oppioidi dopo lo switch da brand (assunto dal paziente con controllo dei sintomi) a generico. Non riuscendo a risolvere la problematica emersa attraverso un aumento di dosaggio si è deciso di impostare nuovamente la terapia con il brand e valutare le concentrazioni plasmatiche ante e post switch.

Materiale e metodi: Al fine di poter confrontare oggettivamente le cinetiche dei due farmaci e poter quindi scegliere la miglior strategia terapeutica è stato utilizzato il



Therapeutic Drug Monitoring. E' stato pertanto eseguito, previo rilascio del consenso informato da parte del paziente, il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche dell'intero arco temporale tra la prima somministrazione del mattino e quella pomeridiana (AUC<sub>0-8</sub>) prima e dopo lo switch.

Risultati: Le AUC per i farmaci confrontati hanno evidenziato andamenti variabili con picchi di concentrazione plasmatica di entità differenti ed in tempi non sincroni. Deviazione standard, valore medio e coefficiente di variazione sono risultati rispettivamente: 0.52, 1.93, 0.27 per il brand e 1.28, 2.45, 0.52 per il generico. E' stata evidenziata una differenza sostanziale circa del 20% nella determinazione totale delle due AUC (0-8). I rapporti tra i parametri farmacocinetici (C<sub>p</sub> ed AUC) analizzati per singoli timing sono risultati in diversi punti oltre gli intervalli di accettabilità 0.80-1.25.

Discussione: Lo studio in oggetto ha evidenziato come il paziente in oggetto risultasse esposto a concentrazioni variabili di principio attivo nelle due giornate dei prelievi. Le cinetiche rilevate evidenziano un andamento differente in grado di spiegare in parte quanto riscontrato clinicamente riguardo le sindromi astinenziali del paziente. Tuttavia, essendo disponibile una singola rilevazione di AUC per farmaco, non è possibile estrapolare correlazioni chiare o approfondite di confronto diretto tra i due farmaci e correlare direttamente le differenze esplicate con l'utilizzo del generico rispetto al brand. Sebbene si evidenzi nello specifico una variabilità minore del brand rispetto al generico, il paziente è comunque soggetto a fluttuazioni anche in seguito allo switch. La letteratura inoltre evidenzia chiaramente la considerevole variabilità sia inter-individuale (range 12.8-92.2%) che intra-individuale di BUP. Alla luce di questo non è possibile escludere attualmente che ulteriori misurazioni del brand (o dello stesso generico) possano evidenziare altrettanta variabilità cinetica in questo specifico paziente. BUP sottende all'azione di diversi sistemi enzimatici e trasportatori cellulari. Potrebbero esistere correlazioni significative tra le caratteristiche genetiche dei pazienti e la variabilità rilevata.

Conclusioni: Alla luce di quanto evidenziato è risultato di interesse procedere con la stesura di un trial (già approvato dal Comitato Etico) al fine di raggiungere la numerosità statistica adeguata per una miglior comprensione dei dati emersi. Il protocollo di studio prevede prelievi per i parametri farmacogenetici (PG) e farmacocinetici (PK) a diversi timing al fine di poter correlare i parametri di PK e PG con gli outcome clinici ed indagare le possibili correlazioni con la variabilità intra/inter-individuale.

## P29.

### **Valutazione dell'utilizzo di antipsicotici LAI in pazienti in carico al dipartimento di salute mentale e dipendenze Focus on abilify maintena**

**Vaggi M., Pacella S., Barletta E., Cervetti A., Amore M.**

Il problema dell'aderenza ai trattamenti farmacologici coinvolge in ambito medico la gestione di tutte le patologie croniche; il fenomeno dell'aderenza è multideterminato e correlato a numerose variabili (aspetti individuali, socio-culturali, clinici e farmacologici). In campo farmacologico gli antipsicotici in formulazione LAI rappresentano una opzione terapeutica la cui superiorità è ampiamente riconosciuta e sono infatti raccomandati da diverse linee guida (APA 2010, Canadian Clinical Practice, IPAPs, NICE 2009, TMAP).



