



FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

OTTOBRE 2018 • N. 4

Depressione

Volume II



FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

FOCUS ON BRAIN • Ottobre 2018 • N. 4

DIRETTORE RESPONSABILE

Valeria Ipavec

COMITATO SCIENTIFICO

FARMACOLOGIA

Giovanni Biggio

Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia,
Università degli Studi di Cagliari

Roberto Ciccocioppo

Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Camerino

GERIATRIA

Mario Barbagallo

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,
Università degli Studi di Palermo

Angelo Bianchetti

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

NEUROLOGIA

Alessandro Padovani

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

PSICHIATRIA

Giuseppe Maina

Direttore Struttura Complessa a Divisione Universitaria di Psichiatria,
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Umberto Albert

Professore Associato di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Biomediche
e Neuromotorie, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

Alessandro Rossi

Professore Ordinario di Psichiatria Università dell'Aquila

Direttore Scuola di Specializzazione in Psichiatria

Direttore del Dipartimento di Salute Mentale ASL 1 Abruzzo



EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)

Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864

www.neuraxpharm.it

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Eleanna Lattanzi

STAMPA

Fast Edit S.r.l.

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Fotolia: i diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori.

Editoriale

Giuseppe Paradiso

Medical Science Liaison, Neuraxpharm Italy

I disturbi depressivi rappresentano una materia vasta e complessa. La depressione può manifestarsi come patologia a sé stante ma si trova altresì frequentemente associata ad altri disturbi, sia mentali che somatici e l'organizzazione mondiale della sanità stima che vi convivano circa 322 milioni di persone nel mondo.

Per questa ragione il comitato scientifico di Focus on Brain ha deciso di dedicare due volumi all'argomento, con l'obiettivo di approfondire e divulgare in modo fruibile contenuti scientifici fra differenti specialisti. Nel primo volume, corrispondente al terzo numero del periodico, gli autori hanno preso in considerazione la fisiopatologia, l'inquadramento clinico-diagnostico e i diversi approcci terapeutici alla depressione. Questo secondo volume prenderà invece in esame, grazie al contributo editoriale di alcuni fra i maggiori esperti italiani, i diversi aspetti dei disturbi depressivi in particolari sottopopolazioni di pazienti e soprattutto le comorbidità con altre patologie, mentali e non.

La depressione è il disturbo psichiatrico che con maggior frequenza si presenta nell'ambito dell'assistenza sanitaria primaria, toccando un numero sempre più ampio ed eterogeneo di Specialisti. La comorbidità tra disturbi medici e mentali è la regola piuttosto che l'eccezione.

È stato documentato che la depressione è un fattore di rischio per lo sviluppo di alcune tra le principali malattie croniche o invalidanti e che, allo stesso modo, un cattivo stato di salute rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi depressivi. Questa relazione bidirezionale risulta di particolare rilevanza clinica ed epidemiologica poiché riguarda "grandi malattie" somatiche come il diabete o le patologie cardiovascolari e respiratorie.



Depressione

Volume II

I sintomi depressivi si presentano, inoltre, molto comunemente in diverse patologie neurologiche come l'epilessia e l'emicrania e sono associati ad un peggioramento degli outcome clinici, a una minore qualità della vita, ad un utilizzo più elevato delle risorse sanitarie, ad una scarsa aderenza al trattamento e ad un aumento della frequenza dell'ideazione suicidaria.

La presenza di disturbi depressivi, infine, può precedere di molto la comparsa dei sintomi tipici di una determinata patologia, come accade nella malattia di Parkinson o nelle demenze. Tra i sintomi neuropsichiatrici, tratti distintivi della malattia di Alzheimer, la depressione è molto frequente, è causa di disagio sostanziale sia per il paziente che per il caregiver e contribuisce alla prima istituzionalizzazione. La depressione può essere anche un predittore di progressione da MCI a demenza conclamata e può portare a tassi di mortalità significativamente più elevati, come accade nella depressione post-stroke.

I disturbi depressivi possono poi presentarsi in modo subdolo, sullo sfondo di altre patologie mentali, contribuendo al mascheramento dei sintomi e ad un ritardo nella corretta diagnosi.

Questo rafforza il concetto che non può esserci salute senza la salute mentale.

Concludo ricordandovi che il periodico di divulgazione scientifica FOCUS ON BRAIN è consultabile anche on line al sito www.focusonbrain.com con un accesso dedicato e contenuti interattivi che potranno così essere apprezzati da un numero sempre più ampio di professionisti della salute.



www.focusonbrain.com

SOMMARIO

FOCUS ON BRAIN N. 4 • **Depressione**, Volume II

1 EDITORIALE

IL CONTRIBUTO DEGLI ESPERTI

- 4 Il cervello fragile dell'adolescente
- 7 Disturbi depressivi nell'adolescenza
- 12 Depressione nella persona che invecchia: aspetti clinici e terapeutici
- 19 Depressione nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi
- 23 Lo spettro dei disturbi depressivi nella malattia di Alzheimer e nella demenza: dall'epidemiologia alla gestione
- 27 Depressione e malattia cerebrovascolare
- 31 Disturbi depressivi nel paziente con emicrania
- 35 Disturbi depressivi nel paziente epilettico
- 40 Depressione e malattie somatiche nell'anziano
- 46 Clinica e neuro-psicofarmacologia del disturbo duale (disturbo da uso di sostanze / disturbi dell'umore)

AGGIORNAMENTI DELLA LETTERATURA

- 52 The association of folate and depression: A meta-analysis.
Ansley Bender et al., Journal of Psychiatric Research 95 (2017) 9-18
- 53 Esperienza clinica sull'utilizzo dell'associazione nutraceutica
(S-Adenosil-Metionina + N-Acetil-Cisteina + Acido Folico) nella gestione della depressione maggiore di grado lieve nel bambino e nell'adolescente

ASSISTENZA AL PAZIENTE

- 56 Depressione e qualità della vita

SCIENZE INTEGRATE

- 60 Glaucoma e qualità della vita
- 65 Psychological Distress in Patients with Symptomatic Vitreous Floaters.
Kim YK et al., J Ophthalmol. 2017;2017:3191576

RUBRICHE

- 67 Approccio non farmacologico all'anziano con depressione.
Stili di vita, attività fisica e psicoterapia

Il cervello fragile dell'adolescente

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino²

1. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari | 2. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di Cagliari

■ INTRODUZIONE

L'adolescenza è una fase di transizione complessa, compresa tra l'infanzia e l'età adulta. Questa fase della vita è caratterizzata da un rapido incremento delle capacità fisiche e mentali dell'adolescente, migliorano le capacità di apprendimento e comincia ad avere una visione del mondo che lo circonda sempre più astratta e originale, riuscendo a soddisfare le esigenze scolastiche sempre più impegnative e allo stesso tempo mantenere un comportamento imprevedibile e talvolta disinvolto.

Gli adolescenti hanno funzioni emotive molto sviluppate e complesse. Infatti, durante l'adolescenza il tasso di morbilità e mortalità aumenta considerevolmente, quale conseguenza di elevata incidenza di incidenti, suicidi, violenza e maggior frequenza di comportamenti rischiosi. Molti dei pericoli ai quali l'adolescente va incontro sono dovuti ad un insufficiente autocontrollo, conseguenza della difficoltà a monitorare in modo adeguato le emozioni, le azioni impulsive e più in generale il comportamento disinvolto (*Smith K., Nature 2018*).

Il comportamento a rischio degli adolescenti è associato a enormi e progressivi processi di maturazione del sistema nervoso centrale, in particolare ai differenti tempi di sviluppo tra i nuclei della regione limbica (nucleo accumbens, amigdala e ippocampo) che mediano i processi emotivi e gratificanti e quelli delle differenti aree della corteccia prefrontale che controllano principalmente i processi emotivi (cognitivi, impulsivi e decisionali) incluso il controllo volontario del comportamento (*Casey et al., J Res Adolesc. 2011*).

Le modificazioni delle suddette aree cerebrali associate alla maturazione del cervello è oggi possibile studiarle attraverso moderne tecniche non invasive di "Brain Imaging"

come la risonanza magnetica (RMN), un metodo sicuro e accurato per studiare l'anatomia e la fisiologia cerebrale a tutte le età.

Questi studi hanno evidenziato che durante l'infanzia la materia grigia e il volume cerebrale aumentano, con una significativa differenza temporale fra i due sessi. Nelle femmine la sostanza grigia raggiunge il massimo spessore verso gli 8/9 anni, nei maschi più tardi verso i 10/11 anni. Il volume cerebrale totale raggiunge il suo massimo sviluppo nelle femmine verso i 10/11 anni e nei maschi verso i 14/15 anni. Questi dati spiegano la differenza temporale tra la maturazione del cervello nelle femmine rispetto ai maschi (*Mills et al., Dev Neurosci 2014*).

DIFFERENTE SVILUPPO TEMPORALE TRA AREA LIMBICA E CORTECCIA FRONTALE

Gli studi di RMN hanno messo in evidenza che le diverse aree e nuclei del cervello hanno diversi tempi di sviluppo; a) durante l'infanzia maturano per primi i sistemi cerebrali localizzati nel tronco e nella base del cervello preposti al controllo dei parametri vitali e dei riflessi; b) successivamente, negli anni dell'adolescenza si sviluppano e maturano enormemente le aree più profonde, quelle dell'area limbica, associate al cervello emotivo e impulsivo capaci di generare le più profonde emozioni e soprattutto sentimenti di gratificazione e desiderio; c) al contrario, i centri corticali che controllano e codificano le percezioni, i movimenti volontari, le funzioni cognitive, le capacità decisionali e le motivazioni maturano per ultimi. Infatti, a partire dagli 8/9 anni nelle femmine e i 10/11 nei maschi, il volume della sostanza grigia della corteccia frontale diminuisce mentre aumenta quello della sostanza bianca. In particolare, la sostanza grigia

della corteccia prefrontale si riduce progressivamente attraverso un fenomeno chiamato di "pruning" (*Giedd et al., Neuropsychopharmacol. 2015*).

Al termine dell'infanzia la corteccia prefrontale è ricca di neuroni e sinapsi cresciuti in maniera disordinata e in eccesso rispetto a quanto sia effettivamente necessario per un corretto funzionamento neuronale. Durante l'adolescenza, con il fenomeno del "pruning", le sinapsi sottoutilizzate vengono eliminate, mentre vengono rafforzate quelle in uso. Questo processo si completa tra i 23-25 anni nel sesso femminile e i 27-29 anni nei maschi (*Giedd et al., Neuropsychopharmacol. 2015*). Al termine del processo di maturazione della corteccia prefrontale, il numero delle sinapsi è quasi dimezzato e il volume della materia grigia significativamente ridotto. Le sinapsi così ridotte, sono più ordinate, robuste, stabilizzate e quindi più funzionali. La corteccia prefrontale appare più compatta, densa ma più sottile, un fenomeno visibile più precocemente soprattutto nel sesso femminile.

La maturazione delle aree corticali inizia dalle aree posteriori del cervello, preposte alla modulazione dei contatti con l'ambiente e al controllo delle funzioni sensoriali e dell'orientamento spaziale per proseguire verso le aree anteriori. Come riportato in precedenza, le ultime aree cerebrali a diventare adulte sono, in ordine di tempo, quelle della corteccia prefrontale capaci di avere un ruolo centrale nel controllo delle funzioni esecutive: working memory, motivazione, capacità decisionale e nell'elaborazione del comportamento adattativo e degli impulsi. Infatti, la corteccia prefrontale (dorso laterale-orbitofrontale) e la stessa corteccia del cingolo sono deputate soprattutto al controllo e alla modulazione delle emozioni, degli impulsi e delle decisioni. Queste sotto aree della corteccia prefrontale rendono possibili la pianificazione per il raggiungimento degli obiettivi e le azioni a lungo termine e inibiscono la tendenza a mettere in atto i comportamenti associati a emozioni sia piacevoli e immediate, che possono essere molto pericolosi che quelli associati a rabbia, disgusto, odio e quindi possibili atti violenti (*Dennis et al., Neurolmage 2013*).

Parallelamente al fenomeno del pruning, aumenta significativamente di volume la sostanza bianca, fenomeno associato ad un aumento della mielina che avvolge gli assoni, permettendo una maggior connettività tra i

neuroni. Infatti, durante questa età aumenta non solo la connettività tra le diverse aree cerebrali, ma anche tra i 2 emisferi cerebrali. Lo sviluppo del corpo calloso, crocevia tra l'emisfero cerebrale sinistro e destro, avviene in modo progressivo dopo l'infanzia (*Dennis et al., Neurolmage 2013*).

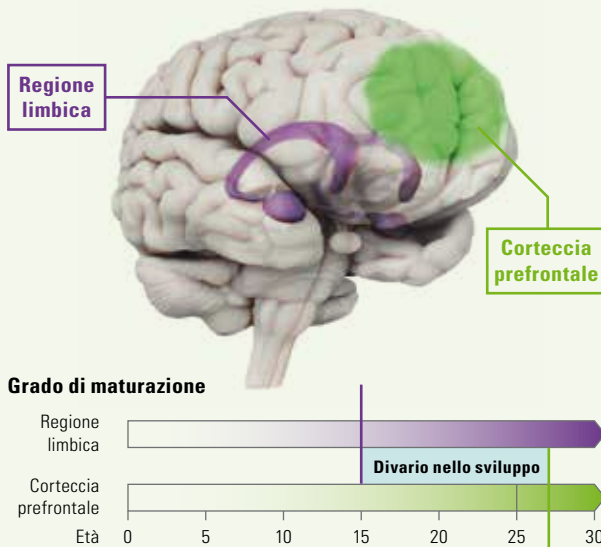
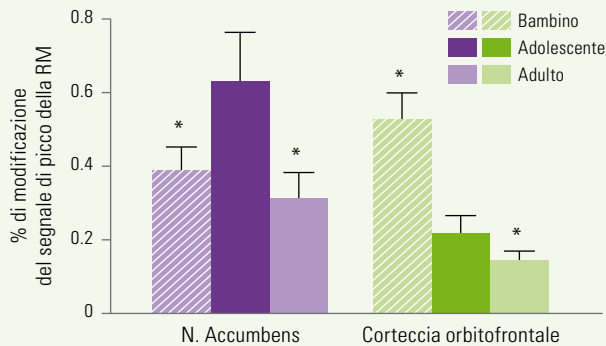
Diversamente dalla corteccia prefrontale, il sistema limbico, che regola le emozioni e il sistema di ricompensa che nel cervello adulto è sotto il controllo costante della corteccia prefrontale, durante l'adolescenza raggiunge il suo massimo sviluppo e, non essendo controllato efficacemente dall'azione inibitoria della corteccia prefrontale, favorisce da parte dei giovani la costante ricerca della novità, del piacere e del rischio spesso attraverso azioni e comportamenti sconsiderati e pericolosi come l'assunzione di sostanze d'abuso, l'uso di armi da fuoco, la guida spericolata di veicoli, eccessiva aggressività, etc. (*Telzer et al., PNAS 2014*).

VULNERABILITÀ E OPPORTUNITÀ

Le modificazioni nelle traiettorie di sviluppo della sostanza grigia, della sostanza bianca e delle connessioni sinaptiche evidenziate nel cervello dell'adolescente con la RMN dimostrano l'elevata plasticità del cervello degli adolescenti, i quali, più degli adulti e degli anziani, sono capaci di adattarsi ai grossi cambiamenti ambientali a cui vanno incontro e che sta alla base della straordinaria capacità di apprendimento che loro possiedono.

Questa proprietà plastica dei neuroni si riduce con l'età adulta, anche se gli esseri umani mantengono un grado di flessibilità cerebrale molto più a lungo di qualsiasi altra specie. L'elevata plasticità presente soprattutto nei giovani risulta essere di grande beneficio per la nostra specie, ma accanto alle grandi opportunità crea anche grandi vulnerabilità. Infatti, i grandi cambiamenti morfologici e funzionali della sostanza bianca e della sostanza grigia sono dei processi programmati da differenti "cluster" di geni la cui espressione è influenzata da stimoli ambientali attraverso dei meccanismi di tipo epigenetico. Quando i cambiamenti di tipo plastico avvengono in maniera non corretta a causa di alterazioni di tipo genetico o epigenetico, cioè avvengono troppo presto o troppo tardi oppure in maniera troppo veloce o troppo

DIVARIO NEL COMPLETAMENTO DELLA MATURAZIONE TRA SISTEMA LIMBICO E CORTECCIA PREFRONTALE



Lo sviluppo del sistema limbico (in viola) che controlla le emozioni e il comportamento impulsivo aumenta con l'inizio della pubertà (tra i 9-12 anni) e raggiunge il suo massimo sviluppo verso i 13-15 anni mentre la corteccia prefrontale (in verde), che tiene a freno le azioni impulsive raggiunge la sua maturazione 10-12 anni più tardi rispetto al sistema limbico. Questo divario temporale nella maturazione di queste due aree spiega alcuni aspetti peculiari del comportamento degli adolescenti come l'elevata reattività emozionale, l'impulsività, la sottovalutazione dei rischi, la ricerca del piacere e la vulnerabilità alle sostanze psicoattive.

lenta, si ha una elevata vulnerabilità all'insorgenza di diverse malattie mentali tra cui i disturbi d'ansia, il disturbo bipolare, depressione, disturbi dell'alimentazione o psicosi. Un dato sorprendente è che il 50% di queste patologie emerge prima dei 14 anni e il 75% ha inizio entro i 24 anni. Per esempio, la schizofrenia negli adulti è dovuta ad anomalie gravi nello sviluppo del cervello (*Keshavan et al., Lancet 2014*).

CONCLUSIONE

Capire che il cervello degli adolescenti è unico, in rapido cambiamento e quindi fragile, può aiutare i genitori, gli insegnanti, e più in generale gli stessi ragazzi a gestire meglio i rischi e a cogliere le opportunità che l'adolescenza offre.

L'evidenza che la struttura anatomica del cervello dell'adolescente rende questo organo a quella età estremamente fragile offre anche allo specialista medico la possibilità di ottimizzare i differenti interventi terapeutici, farmacologici e non, quando si rendano necessari.

Infine, la grande capacità intrinseca degli adolescenti di adattarsi agli impulsi ambientali pone alcune domande sull'impatto che sta avendo sul loro comportamento quello che viene considerato il più grande cambiamento ambientale nella storia dell'uomo. Infatti il sistema informatico soprattutto negli ultimi 20 anni ha influenzato e continua ad influenzare profondamente il modo in cui gli adolescenti apprendono, socializzano e soprattutto controllano le emozioni.

I giovani hanno sempre avuto tra le mani la meravigliosa opportunità di poter plasmare la loro identità e ottimizzare il loro cervello secondo le proprie scelte per un futuro ricco di informazioni che potrebbe essere radicalmente diverso dalla vita dei loro genitori (*Dahal et al., Nature 2018*). Per aiutarli a raggiungere questi obiettivi l'attuale società, sulla base delle conoscenze scientifiche raggiunte oggi, dovrà investire molto di più di quanto attualmente viene fatto e soprattutto puntare la più grande attenzione e protezione allo sviluppo sia fisico che psichico delle nuove vite; dal momento del concepimento fino a quando (25-30 anni) il cervello umano diventa adulto. ●

Disturbi depressivi nell'adolescenza

Gabriele Masi, Chiara Pfanner, Arianna Villafranca, Pamela Fantozzi, Annalisa Tacchi, Emanuela Inguaggiato

IRCCS Stella Maris, Istituto per la Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone, Pisa

INTRODUZIONE

I disturbi depressivi sono una condizione clinica relativamente frequente in età adolescenziale che si manifesta con quadri sintomatologici e interferenza funzionale estremamente variabili. L'obiettivo del clinico è individuare la soglia tra il disturbo conclamato, di norma ad andamento fasico e a impatto significativo sull'adattamento globale con necessità di trattamenti mirati e continuativi, e i sintomi depressivi fisiologici legati al normale sviluppo, generalmente transitori e privi di significativa interferenza globale, che spesso richiedono solo brevi trattamenti di natura prevalentemente psico-educativa. Nel mezzo si situano tutte quelle forme ad impatto funzionale variabile che possono associarsi a disturbi fisici o psichiatrici di varia natura e che necessitano di gestione e trattamento mirati.

Dati epidemiologici sulla popolazione generale in USA e in Europa indicano una prevalenza del quadro conclamato nel 4% negli adolescenti (*Birmaher B et al., Acad Child Adolesc Psychiatry 2007*). Una recente valutazione epidemiologica effettuata negli USA (*Avenevoli S et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015*) ha riscontrato una prevalenza lifetime e a 12 mesi rispettivamente dell'11% e del 7,5%, mentre del 3,0% e del 2,3% nelle forme gravi, con maggiore prevalenza nelle femmine. La maggior parte dei pazienti presentava importante comorbilità con altri disturbi mentali. Un elemento fondamentale, non solo per l'espressione sintomatologica ma anche per la prognosi e la scelta del trattamento, è rappresentato dallo specificatore "gravità" dei sintomi depressivi. Nel DSM-5 si parla di depressione *lieve* quando sono presenti solo alcuni sintomi e il funzionamento

è solo in parte compromesso; *moderata* caratterizzata da più sintomi e maggiore compromissione funzionale; *grave* in cui sono presenti la maggior parte dei sintomi, con interferenza ancor più significativa sull'adattamento globale del soggetto. I pazienti con le forme gravi manifestano netto incremento del rischio di suicidalità e compromissione funzionale fino a 5 volte superiore rispetto alle forme lievi o moderate (*Avenevoli S et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015*). Questi dati sottolineano l'importanza medico-sociale della depressione e la necessità di una sua precoce individuazione, in particolare per le forme più gravi.

FORME CLINICHE DI DEPRESSIONE

I sistemi classificativi categoriali (DSM-5 e l'ICD-10) distinguono chiaramente tra depressione unipolare e depressione bipolare.

In adolescenza il quadro sintomatologico del Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) si avvicina all'espressività fenomenologica dell'adulto rendendosi più evidente il sentimento di tristezza, i contenuti depressivi, le crisi di pianto, l'anedonia, il ritiro sociale, la perdita di speranza. Le preoccupazioni possono focalizzarsi su ambiti specifici, soprattutto per le prestazioni scolastiche o l'aspetto fisico e il confronto con i coetanei. In questa fase diventano più intensi pensieri di morte, tentativi di suicidio (talvolta mascherati da condotte pericolose), uso di alcool o di sostanze e talvolta reazioni aggressive, fughe, comportamenti antisociali. L'espressività fenomenologica dei quadri depressivi adolescenziali varia a seconda della fascia di età e del fenotipo clinico.

Un fenotipo peculiare è la depressione atipica, caratte-

rizzata dalla frequente inversione di alcuni pattern comportamentali e psicopatologici tipici (alternanza diurna inversa, iperfagia e ipersonnia) e dalla presenza di un nucleo psicopatologico con alta sensibilità interpersonale e sensibilità al rifiuto. Questa distorsione cognitivo-affettiva induce spesso a comportamenti istrionici e dimostrativi, espressi in modo esplicito (su social network, diari) riguardanti minacce suicidarie o autoleusive che spesso possono essere anche agiti. Considerando anche la frequente comorbilità con disturbi di ansia multipli, disturbi del controllo degli impulsi, disturbi dello spettro bipolare II, il misconoscimento diagnostico di questo fenotipo ne aumenta il rischio di letalità.

Il più grave quadro di depressione in adolescenza è la depressione con sintomi psicotici caratterizzata da fenomeni dispercettivi come allucinazioni uditive (voci di biasimo o induzione al suicidio) o visive (immagini minacciose o denigratorie) e deliri oltimici più spesso a contenuto di colpa, vergogna, persecutori. In questi casi risulta fondamentale una corretta diagnosi differenziale con la schizofrenia ad esordio precoce o con altri disturbi psicotici gravi legati al neurosviluppo ai fini di una prognosi e di un trattamento specifico. La depressione con sintomi psicotici costituisce inoltre un importante fattore di rischio per lo sviluppo di un disturbo bipolare I; tale quadro implica gravità e rischio suicidario maggiori, più frequente switch maniaco spontaneo o indotto e necessità di trattamento con antipsicotici e timoregolatori. Altro fenotipo clinico, nell'ambito unipolare, è il Disturbo Depressivo Persistente (15% dei casi) caratterizzato da umore stabilmente depresso o irritabile, decorso cronico per almeno un anno senza intervalli liberi superiori a due mesi. L'esordio è insidioso con sintomatologia meno grave rispetto al DDM ma cronica e pervasiva (durata media di malattia di due-tre anni) tale da interferire gravemente sulla personalità in formazione (Masi G et al., *Psychopathology* 2001). In adolescenza l'umore triste si associa a rabbia, irritabilità, bassa autostima, sintomi vegetativi, ritiro sociale, disturbi comportamentali o marcate difficoltà scolastiche e di concentrazione. Almeno la metà dei soggetti sperimenta un episodio più acuto, episodio depressivo maggiore, che si sovrappone al Disturbo Depressivo Persistente, derivandone una condizione clinica definita "Depressione Doppia" a mag-

giore gravità e compromissione funzionale (Birmaher B et al., *Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007).

