



PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia

Organo della Sezione Regionale Lombarda della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)





SOMMARIO

Anno XXVII • n. I • gennaio - giugno

IN PRIMO PIANO

- 3** La posizione della psichiatria nella crisi contemporanea
di Giannelli A.

- 7** Lettera inviata dal Past President della società Italiana di Psichiatria a tutti i soci al termine del suo mandato
di Mencacci C.

SEZIONE CLINICO/SCIENTIFICA

- 9** La psichiatria nel modello Lombardo: analisi di organizzazione e destinazione delle risorse
di Cerveri G., Grazia C., Magni G., Campajola P., Cioffi I., Goglio M., Molteni F., Vender S., Mencacci C.

- 24** La Teleconferenza come mezzo di integrazione delle équipes
di Ballantini M., Tomaselli G.

- 28** Indagine sui fabbisogni formativi dei Medici Psichiatri
di Marturano A., Caggio F.

- 38** Interventi precoci e terapie naturali nel disturbo bipolare
di Porcellana M., Morganti C., Florinda S.

- 47** La condotta tossicomanica da Freud ad oggi
di La Moglie A.

NOTE DAI CONVEGNI

- 52** Il futuro degli SPDC tra continuità e innovazione
VII Congresso del Coordinamento Nazionale degli SPDC

- 56** La riabilitazione Psicosociale Oggi: contesti e paradigmi in cambiamento
XI Congresso Nazionale SIRP

RIFLESSIONI

- 58** Sul parlar da soli
Canto del cigno di uno psichiatra in pensione
di Pittini G.

PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia
Organo della Sezione Regionale Lombarda
della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)

Fondata e Diretta da:
Alberto Giannelli

Comitato di Direzione:
Massimo Rabboni (*Bergamo*)
Massimo Clerici (*Monza*)

Comitato Scientifico:
Claudio Mencacci (*Milano, MI*)
Gianluigi Tomaselli (*Treviglio, BG*)
Giorgio Cerati (*Legnano*)
Emilio Sacchetti (*Brescia*)
Silvio Scarone (*Milano*)
Gian Carlo Cerveri (*Milano*)
Arcadio Erlicher (*Milano*)
Simone Vender (*Varese*)
Antonio Vita (*Brescia*)
Giuseppe Biffi (*Milano*)
Maria Ballantini (*Sondrio*)
Franco Spinogatti (*Cremona*)
Costanzo Gala (*Milano*)
Gabriella Ba (*Milano*)
Cinzia Bressi (*Milano*)
Claudio Certi (*Como*)
Giuseppe De Paoli (*Pavia*)
Nicola Poloni (*Varese*)
Antonio Magnani (*Castiglione delle Stiviere, MN*)
Gianluigi Nobili (*Desenzano, BS*)
Andrea Materzanini (*Iseo, BS*)
Alessandro Grechi (*Varese*)
Francesco Bartoli (*Monza*)
Lucia Volonteri (*Milano*)
Antonino Calogero (*Castiglione delle Stiviere, MN*)

Segreteria di Direzione:
Giancarlo Cerveri

Art Director:
Paperplane snc

Gli articoli firmati esprimono esclusivamente le opinioni degli autori

COMUNICAZIONE AI LETTORI

In relazione a quanto stabilisce la Legge 675/1996 si assicura che i dati (nome e cognome, qualifica, indirizzo) presenti nel nostro archivio sono utilizzati unicamente per l'invio di questo periodico e di altro materiale inerente alla nostra attività editoriale. Chi non fosse d'accordo o volesse comunicare variazioni ai dati in nostro possesso può contattare la redazione scrivendo a info@psichiatriaoggi.it.

EDITORE:

Massimo Rabboni, c/o DSM A. O. Ospedali Riuniti di Bergamo - Largo Barozzi, 1 - 24128 Bergamo
Tel. 035 26.63.66 - info@psichiatriaoggi.it
Registrazione Tribunale Milano n. 627 del 4-10-88
Pubblicazione semestrale - Distribuita gratuitamente tramite internet.

Gli Operatori interessati a ricevere comunicazioni sulla pubblicazione del nuovo numero della rivista

PSICHIATRIA OGGI

possono iscriversi alla newsletter
attraverso il sito:
www.psichiatriaoggi.it

Interventi precoci e terapie naturali nel disturbo bipolare

Porcellana Matteo*, Morganti Carla*,

Saverino Florinda*

Nonostante la ricerca sugli interventi precoci si sia concentrata soprattutto sull'esordio delle psicosi non affettive, i principi che guidano e sostengono l'etica del porre diagnosi e dell'intervenire tempestivamente per promuovere esiti più favorevoli si adatta perfettamente anche al disturbo bipolare (1).

Del resto, con una prevalenza *lifetime* del 1-6,5%, il disturbo bipolare risulta tra le prime dieci cause di disabilità nel mondo, a ragione della sua cronicità e dell'importante impatto sul funzionamento sociale e lavorativo del paziente. Inoltre è forse il disturbo psichiatrico a maggiore letalità, in particolare nella fascia d'età giovanile (25-34 anni) dove il rischio suicidario è del 18-19%; e pediatrica (20%), in cui sono maggiormente presenti aspetti di impulsività, deficit di giudizio, episodi misti e sintomi psicotici (2).