#### Obiettivi

- Monitoraggio dei pazienti in trattamento con antipsicotici in formulazione LAI nel periodo Marzo 2015-Febbraio 2016.
- Valutazione dell'appropriatezza posologica
- Valutazione della efficacia clinica e dell'appropriatezza posologica di Abilify Maintena, molecola recentemente introdotta nel PTO aziendale.

L'introduzione dell'Aripiprazolo in formulazione LAI (Abilify Maintena) nel PTO della ASL 3 Genovese (marzo 2015) è stato vincolato alla possibilità di utilizzare questo trattamento su un numero determinato di soggetti (max 20 persone) e di monitorarne l'effectiveness.

#### Materiali

- Analisi dei registri di trattamento presenti in tutti i 6 CSM del DSMD.
- Scheda anamnestica.
- Per valutare l'efficacia del trattamento è stata utilizzata la scala Clinical Global Impression (CGI)
- Per valutare il funzionamento psicosociale dei pazienti è stata applicata la Personal and Social Performance Scale (PSP)

#### Conclusioni

- Il 6,4% dei pazienti in carico al DSM sono in trattamento con LAI. Complessivamente i dosaggi utilizzati rientrano nei range consigliati dalla letteratura.
- Ancora un considerevole numero di soggetti viene trattato con LAI di prima generazione (FGA). In massima parte sono pazienti in cura da lunga data con FGA per i quali non sussistono indicazioni cliniche allo switch. Per le nuove prescrizioni di LAI la prima scelta ricade su un SGA.
- Sulla base dei dati raccolti è possibile affermare che, pur nei limiti di un campione numericamente esiguo (15 pazienti), la risposta al trattamento con Abilify Maintena è stata molto buona nella maggior parte dei soggetti, con ottima tollerabilità e un elevato indice di efficacia
- I clinici che hanno utilizzato Abilify Maintena si sono orientati su pazienti di età adulta, con lunga storia di malattia, con presenza di componenti affettive (diagnosi prevalente: Disturbo Schizoaffettivo), che precedentemente avevano manifestato problemi di compliance e di tollerabilità verso altri trattamenti. Tale scelta appare clinicamente appropriata.
- I dati raccolti spingono a considerare Abilify Maintena come una opzione terapeutica utile, in linea con quanto evidenziato dalla letteratura sull'argomento. Sono tuttavia necessari ulteriori dati su campioni non selezionati che possano confermare queste prime evidenze cliniche.

## P30.

### Supplementazione nos nel trattamento dell'obesità sarco-penica nel bed

Curti A., Funaro A., Marchese G., Filippo A.

#### PREMESSA

Il BED è un disturbo alimentare caratterizzato da fame compulsiva e si accompagna a quadri di sovrappeso e obesità. Spesso molti di questi pazienti sviluppano una sindrome metabolica, presentano sedentarietà e ricorrono a farmaci per patologia psichiatriche concomitanti. Il quadr dell'obesità è caratterizzato da aumento di massa grassa e concomitante sarcopenia



## SCOPO

Confrontare gli effetti della perdita di peso, ad un anno, con dieta equilibrata con dieta equilibrata e supplementazione con nutraceutici

## MATERIALI E METODI

A un campione di donne obese (n° 20) è stata assegnata una dieta di 1500 kcal equilibrata  
Ad un altro campione di donne obese (n° 20) è stata assegnata una dieta di 1500 kcal con Supplementazione di nutraceutici (aminoacidi essenziali, betaHMB, proteine del siero del latte) lontano dai pasti

Entrambi i gruppi sono stati monitorati a tre mesi, per 1 anno con la BIA

## RISULTATI

Dopo un anno in entrambi i gruppi, nei 25 pazienti che hanno completato lo studio, si è verificato un calo ponderale, ma nei pazienti con supplementazione aminoacidica si è verificato un incremento della massa magra.

## CONCLUSIONI

Ridurre l'apporto energetico in modo equilibrato può indurre a riduzione del calo ponderale, ma considerando che molti di questi pazienti non sono collaboranti all'attività fisica, la supplementazione con nutraceutici risulta una strategia vincente per curare la sarcopenia nell'obesità.