STORIA NATURALE E COMORBILITÀ

La durata media di un episodio depressivo è di alcuni mesi. Le percentuali di guarigione a un anno dall'esordio sono di circa il 75% e dopo due anni di circa il 90% (Birmaher B et al., *Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007). La depressione è una malattia fasica e spesso può recidivare: studi di follow up a lungo termine riportano una ricorrenza del disturbo nel 40% dei soggetti entro due anni, e nel 70% entro cinque anni. Fattori in grado di aumentare il rischio di ricadute o cronicizzazione del quadro sono: negative condizioni socio-ambientali, esordio molto precoce, gravità dei precedenti episodi, scarsa compliance al trattamento, presenza di sintomi psicotici, comorbilità, familiarità psichiatrica, stato premorboso, basso QI (Birmaher B et al., *Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007).

La continuità tra la depressione dell'età evolutiva e quella dell'adulto è ancora discussa. Il 50% degli adulti depressi riferisce l'esordio della sintomatologia prima dei 18 anni (Birmaher B et al., *Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007); la ricorrenza di episodi persiste in età adulta in più del 50% dei soggetti.

La comorbilità nel DDM è molto elevata. I disturbi d'ansia (ansia di separazione, ansia generalizzata, fobia sociale, panico) e il disturbo ossessivo compulsivo sono presenti dal 30 al 60% degli adolescenti depressi; il loro esordio precoce e in associazione può indicare una possibile evoluzione in senso bipolare (Masi G et al., *J Clin Psychiatry* 2012). L'ADHD è riscontrabile in circa il 30% dei bambini e nel 15% degli adolescenti con depressione acuta o cronica. È oggetto di discussione se la dimensione impulsiva dell'ADHD possa incrementare il rischio suicidario di adolescenti depressi in particolare in fase acuta (Chronis-Tuscano A et al., *Arch Gen Psychiatry* 2010; Patros CH et al., *J Clin Psychology* 2013). Disturbi del comportamento come il disturbo oppositivo-provocatorio e della condotta sono presenti nel 20-30% degli adolescenti depressi e possono persistere anche dopo il miglioramento dei sintomi depressivi, condizionandone la prognosi e l'adattamento psicosociale, aumentando il

rischio di uso di sostanze e di comportamenti impulsivi autolesivi, sotto forma di tentativi di suicidio o di decessi per condotte pericolose ed impulsive. Tra bambini e adolescenti con DDM circa 1/5 è a rischio di sviluppare un disturbo bipolare, in particolare nelle forme ad esordio più precoce (*Geller B et al., Am J Psychiatry 2001*). Altri fattori di rischio sono la familiarità per disturbo bipolare, la presenza di rallentamento psicomotorio, i sintomi psicotici e la comparsa di switch ipomaniacale iatrogena (*Birmaher B et al., Am J Psychiatry 2009*).

DEPRESSIONE E SUICIDALITÀ

La conseguenza più devastante di un disturbo depressivo è rappresentata dai suicidi tentati o completati (*Melzer H et al., Office National Statistics 2001*). Un comportamento suicidario è caratterizzato dalla volontà più o meno esplicita di darsi la morte. In tal senso dovrebbe essere distinto da quelle condotte autolesive (tagli, graffi, ecc.) che non hanno una diretta intenzionalità e finalità di uccidersi.

Il concetto di comportamento suicidario è diverso da quello di suicidalità, che comprende non solo i comportamenti suicidari ma anche l'ideazione. Tale aspetto si situa in un continuum che parte da ideazioni suicidarie sporadiche, reattive al contesto o attivate da più intense situazioni di stress non associate a progettualità autolesiva, per arrivare a ideazioni persistenti e pervasive con progettualità specifica e peggiore prognosi. A loro volta i tentativi di suicidio possono essere privi di implicazioni mediche (es. l'assunzione bassi dosaggi di farmaci), con implicazioni più o meno gravi o addirittura esitare in suicidio completato. Questi diversi livelli di suicidalità hanno diversa prevalenza nella popolazione generale: ideazioni suicidarie sporadiche fino al 10% degli adolescenti; suicide rate in Italia è circa 4 su 100.000. Esistono ampie differenze, in particolare nel suicide rate, a seconda delle aree geografiche, sia nei paesi europei (tassi molto maggiori nei paesi nordici) sia in Italia (maggiore incidenza al Nord). Altre condizioni psichiatriche che aumentano il rischio di suicidio, in particolare se in associazione, sono: disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo borderline di personalità, disturbo post-traumatico da stress.

La migliore prevenzione del rischio suicidario è il riconoscimento precoce nel paziente dei fattori di rischio quali pregressi tentativi di suicidio, sintomi psicotici, depressione bipolare in fase mista, disturbo borderline di personalità, disturbo della condotta, familiarità per tentativi di suicidio, violenza o impulsività nel contesto familiare, uso di sostanze, calo scolastico (*Brent DA et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999*).

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

La diagnosi di depressione implica un piano specifico di trattamento (*Birmaher B et al., Acad Child Adolesc Psychiatry 2007*). Quando i sintomi sono lievi, le risorse temperamentali del soggetto consentono di far fronte alla spinta depressiva, le condizioni ambientali sono favorevoli, ed è possibile un adeguato monitoraggio medico e psicologico, è legittima una strategia di attesa. Un breve intervento di sostegno empatico al soggetto ed alla famiglia può determinare in queste forme un chiaro miglioramento in almeno 1/5 dei casi, soprattutto se viene messo in atto in modo tempestivo, entro le prime settimane dall'esordio.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di interventi psicoterapeutici a diverso orientamento (cognitivo, psicodinamico, familiare) sia in fase acuta che nel mantenimento (*Birmaher B et al., Acad Child Adolesc Psychiatry 2007*). La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) è il trattamento maggiormente indicato nella depressione infantile di grado lieve e moderato (*Harrington R et al., Br J Psychiatry 1998*). L'efficacia della psicoterapia individuale è stata validata da studi controllati (*Brent DA et al., Arch Gen Psychiatry 1997; Mufson L et al., Arch Gen Psychiatry 2004*) anche se una percentuale di soggetti tra il 35 ed il 50% non risponde in modo soddisfacente; il predittore negativo più importante di non risposta è la gravità del disturbo. Se la psicoterapia è il trattamento di assoluta elezione nelle forme lievi e può essere efficace nelle forme di moderata entità, la sua efficacia è inferiore nelle forme gravi o gravissime, almeno come unica forma di trattamento (*TADS Team, JAMA 2004*). Una valutazione di efficacia di un intervento psicoterapico dovrebbe essere effettuata almeno dopo tre mesi di trattamento. Nel caso di pazienti non risponder ad un in-

tervento psicoeducativo e/o psicoterapico, dovrebbe essere preso in considerazione l'intervento farmacologico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

L'efficacia del trattamento farmacologico della depressione in età evolutiva è ancora oggetto di studi (Masi G et al., *Expert Opin Pharmacother.* 2010) e scarse risultano al momento le conoscenze sul possibile effetto dei farmaci neurotrofici sul sistema nervoso in fase di sviluppo. È tuttavia necessario considerare i rischi nel breve e nel lungo termine derivati dal mancato trattamento di un disturbo ad esordio precoce, potenzialmente cronico o recidivante, sul neurosviluppo e sull'adattamento globale. Gli inibitori selettivi della serotonina (SSRI), antidepressivi maggiormente indagati in studi controllati per il trattamento della depressione del bambino e dell'adolescente, agiscono sia bloccando la ricaptazione serotoninergica a livello presinaptico che modulando l'espressività di geni regolatori per proteine ad azione neurotrofica, tipo il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) che influenza la neurogenesi e la plasticità neurale (arborizzazione dendritica e sinaptogenesi) prevalentemente a livello del sistema limbico (Masi G et al., *CNS Drugs* 2011; Russo-Neustadt AA et al., *Curr Pharm Des.* 2005).

Gli studi evidenziano una moderata differenza di efficacia SSRI vs placebo in età evolutiva anche perché in questa fascia di età la risposta al placebo è più elevata (Varigonda AL et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015). La fluoxetina è l'unico tra gli SSRI che si è dimostrato, in studi controllati, superiore al placebo nel ridurre i sintomi depressivi in bambini e adolescenti con un migliore rapporto rischi/benefici (Emslie GJ et al., *Arch Gen Psychiatry* 1997; Emslie GJ et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; TADS Team, *JAMA* 2004; Whittington CJ et al., *Lancet* 2004). Tale farmaco ha in Italia e in Europa l'indicazione per soggetti di età superiore a 8 anni con depressione di entità moderata o grave che non abbiano risposto a un precedente intervento psicoterapeutico e rappresenta la prima scelta nel trattamento farmacologico della depressione dell'età evolutiva. La fluoxetina differisce dagli altri antidepressivi per un'emivita particolarmente lunga che consente un'unica somministrazione al giorno e riduce i rischi di sospen-

sione se le assunzioni sono irregolari. Minori evidenze esistono per altri SSRI, quali sertralina, citalopram ed escitalopram, in genere utilizzati solo in caso di mancata risposta alla fluoxetina. Gli effetti indesiderati più frequenti degli SSRI, come nausea, vomito, cefalea, agitazione, irritabilità ed insonnia, generalmente precoci e transitori, non determinano sospensione del trattamento, mentre gli effetti sulla sfera sessuale (anorgasmia, ritardo di eiaculazione e calo di libido) vengono riferiti dagli adolescenti come persistenti e per questo sono scarsamente accettati. Solo il 10% dei pazienti, similmente al placebo, sospende il trattamento per effetti indesiderati. Sintomi ipomaniacali, talvolta erroneamente interpretati come remissione, possono verificarsi tra l'1 ed il 6% dei soggetti anche a distanza di tempo dall'inizio della terapia.

La venlafaxina, molecola a doppia azione serotoninergica e noradrenergica, ha presentato un'efficacia paragonabile agli SSRI in adolescenti che non avevano risposto ad un SSRI (Brent D et al., *JAMA* 2008). Dati recenti evidenziano un'efficacia superiore al placebo esclusivamente sugli adolescenti ma un contemporaneo aumento dell'indice di suicidalità (7,7% vs 0,6%) (Emslie GJ et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007). Per questo motivo il farmaco, che non ha attualmente l'indicazione per l'età evolutiva, non dovrebbe essere somministrato come prima scelta, ed il suo uso andrebbe attentamente monitorato.

Non esistono invece evidenze di efficacia dei triciclici nella depressione in età evolutiva (Hazell P et al., *The Cochrane Library* 2003), anche se l'attendibilità di tale effetto è condizionata dalla scarsa qualità (es. bassa numerosità del campione) degli studi in proposito. L'alto profilo di effetti indesiderati, legati all'azione sui recettori colinergici (secchezza delle fauci, stipsi, visione indistinta, disturbo della memoria), alfa-adrenergici (sedazione, ipotensione ortostatica) e istaminergici (sedazione, aumento di appetito e di peso), la cardiotoxicità dose-dipendente e la possibile letalità in overdose ne scoraggiano l'uso in questa fascia di età.

L'inizio della terapia antidepressiva deve avvenire con bassi dosaggi per minimizzare gli effetti iniziali di possibile attivazione comportamentale (agitazione, insonnia, irritabilità), con monitoraggio ogni 1-2 settimane per va-

lutare l'emergenza di eventuali effetti collaterali o suicidalità (*Birmaher B et al., Acad Child Adolesc Psychiatry 2007*). La risposta clinica si ha in genere dopo 2-3 settimane, anche se a volte la risposta è più precoce. È comunque necessario attendere fino a 6-8 settimane per giudicare il paziente non responder. La percentuale di risposta delle forme moderate o gravi è intorno al 60%. In caso di non risposta devono essere rivalutate compliance, dosaggio, durata, effetti collaterali, ma anche condizioni psicosociali o familiari negative e comorbidità internistica. Alla remissione dei sintomi, dopo la fase acuta, è indicato proseguire la terapia per almeno 6-9 mesi, seguita da una graduale sospensione.

RISCHIO SUICIDARIO E ANTIDEPRESSIVI

La depressione è un importante fattore di rischio suicidario ed il trattamento dovrebbe funzionare come fattore protettivo. Per contro, studi epidemiologici ed osservazionali riportano una correlazione inversa tra uso di SSRI e prevalenza di suicidio nella comunità (*Gibbons RD et al., Arch Gen Psychiatry 2005; Gibbons RD et al., Am J Psychiatry 2006; Isacsson G et al., Acta Psychiatr Scand. 2005*). Secondo recenti metanalisi (*Hammad TA et al., Arch Gen Psychiatry 2006; Olfson M et al., Arch Gen Psychiatry 2003; Stone M et al., BMJ 2009*) in soggetti adolescenti trattati con antidepressivi il tasso di suicidi completati risulterebbe pari a zero mentre viene riferito un indice di "suicidalità" pari al 4% (vs 2% del placebo). La FDA e la EMA hanno espresso l'opportunità di cautela nella somministrazione e monitoraggio dei farmaci antidepressivi in età evolutiva inserendo in scheda tecnica una specifica avvertenza (black box) sul rischio suicidario. Tale effetto avverso deve indurre un attento monitoraggio durante l'uso di antidepressivi in adolescenza, in particolare nelle prime fasi del trattamento (*TADS Team, JAMA 2004*), senza però rinunciare ad un corretto intervento terapeutico nei soggetti depressi e quindi ad alto rischio suicidario. In questi pazienti la strategia più efficace è la combinazione di psicoterapia con trattamento farmacologico come evidenziato nello studio TADS (*TADS Team, JAMA 2004*), uno studio promosso dal National Institute of Health in USA che ha confrontato il trattamento psicoterapeutico cognitivo-compor-

tamentale (CBT) e farmacoterapico (fluoxetina) in alternativa ed in associazione, con il placebo in adolescenti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore moderato o grave. La terapia combinata fluoxetina+CBT è risultata superiore ai trattamenti singolarmente, la fluoxetina è risultata superiore alla CBT, mentre la CBT non è risultata superiore al placebo. Nel sottogruppo con depressione grave o gravissima, il trattamento combinato non si è differenziato dal trattamento con fluoxetina e la CBT si è mostrata equivalente al placebo. Il gruppo con massimo miglioramento con suicidalità è risultato quello che riceveva una terapia combinata farmaco+psicoterapia. Tali dati appaiono ulteriormente confermati nello studio TASA (*Brent DA et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009*) su adolescenti che avevano effettuato un tentativo di suicidio nelle ultime 12 settimane e che continuavano a presentare un DDM. Il trattamento combinato CBT+farmaco (un SSRI e/o Sali di Litio) induce a 24 settimane un significativo miglioramento nel 70% dei casi e una remissione nel 50%, riducendo le percentuali di ricovero a livelli pari ai soggetti depressi senza rischio suicidario. I sali di litio risulterebbero tra i farmaci con maggiore evidenza di efficacia nella prevenzione del rischio suicidario nei disturbi dell'umore sia unipolari che bipolari (*Cipriani A et al., BMJ 2013*).

CONCLUSIONI

La depressione in adolescenza è una patologia non rara. Ha un decorso ricorrente con vari gradi di interferenza e spesso può causare grave sofferenza soggettiva e marcata compromissione funzionale nel breve e nel lungo termine. Le forme stabili e clinicamente significative richiedono un trattamento. Gli interventi psicoeducativi, psicosociali, psicoterapeutici e familiari rappresentano la scelta terapeutica nelle forme di gravità lieve o moderata. In caso di forme resistenti a questi trattamenti, e soprattutto nelle forme gravi, la farmacoterapia può rappresentare un'importante opzione terapeutica. L'ideazione suicidaria ed i tentativi di suicidio rappresentano un'eventualità non rara in adolescenti con depressione. In questi casi l'intervento farmacologico deve essere più strettamente monitorato ed in ogni caso associato ad un intervento psicoterapeutico. ●

Depressione nella persona che invecchia: aspetti clinici e terapeutici

Renzo Rozzini^{1,2,3}, Angelo Bianchetti^{1,2,4}

1. Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia | 2. Associazione Italiana di Psicogeriatrica | 3. Dipartimento di Geriatria, Fondazione Poliambulanza Brescia
4. Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Istituto Clinico "Sant'Anna", Brescia

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è data crescente importanza al problema della depressione dell'anziano, per ragioni di tipo epidemiologico, per una maggiore sensibilità della classe medica verso i problemi della cronicità e sulla qualità della vita dei pazienti e, di conseguenza, anche sulla sofferenza depressiva degli anziani e per la disponibilità di farmaci sempre più maneggevoli ed efficace (Rozzini et al., *Psicogeriatrica* 2015).

La sintomatologia depressiva può essere l'epifenomeno psichico di una condizione generale di inadeguatezza, di incompetenza psicologica, fisica, relazionale, socio-ambientale. Patologie croniche, sindromi da dolore cronico, recenti cambiamenti di vita e presenza di condizioni svantaggiose, la presenza di una salute giudicata scadente, e sintomi fisici inspiegabili si associano a depressione. La probabilità di un disturbo depressivo aumenta di circa 1,5 a 3,5 volte se uno qualsiasi di questi fattori è presente (Blazer, *N Engl J Med.* 1989). Questo spiega l'ampia variabilità sintomatologica, a sua volta secondaria alla variabilità dei fattori di rischio, le cui strette interconnessioni devono essere tenute in considerazione, e la conseguente difficoltà classificativa che ha spinto buona parte dei clinici a scegliere operativamente di considerare la depressione nel soggetto anziano come un continuum di malattia, che varia in severità e durata, piuttosto che una condizione inquadrabile in rigidi criteri diagnostici.

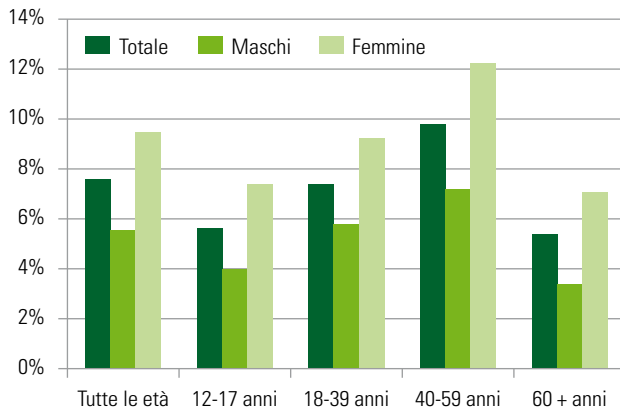
EPIDEMIOLOGIA

Dati recenti dicono che il 10% circa degli uomini e il 25% delle donne di ogni età soffrono di depressione (Jackson et al., *The Lancet Respiratory Medicine* 2014).

In generale il 2-6% della popolazione anziana soffre di depressione maggiore, che rappresenta la più grave manifestazione di disturbo dell'umore, con un'incidenza dello 0,15% l'anno. La prevalenza della diagnosi di depressione negli adulti ultra 65enni negli Stati Uniti è raddoppiata dal 1992 al 2005 passando dal 3% al 6%. La prevalenza annuale del disturbo depressivo maggiore negli Stati Uniti presenta marcate differenze per classe di età, sicché dai 18 ai 29 anni è tre volte superiore rispetto alla prevalenza negli ultrasessantenni. Il doppio delle donne rispetto agli uomini è colpito. Il rischio di manifestare depressione maggiore si aggira intorno allo 0,6-25% durante il corso della vita. Sia la prevalenza e l'incidenza di depressione maggiore raddoppia dopo 70-85 anni di età. Allo stesso modo, il numero di anziani con disturbo bipolare è in aumento, sia perché il numero assoluto di anziani è in aumento e, forse, perché anche la percentuale di persone anziane con questa malattia è in aumento anche se su questo dato non tutta la letteratura è concorde (Alexopoulos, *Lancet* 2005; Jackson et al., *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; Taylor, *N Engl J Med.* 2014).

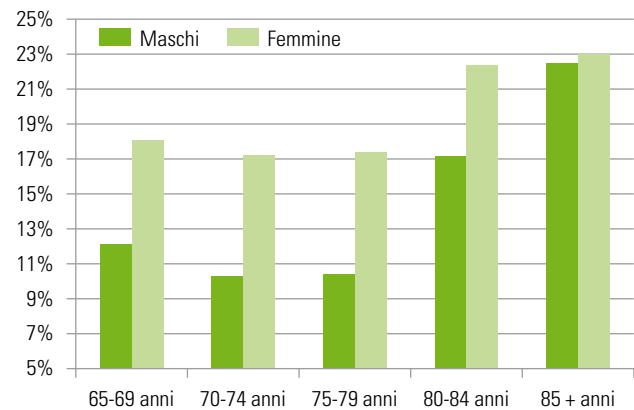
La depressione minore ha una prevalenza del 4-13%, mentre la distimia (DSM-5: Disturbo Depressivo Persistente), caratterizzata da sintomi depressivi a bassa intensità che durano 2 anni o più, si verifica in circa il

Figura 1: Percentuale di depressione maggiore stratificata per età e sesso (United States, 2009-2012)



Nota: Definizione di sintomi depressivi gravi: quattro o più sintomi di una serie di otto sintomi depressivi della versione abbreviata del Centro di Studi Epidemiologici Depression Scale (CES-D), adattato dalla Health and Retirement Study. I dati si riferiscono ad una popolazione residente al proprio domicilio (in istituzionalizzata). *Fonte:* Health and Retirement Study.

Figura 2: Prevalenza di sintomatologia depressiva grave in ultrasessantacinquenni stratificati per età e sesso



2% degli anziani. Una persona ultrasessantacinquenne ha la stessa probabilità (o lievemente inferiore) di avere sintomi depressivi clinicamente significativi rispetto ad una persona adulta (prevalenza 8-16%), ma una persona molto vecchia è particolarmente soggetta a questo disturbo. Un aumento della disabilità e del deficit cognitivo, un peggioramento della condizione socio-economica, e l'elevata percentuale di donne che sopravvivono alla morte del coniuge potrebbe spiegare questo pattern. La prevalenza del disturbo depressivo maggiore aumenta con l'aumentare della morbilità medica: la letteratura riporta una prevalenza del 5-10% nei pazienti affetti da patologia cronica che vivono al domicilio e fino al 37% dopo ospedalizzazione in ambiente di critical-care (Alexopoulos, *Lancet* 2005), (figura 1 e 2).

La prevalenza di sindromi depressive in età avanzata è più elevata nei setting medico-assistenziali che sul territorio. Il 10-12% dei pazienti ricoverati in ospedale soddisfano i criteri di depressione maggiore, mentre la prevalenza di depressione maggiore tra i pazienti nell'ambulatorio del medico di famiglia è del 6-9%. Inoltre, in questa popolazione il 6% soffre di depressione minore e il 10% di depressione subsindromica (Cherubini et al., *J Nutr Health Aging* 2012); più della metà dei

pazienti che soffre di forme meno gravi di depressione rimane depresso un anno dopo la diagnosi. La prevalenza di depressione maggiore tra gli individui che vivono in RSA è del 12-14%, mentre il 15-35% di coloro che vivono in setting di lungo assistenza soffrono di depressione minore o di sintomi depressivi clinicamente significativi (Alexopoulos, *Lancet* 2005).

LA SPECIFICA VULNERABILITÀ DELL'ANZIANO

Tra i fattori fisiopatologici che sottendono la vulnerabilità alla depressione in età avanzata la letteratura riporta modificazioni cerebrali specifiche, correlate all'età, alle malattie e alla risposta stressante agli eventi avversi (tabella 1), (Rozzini et al., *Critical Medicine Publishing* 2007). Numerosi studi hanno sottolineato la stretta relazione tra depressione e malattie fisiche; in altri è stato rilevato che nell'età adulta avanzata la disabilità è la più importante determinante sia dello sviluppo che del decorso della depressione (Rozzini et al., *J Cross Cult Gerontol.* 1991). Circa il 20-30% dei pazienti con una patologia somatica lamenta sintomi depressivi di entità più o meno rilevante; la prevalenza di depressione in pazienti con problemi medici è notevolmente superiore rispetto a quella della

TABELLA 1

FATTORI PREDISPONENTI LA DEPRESSIONE NELL'ANZIANO

BIOLOGICI	FISICI	PSICOLOGICI	SOCIALI
<ul style="list-style-type: none"> ● Storia familiare (predisposizione genetica) ● Episodi depressivi anamnestici ● Modificazioni neurotrasmettitoriali correlate all'invecchiamento 	<ul style="list-style-type: none"> ● Malattie specifiche (ad es: ipotiroidismo, COPD, cancro) ● Condizioni cliniche croniche (specialmente se associate a dolore o disabilità) ● Farmaci ● Deprivazione sensoriale (vista e udito) ● "Impairment" funzionale 	<ul style="list-style-type: none"> ● Conflittualità non risolta (es: ira, senso di colpa) ● Deficit mnesico, demenza ● Disturbo di personalità 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perdita di familiari o amici (lutto) ● Isolamento, solitudine ● Perdita del lavoro ● Povertà

popolazione generale; per tale motivo non è infrequente che uno stato depressivo trattabile venga trascurato o che una malattia somatica in un soggetto depresso sia curata in modo non ottimale (*Blazer, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003; Penninx et al., Arch Gen Psychiatry 1999*). Sintomi depressivi sono riscontrabili in un ampio numero di patologie acute e croniche; la presenza di uno stato depressivo clinicamente significativo è circa tre volte più elevata nei soggetti affetti da patologia somatica ad andamento cronico; è stato inoltre riscontrato che in seguito ad una patologia acuta (per esempio infarto del miocardio) circa la metà dei soggetti presenta un disturbo affettivo (*Rozzini et al., Critical Medicine Publishing 2007; Vampini et al., Tundo, Elsevier 2008*).