Nell'eziologia si annoverano fattori di rischio genetici (30% di rischio fra i parenti di primo grado); infantili (complicanze ostetriche alla nascita, traumi cranici prima dei 10 anni, nascita nei mesi invernali); biologici (anomalie nella regolazione dei ritmi circadiani) e psicologici (storia di abusi fisici o sessuali nell'infanzia o gravi eventi stressanti quali la morte di un genitore).

Proprio alla luce dell'elevata familiarità, i figli dei pazienti bipolarì sono da considerare una popolazione ad alto rischio su cui attuare interventi preventivi e diversi High-Risk Studies sono stati condotti longitudinalmente, aiutando a definire meglio le fasi antecedenti la comparsa della sintomatologia conclamata.

L'esordio è spesso insidioso e nel 59-65% dei casi avviene in età infantile o adolescenziale, come evidenziato da studi retrospettivi. In queste fasce d'età, la mania è

spesso atipica, a caratteri misti, con prevalenza di disforia, irritabilità, disturbi della condotta o nel controllo degli impulsi (3).

Un esordio precoce (minore ai 19 anni) è associato ad un decorso più grave, con maggiore comorbilità con altri disturbi di asse I, abuso di sostanze, maggiori recidive (ricorrenze) e rischio suicidario. Particolare attenzione è stata posta alla comorbilità con il disturbo da deficit di attenzione con iperattività che ne precede l'esordio, associandosi a forme con maggior compromissione del neurosviluppo, soprattutto nelle coorti di figli di pazienti non rispondenti al litio (3).

Altri fattori predisponenti sono risultati il temperamento distimico, ciclotimico e ipertimico (ma non l'inibito ansioso o il fobico), come suggerito da Akiskal (4) e l'abuso di sostanze.

Infine, un aspetto che si osserva nella pratica clinica è la difficoltà di un inquadramento diagnostico precoce con un seguente ritardo nell'impostazione del trattamento farmacologico e psicosociale più opportuno ed una durata di malattia non trattata (DUI) media di 6-10 anni (5).

Tale latenza diagnostica è giustificata soprattutto dal fatto che l'esordio è prevalentemente a polarità depressiva, con un rapporto depressione / mania di 3/1 nel disturbo bipolare tipo I e di 47/1 (depressione / ipomania) nel disturbo bipolare tipo II. In questi casi, l'uso improprio degli antidepressivi può indurre un viraggio maniacale, spesso a carattere più disforico che euforico, e peggiorare l'andamento con una maggiore rapidità dei cicli e maggiore incidenza di stati misti.

COME DEFINIRE UNA “FASE PRECOCE” DEL DISTURBO BIPOLARE?

Come sopra accennato, è ormai dimostrata e condivisa la forte associazione tra la durata di malattia non trattata (duration of untreated illness: DUI) e l'andamento negativo della patologia con l'evidenza di: maggior tasso di ospedalizzazione e recidiva, remissione parziale dei sintomi, ridotta compliance, maggior incidenza di suicidi,

abuso di sostanze ed anomalie comportamentali.

La mole di dati e ricerche condotte sulla DUI è stata più recentemente arricchita dagli studi di neuroimaging che mostrano, in tutta la sua drammaticità, l'azione neurotossica della patologia. In questo senso, gli stabilizzatori dell'umore e gli atipici sembrano avere un ruolo neuroprotettivo ed alcuni studi sottolineano come il litio stesso risulti meno efficace se iniziato tardivamente.

In sostanza, ridurre la DUI diventa lo scopo primario, il rationale per impostare un trattamento tempestivo e specifico.

Senza dimenticare gli altri assunti di base del trattamento precoce: i pazienti in questa fase rispondono tendenzialmente meglio ai trattamenti che dovrebbero essere i più benigni ed efficaci possibili.

Gli obiettivi saranno: prevenire o ritardare per quanto possibile l'insorgenza del disturbo, attenuandone l'intensità e trattandone la comorbilità.

Se l'esordio non è evitabile, il paziente sarà comunque già inserito in un programma di intervento, rendendo la situazione meno traumatica e ponendo le basi di una migliore alleanza terapeutica.

Nell'ottica del trattamento precoce, risulta necessario un modello teorico che consideri il decorso longitudinale del disturbo e l'impatto temporale dei diversi interventi ed eventi. In Australia, il gruppo di Patrick McGorry per primo ha proposto un modello di "stadiazione" per la psicosi, esteso in seguito anche ai disturbi affettivi (6).

Secondo gli autori il disturbo bipolare è una patologia ad andamento cronico ed invalidante per la quale, in analogia con quanto avviene nella pratica oncologica, è necessario introdurre il concetto di stadiazione (clinical staging), definita da un sistema di indicatori in cui marker endofenotipici sono integrati sul versante clinico. Questo richiede ovviamente un periodo di osservazione, monitoraggio e trattamento della eventuale comorbilità.

Stabilire lo "staging" (=stadio) della patologia permette di valutare il trattamento più idoneo anche se distinguere i diversi stadi del disturbo bipolare non sempre è agevole,

in particolare per quel che riguarda la fase prodromica, per sua natura proteiforme ed aspecifica, e che può precedere di anni l'esordio conclamato. Per questo motivo alcuni autori sostengono che il disturbo bipolare sia in realtà la metà comune a cui convergono differenti forme prodromiche, circondate da una variegata costellazione di fattori di rischio (1).