## P31.

### **Qualità di vita e soddisfazione riguardo al farmaco in pazienti trattati con paliperidone palmitato e altri antipsicotici long-acting in un contesto ambulatoriale**

**Salvi V., Mazzocchi A., Mencacci C.**

**Introduzione:** Dall'introduzione dei primi neurolettici in formulazione depot sono state sviluppate nuove terapie long-acting con l'obiettivo, oltre che di assicurare l'aderenza al farmaco, di migliorare la qualità di vita del paziente. Le nuove molecole, oltre ad avere dimostrato una buona efficacia in termini di controllo della sintomatologia psicotica, hanno spesso evidenziato una migliore tollerabilità rispetto alle terapie precedenti. Purtroppo esistono pochi dati relativi alla qualità di vita e, soprattutto, alla preferenza dei pazienti al farmaco long-acting; scopo dello studio è valutare tali aspetti in pazienti trattati con paliperidone palmitato vs. Altri antipsicotici long-acting.

**Metodi:** Sono stati reclutati pazienti seguiti c/o CPS di zona 4 e 6 dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco, trattati con paliperidone palmitato e altri antipsicotici long-acting: aripiprazolo, aloperidolo decanoato, flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, zuclopentixolo decanoato. Dei pazienti sono state rilevate le caratteristiche socio-demografiche e cliniche, inoltre sono state somministrate e correlate fra loro le seguenti scale: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) versione italiana, Short-Form 36 item (SF-36) versione italiana.

**Risultati:** I pazienti inseriti nello studio hanno mostrato una qualità di vita in linea con i dati di letteratura. La soddisfazione al farmaco misurata con la TSQM è elevata e correla linearmente con la qualità di vita. Non si sono evidenziate differenze significative fra paliperidone palmitato e gli altri farmaci.

**Conclusioni:** I pazienti trattati con terapie long-acting mostrano una buona soddisfazione rispetto alla terapia farmacologica in un contesto ambulatoriale del servizio pubblico.



Eventuali differenze fra i singoli farmaci antipsicotici andranno valutate, in futuro, su campioni più ampi di pazienti.

## P32.

### Attitudine degli psichiatri nella prescrizione off-label degli antipsicotici long-acting (LAI)

Aguglia A., Signorelli M.S., Calò S.

**Introduzione:** L'uso di antipsicotici di seconda generazione (SGA) e delle formulazioni long-acting (LAI) per condizioni cliniche non approvate dall'agenzia normativa italiana del farmaco è un fenomeno diffuso che comporta importanti implicazioni. La prescrizione off-label comporta alcuni problemi clinici, come la mancanza di conoscenza circa la loro efficacia e gli effetti a lungo termine, compresi gli effetti collaterali, e di chiarezza circa i range terapeutici in alcuni disturbi e gruppi di pazienti come ad esempio i bambini e gli anziani. Lo scopo di questo studio è quello di esaminare le attitudini prescrittive degli psichiatri dei farmaci antipsicotici long-acting.

**Metodi:** Un questionario sull'utilizzo off-label degli antipsicotici di seconda generazione, ideato dai membri della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia, è stato inviato ad un campione nazionale selezionato di psichiatri. La prima parte riassume le caratteristiche sociodemografiche. La seconda parte comprende: a) le condizioni per le quali lo psichiatra richiede il consenso informato scritto; b) frequenza di utilizzo off-label degli antipsicotici nella pratica clinica; c) la motivazione che spinge lo psichiatra on off-label prescrizione degli antipsicotici nella pratica clinica.

La terza parte è focalizzata sull'uso di SGA LAI in alcuni disturbi psichiatrici. Gli psichiatri hanno dovuto rispondere a seguito di una scala Likert (altamente inadeguato, inadeguato, dubbio, del caso, altamente appropriata).