La relazione tra malattie e depressione è anche particolarmente rilevante per le patologie con un impatto diretto sulla disabilità.

La relazione tra sintomi depressivi e disabilità è molto complessa: generalmente infatti queste condizioni coesistono con le patologie croniche. La comorbilità che ne deriva (malattia-disabilità-depressione) contribuisce a creare controversie in ambito diagnostico e terapeutico. Non è infatti ancora chiaro se la depressione debba essere considerata come condizione primaria (causa di disabilità) o secondaria (conseguenza della disabilità) (*Verhaak et al., J Affect Disord. 2014*).

La variabilità sintomatologica, che sottostà alla difficol-

tà classificativa, è certamente frutto della variabilità dei fattori di rischio, le cui strette interconnessioni devono essere tenute in considerazione; la depressione esercita un effetto sommatorio con le malattie somatiche rispetto alla disabilità, mettendo in atto un meccanismo complesso di reciproche influenze che impone un'analisi accurata dei fenomeni ed una specifica conoscenza terapeutica per evitare che il paziente entri in un circolo vizioso, dal quale difficilmente riesce ad uscire (*Rozzini et al., Arch Intern Med. 2001; Steffens et al., Arch Gen Psychiatry 2000*). La maggior parte degli autori è concorde nell'affermare che il benessere, la vitalità e la salute in generale abbiano una stretta connessione con le condizioni economiche e con l'organizzazione sociale, di gran lunga superiore rispetto all'inevitabilità biologica delle leggi dell'invecchiamento. I numerosi eventi vitali negativi che costellano l'ultima parte della vita rendono ragione, sul versante psicosociale, della maggiore prevalenza della depressione in questa fascia di età. Tra i fattori più importanti si annoverano la vedovanza, il sentimento di solitudine, la mancanza di supporto e di interazione sociale, le difficoltà finanziarie, la situazione abitativa, l'istituzionalizzazione. Viene riportata una significativa correlazione tra depressione e quasi tutti gli *stressors* sociali, i quali, accanto alle variabili relative alla salute e alla disabilità, rappresenterebbero un rischio o, quanto meno, un effetto modulante negativo.

FENOMENOLOGIA DELLA DEPRESSIONE NELL'ANZIANO

La depressione nell'anziano si può manifestare con molti aspetti presenti anche nelle forme depressive ad insorgenza in età adulto-giovanile. Tuttavia certi profili sintomatologici si modificano con l'aumentare dell'età e le caratteristiche della depressione dell'anziano variano in relazione all'eterogeneità della storia clinica e dello stato di salute somatica. La diagnosi di depressione franca è di solito agevole, ma il riconoscimento dei sintomi più lievi può essere difficile. La perdita di amici e persone care, l'ineludibile riduzione del network sociale col passare degli anni esitano in un diminuito coinvolgimento sociale, che è una caratteristica comune anche della depressione. Questi problemi, frequenti nella vecchiaia, sono spesso difficili da distinguere da sintomi depressivi. La sfida della corretta individuazione della depressione è resa problematica dal fatto che i pazienti depressi hanno profili sintomatologici meno netti rispetto a quelli che si rivolgono a centri specialistici, soprattutto perché la sintomatologia è meno grave o invalidante. Nel disturbo depressivo con remissione incompleta, i sintomi classici scompaiono e spesso vengono sostituiti da preoccupazioni ipocondriache subacute o croniche, da malumore con irritabilità. In altri pazienti la depressione può non essere vissuta in maniera consapevole: i pazienti affermano di essere malati fisicamente, lamentano stanchezza e dolori vari e diffusi. Spesso, inoltre, prevalgono difficoltà lavorative, funzionali e sociali.

Alcune persone diagnosticate come depresse in setting non specialistici potrebbero rientrare nei criteri per la distimia (DSM-5: Disturbo depressivo persistente) o disturbo di adattamento con umore depresso, altri avere sintomi depressivi di entità tale da non raggiungere la soglia per diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Molti di questi potrebbero beneficiare di consulenza di sostegno o anche di un cambiamento dello stile di vita; in alcuni casi, come nelle depressioni sottosoglia di recente insorgenza, l'attesa vigile con un monitoraggio clinico ravvicinato potrebbe essere l'atteggiamento più appropriato.

QUADRI CLINICI: ALCUNI ELEMENTI DI SPECIFICITÀ DELL'ANZIANO

Il decorso della sintomatologia correlata al disturbo depressivo maggiore in genere non cambia con l'invecchiamento: è molto variabile, e va dalla persistenza senza remissione (periodo di 2 o più mesi in assenza di sintomi, oppure con la sola persistenza di uno o due sintomi di lieve entità) della sintomatologia depressiva, alla possibilità di vivere molti anni senza sintomi, o con pochi sintomi e di lieve rilevanza clinica, tra un episodio e l'altro. Per il trattamento è importante distinguere gli individui che presentano la riacutizzazione di malattia depressiva cronica da quelli i cui sintomi si sono sviluppati di recente. La cronicità dei sintomi depressivi è spesso spia di personalità predisponente, di ansia o di patologia da uso di sostanze; la cronicizzazione è favorita dalla presenza di sintomi residui e, a sua volta, diminuisce la probabilità che il trattamento sarà seguito da risoluzione completa dei sintomi. Per questi motivi è indispensabile chiedere alle persone che si presentano con sintomi depressivi quando è stato l'ultimo periodo di almeno 2 mesi durante i quali sono state del tutto prive di sintomi depressivi. Per il 40% dei pazienti la guarigione abitualmente inizia entro 3 mesi dalla comparsa dei sintomi ed entro 1 anno per l'80% (*Taylor, N Engl J Med. 2014*).

L'insorgenza recente di sintomi depressivi (la non avvenuta cronicizzazione) è un forte predittore di recupero a breve termine; molti individui che sono stati depressi solo per pochi mesi possono aspettarsi di recuperare spontaneamente. Le caratteristiche associate a una minore probabilità di remissione, accanto alla durata dell'episodio attuale, includono la presenza di aspetti psicotici, l'ansia grave, i disturbi di personalità nonché la gravità dei sintomi.

Il rischio di recidiva diventa progressivamente più basso con l'aumentare del tempo di remissione. Il rischio è più elevato nelle persone il cui precedente episodio è stato grave, negli individui più giovani, e in individui che hanno già sperimentato episodi multipli. La presenza di sintomi depressivi residui, anche lievi, al di fuori dell'episodio acuto, è un potente predittore di recidiva. In molti casi il disturbo bipolare (sia di tipo I che, soprattutto, di tipo II) può esordire con uno o più episodi depressivi, e una parte consistente di persone che inizialmente sembrano avere

disturbo depressivo maggiore si rivelerà, nel tempo, affetto da un disturbo bipolare. Ciò appare più probabile nei soggetti con esordio della malattia in adolescenza o nel post-partum, quelli con caratteristiche psicotiche e quelli con una storia familiare di disturbo bipolare. L'appartenenza della depressione allo spettro bipolare implica una diversa gestione farmacologica, finalizzata principalmente alla stabilizzazione a lungo termine.

I pazienti bipolari possono presentare, in età senile, un'evoluzione peggiorativa del disturbo, sia nel senso di un incremento della ciclicità che di quadri "misti", caratterizzati cioè dalla commistione di sintomi (ipo)maniaco-li e depressivi. Di fatto, presentano un incremento della mortalità rispetto ai coetanei sani e richiedono frequenti ospedalizzazioni per cause sia mediche sia psichiatriche (*Alexopoulos, Lancet 2005*).

La depressione minore nelle persone anziane è associata a disabilità funzionale; circa il 25% dei pazienti che ne soffre sviluppa depressione maggiore entro 2 anni. In diversi pazienti anziani, una lunga fase depressiva subsindromica (che può durare anche fino a 3 anni) può precedere la depressione maggiore (*Taylor, N Engl J Med. 2014*).

La frequente coesistenza di alterazioni delle prestazioni cognitive nei soggetti anziani con sindromi depressive ha portato alla definizione di "pseudo demenza" depressiva. Il rapporto fra depressione e funzioni cognitive è molto complesso ed è trattato in modo esteso in altra parte di questo volume (*Bianchetti et al., G Geront. 2014*).

LA TERAPIA

La decisione di trattare un paziente anziano che presenta un episodio depressivo deve essere presa in base alle manifestazioni cliniche. Elementi decisivi per valutare la gravità di una depressione e quindi la necessità di un trattamento farmacologico, vengono considerati:

1. L'entità della deflessione timica e/o dell'anedonia
2. La comparsa di segni e sintomi biologici: disturbi del sonno, dell'appetito, astenia / adinamia.
3. Variazioni circadiane della sintomatologia con peggioramento al mattino
4. La presenza di agitazione o rallentamento psicomotorio
5. Una marcata riduzione del funzionamento psicosociale e dell'autonomia

6. Una durata dell'episodio di almeno 2 settimane

7. Sintomi psicotici concomitanti (*Rozzini et al., Psicogeriatría 2015*).

Sulla necessità di trattare un soggetto anziano con un quadro depressivo di significato clinico (depressione maggiore) vi è unanime consenso. Minori certezze, a causa dell'assenza di studi controllati, esistono invece sul trattamento dei disturbi depressivi lievi o sottosoglia, per i quali viene comunque sconsigliato l'uso routinario di antidepressivi. In particolare, nelle forme sottosoglia, o nelle depressioni "minori" di recente insorgenza, nelle quali non vi è prova di efficacia degli antidepressivi, viene consigliato un atteggiamento di "attesa vigile", con interventi psicosociali, di supporto psicologico e di psicoeducazione rivolta ai pazienti e ai caregiver. Se dopo 4-6 settimane non vi è alcun segno di miglioramento e il paziente presenta elementi anamnestiche, familiari o personali, di tipo affettivo o persistenza di *stressors*, buona pratica viene considerata quella di iniziare un trattamento con antidepressivi.

Il principale obiettivo del trattamento della depressione nell'anziano deve essere la risoluzione totale dei sintomi della depressione. I sintomi residui, benché siano sotto la soglia di una della diagnosi categoriale, rappresentano infatti un fattore di rischio di cronicizzazione e predispongono all'insorgenza di malattie somatiche (*Doraiswamy et al., Am J Geriatr Psychiatry 2001*). I pazienti con sintomi residui tendono inoltre a guarire con maggiore difficoltà in caso di malattie somatiche.

La prevenzione delle recidive e della cronicizzazione è uno degli obiettivi primari del trattamento della depressione anche nel soggetto anziano. Inoltre, il ripristino della funzionalità fisica, sociale ed occupazionale (in senso lato) dell'anziano depresso rappresenta un obiettivo primario dei trattamenti.

Nella scelta di un trattamento farmacologico si deve tenere in considerazione la storia clinica del singolo paziente: una corretta anamnesi psicofarmacologica potrà individuare un antidepressivo al quale vi sia stata una risposta positiva in passato. In tal caso dovrebbe venire impiegato il medesimo farmaco, tranne in casi in cui siano subentrati, nel tempo, controindicazioni. La storia clinica può, analogamente, evidenziare intolleranze a uno o più antidepressivi. Sulla base delle evidenze scientifiche

TABELLA 2

**ANTIDEPRESSIVI COMUNEMENTE UTILIZZATI
NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE DELL'ANZIANO**

Classe e composto	Dose iniziale	Dose terapeutica	Effetti collaterali	Effetti collaterali maggiori
Terapia di prima linea				
<i>SSRI</i>			Nausea, diarrea, disfunzione sessuale, rischio di cadute	Sanguinamento (effetto sulle piastrine); iponatremia
Sertralina	25-50 mg	50-100		
Citalopram	10 mg	20-40		
Terapia di seconda linea				
<i>SNRI</i>			Nausea, diarrea, disfunzione sessuale, sudorazione, secchezza delle mucose	Iperensione
Duloxetina	30 mg	60 mg	Rischio di cadute aumentato	
Venlafaxina	37,5 mg	75-150 mg		
<i>Nuovo profilo</i>				
Trazodone	25-50 mg	75 mg	Sedazione, sonnolenza	Ipotensione ortostatica
Mirtazapina	15 mg	30 mg	Secchezza delle mucose, sedazione, aumento di peso	Ipercolesterolemia
Altre opzioni				
Olanzapina	2,5 mg	5-10 mg	Sedazione, nausea, cefalea, aumento di peso, ipercolesterolemia	Discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, stroke
Aripiprazolo	2-5 mg	5 mg fino a un massimo di 15 mg	Sedazione, nausea, cefalea, aumento di peso, ipercolesterolemia	Discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, aumentato rischio di stroke tra i pazienti con deterioramento cognitivo

La tabella non riporta la lista completa dei farmaci antidepressivi disponibili né di tutti gli effetti collaterali (solo due esempi per classe). Gli SSRI vengono generalmente usati come farmaci di prima linea. La sertralina ha più dati del citalopram, ma questo farmaco è più ampiamente utilizzato per la scarsità degli effetti collaterali. Gli SNRIs e i farmaci con "nuovo profilo" sono abitualmente utilizzati come farmaci di seconda linea. (American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, third edition). L'Olanzapina, come gli altri antipsicotici di seconda generazione, dovrebbe essere utilizzata come farmaco "di potenziamento" e non da sola.

accumulate negli ultimi 30 anni, i farmaci antidepressivi che presentano un miglior rapporto rischio/beneficio, sia pur nell'ambito di una eterogeneità intra- e interclasse, sono i composti di II generazione. All'interno della gamma di questi nuovi composti la scelta dovrà basarsi, oltre che su una conoscenza delle caratteristiche delle singole molecole, sulla tipologia del paziente e sui cluster sintomatologici prevalenti (tabella 2).

Recenti metanalisi hanno documentato che i farmaci antidepressivi di composti di I e di II generazione sono superiori al placebo ed equivalenti tra di loro nell'indurre la remissione di episodi depressivi maggiori (Tedeschini et al., *J Clin Psychiatry* 2011; Calati et al., *J Affect Disord*. 2013; Kok et al., *J Affect Disord*. 2012).

I risultati degli RCT che documentano l'efficacia degli antidepressivi nella fase acuta della depressione dell'anziano riportano tassi di risposta variabili dal 50% al 70%, rispetto al 30% del placebo.

Dati piuttosto scarsi documentano come nell'anziano sintomi depressivi concomitanti con patologie internistiche o neurologiche possano essere trattati con beneficio.

Infine, la maggior parte degli studi clinici richiedono la presenza di depressione maggiore come criterio di inclusione; pertanto la quota rilevante di depressioni senili che presentano caratteristiche atipiche o sottosoglia non ha a tutt'oggi una valida documentazione scientifica che ne possa orientare il trattamento.

La scelta del farmaco antidepressivo deve basarsi, an-

che e soprattutto sul diverso profilo di *tollerabilità e sicurezza* e sulle possibili interazioni farmacologiche. È prassi comune evitare nell'anziano l'impiego di farmaci antidepressivi di vecchia generazione, quali i TCA, specie i composti aminici terziari (amitriptilina, clomipramina, imipramina, ecc.). Essi, infatti, presentano un quadro di collateralità significativo, complesso e solitamente persistente e verso il quale sono scarsi i fenomeni di tolleranza (Rozzini et al., *Psicogeriatrics* 2015). L'orientamento nella terapia antidepressiva dell'anziano è quindi indirizzato verso l'impiego di molecole a più elevata tollerabilità, quali i farmaci di II generazione, in particolare gli SSRI e gli SNRI. La buona tollerabilità, associata al fatto che la maggior parte di questi composti può essere somministrato in monodose giornaliera, facilitando ulteriormente la *compliance*, rende tali classi di prima scelta nell'anziano (Alexopoulos, *Lancet* 2005).

Talora può essere utile una associazione temporanea con basse dosi di una benzamide sostituita, in specie quando il paziente si polarizza sulle turbe somatiche gastroenteriche o sull'iporessia come sinonimo di patologia o di fallimento della terapia.

Data la particolare sensibilità degli anziani agli effetti indesiderati degli antidepressivi, è opportuno seguire il principio generale che raccomanda di utilizzare all'inizio dosi basse e di incrementarle gradualmente dopo 4-7 giorni. Se tale prassi appare indispensabile nel caso di composti a basso indice terapeutico, come i TCA, viene consigliata anche nel caso degli antidepressivi di II generazione, come gli SSRI e gli SNRI, per i quali una titolazione graduale evita la comparsa di effetti indesiderati (es. nausea, sonnolenza, irritabilità), che compaiono prima dell'effetto terapeutico e che possono essere motivo di *drop-out* precoci. L'individualizzazione del dosaggio durante la fase acuta deve sempre avvenire nell'ambito della dose terapeutica indicata per ciascun farmaco antidepressivo.

Negli ultimi anni le evidenze scientifiche hanno portato in generale ad un prolungamento dei tempi di trattamento, specie in caso di recidive. Anche il dosaggio degli antidepressivi si è dimostrato importante per un'efficacia ottimale sul lungo termine.

In una metanalisi di 8 RCTs della durata compresa tra 2 e 3 anni, il trattamento continuativo della depressione negli

anziani ha evidenziato una riduzione 28% nel rischio assoluto di ricaduta o recidiva (Kok et al., *J Affect Disord.* 2012). È opinione condivisa che la durata del trattamento debba essere correlata al numero, alla durata e alla gravità degli episodi depressivi. Dopo la risoluzione quanto più completa dell'episodio depressivo, la terapia proseguirà con una fase cosiddetta di mantenimento, volta a prevenirne le recidive. In caso di un primo episodio depressivo, in assenza di precedenti anamnestici e di familiarità sarà indicato un trattamento per almeno un anno. Di solito vengono consigliati trattamenti di 2-3 anni se vi sono stati due episodi depressivi in età avanzata, mentre in caso vi siano stati 2 o più episodi depressivi, ma siano presenti anche fattori di rischio significativi (tentativi anticonservativi, *stressors* psicosociali, malattie somatiche croniche, grave disabilità, ecc.), la durata di trattamento prevista si allunga a 3 o più anni, o addirittura a tutta la vita. È importante sottolineare come durante il trattamento a lungo termine sia consigliato mantenere i dosaggi impiegati nella fase acuta, in quanto è stato dimostrato che una loro riduzione corrisponde ad una ridotta efficacia nella prevenzione delle ricadute (Katona, J. P. Feighner & W. F. Boyer Eds. 1996; Mitchell et al., *Maturitas* 2014).

CONCLUSIONI

La gestione del disturbo depressivo nel soggetto anziano si pone in un'area di elevata incertezza sia sul piano diagnostico, che su quello dell'interpretazione dei fenomeni di interazione fra variabili biologiche, storia personale, dimensione socio relazionale, eventi vitali, che su quello dell'approccio terapeutico.

Per far diagnosi e trattare il disturbo depressivo, oltre ai classici manuali diagnostici e terapeutici, occorre probabilmente saper richiamare in servizio un occhio e un orecchio interni che facciano entrare nel rapporto col soggetto ammalato la propria sensibilità anche extramedica, la propria cultura letteraria, musicale, artistica, l'esperienza umana (De Leo et al., *Piccin* 1994).

In questo modo si arriva alla costruzione di una vera relazione terapeutica, fondata sull'ascolto, sull'empatia, sul rispetto, sulla comunicazione, su di una clinica attenta e rispettosa delle dimensioni valoriali del paziente e del suo contesto. ●

Depressione nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi

Antonino Bruno, Roberto Ceravolo, Ubaldo Bonuccelli

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

■ La Malattia di Parkinson (MP), con una prevalenza dello 0,3% nella popolazione generale, dell'1% nei soggetti di età superiore ai 60 anni e del 4% in quelli di età superiore agli 85 anni, rappresenta la seconda più frequente patologia neurodegenerativa. Nonostante sia nota principalmente come disordine del movimento, la MP è senza dubbio una patologia complessa in cui alle caratteristiche manifestazioni motorie si accompagnano, e talvolta precedono, alterazioni di tipo non motorio e neuropsichiatrico in grado di incidere negativamente, ed in maniera spesso indipendente dalle funzioni motorie, sulla qualità della vita, sull'aderenza alla terapia e sulla prognosi del paziente.

EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

La depressione che spesso non viene riconosciuta (fino al 50% dei casi) rappresenta il più frequente dei cosiddetti sintomi non motori interessando circa il 40-45% dei pazienti con MP (*Toomsoo T. Randver R. et al., Psychiatry research. Neuroimaging 2017*), con una prevalenza media di depressione maggiore, definita secondo i criteri del DSM, di circa il 19% (*Timmer MHM et al., Practical neurology 2017*). In uno studio su 1.400 pazienti con MP, è stata inoltre evidenziata una maggior frequenza di sintomi depressivi nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile ed una maggior prevalenza degli stessi in pazienti in fasi avanzate di malattia o in presenza di decadimento cognitivo. Interessante è l'ipotesi secondo cui la depressione possa non soltanto essere un sintomo precoce di malattia, ma addirittura un fattore di rischio allo sviluppo della stessa. Ad esempio uno studio comprendente 371

pazienti con MP ha dimostrato una maggior frequenza di depressione rispetto alla popolazione generale nei 2-5 anni precedenti alla diagnosi di MP; tuttavia tale dato non veniva confermato quando si prendeva in considerazione un arco di tempo superiore ai 5 anni suggerendone in realtà un ruolo di sintomo prodromico piuttosto che di fattore di rischio (*Aarsland D et al., Nature reviews. Neurology 2011*). Dal punto di vista clinico sono state individuate alcune differenze tra i sintomi depressivi nella popolazione generale e nei pazienti con MP; nello specifico i pazienti con MP sembrano riferire più raramente sensi di colpa o di impotenza mentre presentano più frequentemente tendenza all'anedonia e difficoltà nel prendere decisioni. Complessivamente i pazienti con MP presentano inoltre un rischio di suicidio inferiore rispetto alla popolazione generale (0,08% rispetto allo 0,8% della popolazione generale), ed anche l'aumentato rischio di suicidio nei pazienti con MP sottoposti ad intervento di stimolazione cerebrale profonda, suggerito da studi preliminari, non sembra confermato da più recenti evidenze. Da notare come non sempre sia semplice riuscire a distinguere sintomi propriamente depressivi da quelli presenti in corso di MP: il rallentamento psicomotorio, le alterazioni cognitive, come il deficit attentivo, i disturbi del sonno, l'astenia e l'affaticabilità si riscontrano frequentemente in pazienti con MP indipendentemente da un substrato "depressivo". Inoltre è importante, anche da un punto di vista terapeutico, distinguere sintomi depressivi da altri sintomi della MP quali l'apatia o il disturbo d'ansia, altresì frequenti in corso di MP. La diagnosi di depressione in corso di MP, come dimostrato dall'elevata percentuale di casi non diagnosticati, necessita pertanto di un attento e

mirato colloquio con il paziente e spesso anche con i familiari; pur basandosi formalmente sui criteri elencati nel DSM, può essere agevolata nella pratica clinica dall'utilizzo di appositi questionari che, sebbene in genere non specifici per la malattia di Parkinson (quali la Geriatric Depression Scale, l'Hamilton Disease Rating Scale o la Montgomery Asberg Depression Rating Scale) possono talvolta favorirne il riconoscimento anche delle forme più lievi (*Timmer MHM et al., Practical neurology 2017*).

FISIOPATOLOGIA

Per quanto concerne il substrato neuropatologico della depressione in corso di MP, diversi studi hanno dimostrato alterazioni anatomiche a livello del sistema limbico nei pazienti con MP e depressione. In particolare è stato evidenziato un maggior grado di atrofia del lobo temporale, specie dell'amigdala e dell'ippocampo. In due studi recenti mediante PET con FDG e fMRI è stato inoltre notato come la severità dei sintomi depressivi aumenti con l'aumentare dell'attività metabolica dell'amigdala ad indicare, in relazione al ruolo di integrazione tra stimoli esterni e risposta emotiva che quest'ultima riveste, un possibile alterato controllo dei meccanismi di processamento delle emozioni nei pazienti con MP e depressione. Anche altre aree cerebrali sembrano essere interessate nella depressione nella MP; alcuni studi hanno ad esempio sottolineato come alterazioni a livello della corteccia prefrontale, sia orbitofrontale che dorsolaterale, si riscontrino spesso nei pazienti con MP e depressione. Recenti evidenze con fMRI hanno infine evidenziato alterazioni diffuse di circuiti sinaptici interessanti strutture limbiche cortico-sottocorticali, a suggerire come probabilmente la depressione in corso di MP sia conseguenza, piuttosto che di anomalie focali, di disfunzioni riguardanti ampi e diffusi network cerebrali (*Thobois S et al., Current neurology and neuroscience reports 2017*). Le basi fisiopatologiche della depressione in corso di MP non sono ad oggi completamente conosciute sebbene dagli studi finora eseguiti sembra emergere una genesi multifattoriale coinvolgente in particolar modo alterazioni a carico dei sistemi neurotrasmettitoriali, neuroinfiammazione e fattori neurotrofici. Un ruolo sicuramente importante, anche per le implicazioni terapeutiche derivanti, è rivestito dai sistemi neu-

rotrasmettitoriali dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico. Diversi studi supportano il ruolo del sistema dopaminergico nello sviluppo della depressione nella MP così come numerosi trials farmacologici hanno dimostrato l'effetto antidepressivo dei farmaci agenti su tale sistema. Il coinvolgimento del sistema dopaminergico è stato confermato anche dai dati di neuroimaging; in particolare è stato notato che i pazienti con MP e depressione presentano livelli inferiori di trasportatore striatale di dopamina (DAT), la cui riduzione è correlata alla perdita di neuroni striatali dopaminergici, rispetto ai pazienti con MP non depressi (*Timmer MHM et al., Practical neurology 2017*). Nello specifico sembra che i sintomi depressivi nella MP siano significativamente associati alla deplezione di dopamina a livello del nucleo caudato, notoriamente coinvolto in molte funzioni associative con afferenze da diverse regioni pre-frontali oltre che dall'ippocampo e dall'amigdala (*Vriend C et al., Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2014*).