Senza dimenticare, in accordo con Correll et al. (7), i diversi fenotipi clinici che possono precedere la mania: disturbi dello spettro bipolare subsindromici (ciclotimia, disturbo bipolare non altrimenti specificato, disturbo dell'umore non altrimenti specificato), sintomi attenuati o sottosoglia, depressione unipolare, disturbi frequentemente in comorbilità con il disturbo bipolare (disturbi ansiosi, abuso di sostanze, disturbi di personalità cluster B, ADHD, disturbi della condotta).

È bene chiarire che in letteratura il termine "prodromi" viene utilizzato retrospettivamente per indicare la fase che precede l'insorgenza inequivocabile del disturbo. Può essere definito come un periodo in cui l'individuo sperimenta sintomi ed un disagio soggettivo che determinano una frattura con la sua precedente esperienza esistenziale e comportamentale.

La ricerca sui prodromi dei disturbi affettivi negli ultimi anni si è arricchita di evidenze sempre più estese per cui è possibile trovare in letteratura sia studi retrospettivi che prospettici, condotti con popolazioni di pazienti "a rischio", prevalentemente in setting di ricerca che già si occupano di intervento precoce per la psicosi.

Nel tentativo di definire i segni prodromici dell'onset di un episodio affettivo, diversi autori hanno ipotizzato che i prodromi di ricaduta (più agevoli da identificare) possano coincidere con quelli dell'esordio ed un recente studio multicentrico (8) ha confermato la maggiore durata media della fase prodromica pre-depressione rispetto alla fase pre-mania, individuando come sintomi precoci in entrambe le polarità la labilità emotiva ed i disturbi del ritmo sonno-veglia.

In sintesi, i sintomi che precedono un episodio

depressivo sono soprattutto: umore deflesso, anergia, stanchezza ed isolamento sociale (8) mentre tra i sintomi caratterizzanti i 2-3 mesi precedenti la comparsa della mania vengono citati: fluttuazioni del timismo (depressione, perdita di speranza, ipomania), disturbi del sonno, irritabilità, accessi di rabbia, deficit del funzionamento, difficoltà di concentrazione, tachipsichismo, stanchezza o iperattività (9).

In una cohorte di 400 pazienti in età infantile ed adolescenziale (5-17 anni) Findling et al. (10) hanno introdotto il concetto di "ciclotassia", come condizione favorente l'esordio, caratterizzata da umore elevato, irritabilità e rapide fluttuazioni. Altri sintomi caratteristici sarebbero: disturbi del sonno, impulsività, comportamenti a rischio o pericolosi, disinibizione, ansia, rimuginazioni (*Tabella 1*). Tuttavia nessun sintomo può essere considerato patognomonico e la sensibilità e specificità di questi resta controversa e da indagare ulteriormente (11).

Inoltre, la maggioranza degli studi retrospettivi presenta

limitazioni metodologiche tra cui l'assenza di strumenti standardizzati che definiscono con precisione l'insorgenza, gravità e frequenza dei sintomi prodromici.

COME INTERVENIRE ?

Se dunque i sintomi prodromici sono proteiformi e possono comparire anche molto prima del concludersi del disturbo, resta ad oggi problematico teorizzare un intervento specifico in questa fase (12). Si conferma invece l'obiettivo della prevenzione secondaria, ovvero della diagnosi precoce al momento del manifestarsi della sintomatologia, e l'adozione di un approccio "multimodale", come indicato nella *Tabella 2*, per riconoscere i soggetti a maggior rischio e per trattare le diverse fasi con gli interventi più consoni, suggeriti dalle evidenze scientifiche disponibili. Presupposto teorico dell'utilità dell'intervento precoce è l'evidenza descritta in letteratura dell'assenza nelle prime fasi del disturbo bipolare di danni strutturali a livello del SNC, come invece evi-

Tabella 1 - Manifestazioni prodromiche dell'episodio maniacale

Autore	Sintomi affettivi	Ritmo sonno veglia	Comportamento o altro
Egeland et al.(23)	Oscillazioni dell'umore	Diminuito bisogno di sonno	Aggressività, irritabilità, disturbi della condotta, iperattività
Thompson et al.(24)	Oscillazioni dell'umore	Sonno disturbato	Tachipsichismo, iperattività, cambiamenti nelle sensopercezioni
Hirschfeld et al.(9)	Fluttuazioni dell'umore (Depressione, perdita di speranza, ipomania)	Insomnia	Irritabilità, accessi di rabbia, deficit del funzionamento, difficoltà di concentrazione, tachipsichismo, stanchezza o iperattività
Findling et al.(10)	"ciclotassia" (umore elevato con irritabilità e rapide fluttuazioni)	Diminuito bisogno di sonno	Impulsività, comportamenti a rischio o pericolosi, disinibizione, ansia, rimuginazioni
Homish et al. (25)	Euforia		Irritabilità, difficoltà di concentrazione, tachipsichismo, iperattività
Zeschel et al. (8)	Labilità emotiva	Diminuito bisogno di sonno	Iperattività, tachipsichismo, agitazione, logorrea