**Risultati e Conclusioni:** sono stati reclutati 111 psichiatri sul territorio nazionale, equamente distribuiti per genere e provenienza. Le risposte mostrano che i medici spesso richiedono un consenso informato scritto in almeno il 50% dei casi delle prescrizioni (dose, indicazione, età, tempo di somministrazione). Questa prevalenza aumenta lievemente se la prescrizione off-label viene effettuata al di fuori dell'età del paziente (59,5%). Infine, per quanto riguarda la motivazione che spinge lo psichiatra ad una prescrizione al di fuori delle indicazioni previste, le risposte sono le seguenti: i medici mettono come motivazione principale o quasi principale, che li motiva all'uso off-label del farmaco, il fatto che ci siano delle evidenze scientifiche di letteratura (in primis RCT e review sistematiche) o che vi sia l'indicazione clinica da parte di altre agenzie regolatorie internazionali (FDA) sull'efficacia del composto, o la scarsa risposta ad un precedente trattamento. C'è un maggiore utilizzo di formulazione LAI nel trattamento a lungo termine del disturbo bipolare (in particolare, risperidone, ma anche aripiprazolo e olanzapina). Gli psichiatri sono d'accordo a non utilizzare antipsicotici LAI nel trattamento sia dei disturbi neurocognitivi che disturbi

dello sviluppo neurologico con sintomi comportamentali / psicotici mentre una parte di essi li utilizza in un terzo dei casi nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze con sintomi comportamentali / psicotici.

### P33.

## **Trascrizione del gene della prodinorfina nel Disturbo Bipolare: interazione con la regolazione epigenetica del Brain Derived Neurotrophic Factor**

**Benatti B., Dell'Osso B., D'Addario C., Palazzo M.C., Pucci M., Falconi A., Camuri G., Galimberti D., Scarpini E., Maccarrone M., Altamura A.C.**

Il Disturbo Bipolare (DB) è una condizione cronica determinata dall'interazione fra suscettibilità genetica e fattori ambientali. L'interazione gene-ambiente è mediata da meccanismi epigenetici e la metilazione del DNA è stata oggetto di molti studi condotti su pazienti psichiatrici. Scopo del presente studio è stato quello di investigare la regolazione di geni target codificanti per catecol-O-metiltransferasi, glutammato decarbossilasi, trasportatore della serotonina e prodinorfina (PDYN), nelle cellule periferiche mononucleate presenti del sangue di pazienti bipolari (54 DB I e 45 DB II) e 42 controlli sani (CT). L'analisi dell'espressione genica ha rivelato che i livelli di mRNA di PDYN erano significativamente ridotti nei DB II ( $p < .05$ ) ma non nei DB I, rispetto ai CT. Coerentemente, un aumento della metilazione del DNA a livello del promoter del gene di PDYN è stato osservato nei DB II rispetto ai TC ( $p < .05$ ). L'espressione degli altri geni target esaminati è risultata invece inalterata in tutti i pazienti con DB. Stratificando i dati sulla base della farmacoterapia, i pazienti trattati con farmaci stabilizzanti dell'umore hanno mostrato una minore metilazione del DNA a livello del promoter del gene PDYN, rispetto ai pazienti trattati con altri farmaci ( $p < .05$ ). Inoltre, è stata osservata una correlazione positiva fra metilazione del DNA a livello del promotore del gene PDYN e quello del gene del Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ( $p < .001$ ), la cui alterata metilazione è stata oggetto di recenti studi in campioni di pazienti con DB. In conclusione, i pazienti bipolari hanno mostrato differenza specifica nella regolazione epigenetica del gene di PDYN, che potrebbe risultare rilevante nella fisiopatologia del DB e nello sviluppo di nuovi trattamenti farmacologici. Saranno necessari ulteriori studi estesi a coorti più numerose di pazienti per verificare i risultati esposti.





COMUNICAZIONE  
EVENTI & MORE

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

MORE COMUNICAZIONE

Via Cernaia, 35

00185 Roma

T: +39.06.87678154

F: +39.06.94443440

[info@morecomunicazione.it](mailto:info@morecomunicazione.it)

[morecomunicazione.it](http://morecomunicazione.it)