Così come quelle del sistema dopaminergico, anche le alterazioni del sistema noradrenergico sono implicate nella genesi della depressione nella MP. Il locus coeruleus, principale struttura noradrenergica cerebrale, è interessato da processi degenerativi già dalle prime fasi della malattia ed in misura maggiore nei pazienti con MP e depressione rispetto ai pazienti non depressi (*Aarsland D et al., Nature reviews. Neurology 2011*). In uno studio PET è stata inoltre evidenziata una riduzione delle efferenze noradrenergiche e dopaminergiche che dal tronco encefalico raggiungono il sistema limbico, nei pazienti con MP e depressione rispetto ai pazienti non depressi cerebrali (*Thobois S et al., Current neurology and neuroscience reports 2017*).

Per quanto riguarda il sistema serotoninergico, la cui alterazione nella depressione è ben conosciuta, numerose evidenze ne suggeriscono un ruolo importante nello sviluppo di depressione in pazienti con MP. È stato dimostrato che la degenerazione serotoninergica progredisce lentamente durante il corso della malattia ed un recente studio ha evidenziato come questa sia presente già dalle fasi iniziali, in modo più marcato nei pazienti con MP e depressione rispetto a quelli con MP senza sintomi depressivi (*Maillet A et al., Brain 2016*).

Infine, sembra che anche le alterazioni riguardanti il sistema colinergico possano influire sullo sviluppo di de-

pressione in pazienti con MP, in particolare se è presente un certo grado di decadimento cognitivo (*Aarsland D et al., Nature reviews Neurology 2011*).

Più di recente, un crescente numero di evidenze hanno suggerito una correlazione tra neuroinfiammazione e la presenza di depressione nei pazienti con MP. L'attivazione della microglia (costituita da cellule che, alla stregua dei macrofagi in periferia, rispondono al danno neuronale tramite meccanismi di fagocitosi) nei pazienti con MP è nota da tempo. Sebbene infatti tale attivazione abbia primariamente un ruolo di neuroprotezione, l'attivazione cronica, frequente nelle malattie degenerative, può portare alla produzione di citochine, radicali liberi o proteine del complemento potenzialmente tossiche per le cellule neuronali (*Pessoa Rocha N et al., Neuroimmunomodulation 2014*). Gli studi finora eseguiti, seppur non conclusivi, hanno mostrato un aumento dei livelli ematici di citochine pro infiammatorie, IL-2, TNF α e PCR nei pazienti con MP e depressione.

Anche fattori neurotrofici, quali il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), sembrano essere coinvolti nella fisiopatologia della depressione nella MP. In particolare sono stati riscontrati livelli plasmatici di BDNF inferiori nei pazienti con MP e depressione rispetto ai pazienti con MP non depressi o rispetto ai controlli sani (*Aarsland D et al., Nature reviews Neurology 2011*).

Incerta sembra essere la correlazione, ipotizzata negli anni passati, tra fattori di rischio cardiovascolari e depressione nei pazienti con MP; uno studio recente, condotto su 1.784 pazienti con MP, non ha infatti dimostrato un'associazione significativa (*Ou R et al., European journal of neurology 2018*).

È stata inoltre esplorata la possibile correlazione tra varianti genetiche e rischio di depressione nei pazienti con MP. Tuttavia, sebbene di recente sia stato suggerito un aumento del rischio di depressione in pazienti con MP aventi genotipo GBA L444P (che codifica per l'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi) ed una diminuzione dello stesso in quelli aventi il genotipo SNCA-Rep1 (implicato nella sintesi della sinucleina) (*Dan X et al., Parkinsonism & related disorders 2016*), sia a causa del ridotto numero di campioni, sia della differenza di popolazione analizzata nei vari studi, una chiara predisposizione genetica allo sviluppo di depressione in corso di MP non è ad oggi conosciuta.

TERAPIA

Il trattamento dei sintomi depressivi nella Malattia di Parkinson deve essere valutato e differenziato sulla base delle caratteristiche del paziente, facendo attenzione ad eventuali comorbidità, alla tipologia dei sintomi riferiti ed alla severità degli stessi. In alcuni casi, specie in presenza di una sintomatologia marcata o particolarmente interferente sulla qualità della vita del paziente è raccomandato un approccio multidisciplinare coinvolgente altre figure specialistiche quali psicologi o psichiatri. In generale si può affermare che nelle forme depressive più lievi è consigliabile proporre una terapia di tipo cognitivo-comportamentale; anche l'esercizio fisico, in particolar modo quello aerobico, sembra essere un valido strumento nell'attenuare i sintomi depressivi in pazienti con MP (*Wu P et al., PLoS one 2017*). Per quanto riguarda la terapia farmacologica, nella scelta del farmaco da utilizzare è opportuno, come già detto, valutare comorbidità e possibili effetti indesiderati; ad esempio gli antidepressivi triciclici vanno somministrati con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari o a rischio di ritenzione urinaria, mentre gli SSRI necessitano di attenzione in chi assume inibitori delle MAO-B per il rischio di sviluppare una sindrome serotoninergica, che rimane basso se si usano dosi moderate.

In considerazione dell'importanza del sistema dopaminergico sulla depressione in MP è utile innanzitutto cercare di capire se i sintomi riferiti possano essere correlati a fluttuazioni motorie, quindi a condizioni di scarsa biodisponibilità di dopamina, o, più in generale, ad una non sufficiente supplementazione dopaminergica. Tuttavia, sebbene si possa ritenere, sulla base dell'esperienza clinica, che la levodopa agisca positivamente sulla regolazione del tono dell'umore, non sono ad oggi stati effettuati studi controllati-randomizzati che lo dimostrino. Diversi studi hanno invece evidenziato l'efficacia dei farmaci agonisti del recettore della dopamina, in particolar modo il Pramipexolo, nel trattamento della depressione nei pazienti con MP (*Timmer MHM et al., Practical neurology 2017*). Anche la Rasagilina, inibitore delle MAO-B, è stata valutata in uno studio doppio-cieco placebo-controllo su 123 pazienti con MP e sintomi depressivi senza però evidenza di beneficio all'end-point primario, ossia dopo 12 settimane di terapia (*Barone P et al., Eur J Neurol 2015*).

STUDI FARMACOLOGICI CONTROLLATI-RANDOMIZZATI IN PAZIENTI CON MP E DEPRESSIONE

AUTORE	Anno	N. Pazienti	Follow up, settimane	Farmaco	Controllo	RISULTATO
Antonini et al.	2015	349	12	Rotigotina	Placebo	Non superiorità rispetto a placebo in NMS total score
Barone et al.	2010	287	12	Pramipexolo	Placebo	Riduzione BDI score nel gruppo in terapia con Pramipexolo
Barone et al.	2015	123	12	Rasagilina	Placebo	Non superiorità rispetto a placebo in BDI, PDQ-39, AS
Menza et al.	2009	52	8	Nortriptilina	Paroxetina, Placebo	Superiorità rispetto ad entrambi i gruppi controllo in HAM-D
Devos et al.	2008	48	4	Citalopram	Placebo	Riduzione MADRS score nel gruppo in terapia con Citalopram

NMS: Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease. **BDI:** Beck depression inventory. **AS:** Apathy scale. **HAM-D:** Hamilton Depression Rating Scale. **PDQ-39:** Parkinson's disease quality of life questionnaire. **MADRS:** Montgomery Asberg Depression Rating Scale.

Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci propriamente antidepressivi, come gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o i triciclici, nonostante i dati ad oggi disponibili su pazienti con MP e depressione siano ancora scarsi e criticabili per la ristrettezza dei campioni e la brevità degli studi, due recenti metanalisi ne hanno suggerito la loro possibile efficacia. In particolare in un caso, seppure non sia stato verificato nel complesso un maggior beneficio dei farmaci antidepressivi rispetto a placebo, un'efficacia nel trattamento dei sintomi depressivi in corso di MP è stata evidenziata per gli antidepressivi triciclici (desipramina o nortriptilina) (Troeng L et al., *PLoS One* 2013). Nei casi di depressione refrattaria alla terapia farmacologica, efficaci si sono dimostrate metodiche di stimolazione magnetica transcranica o di terapia elettroconvulsivante (ECT); secondo una recente revisione in particolar modo l'ECT appare essere una valida scelta terapeutica nei pazienti con MP e depressione resistente portando non soltanto ad un miglioramento della sintomatologia depressiva, ma anche di quella motoria (Borisovskaya A et al., *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016).

DEPRESSIONE E PARKINSONISMI

Così come la MP, anche i parkinsonismi si accompagnano di frequente a sintomi depressivi con un'augmentata prevalenza di sintomi depressivi rispetto alla popolazione generale. In uno studio retrospettivo su 36 pazienti con diagnosi autoptica di degenerazione corticobasale (CBD) sintomi depressivi sono stati riscontrati in circa il 22% dei

pazienti. In un altro lavoro (Schrag A et al., 2010) su 188 pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e 286 con atrofia multisistemica (MSA), è emersa una prevalenza di depressione probabile nel 55,6% dei pazienti con PSP e nel 43% di quelli con MSA. Circa la prevalenza di depressione in pazienti con MP rispetto a pazienti con parkinsonismi atipici questi ultimi presentano una maggior prevalenza di sintomi depressivi specie nelle fasi iniziali di malattia rispetto a quelli con MP (45% nei pazienti con MP contro 54% CBD, 59% MSA, 65% PSP, 70% Malattia a Corpi di Lewy [DLB]). In particolare nei pazienti con DLB è stata riscontrata la presenza di sintomi depressivi in quasi il 50% dei casi già all'inizio, con una percentuale che incrementava al 70% dei casi dopo 6 anni di follow up (Almeida L et al., *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017). Infine, nell'ambito dei parkinsonismi secondari, anche i pazienti con idrocefalo cronico dell'adulto hanno mostrato una prevalenza di depressione maggiore rispetto alla popolazione generale con risultati contrastanti sul miglioramento degli stessi in seguito all'intervento di derivazione ventricolo-peritoneale (Israelsson H et al., *Neurosurgery* 2016). In conclusione è possibile affermare come la depressione sia un sintomo frequente nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi sebbene la possibile sovrapposizione con altri sintomi di malattia ne renda spesso difficoltoso il riconoscimento. Diventa pertanto necessaria, data l'interferenza che la depressione ha sulla qualità della vita del paziente, una valutazione multidisciplinare volta ad individuarne la presenza anche nella fasi iniziali di malattia, nonché un'adeguata e precoce impostazione terapeutica. ●

Lo spettro dei **disturbi depressivi** nella malattia di Alzheimer e nella demenza: dall'epidemiologia alla gestione

Alessandro Padovani, Salvatore Caratozzolo, Simona Cocchi

Clinica Neurologica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

INTRODUZIONE

L'associazione tra sintomatologia psichiatrica e patologia neurologica è frequente e mostra spesso profili caratteristici e ben definibili. In particolare, il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) rappresenta un fattore di rischio per diverse condizioni neurologiche, costituendo un fattore prognostico negativo rispetto all'outcome primario del quadro neurologico in questione. Inoltre, il DDM, unitamente allo spettro dei disturbi depressivi, rappresenta uno dei principali sintomi psichiatrici con una prevalenza compresa tra il 5% e il 10% ad un follow up di 12 mesi da un evento indice (popolazione con età compresa tra i 18 e i 65 anni) (*Jacobi F et al., Psychol Med. 2004; Blazer D et al., Am J Psychiatry 1980; De Leo D et al., WHO 1990; Alexopoulos GS, Lancet 2005*).

Questo rende evidente come la comorbilità tra depressione e patologia neurologica deve essere strettamente tenuta in considerazione in molte condizioni neurologiche, tra le quali soprattutto la demenza e la Malattia di Alzheimer (*Raskind MA, J Clin Psychiatry 1998*).

La relazione fra depressione e demenza è sicuramente complessa e non sempre riferibile ad un unico movens o interpretabile mediante la classica grammatica psichiatrica. Ciò che è incontrovertibile è che la depressione può associarsi a deficit cognitivi e che in corso di demenza sono presenti, in un certo numero di casi, sintomi depressivi. La depressione può presentarsi insieme

ad altre malattie neurologiche o complicare patologie di interesse internistico più frequentemente negli anziani che negli adulti, e quindi anche negli anziani con demenza (*Rozzini R et al., UTET 1996; Rozzini R et al., J Affect Disord. 1997*). Nell'anziano, inoltre, esiste una forte relazione fra eventi vitali stressanti (pensionamento, ridotte risorse economiche, vedovanza, trasferimento di residenza), carenza o mancanza di supporto sociale e/o di interazione sociale, concomitanza di abuso di sostanze (farmaci o alcol) e di malattie somatiche, disabilità e rischio di comparsa di sindromi depressive. A sua volta la depressione costituisce un fattore aggravante la prognosi di malattie somatiche ed è considerata uno dei principali fattori di rischio di disabilità. Nell'anziano la relazione fra malattia somatica e depressione è quindi bidirezionale e il rapporto demenza-depressione rappresenta a tal riguardo un esempio complesso e al tempo stesso complicato di questa interazione (*Amore M et al., Arch Gerontol Geriatr. 2007*).

EPIDEMIOLOGIA

Ancora oggi, le demenze, inclusa la Malattia di Alzheimer, sono in larga parte caratterizzate e descritte in riferimento alla presenza dei disturbi cognitivi e alla loro evoluzione. Tuttavia, già nelle cosiddette fasi prodromiche, tutte le forme di demenza si associano a disturbi non cognitivi tra i quali un ruolo preminente è rappresentato

dai disturbi del tono dell'umore. Infatti, la depressione è uno dei disturbi neuropsichiatrici più comuni nella malattia di Alzheimer (AD) e nelle altre forme di demenza con tassi di prevalenza variabili a seconda degli studi dal 10 al 60% dei casi (Yaffe K et al., *Arch Gen Psychiatry* 1999; Rozzini L et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 2011).

Secondo alcuni studi, la prevalenza è mediamente intorno al 30% nella M. Alzheimer e generalmente maggiore nelle demenze vascolari e nella demenza a corpi diffusi di Lewy ma vi sono dati contrastanti in parte a causa di una certa variabilità relativa ai criteri e agli strumenti adottati, soprattutto se gli studi si riferiscono a serie ospedaliere o a indagini territoriali (Alexopoulos GS et al., *Am J Psychiatry* 1997; Reichman WE et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1995).

Indipendentemente dalla forma di demenza, molti studi hanno documentato che il rischio di sviluppare una depressione è più elevato nei soggetti con forme di demenza. In realtà, vi sono dati che indicano che la relazione tra depressione e demenza è maggiore nelle forme ad esordio presenile, oppure nei soggetti affetti da una rilevante comorbidità somatica oppure nei pazienti con una familiarità per depressione (Jorm AF, *Aust N Z J Psychiatry* 2001; Jorm AF, *Gerontology* 2000; Alexopoulos GS et al., *Biol Psychiatry* 1993). Studi diversi hanno anche rilevato che nei pazienti affetti da decadimento cognitivo lieve i tassi di prevalenza dei disturbi del tono dell'umore oscillano tra il 30 e il 60% dei casi, valori che non si discostano molto da quanto osservato nelle forme conclamate di demenze, sebbene anche in questo caso i dati non sono concordanti e in molti casi suggeriscono che sia l'apatia il sintomo dello spettro depressivo ad essere particolarmente associato alle fasi prodromiche della M. Alzheimer.

Va segnalato che molti degli studi differiscono per l'età del campione e ai criteri diagnostici utilizzati, dal momento che l'adozione dei criteri più stringenti per depressione maggiore determina tassi di prevalenza tra il 10 e il 30% dei casi suggerendo che una quota di soggetti con demenza o disturbo cognitivo lieve manifestano sintomi depressivi di lieve entità, ovvero una depressione sottosoglia o ancora una depressione mascherata (Spalletta G et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; Vicini Chilovi B et al., *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009).

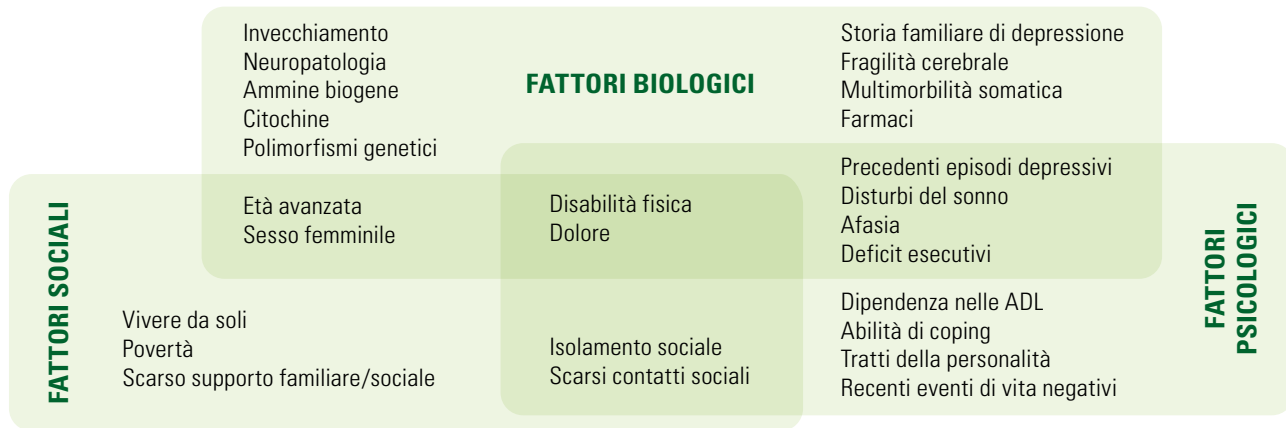
IL RAPPORTO TRA DEMENZA E DEPRESSIONE

Uno degli aspetti più dibattuti riguarda la controversia relativa al rapporto tra le diverse entità nosologiche causative di demenza e i disturbi del tono dell'umore. Secondo diversi autori, la depressione rappresenta un fattore di rischio per la demenza, con valori stimati di rischio variabili da 2 a 5 volte rispetto a soggetti senza storia di depressione (Taylor WD, *Am J Psychiatry* 2017). Al contrario, altri autori indicano nella depressione uno dei sintomi prodromici/preclinici della demenza, suggerendo che i disturbi del tono dell'umore non derivino tanto da una consapevolezza di malattia (nel cui contesto possiamo inserire i derivati sociali, funzionali e cognitivi delle entità dementigene) quanto dal sottostante danno neurodegenerativo o vascolare. A favore di questa ipotesi vi sarebbe l'evidenza che sono a maggior rischio di sviluppare demenza quei soggetti che manifestano una depressione ad esordio tardivo, indipendentemente dalla compromissione cognitiva (Potter GG et al., *Neurologist.* 2007; Heun R et al., *Eur Psychiatry* 2002).

Pertanto, diversi autori hanno contestato questa relazione, sottolineando la necessità di distinguere un aspetto della depressione quale l'apatia rispetto alla depressione in quanto tale. Infatti, diversi autori hanno osservato che la presenza di apatia e la sua gravità sono associate ad un rischio significativo di demenza mentre la depressione appare di per sé una condizione coincidente da considerare come fattore di comorbidità (Austin MP et al., *Br J Psychiatry* 2001; Starkstein S et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; Rozzini L et al., *Arch Neurol.* 2005). Ciononostante, sia la depressione che l'apatia, pur essendo fenomenologicamente distinte e associate a specifici meccanismi neurobiologici, condividono comuni correlati neuroanatomici e biochimici i quali possono essere a loro volta alterati neuropatologicamente oltre che da fattori di natura cerebrovascolare anche dal deposito di amiloide, dalla degenerazione delle fibre dopaminergiche e noradrenergiche tipiche delle demenze a corpi diffusi di Lewy, da alterazioni infiammatorie e da deficit di fattori neurotrofici (Sapolsky RM et al., *Endocr Rev.* 1986; Steffens DC et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; Sheline YI et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1996).

A tal riguardo, è stato postulato che i processi neurode-

Figura: **I fattori coinvolti nella fenomenologia del disturbo depressivo in corso di demenza**



generativi o vascolari determinino la comparsa di disturbi del tono dell'umore in pazienti geneticamente predisposti, ovvero che alcuni fattori genetici possano giocare un ruolo dal momento che la presenza di uno o più alleli APOE4 incrementa significativamente la relazione tra depressione e demenza così come vi sono evidenze che determinati polimorfismi a carico dei geni per BDNF e trasportatore della serotonina conferiscano un rischio maggiore di depressione (*Panza F et al., Ageing Res Rev. 2012; Peng S et al., J Neurochem 2005; Borroni B et al., J Alzheimers Dis. 2009; Laske C et al., J Psychiatr Res. 2007; Lang UE et al., Neuropsychopharmacology 2004*).

In realtà, è opinione largamente condivisa che questi meccanismi non siano mutualmente esclusivi e che verosimilmente vi sia un'ampia interazione tra fattori di natura diversa sia relazionali, sia personologici e sia biologici alla base della complessa relazione tra demenza e depressione (*figura*). Anzi, anche nella malattia di Alzheimer, indipendentemente dai supposti o noti meccanismi biomolecolari e dalle differenti alterazioni neuropatologiche, il vissuto affettivo si esprime in modo assai eterogeneo e spesso imprevedibile in virtù della riserva cognitiva e affettiva nonché della riserva sociorelazionale che a sua volta è strettamente correlata alla condizione economica e allo stato di salute globale. In altre parole, la malattia neurologica e il danno cerebrale correlato si configura come ulteriore o sufficiente elemento di fragilità la quale rappresenta la condizione essenziale per l'insorgenza del disturbo affettivo.

LA GESTIONE DELLA DEPRESSIONE NEL SOGGETTO CON DEMENZA

Quanto descritto prima, soprattutto la complessità relativa ai meccanismi biologici della depressione e l'interazione con fattori relazionali e personologici, rende ragione dei dati contrastanti circa l'efficacia dei farmaci antidepressivi nei pazienti affetti da M. Alzheimer o da altre forme di demenza. A tal proposito, si tenga conto che la presenza di demenza, unitamente ad altri fattori, è considerata una delle principali cause di resistenza farmacologica. Ciononostante, vi sono dati che indicano che soprattutto nei soggetti con demenza la prescrizione dei farmaci antidepressivi è elevata, almeno tre volte rispetto a soggetti non dementi di età simile (*Laitinen ML et al., Int Psychogeriatr. 2015*).

Infatti, non vi sono chiare evidenze a favore di un significativo e consistente miglioramento dei sintomi depressivi in pazienti con demenza a seguito di terapie antidepressive (*Herrmann N et al., Can J Psychiatry 2007; Thompson S et al., Can J Psychiatry 2007; Lyketsos CG et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2004; Morimoto SS et al., Ann N Y Acad Sci. 2015*). In verità, molti trial sono stati condotti su campioni relativamente ridotti e per questo di potenza limitata per individuare differenze significative. Inoltre, lo scenario è ancora maggiormente confuso a causa di una eccessiva eterogeneità metodologica, oltre che per la presenza o meno di comorbilità somatica/psichiatrica così come per l'utilizzazione di antidepressivi diversi.

Così non sorprende che nonostante un cospicuo utilizzo di trattamenti farmacologici e un ampio consenso basato su alcuni studi favorevoli, alcune metanalisi non hanno confermato una significativa efficacia da parte degli antidepressivi (Nelson JC et al., *J Am Geriatr Soc.* 2011) suggerendo che, considerati i potenziali eventi avversi, sarebbe necessaria una certa cautela nella prescrizione di questi farmaci, sebbene recenti dati indicherebbero una potenziale azione neuroprotettiva (Marcum ZA et al., *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012; Hackam DG et al., *Neurology* 2012; Bartels C et al., *Am J Psychiatry* 2018). Ciononostante, molte linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'uso di farmaci antidepressivi, soprattutto ad azione serotoninergica, come terapia di prima linea per la depressione maggiore in corso di demenza, enfatizzando che questi farmaci siano gestiti preferibilmente da una équipe con un training specifico e solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (APA, *Am J Psychiatry* 1997; Caltagirone C et al., *Drugs Aging.* 2005; Swartz M et al., *Int Psychogeriatr.* 2000). Oltre ai farmaci serotoninergici, vi sono raccomandazioni ad utilizzare come trattamenti di seconda scelta farmaci ad azione dopaminergica o noradrenergica quali il bupropione, la venlafaxina e la mirtazapina (APA), soprattutto tenendo conto delle dimensioni della depressione, dei sintomi associati e del profilo rischio/beneficio. Contrariamente a quanto generalmente si ritiene, il trattamento con farmaci SSRI non sempre determina un impatto favorevole sulla sintomatologia cognitiva. Pertanto, la scelta di un trattamento SSRI non appare nel caso di pazienti con demenza sempre indicata e dovrebbe prevedere un'attenta valutazione delle condizioni somatiche e dei farmaci in atto nonché una precisa analisi dei target clinici e degli outcomes che si intendono perseguire (Zhang J et al., *J Clin Psychiatry* 2015; Katona C et al., *Int Clin Psychopharmacol.* 2012).