Tabella 2 - Fasi nello sviluppo del disturbo bipolare

Fase 0	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Presenza di Fattori di Rischio riconosciuti	Manifestazioni cliniche prodromiche (spesso in età infantile)	Esordio Maniacale o ipomaniacale	Ricorrenze	Resistenza al trattamento
Familiarità primo grado	ADHD Dist.pervasivo dello sviluppo Abuso di sostanze	Diagnosi di disturbo bipolare tipo I o II	Comprende ricorrenze sottosoglia e forme a Cicli Rapidi	
Abusi fisici / sessuali	Depressione unipolare			
Abuso di sostanze	Ipomania			
Farmaci "psicoattivi"	Rabbia/irritabilità			
Deficit di Omega 3	Ansia			
Aspetti critici delle varie fasi				
	Aspecificità dei sintomi Definizione spettro bipolare nel caso di primo episodio depressivo (Rating Scales specifiche)	Utilizzo scale di gravità (YMRS) Riconoscimento episodi ipomaniacali	Rischio di riduzione progressiva della durata delle fasi intercritiche	
Trattamento				
Omega 3?	Omega 3?	Omega 3?	Omega 3?	Trattamenti più aggressivi
Vitaminici?	Stabilizzanti	Stabilizzanti	Stabilizzanti	Combinazioni di più stabilizzanti
Indicazioni su stili di vita	AD con estrema cautela Ansiolitici?	Antipsicotici SGA	Antipsicotici SGA	Clozapina ECT?
Interventi psicosociali	Interventi psicosociali	Interventi psicosociali	Interventi psicosociali	

Modificata da Mc Namara et al. (12; 13)

denziato nel corso di schizofrenia. In sostanza, le lesioni si instaurerebbero nel tempo, soprattutto nei casi a cicli rapidi e frequenti ricorrenze, con seguente resistenza ai trattamenti. Questi dati sosterrebbero un andamento progressivo del disturbo bipolare nel corso degli anni, supportando ulteriormente il modello proposta di stadiizzazione del disturbo.

L'intervento precoce potrebbe dunque modificare l'andamento a lungo termine, determinando una maggiore stabilità clinica fin dall'esordio, agendo un effetto "neuroprotettivo". Berk et al. (13) hanno dimostrato che intervenire nelle diverse fasi del disturbo bipolare ha un preciso impatto sull'efficacia dei trattamenti: i tassi di risposta negli episodi maniacali risultavano del 52-69% negli individui con 1-5 episodi precedenti e soltanto del

11-59% nei pazienti con più di 5 episodi.

Molta cautela va posta nell'uso di antidepressivi, per cui è opportuno sensibilizzare i clinici oltre che sulla definizione e miglior riconoscimento della fase prodromica, ad attuare un precoce riconoscimento della presenza nel paziente affetto da episodi depressivi di sintomi e caratteristiche dello spettro bipolare, avvalendosi di rating scales validate allo scopo. Diversi autori hanno descritto le differenze fenomenologiche tra depressione unipolare e bipolare citando alcuni aspetti distintivi di quest'ultima quali ipersonnia, iperfagia, pesantezza agli arti (catatonica), sintomi psicotici, senso di colpa patologico, rallentamento psicomotorio, appiattimento affettivo, comparsa repentina dei sintomi, onset nel post-partum, stagionalità, labilità emotiva, irritabilità, sintomi mania-

Tabella 3 - terapie farmacologiche nei prodromi

Trattamento	Studio	Metodologia	Risultati
Litio	Geller et al. (3)	- RCT doppio cieco - 30 pz con diagnosi di DM, età media 10.7 +/- 1.2 anni, Fpos; trattati con Li vs PLA per 6 settimane	- Differenze non statisticamente significative
Valproato	Chang et al. (15)	- Osservazionale prospettico - 24 pz con diagnosi di DM, distimia o ADHD; sintomi affettivi moderati, età media 11.3 anni, Fpos; trattati con VPA (dose mesi 821 mg/d) per 12 settimane	- Miglioramento significativo della sintomatologia
Valproato	Findling et al. (10)	- RCT doppio cieco - 56 pz con diagnosi di DB NAS o ciclotimia, età media 10.7 +/- 3.1 anni, Fpos; trattati con VPA vs PLA seguiti in follow-up fino a 5 anni	- Differenze non statisticamente significative
Quetiapina	DelBello et al. (16)	- Osservazionale Prospettico - 20 pz con sintomi affettivi sottosoglia, età 12-18 anni, Fpos; trattati con QUE (dose 460 +/- 88 mg/d) per 12 settimane	- Miglioramento significativo della sintomatologia

DM = Depressione Maggiore; Fpos = familiarità positiva per disturbo bipolare; PLA = Placebo; Li = Litio; VPA = Valproato; QUE = Quetiapina; DB NAS = Disturbo Bipolare non altrimenti specificato

cali sottosoglia, e familiarità per disturbo bipolare (5).