Un problema rilevante nel trattamento con antidepressivi dell'anziano è infatti rappresentato dalla possibilità che si verifichino effetti indesiderati come espressione dell'interazione tra farmaci: un rischio al quale l'anziano, per l'elevata frequenza di politerapie, è particolarmente esposto. L'anziano, infine, può manifestare una maggiore vulnerabilità agli effetti indesiderati, rispetto a un paziente adulto giovane, che gli deriva dalle modificazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche legate all'età e

dalla maggiore incidenza di comorbidità. Per tutte queste considerazioni sarebbe opportuno procedere secondo un algoritmo a step progressivi.

Il primo, sostanzialmente di attesa, prevede nei primi mesi, l'identificazione e la correzione dei fattori somatici e biopsicosociali che possono influire negativamente sul tono dell'umore e un supporto psicologico, di counselling, educazionale per pazienti e caregiver. Se inefficace, il secondo step comprende interventi psicosociali formali per eventualmente arrivare al terzo step, quello di una terapia farmacologica, in genere riservata ai casi più gravi (Undurraga J et al., *Neuropsychopharmacology* 2012; Nelson JC et al., *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008). In questo contesto, merita una considerazione a sé il ricorso a trattamenti in grado di aumentare l'efficacia dei farmaci antidepressivi (o meglio detta "augmentation therapy"). Infatti, nel caso di risposta parziale (sia qualitativa sia quantitativa) anche a dosi piene, piuttosto che interrompere un trattamento ben tollerato, è preferibile individuare eventuali cause di farmacoresistenza (depressione grave, durata maggiore di 2 anni, sintomi apatici, alterazioni della sostanza bianca, malattie somatiche, inadeguato supporto sociale, alcolismo, malnutrizione) ed eventualmente associare altri trattamenti. In tal contesto, non trovano spazio solo farmaci ad azione dopaminergica o noradrenergica (vedi bupropione, mirtazapina, vortioxetina) ma alcuni studi controllati hanno evidenziato un'azione efficace da parte di omega 3 e 6, S-Adenosil-Metionina, psicoterapia e neurostimolazione mediante TMS/TdCS.

CONCLUSIONI

La sintomatologia depressiva è una condizione di frequente riscontro nelle diverse fasi della malattia di Alzheimer e nell'ambito delle demenze in generale, il cui impatto sul decorso e sulla qualità di vita è rilevante ponendo, indipendentemente dalla natura dei meccanismi biologici e relazionali, la necessità di una cura non solo farmacologica. La scelta di una terapia farmacologica necessita di una valutazione multidimensionale che tenga conto da una parte delle condizioni di salute del paziente e dall'altra del profilo di tollerabilità ed efficacia, nel cui contesto devono trovare spazio interventi sia di natura psicosociale che nutrizionale. ●

Depressione e malattia cerebrovascolare

Matteo Pardini¹, Carlo Serrati¹

1. DiNOGMI, Università di Genova & Policlinico S. Martino, Genova. | 2. UO Neurologia, Policlinico S. Martino, Genova

INTRODUZIONE

La patologia cerebrovascolare è tra le cause di disabilità neurologica più prevalenti nella popolazione generale, con circa 15 milioni di nuovi casi ogni anno nel mondo (*Olsen et al., 2003*). Tra le sequele dell'ictus, la depressione è certamente quella più rilevante sul piano psichiatrico sia per la sua frequenza (intorno al 33% dei casi) che per il suo impatto sul percorso riabilitativo, sulla funzionalità cognitiva, la qualità della vita dei familiari e l'associato rischio suicidario. Sul versante classificativo la depressione post-stroke può essere inquadrata nell'ambito dei disturbi dell'umore secondari a una condizione medica generale. Al momento sono stati riconosciuti diversi fattori di rischio per lo sviluppo della depressione post-stroke, benché in modo ancora non completo. Sul versante anamnestico la presenza di poli-patologia medica e una storia di patologia psichiatrica sono fattori di rischio ben definiti per lo sviluppo di patologia depressiva post-stroke. Al momento, d'altra parte, appare meno chiara l'associazione tra sede dell'ictus e sviluppo di patologia depressiva, benché diversi studi, specialmente negli ultimi decenni del XX secolo, hanno individuato le lesioni nei territori della circolazione anteriore come maggiormente associati al rischio depressivo. In questo lavoro ci proponiamo pertanto di rivedere alcuni degli studi più recenti in merito ai fattori di rischio per la depressione più stroke e quindi delineare alcuni suggerimenti per il trattamento di questi pazienti.

FATTORI DI RISCHIO: SEDE DELLO STROKE

La letteratura è concorde sul fatto che la natura della lesione (ischemica vs. emorragica) non sia associata a un diverso rischio di depressione post-stroke. Per quanto riguarda invece la correlazione tra sede della lesione e depressione, il quadro è meno chiaro. Sul versante fisiopatologico il lobo frontale e il sistema fronto-striatale rappresentano l'hub del network cerebrale del controllo dell'affettività, ed effettivamente è stata suggerita un'associazione tra lesioni nel territorio della cerebrale anteriore e la sintomatologia depressiva, benché in questa analisi la sede della lesione spiegasse solo in parte la severità della depressione (*Narushima et al., J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003*). Queste osservazioni siano in linea con studi classici, non sono univocamente supportate da tutta la letteratura corrente, con molti studi negativi per alcuna correlazione anatomico-clinica con la sintomatologia depressiva. Questa eterogeneità nei risultati è purtroppo una costante nel campo della depressione post-stroke ed è dovuta all'elevato numero di variabili da controllare come ad esempio il setting terapeutico (ospedale vs. territorio), il tempo intercorso tra la valutazione della depressione e l'evento acuto e i diversi protocolli di analisi statistica. Maggiori studi, che tengano anche conto delle differenze tra i vari bacini di reclutamento, sono necessari per chiarire questo aspetto.

FATTORI DI RISCHIO: STORIA DI PATOLOGIA PSICHIATRICA

La presenza di pregressi episodi depressivi è stata associata sia alla comparsa della depressione post-stroke in acuto che nei tre mesi seguenti l'evento cerebrova-



scolare ischemico (Ayerbe et al., *Br J Psychiatry* 2013). Questa associazione non è inattesa vista la natura ricorrente delle patologie ansioso-depressive più gravi ma contemporaneamente offre una buona opportunità per valutare protocolli di prevenzione. Oltre a una storia di depressione, anche un'anamnesi familiare positiva per patologia affettiva e la presenza di fattori di rischio per la depressione come un elevato punteggio alle scale di neuroticismo o uno scarso supporto familiare e sociale contribuiscono ad aumentare il rischio di depressione post-ictus. La relazione tra supporto sociale e depressione post-stroke è particolarmente complessa, anche perché la presenza dei deficit motori e comportamentali dovuti all'ictus può portare a una riduzione dei contatti con la propria rete di supporto sociale e quindi portare a un peggioramento ulteriore del quadro affettivo.

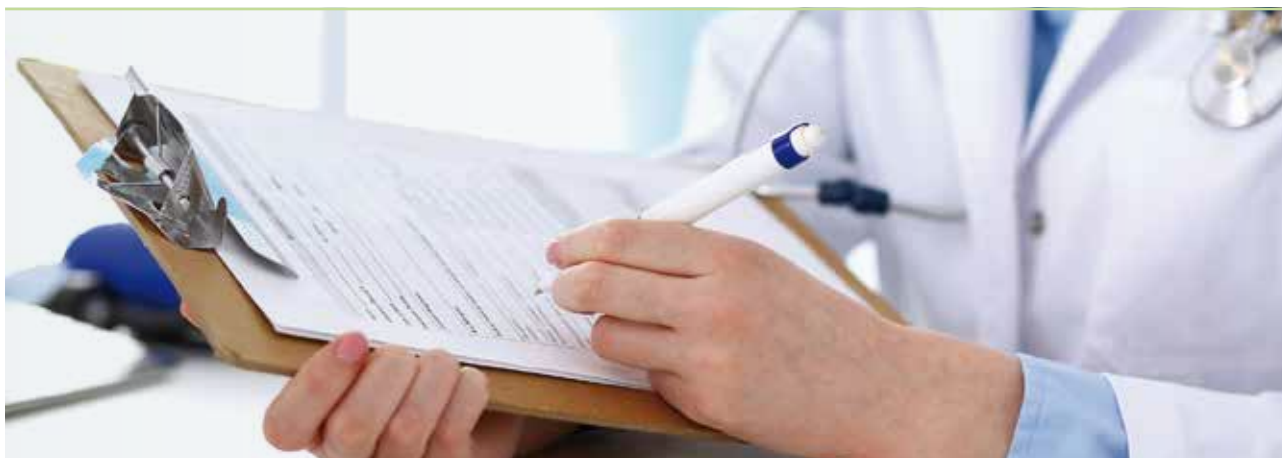
FATTORI DI RISCHIO: ENTITÀ DEL DEFICIT SENSORI-MOTORIO E COGNITIVO. COMORBILITÀ.

La severità del deficit sensori-motorio cronico e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana è riconosciuto come uno dei fattori di rischio per lo sviluppo della depressione post-stroke (Ayerbe et al., *Br J Psychiatry* 2013). In una recente revisione della letteratura, infatti, questa associazione è stata dimostrata in circa due terzi degli studi al momento pubblicati su riviste internazionali. Detto questo, l'impatto sulla severità dei sintomi depressivi da parte del funzionamento motorio

appare assai più modesto, essendo capace di spiegare unicamente il 10% della varianza osservata alle scale di valutazione della depressione. Anche la presenza di deficit cognitivi post-stroke è associata allo sviluppo di sintomatologia depressiva. In modo particolare sia la funzionalità cognitiva globale, valutata sinotticamente con il MMSE, e le funzioni esecutive sono state dimostrate correlare con la presenza di depressione post-stroke indipendentemente dalla grandezza della lesione focale o della sua sede. Il limite di alcuni di questi studi di correlazione tra funzione cognitiva e depressione post-stroke è rappresentato dal reclutamento di soggetti con assai diversa gravità della sintomatologia depressiva e quindi con una difficile estrapolazione dei dati ai singoli casi. Per quanto riguarda i comuni fattori di rischio vascolari (ipertensione, diabete mellito) non sono state riscontrate associazioni significative con la depressione post-stroke.

VALUTAZIONE CLINICA

La valutazione clinica della depressione post-stroke non è un compito banale sia nelle fasi acute che in quelle di disabilità cronica. La possibile presenza di deficit motori, sensitivi e fascici, infatti può interferire con il colloquio clinico e la compilazione delle scale specifiche. La natura indubbiamente stressante dell'evento-ictus, inoltre, rappresenta un altro fattore di confondimento per quanto riguarda la possibilità di caratterizzare in modo chiaro l'eventuale deflessione timica post-stroke. Item



diagnostici inclusi nel DSM come per esempio le alterazioni dell'appetito o del ritmo sonno-veglia sono non semplici da attribuire a una concomitante deflessione del tono timico o agli effetti dell'ospedalizzazione o della lesione ischemica. Allo stesso modo alcune delle scale utilizzate più comunemente nella pratica clinica come per esempio il Beck Depression Inventory, mal si prestano al loro uso nei soggetti con stroke, specialmente nel setting dell'acuzie. Nonostante queste difficoltà, la capacità di riconoscere in modo precoce e proattivo fenomeni depressivi in soggetti con stroke è entrata negli indici di qualità dei centri per la cura dell'ictus negli Stati Uniti. Anche a seguito di ciò, negli ultimi anni la comunità scientifica ha tentato di sviluppare alcuni strumenti psicometrici con valore di screening e somministrabili da operatori della salute di diverso background che potessero essere utilizzati nell'ambito della cura dei pazienti con patologia cerebrovascolare e in modo più particolare nei giorni seguenti l'evento acuto.

A questo proposito uno degli studi più interessanti è stato condotto da Williams e colleghi (*Williams et al., Stroke 2005*) con lo scopo di paragonare l'abilità di diverse scale di screening per la depressione di correttamente identificare la presenza di episodi depressivi in soggetti con stroke. I risultati dello studio hanno dimostrato come il "Patient Health Questionnaire 9-item depression scale (PHQ-9)" sia in grado di identificare in modo efficiente la depressione post-stroke, non sfigurando quando paragonato a strumenti di interviste semi-strutturate come per esempio la SCID. Un risultato

secondario di questo studio, è la possibilità di utilizzare come test di screening rapido per la presenza di vissuti depressivi in questa popolazione, una versione rapida del PHQ-9, ovvero il PHQ-2, scala che comprende unicamente un item per la valutazione dell'anedonia e uno per la valutazione della deflessione timica.

Sempre nell'ambito della valutazione della depressione post-stroke, un approccio alternativo è quello legato alla valutazione della depressione in pazienti con densi deficit fasici. Questa popolazione di soggetti presenta una sfida particolare per il clinico, per la difficoltà (e in alcuni casi l'impossibilità) di accedere ai vissuti interni del paziente attraverso i contenuti riportati al colloquio o di utilizzare alcuni elementi indiretti come la prosodia. Dal punto di vista epidemiologico non è di sicuro una fetta della popolazione con esiti di patologia cerebrovascolare da ignorare data la presenza di turbe fasiche in circa un terzo dei soggetti con anamnesi positiva per ictus, e la nota associazione tra turbe fasiche, specialmente del versante espressivo, e deflessione del tono timico. A questo proposito sono stati sviluppati diversi strumenti dedicati alla valutazione di questa popolazione, come per esempio la 10-item Hospital versions of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire (SAD-QH-10). È stato dimostrato come la SADQH-10, che si basa principalmente sull'osservazione di alterazioni del comportamento, presenti una buona validità psicometrica in questa popolazione rispetto a strumenti di riferimento (*Cobley et al., Clin Rehabil. 2012*). Un ultimo approccio utilizzato per la valutazione della depressione

post-stroke e quello di mutare dalla pratica geriatrica generale di scale, usualmente compilate dal personale infermieristico, basate sull'osservazione del paziente mediante checklists o valutazioni di comportamenti problema. Tale sforzo, benché lodevole, è complicato dalla difficoltà di individuare in modo operativo pattern comportamentali secondari alla deflessione del tono timico sufficientemente generici da poter essere applicati all'eterogenea popolazione dei soggetti con patologia cerebrovascolare (eterogeneità sia per età che per gravità e distribuzione del deficit). Lo sviluppo pertanto di strumenti capaci di aiutare nel riconoscimento e soprattutto fungere da indicatori dell'efficacia del follow up nei soggetti con depressione post-stroke rimane ancora una sfida.

TRATTAMENTO

Il trattamento della depressione post-stroke è una sfida significativa. I pazienti con depressione post-stroke sono per definizione affetti da una comorbidità medica generale (i.e. lo stroke) spesso anche severa, che richiede spesso trattamenti farmacologici complessi (per esempio sul versante della terapia anticoagulante) con frequenti interazioni con farmaci psicoattivi. Tali pazienti, inoltre devono mantenere sotto controllo in modo stretto i loro fattori di rischio metabolici (ipertensione, ipercolesterolemia, iperglicemia) che peraltro sono assai frequentemente impattati dal trattamento psicofarmacologico. Infine, spesso si tratta di pazienti anziani, con multipli fattori di fragilità. Queste difficoltà si associano al fatto che tali pazienti, sono regolarmente esclusi dai principali trial randomizzati controllati per la valutazione di efficacia e sicurezza di nuovi antidepressivi o stabilizzanti dell'umore.

Nonostante queste difficoltà i farmaci antidepressivi sono utilizzati frequentemente nei soggetti con stroke. In un robusto studio danese, basato sul registro della regione di Aarhus dal 2003 al 2010, per esempio si è riscontrato che circa il 30% dei soggetti con stroke venivano trattati con antidepressivi, e in circa la metà di questi la terapia è stata iniziata al più tardi al termine delle due settimane successive all'evento acuto (*Mortensen et al., Acta Neurol Scand. 2018*). Sempre lo

stesso gruppo danese aveva pubblicato alcuni anni prima uno studio sulla relazione tra prescrizione di farmaci antidepressivi e mortalità post-stroke. È interessante notare come benché tali farmaci fossero in genere prescritti ai soggetti con deficit sensitivi e motori più gravi, la prescrizione di antidepressivi era associata a un minor rischio di mortalità a trenta giorni (*Mortensen et al., Cerebrovasc Dis. 2015*).

In questa popolazione, in ogni caso, un fattore guida nella scelta dei farmaci antidepressivi è dato dal profilo di interazione farmacologica con farmaci utilizzati nel trattamento dei fattori di rischio vascolari e negli anticoagulanti, nonché la valutazione delle possibili interazioni con preesistenti turbe del ritmo cardiaco. A questo proposito sono necessari più studi per chiarire il profilo di rischio dei vari farmaci su queste dimensioni, specialmente per i farmaci più nuovi. Tra i nuovi composti, per esempio, evidenze iniziali sembrano suggerire una assenza di interazioni tra la vortioxetina e i dicumarolici e l'eparina a basso peso molecolare (*Cheng et al., J Clin Pharmacol. 2015*), ma questo campo di indagine rimane a oggi ancora troppo poco studiato.

Anche sul versante delle terapie non-farmacologiche alcune evidenze sono disponibili nell'ambito della presa in carico dei soggetti con depressione post-stroke. A questo proposito vale la pena citare una recente meta-analisi di Wang e colleghi sull'effetto della terapia cognitivo-comportamentale sulla depressione post-stroke (*Wang et al., J Affect Disord. 2018*), basata più di 1.970 partecipanti divisi in 23 studi diversi. Benché questa meta-analisi abbia dimostrato come la terapia cognitiva e comportamentale, sia fruibile in modo positivo anche dai soggetti con stroke e che possa portare a un miglioramento del quadro sintomatologico, gli autori hanno notato come la maggior parte degli studi disponibili fossero sostanzialmente di qualità modesta.

CONCLUSIONI

La depressione post-stroke rimane un problema significativo e ancora di difficile gestione nella pratica clinica. La complessità dei casi necessita un'integrazione sempre più multidisciplinare tra neurologia, psichiatria e geriatria. ●

Disturbi depressivi nel paziente con emicrania

Martina Cafalli, Filippo Baldacci, Sara Gori

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

INTRODUZIONE

Le cefalee sono disturbi neurologici molto frequenti nella popolazione generale, con un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti. L'International Headache Society (IHS) classifica le cefalee in due principali gruppi: le cefalee primarie e le cefalee secondarie, cioè causate/associate ad altre condizioni morbose. L'emicrania ha una prevalenza stimata di circa il 13% nella popolazione generale, dato che arriva fino al 16-18% considerando la sola popolazione di sesso femminile. L'età di esordio è giovanile, solitamente entro la terza decade di vita. Clinicamente, l'emicrania, si caratterizza per attacchi ricorrenti di durata dalle 4 alle 72 ore, con dolore unilaterale di tipo pulsante, di intensità variabile da moderata a grave. Generalmente si associano sintomi neurovegetativi quali nausea e vomito, fastidio per luce e suoni (foto e fonofobia). Molto frequente è anche il fastidio per gli odori (osmofobia) sebbene al momento non sia stato ancora inserito tra i sintomi cardine nelle linee guida per la diagnosi (*Baldacci F et al., Neurol Sci 2014*). Durante l'attacco il paziente necessita di rimanere immobile, sdraiato o seduto, al buio e in silenzio, evitando ogni tipo di stress o sforzo psico-fisico. Nella variante con "aura" sintomi neurologici focali completamente reversibili, di tipo visivo (scotomi scintillanti), sensitivo (parestesie agli arti superiori) e del linguaggio, precedono la cefalea e recedono nell'arco di un'ora. In circa il 3% dei pazienti l'emicrania può andare progressivamente incrementando in termini di ricorrenza degli episodi, fino a divenire cronica, con frequenza pari

o superiore a 15 giorni al mese e conseguente aumento della disabilità e dei costi diretti e indiretti riferibili alla patologia emicranica (giornate di lavoro perse, uso o abuso di farmaci per alleviare i sintomi e prevenire gli attacchi, accesso a strutture come Pronto Soccorso o Centri Cefalee, o a strutture mediche private).

Col termine comorbilità si intende l'associazione tra due diverse patologie in uno stesso individuo con probabilità maggiore rispetto a quella data solo dal caso e l'emicrania presenta una comorbilità con un gran numero di condizioni cliniche e psichiatriche. Molti studi hanno evidenziato che pazienti con emicrania hanno una probabilità aumentata fino a 4 volte rispetto alla popolazione sana di avere o sviluppare un disturbo psichiatrico. La comorbilità psichiatrica è un importante fattore di rischio di cronicizzazione dell'emicrania stessa (*Breslau N et al., Neurology 2000*).

Le principali comorbilità psichiatriche dell'emicrania sono la depressione maggiore e i disturbi d'ansia e di fatto in questi pazienti i sintomi depressivi raramente si presentano isolati, ma quasi sempre si associano a disturbi d'ansia (*Baldacci F et al., Clinical Neurology and Neurosurgery 2015*). Solitamente il disturbo ansioso precede l'insorgenza dell'emicrania, mentre la depressione ha esordio successivo alla comparsa della cefalea. Ciò detto, nel trattare della comorbilità tra emicrania e depressione è sempre opportuno ricordare che essa è "contaminata" dalla presenza di sintomi di tipo ansioso; risulta quindi più corretto considerare la comorbilità psichiatrica con la definizione complessiva di disturbi affettivi.

EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

La depressione maggiore o depressione unipolare, è un disturbo dell'umore caratterizzato da sintomi come profonda tristezza presente per la maggior parte della giornata, perdita di interesse o piacere per le attività svolte, presenza di disturbi di sonno protratti (insonnia o, al contrario, ipersonnia), alterazioni dell'appetito (anoressia o iperfagia), pensieri a carattere negativo e pessimistico, tra cui pensieri ricorrenti di morte, interferenti con la normale capacità di pensiero e concentrazione. Proprio come l'emicrania, la depressione è maggiormente diffusa nel sesso femminile (prevalenza del 25% nelle donne contro il 12% negli uomini).

Il rischio di depressione in pazienti emicranici è doppio rispetto alla popolazione non emicranica (*Antonaci F et al., The Journal of Headache and Pain 2011*). Pazienti con emicrania hanno prevalenza a un anno di depressione maggiore del 17,6%, molto più alta rispetto a quella della popolazione generale o a quella di pazienti con altre patologie croniche (7,8%). L'associazione tra emicrania e depressione maggiore è inoltre bidirezionale, come dimostrato da numerosi studi. Il rischio di insorgenza di attacchi emicranici in pazienti con depressione maggiore è fino a tre volte maggiore che nella popolazione sana, mentre il rischio di depressione in pazienti emicranici è aumentato fino a 5 volte (*Breslau N et al., Neurology 2000*).

La relazione tra le due condizioni non sembra, inoltre, variare significativamente considerando varie fasce d'età. È interessante osservare come sintomi di tipo depressivo possono essere riscontrati anche in pazienti emicranici che non soddisfano a pieno i criteri DSM-V per la diagnosi di depressione maggiore.

Analizzando i due tipi di emicrania, senza e con aura, risulta come l'associazione con depressione maggiore sia più forte nella forma con aura (*Peterlin et al., Current Pain and Headache Reports 2009*). Più nel dettaglio, donne con emicrania con aura hanno un rischio due volte maggiore di depressione rispetto a donne con emicrania senza aura; interessante sottolineare che tale differenza di rischio tra depressione e le due diverse forme di emicrania non è stata ad oggi riscontrata da alcuno studio sul sesso maschile.

Anche il rischio suicidario, sempre da considerare in pazienti con disturbo depressivo maggiore, è più alto tra i pazienti depressi che hanno anche una diagnosi di emicrania con aura rispetto a pazienti depressi senza disturbo cefalalgico o con diagnosi di emicrania senza aura (*Breslau et al., Neurology 2000*).

Pazienti con emicrania cronica, presentano un rischio depressivo fino a 4 volte maggiore rispetto agli emicranici episodici. Il rischio aumenta fino addirittura a 30 volte in pazienti emicranici cronici con attacchi severi ed estremamente disabilitanti (*Tietjen GE et al., Neurology 2007*).

FISIOPATOLOGIA

Alla patogenesi dell'emicrania concorrono fattori ambientali e genetici. Nei pazienti emicranici è presente una condizione di ipereccitabilità della corteccia cerebrale, quello che si usa definire "cervello emicranico", su cui vanno ad agire fattori interni ed esterni che, con meccanismi ancora non del tutto noti, vanno a innescare una cascata di eventi quali modifica del calibro dei vasi meningei, rilascio nel circolo cerebrale di sostanze algogene, attivazione del sistema trigemino-vascolare e dei centri del dolore in senso pro-nocicettivo, con conseguente insorgenza della crisi emicranica.

Non sono ancora stati scoperti gli esatti meccanismi che rendono i pazienti emicranici più suscettibili allo sviluppo di depressione maggiore, anche se alcuni fattori di rischio alla base di tale associazione sono ben noti: sesso femminile, diagnosi di emicrania con aura in misura maggiore rispetto alla forma senza aura, lunga storia di malattia emicranica, elevata frequenza mensile di attacchi emicranici, sintomatologia allodinica, suscettibilità ad un elevato numero di fattori scatenanti l'emicrania, caratteristiche di personalità.

Vi sono evidenze di meccanismi patogenetici comuni che potrebbero spiegare la relazione tra emicrania e depressione e che sicuramente dovranno essere ulteriormente studiati e analizzati.

L'emicrania e le altre cefalee primarie possono essere considerate disturbi riferibili a un insieme di strutture e vie corticali e sottocorticali, dette "pain matrix", coinvolte nell'elaborazione dell'esperienza sensoriale e psicoaffettiva del dolore. Alcuni di questi centri (amigdala,

corteccia cingolata anteriore e grigio periacqueduttale) sono coinvolti anche in disturbi depressivi e ansiosi, e tale osservazione può essere alla base dell'interazione reciproca tra emicrania, depressione e ansia (*Baldacci F et al., Clinical Neurology and Neurosurgery 2015*).

Alterazioni nei livelli di serotonina si riscontrano sia nei pazienti emicranici che in quelli con depressione maggiore, come dimostrato anche dall'efficacia antiemicranica di farmaci attivi sul sistema serotoninergico, quali triptani tra le terapie sintomatiche e inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) tra le terapie di profilassi. Anche il sistema dopaminergico ha un ruolo sia nell'emicrania che nella depressione, e pare che un particolare genotipo del recettore D2 per la dopamina sia implicato nello sviluppo della comorbidità tra i due disturbi (*Amoozegar F, International Review of Psychiatry 2017*). Importante anche il ruolo degli ormoni ovarici: determinati periodi della vita femminile, quali la pubertà, il periodo perimetrico, il post-partum e la premenopausa, aumentano la suscettibilità individuale a entrambi i disturbi. Ciò pare ascrivibile alla riduzione del livello di estrogeni, ormoni con azione modulatrice su neuropeptidi e neurotrasmettitori coinvolti sia nell'emicrania che nella depressione, primo fra tutti il sistema serotoninergico.

Al momento non è stato individuato nessun gene specifico alla base della comorbidità tra emicrania e depressione maggiore, anche se studi sono in corso su geni coinvolti nell'espressione del sistema dopaminergico e serotoninergico, sul metabolismo dei folati e fattori di crescita (*Amoozegar F, International Review of Psychiatry 2017*). Dal punto di vista genetico, l'emicrania con depressione maggiore in comorbidità è differente dall'emicrania senza comorbidità depressiva. In particolare, pazienti emicranici e depressi, risultano geneticamente più simili a pazienti con sola depressione maggiore rispetto a pazienti con sola emicrania (*Lighthart L et al., Human Genetics 2014*). Sebbene ulteriori studi in materia siano necessari, tale osservazione potrebbe indicare che in determinate popolazioni di pazienti con depressione maggiore, lo sviluppo della patologia emicranica sia conseguenza del disturbo psichiatrico.

Anche la depressione bipolare si associa frequentemente all'emicrania, soprattutto a quella con aura; pazienti con emicrania con aura presentano una frequenza

doppia di disturbo dell'umore di tipo bipolare rispetto ai controlli non emicranici. Nei casi in cui è presente tale comorbidità il disturbo bipolare è frequentemente di tipo II, e si associa più spesso a sintomi depressivi atipici, con aumento del rischio di suicidio anche se la sintomatologia depressiva è ben controllata.

La prevalenza di distimia (12,1%), forma di depressione caratterizzata da sintomi più lievi ma più persistenti (durata pari o maggiore ai due anni) rispetto alla depressione maggiore, risulta anch'essa maggiore nei pazienti emicranici rispetto alla popolazione non cefalalgica (3,6%), sebbene ad oggi in letteratura siano presenti pochi dati sull'argomento (*Torelli P, D'Amico D, Neurol Sci 2004*).

TERAPIA

Il trattamento dell'emicrania prevede farmaci per il trattamento acuto degli attacchi e farmaci profilattici in caso di episodi cefalalgici ricorrenti con una frequenza superiore ai 3-4 giorni/mese.

Tra i farmaci sintomatici, oltre agli analgesici antinfiammatori e di combinazione con antiemetici, vi sono i triptani, agonisti sui recettori serotoninergici 5HT1D e 5HT1B, presenti diffusamente nel sistema trigemino-vascolare. L'attivazione di tali recettori da parte dei triptani provoca vasocostrizione a livello delle arterie, e inibizione del rilascio di mediatori, come il Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), coinvolti nell'inizio e nel mantenimento del dolore emicranico.

Le strategie terapeutiche di profilassi a disposizione per il trattamento dell'emicrania spaziano dall'utilizzo di integratori come magnesio, vitamine del gruppo B e fitoterapici, fino all'impiego di farmaci con provata efficacia, quali: propanololo, flunarizina, amitriptilina, topiramato e valproato. Nei pazienti con emicrania cronica è disponibile, infine, il trattamento con tossina botulinica. La scelta del farmaco più adatto si basa sulle caratteristiche cliniche del paziente, sulla presenza di patologie associate ed eventuali altre terapie. Il trattamento deve essere mantenuto per un periodo variabile, in base al tipo di molecola usata, da 3 a 8-12 mesi. Utile, oltre all'approccio farmacologico, il mantenimento di un equilibrato stile di vita con corretta igiene del sonno e alimentazione sana a intervalli regolari.

TABELLA (Torelli P, D'Amico D, *Neurol Sci* 2004)

DISTURBO PSICHIATRICO	ODDS RATIO (EMICRANIA SENZA AURA)	ODDS RATIO (EMICRANIA CON AURA)
Depressione maggiore	2.2	4.0
Distimia	3.64	-
Disturbo bipolare tipo I	2.4	7.3
Disturbo bipolare tipo II	2.5	5.2
Disturbo da attacchi di panico	3.0	10.4
Disturbo ossessivo compulsivo	4.8	5.0
Disturbo d'ansia generalizzato	5.5	4.1
Disturbo fobico	1.8	2.9

Il trattamento della depressione è multifattoriale, con modifiche dello stile di vita, psicoterapia e terapia farmacologica. Quest'ultimo approccio è indicato quando i sintomi sono particolarmente intensi e interferenti con la quotidianità del paziente.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico al paziente con emicrania e depressione in comorbidità, pur mancando studi randomizzati specifici e quindi linee guida ufficiali, la pratica clinica può indicare quali farmaci siano maggiormente indicati e quali invece da evitare. Alcuni antidepressivi possono efficacemente essere usati per la profilassi antiemicranica: l'amitriptilina 10-75 mg/die è particolarmente indicata in caso di emicrania con presenza di sintomi depressivi. In alternativa, ulteriori efficaci opzioni terapeutiche in pazienti emicranici con depressione risultano essere la venlafaxina 75-150 mg/die e l'acido valproico 500-1500 mg/die. Da evitare invece beta bloccanti, flunarizina e topiramato. In caso di inefficacia o di scarsa tollerabilità di una terapia comune per entrambi i disturbi, è opportuno trattare separatamente le due condizioni.

Tra gli approcci terapeutici emergenti, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) è stata recentemente approvata negli Stati Uniti e in altri paesi per il trattamento di emicrania e depressione (Klein MM et al., *Pain* 2015). A livello clinico, è molto discussa la necessità di uno screening per disturbo depressivo nei pazienti emicranici, in particolare resta da stabilire in che modo e su

quali pazienti effettuarlo. Nella pratica è consigliabile investigare la presenza di sintomi depressivi in pazienti con progressione da un pattern emicranico episodico verso uno cronico e in pazienti con scarsa risposta alle comuni terapie sintomatiche e/o profilattiche. La prima valutazione sulla presenza o meno di sintomi depressivi in pazienti con emicrania si può basare sull'utilizzo di scale cliniche validate come ad esempio la Patient Health Questionnaire 9-items Scale (PHQ) e la Beck Depression Inventory, ma la diagnosi deve essere affidata a uno psichiatra esperto, al fine di delineare l'approccio diagnostico-terapeutico più indicato per il paziente.

Come detto in precedenza, in pazienti emicranici con comorbidità psichiatrica disturbi dell'umore e disturbi d'ansia, sono quasi sempre compresenti. La coesistenza di emicrania e disturbi psichiatrici, provoca la sensibilizzazione di strutture centrali coinvolte sia nella percezione del dolore che nell'elaborazione delle informazioni di tipo affettivo. Ciò non fa altro che creare un circolo vizioso con un ulteriore peggioramento della prognosi di entrambi i disturbi, con un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita dei pazienti e riduzione della capacità lavorativa e socio-relazionale. Il mancato e tempestivo riconoscimento di disturbi psichiatrici in pazienti con emicrania è spesso causa di un inadeguato risultato terapeutico, sia sintomatico che di profilassi, che non di rado può portare alla cronicizzazione della cefalea. ●

Disturbi depressivi nel paziente epilettico

Filippo Sean Giorgi, Chiara Pizzanelli

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

INTRODUZIONE

La depressione rappresenta la più frequente comorbidità psichiatrica nei pazienti con epilessia con tassi di prevalenza compresi tra il 12 ed il 37% a seconda degli studi clinici (*Fiest KM et al., Neurology 2013*). Questa elevata variabilità dipende dall'eterogeneità dei disegni degli studi, dalle caratteristiche delle popolazioni, dal metodo utilizzato per diagnosticare la depressione. Altro fattore responsabile di variabilità è l'applicazione del termine depressione a diversi quadri depressivi, comprendendo, sotto quest'unica denominazione, disturbi psichiatrici diversi - come episodi depressivi maggiori o distimia - ma anche semplicemente sintomi depressivi semplici o associati ad altre patologie psichiatriche. L'eziologia della depressione nell'epilessia è stata argomento di controversie nel tempo con oscillazioni tra teorie psicosociali e teorie neurobiologiche. L'orientamento tradizionale considerava la depressione come secondaria ad una serie di fattori psicosociali correlati all'epilessia, come la disoccupazione, lo stress economico, l'isolamento sociale, lo stigma. Dati epidemiologici recenti, supportati dalla ricerca clinica e sperimentale, hanno invece suggerito l'esistenza di una relazione più complessa tra epilessia e depressione: in particolare non solo i soggetti con epilessia hanno un aumentato rischio di depressione, ma anche i soggetti con depressione hanno un aumentato rischio di sviluppare epilessia, come se alcuni meccanismi patogenetici operanti nella comorbidità psichiatrica giocassero un ruolo nell'epilettogenesi. Negli anni '70 i neurologi inglesi Trimble e Reynolds identificarono le complicanze comportamentali e cognitive di alcuni farmaci antiepilettici (AEDS), in particolare della fenitoina e dei barbiturici; queste osservazioni guidarono studi più

sistematici riguardanti gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici sulla sfera cognitiva e sull'umore e rappresentarono l'inizio di un filone di ricerca destinato ad ampliarsi notevolmente nel periodo 1990-2010, decenni durante i quali furono commercializzati numerosi farmaci antiepilettici, alcuni dei quali di elevata efficacia, ma con effetti collaterali significativi in ambito psichiatrico. A tale proposito, nel 2008 la Food and Drug Administration (FDA) pubblicò i risultati di un'analisi statistica riguardante la correlazione tra 11 farmaci antiepilettici e suicidalità, riportando un'aumentata suicidalità in pazienti epilettici che assumevano gli 11 farmaci. FDA impose inoltre alle ditte farmaceutiche di segnalare sulle schede tecniche dei loro farmaci specifiche avvertenze riguardanti il rischio di depressione e di comportamento suicidario (*FDA, US Department of Health and Human Services. Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality, 2008*). Benché tali dati siano stati accolti con grande scetticismo dai clinici e dalla comunità scientifica, che ne ha messo in dubbio la validità per limiti metodologici, la meta-analisi condotta da FDA ha avuto il merito certo di evidenziare il potenziale rischio di depressione e di suicidio nell'epilessia. Dal punto di vista epidemiologico, infatti, si stima che il suicidio rappresenti la causa dell'11,5% delle morti in epilessia, a fronte dell'1% nella popolazione generale. Pertanto, negli stessi anni, con lo scopo di stressare la necessità di disporre di strumenti di screening del suicidio e di monitoraggio clinico dei farmaci, si è costituito un consensus di esperti con il contributo di una Task Force ad hoc della Commissione sulla Neuropsicologia, nell'ambito dell'International League Against Epilepsy, l'organizzazione più prestigiosa che si occupa degli aspetti scientifici, educativi, assistenziali dell'epilessia a livello mondiale.



EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

Nell'analisi della correlazione tra epilessia e depressione, al di là del riconoscere l'influenza di alcuni AEDS sulla sfera psichica e del considerare gli aspetti psicosociali connessi all'epilessia, come potenziali fattori eziologici di una depressione reattiva, in realtà, numerose evidenze epidemiologiche e cliniche accumulate negli ultimi 15 anni suggeriscono che la questione è ben più complessa.

Dalla consultazione del database inglese General Practice Research, che raccoglie dati clinici longitudinali e in corso relativi a milioni di persone attraverso i report dei medici di base - ed è pertanto anche un ottimo strumento epidemiologico - emerge che l'incidenza della depressione è significativamente più alta nei tre anni che precedono una diagnosi di epilessia (*Hesdorffer DC et al., Ann. Neurol. 2012*).

Inoltre, alcuni studi di popolazione hanno indicato che le persone affette da un disordine depressivo hanno un rischio di sviluppare epilessia dalle 3 alle 7 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (*Hesdorffer DC et al., Ann. Neurol. 2006*). Infine, a sostenere ancora che la depressione rappresenta un fattore di rischio di epilessia, una meta-analisi di *trials* controllati di fase II e fase III condotti tra il 1985 e il 2004 di confronto di farmaci antidepressivi verso placebo ha mostrato che i partecipanti randomizzati al farmaco antidepressivo erano "protetti" dall'epilessia (per farmaci diversi da clomi-

pramina e bupropione, che hanno invece alto potenziale epilettogeno) con basso rischio di crisi; invece i pazienti randomizzati al placebo, cioè ancora depressi, avevano una probabilità di crisi 19 volte maggiore rispetto all'incidenza attesa nella popolazione generale (vedi infra). Questi dati epidemiologici suggeriscono pertanto che la depressione possa rappresentare una fase premorbose dell'epilessia e che alcuni pazienti con la depressione sarebbero quindi destinati a sviluppare più tardi l'epilessia come parte della storia naturale di un'unica malattia. Altre evidenze a sostegno dell'ipotesi di una base neurobiologica comune tra epilessia e depressione sono studi che dimostrano come la presenza di depressione, oltre che disabilità neuropsichiatriche, siano associate a peggior prognosi nel controllo delle crisi in soggetti con epilessia di nuova diagnosi.

Nello stesso senso vanno i dati emersi dall'analisi di *follow up* dei centri di chirurgia dell'epilessia riguardanti gli *outcome*; ebbene, nei pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente operati di lobectomia temporale anteriore, una lunga storia psichiatrica precedente si associa ad un peggior *outcome* dopo chirurgia; in molti di questi pazienti la rimozione del focus epilettogeno non è sufficiente ad arrestare le crisi.

Benché depressione ed epilessia del lobo temporale condividano gli stessi circuiti cerebrali, i meccanismi neurobiologici dello sviluppo di epilessia in pazienti con depressione non sono chiari e costituiscono l'oggetto di un'estesa ricerca sia clinica che di base.

FISIOPATOLOGIA

Un'interpretazione classica sulla comorbilità tra epilessia e depressione imputava all'effetto di AEDS (specie i più vecchi, fenitoina e fenobarbital) un calo significativo del tono dell'umore; tale teoria era ancor più enfatizzata alla luce di dati ottenuti negli ultimi decenni che mostrano un incremento del rischio di suicidio ascrivibile a pressoché tutti gli AEDS. Dati più recenti hanno poi suggerito che vi potesse essere qualche meccanismo neurobiologico in comune tra le due patologie: in particolare, il fatto che una storia di depressione severa fosse associata ad una peggiore prognosi in termini di risposta terapeutica, non solo ad AEDS, ma anche alla lobectomia temporale come trattamento chirurgico dell'epilessia, è un dato ben consolidato nella letteratura. Modelli sperimentali animali di epilessia del lobo temporale hanno mostrato segni ascrivibili a tratti depressivi in test comportamentali specifici, e l'opposto (un aumento della suscettibilità a crisi epilettiche, specie quelle indotte nel sistema limbico) è stato osservato in modelli sperimentali di depressione nei roditori.

L'ipotesi su un meccanismo serotoninergico (il cui ruolo potenziale nella patogenesi della depressione è ben noto da anni, e ampiamente confermato dall'efficacia antidepressiva degli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina - SSRI) alla base della comorbilità dei due disturbi è suggerito dai dati sugli effetti avversi di grossi *trials* clinici sull'utilizzo di SSRI in pz con depressione maggiore, in cui i pazienti trattati con placebo mostravano un rischio molto più alto di epilessia rispetto a quelli trattati con SSRI (Alper K et al., *Biol. Psychiatry* 2007). Studi sperimentali hanno sistematicamente dimostrato che lesioni dei nuclei serotoninergici abbassano la soglia a molti stimoli epilettogeni sperimentali, mentre l'aumento dei livelli extracellulari di 5HT tramite SSRI riduce l'insorgenza di crisi in molti modelli sperimentali (Mazarati A & Sankar R, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016). Inoltre vi sono evidenze interessanti ottenute con PET per traccianti recettoriali serotoninergici su pazienti, che sembrano supportare l'ipotesi serotoninergica (vedi paragrafo successivo). Un'ipotesi molto affascinante che potrebbe legare depressione maggiore ed epilessia (specie quella del lobo temporale) chiama in causa

un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, dimostrata già decenni fa nei pazienti con depressione. Infatti, la somministrazione di corticosteroidi favorisce l'epilettogenesi in strutture limbiche in modelli animali, e, d'altro lato, modelli di epilessia limbica cronica mostrano un aumento dei livelli di corticosteroidi circolanti. Fra l'altro, i corticosteroidi circolanti sembrano avere, oltre a moltissimi altri effetti (inclusi quelli neurotossici, ad alto dosaggio), un ruolo significativo sull'espressione cerebrale di sottotipi specifici di recettori per la serotonina e ciò potrebbe rappresentare un punto di contatto tra i meccanismi sopra citati. In modelli sperimentali anche il Glutammato (ed alcuni suoi recettori e trasportatori sinaptici specifici) è stato considerato un potenziale meccanismo in comune sia all'epilessia che alla depressione, ma con meccanismi ancora in corso di definizione. Infine, ma non minore per importanza, anche la Noradrenalina (NA) è un neurotrasmettitore con un ruolo molto importante nella fisiopatologia della depressione (Itoi K & Sugimoto N, *J. Neuroendocrinol.* 2010). Anche se non vi sono ancora evidenze chiare sulla compromissione dei sistemi noradrenergici cerebrali in pazienti epilettici (soprattutto per le difficoltà tecniche di studiare tali sistemi in vivo nei pazienti) un importante ruolo della NA cerebrale è stato dimostrato in molti modelli sperimentali di epilessia. In particolare è stato dimostrato che in alcuni modelli di epilessia spontanea generalizzata esiste un'alterazione congenita di sistemi noradrenergici cerebrali, e che la lesione selettiva del Locus Coeruleus (principale nucleo noradrenergico cerebrale) o la somministrazione di antagonisti noradrenergici potenzia pressoché tutti i tipi di crisi epilettiche sperimentali (soprattutto quelle limbiche)(si veda una revisione in Giorgi F et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004). L'efficacia anticonvulsivante di antidepressivi bloccanti il *reuptake* della NA, come pure il potente effetto anticonvulsivante della stimolazione del nervo vago, che agisce specificamente aumentando l'attività NA cerebrale confermano indirettamente tali evidenze nell'uomo.

Infine, anche la neuroinfiammazione potrebbe giocare un ruolo nella patogenesi di entrambi i disturbi: ad esempio è stato mostrato che il blocco di interleuchine specifiche coinvolte in meccanismi di neuroinfiammazione (in particolare la IL-1) sembrano avere effetti sia anticonvulsi-

vanti (in modelli di epilessia del lobo temporale)(*Vezzani A et al., Exp. Neurol. 2013*) che antidepressivi (*Kopschina Feltes P et al., J. Psychopharmacol., 2017*).

A supportare la teoria che epilessia e depressione condividono gli stessi meccanismi neurobiologici vi sono molti dati ottenuti da studi di neuroimmagine.

Numerosi sono gli studi di neuroimmagine in pazienti con epilessia ed in pazienti con depressione, considerati separatamente, mentre relativamente scarsi sono quelli che hanno analizzato pazienti affetti da entrambe le condizioni patologiche.

L'imaging della depressione nella popolazione generale ha mostrato anomalie strutturali e/o funzionali in svariate regioni cerebrali, tra cui ippocampo, amigdala, corteccia orbito-frontale e cingolata anteriore, cioè aree cerebrali facenti parte dei circuiti dell'epilessia limbica. Anche l'imaging dell'epilessia è piuttosto ricco. Per quanto riguarda gli aspetti morfologici-volumetrici cerebrali un enorme recentissimo studio condotto su scala mondiale su 2.149 soggetti con epilessia ha valutato anomalie strutturali-volumetriche mediante RM, distinguendo quattro tipi di epilessia: 1) le epilessie generalizzate idiopatiche, 2) e 3) le epilessie temporo-mesiali con sclerosi ippocampale destra o sinistra, 4) altri tipi di epilessia; le epilessie globalmente considerate hanno mostrato un ridotto volume del talamo destro e un ridotto spessore del giro precentrale bilaterale, mentre i sottogruppi delle epilessie temporo-mesiali hanno mostrato una profonda riduzione volumetrica nell'ippocampo ipsilaterale e un ridotto spessore in regioni corticali extra-ippocampali inclusi i giri precentrale e paracentrale (*Whelan CD et al., Brain 2018*). Questo poderoso studio ha il pregio di mettere ordine tra i molti studi volumetrici precedenti, che avevano già descritto alterazioni strutturali cerebrali in pazienti con epilessia, ma erano certamente più limitati dal punto di vista numerico e non sempre rigorosi nell'inquadramento diagnostico.

In soggetti con la comorbilità di epilessia temporale e sintomi depressivi, è stato misurato uno specifico assottigliamento corticale orbito-frontale sinistro, quale correlato anatomico della depressione nell'epilessia (*Kanner AM et al., Epil. & Behav. 2012*), ma questo dato resta da confermare.

I numerosi studi PET con fluoro-desossiglucosio (FDG)

in pazienti con disordine depressivo maggiore hanno dimostrato un complesso pattern dismetabolico caratterizzato da ipometabolismo nella corteccia prefrontale dorso- e ventro-laterale, nel lobulo parietale inferiore, nelle cortecce cingolate dorsale anteriore e posteriore, e da ipermetabolismo in svariate strutture limbiche e paralimbiche, come la corteccia cingolata subgenuale, l'amigdala, l'ippocampo e l'insula. Esistono pochi studi PET in pazienti con comorbilità di epilessia e depressione; in questi pazienti sembra mantenersi il pattern ipometabolico a livello di corteccia frontale inferiore, entrambi i lobi temporali, corteccia orbito-fontale ipsilaterale al lobo temporale epilettogeno, mentre si perde il pattern ipermetabolico a livello limbico, probabilmente in relazione alla presenza di atrofia delle strutture limbiche nell'epilessia (*Gilliam FG et al., Epilepsia 2004*).

Il sistema serotonergico è stato estensivamente studiato in pazienti con depressione mediante traccianti PET della sintesi, dei trasportatori e dei recettori della serotonina (5-HT). Nell'epilessia e depressione gli studi PET del sistema serotonergico si sono concentrati sui recettori 5-HT1A in pazienti con epilessia temporale. Alcuni studi hanno mostrato un ridotto legame nel giro cingolato anteriore e nell'ippocampo ipsilaterale al lobo temporale epilettogeno in soggetti depressi e con epilessia temporale; altri studi hanno mostrato un ridotto legame nell'ippocampo, neocorteccia temporale, insula anteriore, cingolo anteriore, nuclei del rafe in pazienti epilettici con storia di depressione, ma questi dati non sono stati confermati in studi simili. La disomogeneità dei risultati può riflettere una variabilità di fattori tecnici o metodologici ma anche dipendere da fattori confondenti correlati all'epilessia, come la presenza di atrofia, le crisi, gli AEDS.

Globalmente, tuttavia, sulla base degli studi PET-FDG e 5-HT-1A, si tende a ritenere che i pazienti con epilessia temporale e depressione abbiano un'ipometabolismo FDG come i pazienti depressi e una combinazione di ridotta espressione dei recettori 5-HT1A/ridotta concentrazione extracellulare di 5-HT nelle regioni limbiche e del rafe.

Altri studi, idealmente combinando pazienti con epilessia e depressione e pazienti con epilessia non depressi, saranno utili nel definire più accuratamente le alterazioni dei circuiti di umore, emozioni, epilessia.