Oltre alla sintomatologia, in ogni fase del disturbo andranno sempre considerate le variabili psicosociali, gli eventi stressanti e gli stili cognitivi mal adattivi. Sarà necessario favorire in ogni momento una partecipazione attiva del paziente, con tecniche psicoeducazionali (14) e/o psicoterapiche (psicoterapia cognitiva, interpersonale, familiare), volte a migliorarne il funzionamento sociale, aiutarlo ad accettare e capire la patologia, prevedendo e riducendo l'incidenza delle recidive e delle ricorrenze.

Stabilizzanti dell'umore e antipsicotici di seconda generazione sono i farmaci d'elezione nel disturbo bipolare ma, considerato il loro spettro di effetti collaterali, non sono indicati per un trattamento preventivo, ma soltanto nelle fasi acute e di mantenimento. Del resto, il loro utilizzo in fase prodromica è stato indagato solamente in 4 studi condotti su bambini ed adolescenti, come riassunto in *Tabella 3*, con risultati contrastanti. I due studi randomizzati in doppio cieco verso placebo (3; 10) non hanno evidenziato differenze statisticamente significative per la terapia,

rispettivamente, con Litio e Valproato, mentre le evidenze positive ottenute sempre per Valproato (15) e quetiapina (16) sono limitate dall'esiguità del campione (rispettivamente 24 e 27 pazienti) e dal disegno naturalistico degli studi.

In conclusione, nell'attualità non vi sono ancora dati definitivi a sostegno di specifiche strategie per il riconoscimento ed il trattamento delle fasi prodromiche nel disturbo bipolare che risultano proteiformi ed aspecifiche. Si suggerisce quindi l'utilità di un approccio "multimodale" per riconoscere i soggetti a maggior rischio e per trattare le diverse fasi con gli interventi più consoni, suggeriti dalle evidenze scientifiche disponibili.

Inoltre, si sensibilizzano i clinici ad essere consapevoli delle difficoltà diagnostiche per cui sembra vantaggioso avvalersi di rating scales validate.

Obiettivo prioritario resta quello di riuscire a trattare i disturbi dello spettro bipolare precocemente sia nell'adolescente sia nell'adulto riducendo i tempi della DUI, al fine di massimizzare i risultati terapeutici e migliorare la prognosi a lungo termine.

Tabella 4 - terapie "naturali"

Trattamento	Studio	Metodologia	Risultati
Omega 3	Stoll et al. (21)	- RCT doppio cieco - 30 pz trattati con STZ ed aggiunta di EPA/DHA vs PLA per 16 settimane	- Miglioramento statisticamente significativo globale, dei sintomi depressivi e della durata di remissione - Non effetti sulla mania
	Keck et al. (26)	- RCT doppio cieco - 59 pz con depressione bipolare e 62 a cicli-rapidi trattati con STZ per 4 mesi con aggiunta di EPA 6 g/d vs PLA	- Differenze non statisticamente significative
	Frangou et al. (22)	- RCT doppio cieco - 75 pz con depressione bipolare trattati con STZ per 12 settimane con aggiunta di EPA 1 g/d vs EPA 2 g/d vs PLA	- Maggior miglioramento dei sintomi depressivi e della gravità con EPA - Non effetti sulla mania - Non differenze rispetto alle dosi
Gracious et al. (27)		- RCT doppio cieco - 51 pz con età 6 – 17 anni trattati per 16 settimane con aggiunta di SLI vs PLA	- Differenze non statisticamente significative
	Berk et al. (28)	- RCT doppio cieco - 75 pz trattati con STZ ed aggiunta di NAC vs PLA per 24 settimane	- Miglioramento significativo dei sintomi depressivi a 20 settimane - Non effetti sulla mania
Colina	Brown et al. (29)	- RCT 12 settimane - 44 pz ambulatoriali con storia di mania o ipomania e dipendenza da cocaina trattati con STZ on aggiunta di COL vs PLA	- Miglioramento cognitivo e riduzione dell'uso di cocaina - non differenze significative rispetto alla sintomatologia affettiva
Magnesio	Giannini et al. (30)	- RCT doppio cieco - 20 pz pretrattati con Verapamil con aggiunta MG vs PLA per 18 settimane	- Miglioramento significativo della mania
Acido folico	Behzadi et al. (31)	- RCT 88 pz con mania acuta trattati con VPA con aggiunta di FOL vs PLA per 3 settimane	- Miglioramento statisticamente significativo a 3 settimane
Inositolo	Chengappa et al. (32)	- RCT doppio cieco - 24 pz con depressione bipolare trattati con STZ per 6 settimane con aggiunta di INO (12 g) vs PLA	- Maggior miglioramento globale e del 50% dei sintomi depressivi tra i pz trattati con inositolo
	Nierenberg et al. (33)	- RCT - 66 pz con depressione bipolare resistente trattati con: LAM vs INO + STZ vs RIS + STZ	- Percentuali di recovery: 23.8% vs 17.4% vs 4.6% - Differenza non statisticamente significativa
Aminoacidi ramificati (AAR)	Scarna et al. (34)	- RCT 25 pz con mania trattati con STZ con aggiunta di AAR vs PLA per 1 settimana	- Miglioramento statisticamente significativo della mania

STZ = Stabilizzante; EPA = acido eicosapentaenoico; DHA = acido docosaeisoenoico; PLA = Placebo; SLI = Olio di semi di lino; COL = Colina; MG = Magnesio; FOL = Acido Folico; LAM = Lamotrigina; INO = Inositolo; RIS = Risperidone; Li = Litio; VPA = Acido Valproico.

TERAPIE "NATURALI"

La cronicità del disturbo bipolare e la disabilità che esso comporta, con un alto tasso di recidiva nonostante la terapia farmacologica, inducono molti pazienti ad utilizzare trattamenti complementari o alternativi (complementary and alternative medicine = CAM) i

cui effetti farmacodinamici sono oggetto di crescente attenzione da parte della letteratura internazionale.

A partire dall'alimentazione, diversi studi hanno evidenziato l'importanza di una dieta ricca di sali minerali e vitamine, spesso carenni nelle abitudini alimentari dei pazienti bipolari. Eppure, la vitamina B6 è essenziale

nella conversione del triptofano a serotonina, così come ridotti livelli di folati e vitamine D e B₁₂ sono risultati associati ad una maggiore incidenza di depressione. I composti naturali possono essere assunti in combinazione, fin dall'inizio della terapia farmacologica, oppure in augmentation con lo scopo di aumentarne l'efficacia riducendo gli effetti collaterali.

In *Tavella 4* sono riportati tutti gli studi randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo e con una casistica di almeno 20 pazienti (17; 18).

L'azione dei vari composti è diversificata: la N-AcetilCisteina (NAC) è un antiossidante; la colina un elemento essenziale per l'integrità della membrana cellulare; il magnesio, secondo soltanto al potassio a livello intracellulare, regola i canali del calcio ed il livello d'attività dei recettori NMDA e del glutammato; l'inositol è un componente del sistema dei secondi messaggeri intracellulari, mentre gli aminoacidi ramificati (AAR) risultano implicati nella sintesi della dopamina.

In particolare, in letteratura stanno aumentando le evidenze a favore dell'uso di integratori Omega 3, dotati di proprietà neurotrofiche e neuro protettive, oltre che di un vantaggioso ed indiscusso profilo di sicurezza e tollerabilità. E' bene ricordare che gli Omega 3 sono un tipo di acidi grassi polinsaturi presenti in natura in pesci come salmone e tonno, frutti di mare ed in alimenti vegetali come semi di lino e noci. I tre principali tipi di Omega 3 sono l'acido eicosapentaenoico (EPA), l'acido docosaeisoenoico (DHA) e l'acido alfa-linolenico (ALA), quest'ultimo però privo di una funzione terapeutica diretta. In Italia, il SSN riconosce come "farmaco" esclusivamente gli esteri etilici di acidi grassi polinsaturi con un contenuto in EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro di 0,9-1,5. Le prime suggestioni sono derivate da studi epidemiologici condotti in diverse Nazioni che hanno evidenziato quanto diete alimentari con maggiori introiti di Omega 3 fossero associate ad una ridotta prevalenza di disturbo bipolare e depressione maggiore (19). Tuttavia resta ancora non chiaro

se il deficit di grassi polinsaturi Omega 3 descritto sia dovuto ad un ridotto apporto alimentare o sottenda un problema genetico. A livello biochimico, agirebbero come modulatori della trasduzione del segnale neuronale, con modalità simili a litio e valproato, regolando inoltre la fluidità delle membrane cellulari. Avrebbero inoltre un'azione anti-infiammatoria influendo sul sistema delle citochine e di inibizione sul reuptake di serotonina e dopamina, attraverso la modulazione dei secondi messaggeri intracellulari (17). Nonostante i modelli sperimentali, ad oggi non vi sono dati certi di efficacia e dalle tre revisioni presenti in letteratura (17; 18; 20) emergono soltanto 2 studi randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo che dimostrano un'efficacia clinica di EPA come adiuvante nel trattamento dei sintomi depressivi, ma non sulla mania (21; 22).

In conclusione, le evidenze in termini di efficacia clinica rispetto all'uso di composti naturali nel trattamento del disturbo bipolare sono ancora da considerarsi preliminari e parziali e sono riassumibili in un'azione adiuvante antidepressiva per omega 3, NAC, inositol ed antimaniacale per magnesio, acido folico ed AAR.

*Dipartimento di Salute Mentale, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano
matteo.porcellana@ospedaleniguarda.it