TERAPIA

Per molti anni è stato dato quasi per assodato che gli antidepressivi potessero abbassare la soglia epilettica e fossero quindi rischiosi nei pazienti con epilessia. In realtà, come già accennato, vi sono evidenze da *trials* clinici in pazienti affetti con depressione ed in cui veniva riportata l'incidenza di crisi comiziali tra i possibili effetti avversi, che molti antidepressivi abbiano di fatto un effetto anticonvulsivante. In particolare, un'analisi dettagliata degli studi randomizzati eseguiti su molti di questi farmaci (Alpers K et al., *Biol. Psychiatry* 2007), ha mostrato con chiarezza che farmaci SSRI e NSRI hanno un buon profilo di *safety* nei pazienti con epilessia ed anzi hanno potenzialmente addirittura un effetto anticonvulsivante, e solo per 4 degli antidepressivi valutati vi è un potenziale effetto proconvulsivante. Questi ultimi sono la clomipramina, il bupropione, amoxapina e maprotilina, e di essi di fatto solo la clomipramina è ancora utilizzata in modo significativo in Italia. In ogni caso i dati succitati confermano la necessità di usare con molta cautela gli antidepressivi triciclici nei pazienti con epilessia. Gli studi effettuati specificamente in popolazioni di pazienti epilettici sono invece pochi, su pochi pazienti e con disegno aperto, e quindi, seppur confermando le stesse impressioni degli studi succitati, non hanno ancora un'adeguata solidità scientifica.

Anche riguardo agli effetti psichiatrici di AEDS, vi è un'ampia letteratura. Tutti i dati sono ovviamente concordi nel mostrare una maggiore suscettibilità ad effetti avversi psichiatrici in pazienti con un quadro di depressione preesistente. Abbiamo già accennato al potenziale rischio di aumento di suicidalità, e alla correlazione tra utilizzo dei vecchissimi barbiturici e accentuazione di quadri depressivi. In generale, sembra che anche il topiramato, il vigabatrin (e verosimilmente la zonisamide) possano accentuare sintomi depressivi (Mula M & Sanders JV, *Drug Safety* 2007). Una particolare enfasi dovrebbe essere inoltre riservata ai dati post-marketing degli ultimi anni sugli effetti avversi psichiatrici del levetiracetam, considerato per il resto un farmaco dotato di notevole maneggevolezza per la scarsa interazione farmacocinetica con altri farmaci. Sembra che il levetiracetam sia non raramente complicato da un incremento dell'irritabilità ed aggressività, e che tali disturbi si inscrivano non di rado in un aumento/silentizzazione di quadri depressivi. Invece, i farmaci con meccanismo di blocco attività-dipendente dei canali del sodio, quali la carbamazepina e l'oxcarbazepina (e, in minor misura, anche la vecchia difenilidantoina) sembrano avere un profilo più favorevole sull'umore. L'acido valproico, come intuitivo, è particolarmente indicato nei pazienti con epilessia e comorbilità per disturbo bipolare. ●

Depressione e malattie somatiche nell'anziano

F. Cocita, L. Vernuccio, L.J. Dominguez, F. Inzerillo, M. Barbagallo

U.O.C. di Geriatria e Lungodegenza, Dipartimento delle Patologie Emergenti e della Continuità Assistenziale
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo

INTRODUZIONE E CENNI EPIDEMIOLOGICI

La depressione rappresenta un problema globale di salute pubblica, soprattutto nella popolazione anziana, sia per motivi epidemiologici per la sua elevata incidenza e frequenza in questa fascia di popolazione, sia per motivi sociali in quanto si associa frequentemente ad uno stato di disabilità sociale e funzionale e di perdita di autonomia ed autosufficienza per chi ne è affetto.

La prevalenza della condizione varia notevolmente non solo in base all'età ma anche in relazione al setting di rilevazione: sul territorio la prevalenza di depressione maggiore negli anziani è intorno all'1-3%, e sintomi depressivi si riscontrano in circa il 10-15% dei soggetti, mentre nei soggetti istituzionalizzati (strutture residenziali di lungo-assistenza, RSA, case protette) una depressione maggiore si riscontra in circa il 15% dei soggetti e sintomi depressivi in circa il 30-40% dei residenti anziani (*Beekman AT, Br J Psychiatry 1999*).

FATTORI PREDISponentI E CIRCOLI VIZIOSI TRA DEPRESSIONE E MALATTIE ORGANICHE

Nel soggetto anziano sono molti i fattori psicodinamici che possono contribuire allo sviluppo di un disturbo depressivo: la perdita di salute, dei propri affetti, del lavoro e della propria autonomia. La presenza di depressione a sua volta ha un impatto sia sulla salute peggiorando la mortalità e la comorbilità legata alla patologia di base, sia sulla capacità funzionale peggiorando la qualità di vita, aumentando il rischio di disabilità, di perdita di au-

tonomia ed autosufficienza, causando ulteriore stress nel paziente e nella famiglia.

Molte malattie organiche si associano ad un disturbo depressivo maggiore o a sintomi depressivi. Anche se in passato pochi studi hanno attenzionato l'effetto della depressione sullo stato di salute generale dell'anziano, oggi è ampiamente riconosciuto lo stretto legame tra depressione e malattie somatiche. Diversi recenti studi hanno dimostrato come esista un rischio maggiore di sviluppare un disturbo depressivo nei soggetti (principalmente anziani) affetti da una o più patologie organiche acute e soprattutto croniche. Tra le più studiate ricordiamo patologie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, ictus), le patologie endocrine e dismetaboliche (diabete mellito di tipo 2, ipotiroidismi, etc.), malattie neurologiche (Morbo di Parkinson e Malattia di Alzheimer), patologie neoplastiche, patologie osteoarticolari, patologie dell'apparato respiratorio etc. (*Allen KP, Can Fam Physician 1981, (Tabella 1)*).

La presenza di dolore cronico, per lo più associato a processi degenerativi o neoplastici, e la disabilità conseguente, sono fra le cause più importanti di scadimento della qualità di vita e di insorgenza di uno stato depressivo. La relazione tra malattie e depressione è particolarmente rilevante per le patologie ad impatto diretto sulla disabilità (ictus, tumori, etc.). La perdita di capacità funzionale ha effetti peggiorativi sui sintomi depressivi, che a loro volta hanno effetti negativi sull'abilità funzionale, causando l'instaurarsi di un perverso circolo vizioso. Ad esempio la depressione che insorge dopo un ictus riconoscerebbe uno stato biologico nei primi mesi,

TABELLA 1

PATOLOGIE SOMATICHE CHE PIÙ FREQUENTEMENTE SI POSSONO ACCOMPAGNARE A SINTOMI DEPRESSIVI

● MALATTIE CARDIOVASCOLARI	Scompenso cardiaco, Cardiopatia ischemica, Infarto del miocardio
● NEOPLASIE	
● MALATTIE NEUROLOGICHE	Ictus, Malattie cerebrovascolari, Demenze, Morbo di Parkinson
● MALATTIE POLMONARI	BPCO, Asma
● MALATTIE GASTROENTERICHE	Ulcera peptica, Colon irritabile, Malattia diverticolare del colon
● DISTURBI METABOLICI	Disidratazione, Disturbi dell'equilibrio acido-base, Ipo-ipernatriemia, Ipo-ipercalemia, Iperazotemia, Uremia, Ipossia, Ipo-iperlicemia
● DISTURBI ENDOCRINI	Diabete mellito, Disturbi tiroidei, Morbo di Addison, Iperparatiroidismo, Malattia di Cushing
● MALATTIE MUSCOLOSCELETRICHE	Artrosi, Polimialgia reumatica, Osteoporosi conclamata (fratture vertebrali, femore), Malattia di Paget
● MALATTIE INFETTIVE	Infezioni virali (polmonite, encefalite), Infezioni batteriche (polmonite, endocardite, infezioni delle vie urinarie)
● MALATTIE GENITOURINARIE	Incontinenza urinaria
● DOLORE CRONICO	
● DISTURBI SENSORIALI	Vista, Udito

mentre successivamente una componente aggravante e precipitante della condizione depressiva sarebbe legata allo stato di perdita funzionale conseguente all'ictus stesso. Malattie croniche invalidanti, riduzione della mobilità, e depressione sono anche strettamente collegate a solitudine ed isolamento sociale, con l'instaurarsi di un ulteriore circolo vizioso.

Una condizione depressiva non è solo conseguenza di malattie somatiche ma a sua volta la presenza di depressione è un fattore di rischio per la comparsa di numerose malattie somatiche e rappresenta un elemento di prognosi negativa per la loro evoluzione, con influen-

za sulla sintomatologia (aggravamento sintomi, comparsa di nuovi sintomi vegetativi) e con implicazioni sul trattamento (riduzione dell'aderenza e della compliance alla terapia).

DEPRESSIONE ED OUTCOME DI SALUTE

La comorbilità di una patologia depressiva con altre malattie internistiche ha implicazioni non solo assistenziali, ma ha anche un impatto economico e nell'utilizzo dei servizi sanitari (aumento costi del ricorso ai medici, aumento del numero e della durata dei ricoveri, delle gior-

nate di degenza e delle re-ospedalizzazioni) ed aumento della morbilità e della mortalità.

Nei soggetti depressi è stato riscontrato un notevole aumento dell'utilizzo dei servizi sanitari (ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, Pronto Soccorso, spese per test diagnostici) (*Simon G et al., Am J Psychiatry 1995*). A parità di DRG medici i soggetti depressi hanno un notevole allungamento dei tempi di ricovero (10 gg vs. 25,6 gg) (*Verbosky LA et al., J Clin Psychiatry 1993*).

Nei pazienti affetti da una o più patologie croniche l'associazione con uno stato depressivo peggiora in modo drammatico gli outcome di salute rispetto ai soggetti con le medesime patologie, ma non depressi. La presenza di depressione nei pazienti affetti da malattie somatiche amplifica i sintomi somatici, riduce la motivazione a curarsi, peggiora la prognosi, incrementa la mortalità e la disabilità, il carico per i caregivers, i ricoveri ospedalieri ed il rischio di istituzionalizzazione. In uno studio osservazionale, condotto su un campione di 245.404 partecipanti di 60 paesi in tutto il mondo, è stata valutata la prevalenza della depressione sulla base dei criteri ICD-10 e la concomitante prevalenza di 4 malattie croniche quali: angina, artrite, asma e diabete. I risultati hanno dimostrato che la prevalenza di depressione come comorbidità era presente in una media tra il 9% e il 23% dei partecipanti, con una o più malattie croniche. Non solo la prevalenza di patologia depressiva era significativamente maggiore di quella della popolazione di riferimento in assenza di malattie croniche; ma i soggetti con una o più malattie croniche e con comorbidità depressiva avevano outcome nettamente peggiori di salute rispetto ai controlli non depressi (*Moussavi S et al., Lancet 2007*).

DEPRESSIONE, MALATTIE CARDIOVASCOLARI ED ICTUS

L'associazione tra depressione e patologie cardiovascolari (entrambi tra i disturbi più diffusi nel mondo occidentale), è particolarmente stretta. Il 16% dei pazienti valutati 7 giorni dopo un infarto del miocardio avevano sintomi attribuibili ad un episodio di depressione maggiore. La mortalità a 6 mesi nei pazienti con pregresso IMA è di circa 3,5 volte maggiore nei pazienti depressi

vs. non depressi (5% vs. 17,5%) (*Frasure-Smith N et al., Circulation 1995*).

I pazienti che sviluppano depressione dopo un infarto hanno, rispetto ai controlli infartuati non depressi, un rischio maggiore di re-infarto e soprattutto hanno un rischio da 2 a 2,5 volte maggiore di mortalità cardiovascolare sia nel breve che nel lungo periodo, indipendentemente dagli altri fattori di rischio (*Dickens CM et al., Br J Psychiatry 2006*). Le ragioni di questo stretto legame fra depressione, patologie cardiovascolari e mortalità sono numerose: sono stati chiamati in causa diversi meccanismi, sia fattori biologici (infiammazione, alterazioni della coagulazione, riduzione della serotonina), che sociali (peggiore stile di vita nei soggetti depressi - numero maggiore di fumatori, maggiore consumo di alcool, scarsa attività fisica, obesità), che psicologici (atteggiamento del paziente rispetto alla malattia - scarsa compliance al trattamento, scarsa o nulla consapevolezza del proprio stato di salute). Questo stretto legame non può essere semplicisticamente spiegato in una semplice coesistenza delle due patologie nello stesso individuo ma ha anche risvolti assistenziali e terapeutici. È stata suggerita l'importanza di associare all'approccio terapeutico farmacologico, un intervento sui fattori psicosociali che predicano l'esistenza di uno stato depressivo, quali la scarsa autonomia funzionale quotidiana, la carenza di supporto sociale e la solitudine, tutti eventi peggiorativi dello stato di salute (*Townend BS et al., J Clin Neurosci 2007*).

Una importante correlazione è stata ritrovata, anche, tra malattia cerebrovascolare e depressione. In uno studio osservazionale su 125 soggetti si è analizzata la prevalenza del disturbo d'umore post-ictus (MPDS) in una popolazione campione di soggetti che avevano avuto un ictus cerebrale. In questo studio venivano studiati pazienti sopravvissuti a ictus ospedalieri in base a criteri che includevano dati demografici, comorbidità, sottotipo di ictus, disabilità pre-ictus post-ictus e declino cognitivo; i pazienti sono stati valutati al tempo zero cioè entro 2-5 giorni dall'evento acuto, a 1-4 mesi e a lungo termine e si è osservato che la prevalenza di disturbo d'umore post-ictus aumenta nelle prime settimane dopo l'evento nonostante un miglioramento della disabilità e la presenza di depressione si associa significativamente ad un au-

mento della mortalità (*Townend BS et al., J Clin Neurosci 2007*). Poiché le due principali cause di morte nel mondo, che si prevede rimarranno stabilmente ai primi posti nelle proiezioni per il 2030, sono costituite proprio dalle patologie cardiovascolari e dall'ictus (*Mathers CD et al., PLoS Med 2006*), appare evidente l'importanza della valutazione di uno stato depressivo in tali condizioni e di iniziare precocemente un eventuale trattamento antidepressivo che possa migliorare l'outcome in tali pazienti.

DEPRESSIONE E DIABETE

Un'altra patologia somatica che si associa frequentemente ad un disturbo depressivo è il diabete mellito. La insorgenza di uno stato depressivo si associa dal momento della diagnosi di diabete, spesso non solo ad un peggioramento nella cura della malattia metabolica ma anche ad una ridotta capacità ad affrontare problemi di routine della vita quotidiana (come le relazioni sociali e familiari, le questioni lavorative e finanziarie). I soggetti affetti da diabete mellito sono a maggior rischio di depressione, di ansia e di disturbi alimentari. Il disturbo depressivo nel diabete compromette l'aderenza al trattamento, peggiora il controllo metabolico e quindi aumenta il rischio di gravi complicanze a breve e lungo termine come cecità, piede diabetico, ictus, declino cognitivo, diminuzione della qualità della vita e morte prematura (*Ducat L et al., JAMA 2014*). Uno studio osservazionale, condotto su una popolazione campione di 16.000 individui sia affetti da diabete che sani, ha evidenziato che nella popolazione di persone diabetiche la prevalenza di depressione era del 13,8%, invece saliva a ben il 44,6% se si analizzava la presenza di disagio psichico non specifico correlato al diabete (*Nicolucci A et al., DAWN2 Study Group. Diabet Med 2013*). Nel paziente diabetico la depressione è causa di una compromissione significativa della qualità di vita, soprattutto nell'aspetto socio-relazionale; ma il disagio psichico si riflette anche sull'autogestione della malattia, che richiede uno stabile equilibrio comportamentale da parte del paziente e della famiglia. È possibile quindi l'instaurarsi di un ulteriore pericoloso circolo vizioso, con un doppio binario, in quanto da un lato: la depressione riduce l'aderenza e la compliance del paziente alle cure

e predispone alle complicanze, mentre dall'altro l'insorgenza della patologia diabetica, con i risvolti psicologici, specie se presenta difficoltà di controllo, costituisce, di per sé, un ulteriore fattore di rischio di depressione, con un ulteriore peggioramento del controllo metabolico e della prognosi.

DEPRESSIONE E PATOLOGIE TIROIDEE

Le disfunzioni tiroidee sono più comuni nella popolazione anziana rispetto a quella più giovane, ma spesso sfuggono al rilevamento clinico perché i loro segni e sintomi sono frequentemente aspecifici. Ad esempio, l'ipotiroidismo può associarsi a sintomi depressivi o a depressione franca, alterazione delle funzioni cognitive e fisiche, stipsi, intolleranza al freddo, aumento di peso corporeo, anemia o alterazioni del metabolismo lipidico, tutti disturbi frequentemente osservati anche nell'anziano eutiroideo. Vi è ancora un dibattito riguardo il possibile impatto dei disturbi lievi o subclinici della tiroide sulla funzione cognitiva e sullo stato depressivo. Tuttavia alcuni studi hanno mostrato un'associazione anche tra ipotiroidismo subclinico e depressione negli anziani. Più raramente è stato segnalato che anche una attivazione della ghiandola tiroidea può associarsi a sintomi depressivi. Lo screening di routine in adulti sani e asintomatici non è raccomandato; tuttavia, i medici devono mantenere un alto indice di sospetto per testare la funzione tiroidea in soggetti a rischio, con sintomi depressivi (*Dominguez LJ et al., Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine 2012*).

DEPRESSIONE E PATOLOGIE NEUROLOGICHE E SENSORIALI

L'elevata prevalenza di depressione che si riscontra nel corso di malattie neurologiche (demenza, Morbo di Parkinson) è in parte correlata al coinvolgimento di aree coinvolte nel controllo dei disturbi emozionali, ma in parte rilevante è conseguente alla disabilità legata alla patologia, che causa uno stato di frustrazione nel paziente. Nella presente review faremo solo un breve cenno a tali condizioni per la grande rilevanza e frequenza nel soggetto anziano, in quanto nello stesso numero



della rivista sono presenti due articoli dedicati a tali condizioni cui si rimanda.

Disturbo depressivo e declino cognitivo coesistono con elevata prevalenza nei soggetti di età avanzata. Possono in generale delinearsi due distinti quadri: da un lato il paziente anziano con un disturbo depressivo maggiore che si complica con un deficit cognitivo (depressione come condizione di pre-demenza), dall'altro il paziente con decadimento cognitivo iniziale che si complica con uno stato depressivo per la consapevolezza della riduzione delle proprie performance sia fisiche che cognitive e della riduzione dell'autonomia e dell'autosufficienza. Da segnalare per i risvolti terapeutici la condizione di pseudodemenza legata ad uno stato depressivo severo che mimica la demenza, con sintomi simili ad una demenza ma alla cui base c'è un disturbo depressivo. È spesso difficile da diagnosticare e necessita di un'accurata diagnosi differenziale, ma la cui identificazione è importante in quanto si tratta di una condizione curabile e quindi reversibile e che risponde ai farmaci antidepressivi. È stato suggerito che circa il 10-12% degli anziani diagnosticati con demenza residenti in comunità abbia in effetti una pseudodemenza derivante da una sottostante condizione depressiva (*Shamoian CA, Hosp Community Psychiatry 1985*). La frequenza della pseudodemenza può raggiungere il 30% tra i malati ricoverati in unità geriatriche con patologie somatiche.

Particolarmente frequente è anche la condizione depressiva in corso di malattia di Parkinson: tra le cause di questo link vi sono meccanismi legati alla limitazione motoria della malattia ma anche sono presenti meccanismi biologici legati alla alterazione dei sistemi monoaminergici (serotonina, noradrenalina). La prevalenza è

variabile nei diversi studi in quanto sono spesso presenti fattori confondenti che possono causare sia una sotto-stima (sintomi attribuiti alla malattia - perdita di energia, di appetito, della libido, insonnia), che una sovrastima (sintomi propri della malattia - acinesia, ipomimia, ipofonia, camptocormia, ritardo psicomotorio, periodi off). I deficit sensoriali possono spesso anch'essi associarsi a sviluppo di depressione. La perdita dell'udito riduce le capacità comunicative delle persone anziane, contribuendo al loro isolamento limitando le opportunità sociali con ricadute importanti sul benessere del soggetto e sulla sua qualità di vita. L'anziano presbiacusico ha quindi difficoltà a conversare con gli altri, a seguire i discorsi in ambiente domestico e fuori da questo, con conseguente aggravamento dell'isolamento sociale e della perdita di interessi portando all'instaurarsi di una patologia depressiva. È da segnalare che crescenti osservazioni hanno associato la perdita dell'udito anche ad una rapida progressione del declino cognitivo con una possibilità molto maggiore nei soggetti ipoudenti di sviluppare un deterioramento delle funzioni cognitive rispetto a soggetti normoudenti (*Cocita F et al., Focus on Brain 2017*).

DEPRESSIONE MASCHERATA E PATOLOGIE SOMATICHE: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE

Nell'anziano con patologia somatica la depressione si può manifestare con sintomi atipici con accentuazione o comparsa di nuovi sintomi somatici, o con disturbi comportamentali o psichiatrici. È quindi importante distinguere una sindrome depressiva che si manifesta con una sintomatologia somatica, da una malattia somatica che si accompagna a sintomatologia depressiva. I sintomi somatici con cui si può manifestare una condizione depressiva sono i più svariati e vanno da algie (cefalea cronica, nevralgie, parestesie, dolori muscolari), disturbi gastrointestinali (dolori addominali, dispepsia, aerofagia, stipsi o diarrea, inappetenza), disturbi cardiaci (pseudo-angina, tachicardia, angoscia precordiale), disturbi respiratori (dispnea, sensazione di soffocamento, oppressione respiratoria alla gola o al torace), disturbi del sonno (insonnia, alterazioni del ritmo sonno-veglia), astenia (soprattutto al risveglio mattutino), eccessiva

TABELLA 2

ALCUNI DEI PIÙ COMUNI SINTOMI SOMATICI CON CUI SI PUÒ MANIFESTARE UNA CONDIZIONE DEPRESSIVA

● ALGIE	Cefalea cronica, Nevralgie, Parestesie, Dolori muscolari
● DISTURBI GASTROINTESTINALI	Dolori addominali, Dispepsia, Aerofagia, Stipsi o diarrea, Inappetenza
● DISTURBI CARDIACI	Pseudo-angina, Tachicardia, Angoscia precordiale
● DISTURBI RESPIRATORI	Dispnea, Sensazione di soffocamento, Oppressione respiratoria alla gola o al torace
● DISTURBI DEL SONNO	Insonnia, Alterazioni del ritmo sonno-veglia
● ASTENIA	Soprattutto al risveglio mattutino, Eccessiva stanchezza nel corso della giornata
● DISTURBI GENITOURINARI	Tenesmo vescicale, Pollachiuria, Algie di varia natura agli organi genitali
● PROBLEMI DI FUNZIONAMENTO O MANCANZA DI DESIDERIO SESSUALE	

stanchezza nel corso della giornata, disturbi genitourinari (tenesmo vescicale, pollachiuria, algie di varia natura agli organi genitali), problemi di funzionamento o mancanza di desiderio sessuale (*Tabella 2*).

La diagnosi di depressione nell'anziano con patologie somatiche non è sempre semplice (soprattutto se non ci si pensa) per svariate ragioni sia legate alla malattia che al paziente, ed al medico: i quadri clinici sono spesso atipici, il paziente anziano ha inoltre spesso riluttanza a parlare del suo stato emotivo, con il medico, raramente riferisce i sintomi guida, ma è in grado di descriverli se richiesti e gli specialisti che hanno in cura il paziente per la patologia somatica non sempre fanno attenzione alla sintomatologia depressiva, e tendono ad attribuire la sintomatologia alla patologia somatica e anche se sospettano una depressione non procedono nell'approfondimento diagnostico perché non di loro competenza. Non va dimenticato che anche la polifarmacoterapia e l'assunzione di numerosi farmaci può essere associata ad uno stato depressivo, tra questi ricordiamo alcuni antiipertensivi (propranololo, diuretici, calcio-antagonisti,

clonidina, alfametildopa), alcuni psicotropi (neurolettici, benzodiazepine, barbiturici), i corticosteroidi, alcuni analgesici-antinfiammatori (oppiacei, indometacina) e numerosi altri farmaci (tra gli altri digitale, levodopa, amantadina, cimetidina, flunarizina, sulfamidici, etc.).

CONCLUSIONI

La depressione negli anziani con patologie somatiche è una condizione frequente, ma non "normale" che va ricercata e trattata. Non va al contrario alimentato il diffuso atteggiamento "ageistico" che fa coincidere l'invecchiamento e la presenza di malattie somatiche con la depressione e che costituisce uno dei principali ostacoli al suo riconoscimento ed al suo corretto trattamento.

La presenza di depressione nei soggetti anziani con malattie fisiche si associa ad una ulteriore riduzione della capacità funzionale, ed a riduzione della qualità di vita ed è a sua volta un fattore di rischio per la comparsa di nuove malattie e rappresenta un elemento di prognosi negativa per la loro evoluzione. ●

Clinica e neuro-psicofarmacologia del disturbo duale (disturbo da uso di sostanze / disturbi dell'umore)

Angelo G.I. Maremmani^{1,2,3}, Icro Maremmani⁴

1. Dipartimento di Psichiatria, Unità Sanitaria Locale Toscana Nord-Ovest, Zona della Versilia, Viareggio, Lucca | 2. Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, AU-CNS, Pietrasanta, Lucca | 3. Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa | 4. Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Dipartimento di Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa

■ Il primo passo per l'impostazione di un trattamento efficace per i pazienti affetti da Disturbo Duale (DD) caratterizzato dalla co-presenza di un Disturbo da Uso di Sostanze (*Substance Use Disorder degli autori anglosassoni - SUD*) e un Disturbo dell'Umore (*Mood Disorder degli autori anglosassoni - MD*) è la formulazione di una diagnosi accurata e allo stesso tempo non sempre facile per la necessità di discriminare tra disturbi psichiatrici primari in fase acuta e sintomi psichiatrici conseguenti all'uso di sostanze.