BIBLIOGRAFIA

1. Leopold K., Ritter P., Correll C.U., Marz C., Ozgurdal S., Juckel G., Bauer M., Pfennig, *A Risk constellations prior to the development of bipolar disorders. Rationale of a new risk assessment tool*, J Affect Disord. 136: 1000-1010, 2012.
2. Reeves-Maniscalco E., Hamrin V., *Assessment and diagnostic issues in pediatric bipolar disorder*, Arch Psychiatr Nurs. 22 (6): 344-355, 2008.
3. Geller B., Cooper T.B., Zimmerman B., Frazier J., Williams M., Heath J., Warner K., *Lithium for prepubescent depressed children with family history predictors of future bipolarity. A double blind, placebo-controlled study*, J Affect Disord. 51: 165-175, 1998.
4. Akiskal H.S., *Developmental pathways to bipolarit. Are juvenile onset depression pre-bipolar?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 34: 754-763, 1995.
5. Berk M., Hallam K., Lucas N., Hasty M., McNeil C.A., Conus P., Kader L., McGorry P.D., *Early intervention in bipolar disorders. Opportunities and pitfalls*, M J Aust. 187 (7): 11-14, 2007.
6. McGorry P.D., Hickie I., Yung A.R., Pantelis C., Jackson H.J., *Clinical staging of psychiatric disorders. A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions*, Aust N Z J Psychiatry. 40: 616-622, 2006.
7. Correll C.U., Penzner J.B., Lencz T., Auther A., Smith C.W., Malhotra A.K., Kane J.M., Cornblatt B.A., *Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder*, Bipolar Disord. 9 (4): 324-38, 2007.
8. Zeschel E., Correll C.U., Haussleiter I.S., Ozgurdal S., Leopold K., Pfennig A., Bechdolf A., Bauer M., Juckel G., *The bipolar disorder prodrome revisited. Is there a symptomatic pattern?* J Affect Disord. 151: 551-560, 2013.
9. Hirschfeld R.M.A., Lewis L., Vornik L.A., *Perceptions and impact of bipolar disorder. How far have we really come? Results of the National depressive and Manic Depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*, J Clin Psychiatry. 64: 161-174, 2003.
10. Findling R.L., Frazier T.W., Youngstrom E.A., McNamara N.K., Stansbrey R.J., Gracious B.L., Reed M.D., Demeter C.A., Calabrese J.R., *Double blind, placebo-controlled study of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 68: 781-788, 2007.
11. Howes O.D., Lim S., Theologos G., Yung A.R., Goodwin G.M., McGuire P., *A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder*, Psychol Medicine. 41: 1557-1577, 2011.
12. McNamara R.K., Nandagopal J.J., Strakowski S.M., Del Bello M.P., *Preventive strategies for early-onset bipolar disorder. Toward a Clinical Staging model*, CNS Drugs. 24 (12): 983-996, 2010.
13. Berk M., Brnabic A., Dodd S., Kelin K., Tohen M., Malhi G.S., Berk L., Conus P., McGorry P.D., *Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder?. Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention*, Bipolar Disord. 13: 87-98, 2011.
14. Colom F., Vieta E., *Manuale di psicoeducazione per il disturbo bipolare*, Giovanni Fioriti Editore. Roma, 2006.
15. Chang K.D., Dienes K., Blasey C., Adleman N., Ketter T., Steiner H., *Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms*, J Clin Psychiatry. 64: 936-942, 2003.
16. DelBello M.P., Adler C.M., Whitsel R.M., Stanford K.E., Strakowski S.M., *A 12-week single blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder*, J Clin Psychiatry. 68: 789-795, 2007.
17. Sarris J., Mischoulon D., Schweitzer I., *Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder. A systematic review of clinical trials*, Bipolar Disord. 13: 454-465, 2011.
18. Sylvia L.G., Peters A.T., Deckersbach T., Nierenbeg A.A., *Nutrient-based therapies for bipolar disorder. A systematic review*, Psychother Psychosom. 82: 10-19, 2013.
19. Colangelo L.A., He K., Whooley M.A., Daviglus M.L., Liu K., *Higher dietary intake of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women*, Nutrition. 25: 1011-19, 2009.

20. Montgomery P., Richardson A.J., *Omega-3 fatty acid for bipolar disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews. CD005169, 2008.
21. Stoll AL., Severus W.E., Freeman M.P., Reuter S., Zboyan H.A., Diamond E., Cress K.K., Marangell L.B., *Omega-3 fatty acid in bipolar disorder. A preliminary double-blind placebo-controlled trial*, Arch Gen Psychiatry. 56: 407-412, 1999.
22. Frangou S., Lewis M., McCrone P., *Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression. Randomised double-blind placebo-controlled study*, Br J Psychiatry. 75(4-5): 315-21, 2006.
23. Egeland J.A., Hostetter A.M., Pauls D.L., Sussex J.N., *Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 68: 781-788, 2000.
24. Thompson K.N., Conus P.O., Ward J.L., Philips L.J., Koutsogiannis J., Leicester S., McGorry P.D., *The initial prodrome to bipolar affective disorder. Prospective case studies*, Journal of Affective Disorders. 77: 79-85, 2003.
25. Homish G.G., Marshall D., Dubovsky S.L., Leonard K., *Predictors of later bipolar disorder in patients with subthreshold symptoms*, J Affect Disord. 144: 129-133, 2013.
26. Keck P.E., Mintz J., McElroy S.L., Freeman M.P., Suppes T., Frye M.A., Altshuler L.L., Kupka R., Nolen W.A., Leverich G.S., Denicoff K.D., Grunze H., Rush A.J., Post RM *Double-blind, randomised, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder*, Biol Psychiatry. 60: 1020-22, 2006.
27. Gracious B.L., Chirieac M.C., Coștescu S., Finucane T.L., Youngstrom E.A., Hibbeln J.R., *Randomised, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder*, Bipolar Disord. 12: 142-154, 2010.
28. Berk M., Copolov D.L., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Bush A.I., *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial*, Biol Psychiatry. 64: 468-475, 2008.
29. Brown E.S., Gorman A.R., Hyman L.A., *A randomized, placebo-controlled trial of citalopram add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence*, J Clin Psychopharmacol. 27: 498-502, 2007.
30. Giannini A.J., Nakoneczne A.M., Melemis S.M., Ventresco J., Condon M., *Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania*, Psychiatry Res. 93: 83-87, 2000.
31. Behzadi A.H., Omranil Z., Chalian M., Asadi S., Ghadiri M., *Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder. A double-blind, randomised, controlled trial*, Acta Psychiatr Scand. 120: 441-445, 2009.
32. Chengappa K.N., Levine J., Gershon S., Mallinger A.G., Hardan A., Vagnucci A., Pollock B., Luther J., Buttenfield J., Verfaillie S., Kupfer D.J., *Inositol as an add-on treatment for bipolar depression*, Bipolar Disord. 2: 47-55, 2000.
33. Nierenberg A.A., Ostacher M.J., Calabrese J.R., Ketter T.A., Marangell L.B., Miklowitz D.J., Miyara S., Bauer M.S., Thase S.E., Wisniewski S.R., Sachs G.S *Treatment resistant bipolar depression. A STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone*, Am J Psychiatry. 163: 210-216, 2006.
34. Scarna A., Gijsman H.J., McTavish S.F., Harmer C.J., Cowen P.J., Goodwin G.M., *Effect of a branched-chain amino acid drink in mania*, Br J Psychiatry. 182: 210-213, 2003.

COME SI COLLABORA A PSICHIATRIA OGGI

Tutti i Soci e i Colleghi interessati possono collaborare alla redazione del periodico, nelle diverse sezioni in cui esso si articola.

Per dare alla rivista la massima ricchezza di contenuti, è opportuno, per chi lo desidera, concordare con la Redazione i contenuti di lavori di particolare rilevanza inviando comunicazione al Direttore o la segreteria di redazione, specificando nome cognome e numero di telefono, all'indirizzo *redazione@psichiatriaoggi.it*

NORME EDITORIALI

Lunghezza articoli: da 5 a 15 cartelle compresa bibliografia e figure.

Cartella: Interlinea singola carattere 12, spaziatura 2 cm sopra e sotto 2,5 cm sin/dx.

Ogni articolo deve contenere nell'ordine:

- Titolo
- Cognome e Nome di tutti gli autori
- Affiliazione di tutti gli autori
- Indirizzo email per corrispondenza da riportare nella rivista
- Testo della ricerca
- Eventuali figure tavole e grafici devono trovare specifico riferimento nel testo
- Ringraziamenti ed eventuali finanziamenti ricevuti per la realizzazione della ricerca
- Bibliografia: inserire solo i riferimenti bibliografici essenziali: massimo 25 titoli, numerati, disposti secondo ordine di citazione nel testo, se citati secondo le norme dell'INDEX medico, esempio:
1.Cummings J.L., Benson D.F., Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic clinical features, *J Am Geriatr Soc.* 34: 12-19, 1986. Nel testo la citazione dovrà essere riportata come segue (1).

I lavori vanno inviati all'indirizzo e-mail *redazione@psichiatriaoggi.it* in formato .doc o .odt. Nella mail dovrà essere indicato nome e cognome dell'autore che effettuerà la corrispondenza ed un suo recapito telefonico. Nella stesura del testo si chiede di evitare: rientri prima riga paragrafo, tabulazioni per allineamenti, più di uno spazio tra una parola e l'altra, a capo manuale salvo inizio nuovo paragrafo e qualunque operazione che trascenda la pura battitura del testo.



SIP-Lo

Sezione Regionale Lombarda
della Società Italiana di Psichiatria

Presidente:

Massimo Rabboni (*Bergamo*)

Presidente eletto:

Massimo Clerici (*U. Mi Bicocca*)

Segretario:

Mauro Percudani (*Garbagnate, Mi*)

Vice-Segretario:

Giancarlo Cerveri (*Milano*)

Tesoriere:

Gianluigi Tomaselli (*Bergamo*)

Consiglieri eletti:

Mario Ballantini (*Somdrio*)

Franco Spinogatti (*Cremona*)

Andrea Materzanini (*Iseo*)

Costanzo Gala (*Milano*)

Orsola Gambini (*U. Mi Statale*)

Claudio Cetti (*Como*)

Giuseppe De Paoli (*Pavia*)

Nicola Poloni (*Varese*)

Antonio Magnani (*Mantova*)

Emi Bondi (*Bergamo*)

Ettore Straticò (*Mantova*)

Roberto Bezzi (*Legnano, Mi*)

Marco Toscano (*Garbagnate, Mi*)

Antonio Amatulli (*Sirp.Lo*)

Caterina Viganò (*Sirp.Lo*)

RAPPRESENTANTI

Sezione "Giovani Psichiatri":

Alessandro Grecchi (*Milano*)

Francesco Bartoli (*Monza Brianza*)

Giacomo Deste (*Brescia*)

Giovanni Migliarese (*Milano*)

Membri di diritto:

Giorgio Cerati

Angelo Cocchi,

Arcadio Erlicher,

Claudio Mencacci,

Emilio Sacchetti

Silvio Scarone

Consiglieri Permanenti:

Alberto Giannelli

Simone Vender

Antonio Vita

Giuseppe Biffi