Per *doppia diagnosi* si intende la contemporanea presenza di due disturbi medici indipendenti. Nell'ambito della patologia psichiatrica e del SUD il significato del termine ha incluso la coesistenza di un disturbo psichiatrico e dell'uso di sostanze. Il termine *Disturbo Duale (DD)* indica la coesistenza di due patologie indipendenti, ma invariabilmente interattive. La psicopatologia del SUD è caratterizzata da un forte desiderio, meglio definito come "craving", composto da una parte positiva (reward craving), legata alla ricerca del piacere, e una negativa (relief craving), finalizzata all'evitamento della sindrome d'astinenza o alla paura della sua comparsa.

Si definisce "addiction" una forma grave di SUD, caratterizzata da dipendenza per la sostanza, disadattamento socio-ambientale e gravi alterazioni comportamentali di ricerca ed assunzione della sostanza, con decorso cronico e andamento recidivante.

1. DISTURBO DUALE (Disturbo da Uso di Sostanze / Disturbi dell'Umore) E BIPOLARITÀ

Le evidenze dell'uso lifetime di sostanze, compresa l'eroina in pazienti con MD, soprattutto nella variante bipolare (MD-B) sono sempre più evidenti. Secondo l'ipotesi dell'auto-medicazione, introdotta da Khantzian negli anni 80 con uno speciale riferimento a eroina e cocaina, l'uso di sostanze avrebbe il fine di alleviare la sofferenza emotiva del paziente. Secondo questo autore gli effetti delle sostanze interagiscono con i sintomi psicologico/psichiatrici presenti nel soggetto, con un beneficio tale da condizionare il loro uso compulsivo da parte dei pazienti. I pazienti con SUD sceglierebbero autonomamente la sostanza da usare in base alla loro struttura di personalità e ai loro deficit psicologici.

Nella nostra esperienza personale, tuttavia, la teoria dell'auto-medicazione non è del tutto condivisibile. Analizzando, infatti, l'uso di sostanze in pazienti bipolari suddivisi in base al loro quadro clinico (episodio depressivo, ipomaniacale, maniacale e misto) all'ingresso in trattamento, i pazienti bipolari tendono a presentare quadri di poli-uso e paragonati ad altri malati mentali sono in grado di esprimere differenti e ben diagnosticabili quadri affettivi. I pazienti con un episodio depressivo più frequentemente utilizzano, oltre agli oppiacei, ansiolitici benzodiazepinici e ipnotici; durante gli episodi

ipomaniacali preferiscono cocaina e psicostimolanti, ai quali si aggiungono i cannabinoidi durante le fasi maniacali. Negli episodi misti l'uso di eroina si complica con l'utilizzo di alcol, stimolanti e cannabinoidi. Ovviamente non è facile dire se l'uso di sostanze modifica l'umore o, viceversa, se le variazioni dell'umore inducano l'uso di sostanze diverse e solo la valutazione degli stessi soggetti in fasi diverse di malattia potrebbe risolvere il quesito. Tuttavia una relazione fra stati emozionali e uso di sostanze sembra esistere, almeno nei pazienti bipolari. Questi pazienti invece di usare stimolanti durante le fasi depressive potrebbero cercare di prolungare o attivare il piacevole effetto della fase espansiva ricorrendo agli stimolanti (Maremmani I et al., *Ann Gen Psychiatry* 2012). In altre parole la ricerca di un "reward craving" potrebbe essere dominante sul "relief craving", almeno durante le fasi maniacali.

Nei nostri studi abbiamo osservato una stretta relazione fra uso di sostanze e poli-uso alla bipolarità nel caso dei pazienti con Disturbo da Uso di Eroina (*Heroin Use Disorder - HUD*) e con Disturbo da Uso di Cocaina (*Cocaine Use Disorder - CUD*) (Maremmani I et al., *J Affect Disord* 2008; Pacini M et al., *Addict Disord Their Treatment* 2010). Il rapporto fra bipolarità e uso di sostanze è stato confermato, dal nostro gruppo di ricerca, anche negli "homeless". Questo dato è di particolare rilevanza considerato che questi soggetti si trovavano ad essere in gravissime ed omogenee condizioni psicosociali. Eliminando anche il ruolo dell'ambiente nella spinta all'uso di sostanze si è visto come il disturbo dell'umore di tipo bipolare, rispetto a quello unipolare, si associava più frequentemente all'uso di sostanze, con particolare riferimento ad oppiacei e cocaina. Lo stesso dicasi per il disturbo bipolare nei confronti della cluster schizofrenica (Maremmani AG et al., *J Affect Disord* 2015; Maremmani AG et al., *J Nerv Ment Dis* 2016).

La maggiore tendenza all'uso di sostanze nei soggetti con un disturbo dell'umore, è stata ipotizzata fin dall'epoca di Platone che individuò nell'alcol una delle cause dell'insorgenza di un episodio maniacale. Anche in epoca romana fu posta l'attenzione sul rapporto tra uso di alcol ed insorgenza di episodi di mania, ma fu Kraepelin, nella prima parte del XX secolo, a sostenere come l'uso di alcol, osservato in circa 25% di soggetti di sesso ma-

schile affetti di psicosi manicodepressiva, fosse una conseguenza dello stato di eccitamento psicomotorio. L'uso di cannabinoidi può provocare quadri psicotici con sintomi ipomaniacali ed agitazione, che si risolvono rapidamente, se confrontati con i quadri psicotici simil-schizofrenici di pazienti non abusatori di cannabinoidi. Quadri ipomaniacali e maniacali sono stati osservati con la combinazione marijuana-disulfiram e marijuana-fluoxetina. In psicotici cronici abusatori di cannabinoidi, la diagnosi di disturbo bipolare è più frequente di quella di schizofrenia; il relativo quadro clinico si caratterizza per maggiore aggressività e minore appiattimento affettivo. È stato anche osservato che il concomitante uso di cannabinoidi è associato con una durata minore di ospedalizzazione in pazienti bipolari psicotici trattati con clozapina (Maremmani I et al., *Addict Disord Their Treatment* 2006).

Uno stretto legame è stato, infine, evidenziato in pazienti CUD, ADHD (disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività) e disturbo bipolare. Tratti ipomaniacali sono stati osservati in pazienti CUD. La cocaina è la sostanza maggiormente abusata (30%) dai pazienti bipolari dopo l'alcol (80%) e prima dei sedativi ipnotici o amfetamine (intorno al 20%) o oppiacei (intorno al 10%). I disturbi dell'umore possono costituire un fattore di rischio per l'uso di sostanze, soprattutto il disturbo bipolare ad insorgenza precoce, con ricorrenti episodi o stati di mania mista.

2. DISTURBO DUALE (Disturbo da Uso di Sostanze / Disturbi dell'Umore) E SUICIDALITÀ

Il primo obiettivo del trattamento del SUD è intervenire immediatamente su un paziente che mostra comportamenti violenti e/o propositi suicidari e/o si trova in una condizione di instabilità farmacologica. Le prime due condizioni richiedono l'immediata ospedalizzazione in reparto psichiatrico, la terza può essere trattata in ambiente ospedaliero, anche non psichiatrico. Le alterazioni del tono dell'umore dovute a problemi correlati all'assunzione di alcol e gli episodi depressivi sono importanti predittori di suicidio. Solo dopo aver risolto queste condizioni di urgenza, si può pensare ad instaurare un trattamento per il SUD.

In circa il 90% dei pazienti HUD con gesti suicidari, è

possibile evidenziare una storia di disturbi depressivi. Il rischio di suicidio nei pazienti SUD è maggiore in presenza di MD, costituiti in 1/3 dei casi da quadri di depressione bipolare. Fugaci sintomi depressivi sono presenti anche in pazienti SUD senza DD suggerendo che i pazienti SUD possano attuare comportamenti suicidari in risposta a improvvisi, brevi e intensi episodi depressivi (meno di 15 giorni) e quindi in assenza di un vero e proprio Disturbo Depressivo Maggiore. Il SUD è, comunque, di per sé associato a un maggior rischio di suicidio. Nella nostra esperienza personale abbiamo descritto la prevalenza e i fattori di rischio per l'ideazione suicidaria in una coorte di pazienti HUD, all'ingresso in trattamento, considerando dati sull'ideazione suicidaria, le variabili socio-demografiche, la condizione psichiatrica, l'adattamento sociale e la storia clinica di più di 600 pazienti. Pensieri suicidari durante l'ultima settimana erano presenti in circa il 30% dei pazienti e più frequenti in pazienti bipolari, con sintomi depressivi e atteggiamenti aggressivi. La presenza di una ideazione suicidaria è, dunque, frequente nei pazienti HUD e la depressione e l'aggressività dei pazienti affetti da spettro bipolare vanno considerate all'interno di una condizione di insorgenza giovanile della dipendenza e di problematiche connesse all'organizzazione dell'attività lavorativa e del tempo libero (Maremani I et al., *Psychopathology* 2007). Per quanto la relazione tra Disturbo da Uso di Alcol (*Alcohol Use Disorder - AUD*) e suicidio fosse nota da tempo, solo recentemente è stata evidenziata una correlazione tra HUD e comportamenti suicidari. Gli studi sulla frequenza di tali comportamenti, pubblicati prima degli anni '70, riportano indici di prevalenza intorno al 5%, probabilmente anche a causa della minore sensibilità degli strumenti di valutazione diagnostica e di una effettiva minore dimensione del problema. In generale si può affermare che in circa il 60% dei casi di suicidi sia presente una diagnosi di SUD o DD. Questa percentuale è nettamente superiore a quella riscontrata nella popolazione generale (11-18%). La frequenza di suicidio nei pazienti SUD, compresa tra 30 e 82 casi per 100.000 abitanti, è 11 volte maggiore che nella popolazione generale. La prevalenza lifetime di tentativi di suicidio oscilla tra il 7 ed il 25%. Nei pazienti SUD il suicidio viene attuato in genere prima dei 40 anni, età più precoce

rispetto ai pazienti AUD o alla popolazione generale; nel 50% dei casi i pazienti SUD tentano o portano a termine il suicidio prima dei 30 anni.

Il poli-uso di sostanze, in particolare farmaci ad azione sedativo-ipnotica e alcol, costituisce un ulteriore fattore di rischio di suicidio nei pazienti HUD, in quanto determina la disinibizione comportamentale e agiti aggressivi autodiretti e/o potenzia gli effetti neuro-depressivi dell'eroina. Il numero medio di sostanze utilizzate dai pazienti SUD suicidatisi è di circa 4. Meno del 10% dei casi riguarda i mono-utilizzatori di alcol o di eroina. L'ideazione suicidaria è riscontrabile anche in pazienti SUD senza MD e rappresenta un rischio di suicidio quando correlata all'assenza di un supporto familiare, alla gravità del disadattamento sociale e al poli-uso di sostanze. A quest'ultimo proposito, occorre sottolineare che il rischio è minore per il poli-uso di cannabinoidi e allucinogeni, nei confronti dell'uso combinato di alcol, eroina, cocaina e tabacco. Pazienti SUD maschi e femmine differiscono per i fattori di rischio di suicidio: le femmine mostrano un maggior tasso di uso di medicinali prescritti in terapia, una maggiore frequenza di diagnosi di disturbo di personalità borderline, di tentativi di suicidio nel passato ed esternazione di propositi suicidari. Molto spesso il disturbo di asse I (DSM-IV) precede lo stato di dipendenza. Sul piano terapeutico, il trattamento efficace dei disturbi depressivi con stabilizzanti dell'umore riduce il rischio di suicidio nei pazienti SUD. Il rischio di suicidio sembra aumentato nei pazienti in trattamento con naltrexone e diminuito nei pazienti in trattamento con oppiacei terapeutici (metadone e buprenorfina).

3. NEURO-PSICOFARMACOLOGIA DEI PAZIENTI HUD/DD (Disturbi Affettivi)

3.1 TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA IN PAZIENTI HUD/DD (Disturbi Affettivi)

La riduzione del dosaggio durante il trattamento con agonisti oppiacei (*Agonist Opioid Treatment - AOT*) in pazienti HUD può indurre essa stessa l'inizio di disturbi psichiatrici (mania, depressione, psicosi) tali da indurre il paziente ad abbandonare il programma e ricadere nell'uso di eroina. L'uso di farmaci psichiatrici ad alto potenziale dependentogeno dovrebbe, comunque, esse-

re sempre evitato, durante l'AOT, così come l'utilizzo di farmaci che interferiscano con l'azione della cocaina, e dell'eroina. In generale, le benzodiazepine a rapida azione (diazepam, alprazolam) dovrebbero essere evitate per il loro potere addittivo. Al contrario, le benzodiazepine ad azione lenta (oxazepam, clorazepato, clonazepam), sono più sicure da utilizzare. I pazienti HUD con concomitante dipendenza da BDZ in AOT, possono essere efficacemente trattati con l'aggiunta di una BDZ ad alta potenza e a cinetica lenta.

Il poli-uso di sostanze è una frequente complicanza dei pazienti HUD. Il 60% dei pazienti in AOT usano cocaina quando entrano in trattamento. L'uso di cocaina si ritrova all'incirca nel 40% dei pazienti HUD, l'uso alcolico risulta problematico dal 15 al 30% dei casi, mentre quello di BDZ è abbastanza comune. Nella nostra esperienza personale un corretto AOT, secondo la metodologia di Dole-Nyswander ha mostrato un benefico impatto non solo sull'uso di eroina, ma ha anche permesso di stabilizzare, a livelli accettabili, la psicopatologia dovuta all'uso di cocaina e alcol durante il trattamento. Ovviamente l'interruzione dell'uso di eroina e la ritenzione in trattamento sono positivamente correlate con la diminuzione dell'uso di alcol e cocaina e con l'assenza delle conseguenze psicosociali legate all'uso di queste sostanze (Maremmi *et al.*, *J Addict Dis* 2007). Non sono disponibili dati di comparazione per i pazienti in trattamento con antagonisti oppiacei anche se il poli-uso di sostanze sembra essere comune tra questi pazienti.

Un trattamento AOT con dosaggi over-standard sembra essere in grado di ridurre il consumo di cocaina. I pazienti dipendenti da oppiacei e da altre sostanze, in particolare depressori del SNC, dovrebbero essere stabilizzati con agonisti oppiacei e solo in seguito, gradualmente disintossicati dalle altre sostanze. Il tentativo di eliminare tutte le sostanze utilizzate in contemporanea sembra essere inefficace (Maremmi *et al.*, *J Addict Dis* 2007).

3.2 USO CORRETTO DEGLI ANTIDEPRESSIVI

Nonostante l'alta incidenza di MD nei pazienti in AOT, sono rare le esperienze concernenti l'uso di antidepressivi triciclici in questi pazienti. Studi condotti, su pazienti in AOT, non hanno mostrato grandi differenze per soggetti in trattamento con antidepressivi triciclici e

soggetti in placebo. Nei casi di depressione marcata, la somministrazione di clorimipramina per via intravenosa può produrre un significativo miglioramento del quadro clinico in tempi relativamente brevi (già dalla prima settimana). Nell'evoluzione naturale degli episodi depressivi in pazienti AOT, è stata evidenziata la progressiva attenuazione della sintomatologia depressiva almeno per i primi otto mesi di trattamento. Per tale motivo, l'opinione prevalente è quella di limitare l'uso di antidepressivi triciclici solo ai casi che non rispondono ai farmaci agonisti oppiacei e che conseguentemente sono gravati da un elevato rischio di ricaduta tossicomaniaca, facendo ulteriormente attenzione all'utilizzo dei farmaci triciclici ad elevata azione anticolinergica, per l'appetizione che questi farmaci possono indurre nei pazienti. Nella nostra esperienza personale, dosi over-standard di AOT sono in grado di risolvere gli episodi depressivi in pazienti HUD/DD (Disturbi dell'Umore) (Maremmi *AGI et al.*, *J Affect Disord* 2013). Gli antidepressivi triciclici, ma anche quelli noradrenergici e dopaminergici possono essere utilizzati con successo, invece, nella fase di disimpegno dei programmi AOT, per limitare eventuali lievi segni di astinenza da oppiacei e nei successivi 6 mesi di follow-up, per lenire l'astinenza secondaria ed i persistenti disturbi del sonno.

Riguardo l'uso di antidepressivi serotoninergici, da utilizzare soprattutto come agenti anti-ansia, la loro efficacia e sicurezza è documentata, nella nostra personale esperienza, su soggetti trattati a dosaggi superiori ai 100 mg/die di metadone. In questi casi occorre, tuttavia, tenere presente l'aumentata biodisponibilità ematica del metadone durante il trattamento con serotoninergici. Sia la fluoxetina che la fluvoxamina possono aumentare notevolmente (fino al 200% nel caso della fluvoxamina) la biodisponibilità del metadone. Analogamente, la sertralina aumenta la biodisponibilità del metadone di circa il 20% (solo nelle prime due settimane di trattamento). Ciò comporta la necessità di effettuare un attento monitoraggio del dosaggio di metadone, soprattutto nella fase di induzione dell'AOT. La fluvoxamina si è mostrata capace di aumentare la biodisponibilità ematica degli oppiacei nelle 24 h in pazienti anche trattati a dosaggi over-standard, ma che presentano sintomi d'astinenza prima di ogni dose giornaliera, probabilmente per una

condizione di rapida metabolizzazione degli oppiacei. Pazienti che non rispondono favorevolmente a dosaggi superiori a 100-150 mg/die di metadone possono così beneficiare dell'aggiunta di fluvoxamina.

3.3 USO CORRETTO DEGLI STABILIZZANTI DEL TONO DELL'UMORE

Fra i pazienti SUD i MD di tipo bipolare sono probabilmente i più frequenti disturbi psichiatrici. Nella già ricordata personale osservazione, dei nostri primi 40 soggetti consecutivi entrati in trattamento metadonico presso il nostro servizio, uno soltanto non aveva un disturbo bipolare 1 o 2 o un temperamento affettivo o quantomeno una familiarità positiva per disturbi dell'umore. Nei soggetti bipolari e nelle personalità borderline, nei quali l'uso di sostanze stupefacenti è frequente, l'impiego di stabilizzanti dell'umore appare indicato (*Maremmani I et al., CNS Spectrums 2010*). Tuttavia sia per i sali di litio che per la carbamazepina, le esperienze cliniche non sono ancora in grado di suffragarne l'utilità nella cura degli eroinomani bipolari, in quanto spesso l'effetto normotizzante non impedisce il perpetuarsi della condizione di dipendenza. L'acido valproico sembra utile nell'uso combinato col metadone. La prognosi dei pazienti bipolari abusatori di sostanze è peggiore di quella dei pazienti bipolari non abusatori. La risposta alla terapia con litio è in questi casi minore ed i risultati migliori si hanno con gli anticonvulsivanti, soprattutto l'acido valproico. Il trattamento con litio appare, tuttavia, utile nei pazienti CUD/DD (Bipolari). Tuttavia, evidenze aneddotiche suggeriscono interazioni litio-metadone. La fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbital riducono drasticamente la biodisponibilità del metadone inducendo così una sintomatologia astinenziale. L'acido valproico e i nuovi anti epilettici non sembrano produrre questo effetto.

3.4 I FARMACI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DELL'UMORE NEI PAZIENTI CON DISTURBO DA USO DI EROINA

Gli agonisti oppiacei (metadone e buprenorfina), per la loro azione farmacologica, avrebbero anche proprietà antidepressive, tanto da far propendere verso un'ipotesi endorfinergica della distimia e ipotizzare che il loro uso sia una forma di autoterapia contro sintomi depressivi.

Le ricerche condotte con somministrazione di oppiacei, a pazienti depressi, si sono mostrate coerenti con tale ipotesi, anche se non mancano risultati contrastanti. È stato osservato come la somministrazione di beta-endorfine possa apportare un certo beneficio in una sottopopolazione di pazienti MD senza DD. Sempre delle beta-endorfine è stata confermata la superiorità rispetto al placebo mentre non sono state ancora trovate sostanziali differenze fra uso di morfina e/o metadone e placebo, in pazienti MD senza DD. In pazienti HUD, over-standard dosaggi di metadone (superiori a 120 mg/die) sono necessari per stabilizzare pazienti con sintomi depressivi e comportamenti violenti all'inizio del trattamento. In studi di follow-up a 2 anni e 8 anni, il mantenimento metadonico sembra influire positivamente anche come stabilizzante dell'umore in pazienti bipolari 1 (*Maremmani AGI et al., J Affect Disord 2013*). D'altra parte è nota l'elevata concentrazione di recettori oppioidi e di endorfine nell'area limbica e ipotalamica, fortemente coinvolte nella modulazione dell'affettività. Esiste, poi, un'interazione fra oppioidi e sistemi catecolaminergici, questi ultimi implicati nella patogenesi della depressione. È, infine, rilevabile una diminuita risposta prolattinica alla morfina nelle depressioni maggiori. I risultati terapeutici e quelli della ricerca neurochimica sono in accordo con l'ipotesi di Extein, formulata all'inizio degli anni 80, secondo la quale "una diminuzione dell'attività del sistema endorfinergico potrebbe essere alla base della fisiopatologia della depressione".

Per gli antagonisti oppiacei è stato anche dimostrato un effetto anti-maniacale dato che osservazioni su pazienti SUD con e senza DD farebbero pensare ad un'azione negativa degli antagonisti sull'umore. In una nostra paziente bulimica, il trattamento con antagonisti oppiacei ha provocato l'insorgenza di attacchi di panico. Nei pazienti inseriti in protocolli di trattamento psicosociale e mantenimento naltrexonico, 13/80 sono andati incontro a fenomeni di overdose nell'arco di 12 mesi di trattamento. Su 4 di queste overdosi fatali, una era rappresentata da un caso di suicidio. Fra le 9 overdosi non fatali, 4 erano state classificate come tentativi di suicidio. La nostra personale esperienza indicherebbe una minore efficacia del mantenimento con antagonisti oppiacei (naltrexone) sui propositi suicidari e sui

comportamenti aggressivi dei pazienti (*Maremmani I et al., Heroin Addict Relat Clin Probl 2004*). Al contrario, sembra che pazienti bipolari 1 con scarso craving per gli oppiacei, possano beneficiare del trattamento con naltrexone, come testimoniano i buoni tassi di ritenzione in trattamento di questi soggetti rispetto a pazienti SUD

senza doppia diagnosi o senza disturbo bipolare. L'aggiunta di fluoxetina migliora l'outcome a tre e sei mesi di soggetti già in mantenimento naltrexonico, suggerendo che l'azione anti-reward del naltrexone e la conseguente ipoforia possano essere efficacemente antagonizzate dall'azione antidepressiva della fluoxetina.

4. RACCOMANDAZIONI

Di seguito sono riportate le raccomandazioni per il trattamento dei pazienti HUD/DD-MD, come confermato dall'esperienza clinica del gruppo di ricerca "Vincent P. Dole" dell'Ospedale "Santa Chiara" dell'Università di Pisa.

- **Ricordare** che la terapia antidepressiva, in assenza di un trattamento per la dipendenza da oppiacei non è in grado, da sola, di estinguere il comportamento da addiction.
- **Ricordare** che i farmaci oppiacei usati nel trattamento dell'addiction all'eroina (metadone e buprenorfina) sono dotati di proprietà antidepressive.
- **Ricordare** che l'effetto antidepressivo nei pazienti HUD/DD-MD si ottiene con dosi "over-standard" (al di sopra di 120mg/die) di metadone e dosi massimali di buprenorfina (16-24 mg/die).
- **Ricordare** che i farmaci antidepressivi (specialmente gli inibitori del reuptake della serotonina) aumentano i livelli ematici del metadone (meno della buprenorfina).
- **Utilizzare** gli SSRI al posto della "split-dose" (suddivisione della dose giornaliera in due somministrazioni invece che in una sola) in pazienti rapidi metabolizzatori degli oppiacei ineligibili al regime del take-home.
- **Usare** gli SSRI con cautela durante la fase di induzione di un trattamento metadonico.
- **Non utilizzare** gli SSRI durante la fase del disimpegno del paziente dai farmaci oppiacei (possibilità di errore nel valutare il successo della riduzione del farmaco oppiaceo dovuto ad una maggiore biodisponibilità degli oppiacei).
- **Evitare** l'uso di antidepressivi che favoriscano lo switch verso le fasi maniacali perché il craving per le sostanze aumenta durante le fasi maniacali. Preferire antidepressivi anticraving come la fluoxetina o la sertralina durante le fasi depressive dei pazienti HUD insieme agli stabilizzatori dell'umore. Gli stabilizzanti dell'umore, da soli, non riducono il craving per gli oppiacei.
- **Evitare** l'uso delle benzodiazepine, anche in acuto, nei soggetti tolleranti agli oppiacei per il loro forte potere assuefacente nei pazienti SUD. Usare gli SSRI o i triciclici sedativi per trattare i disturbi d'ansia cronici nei dipendenti da oppiacei. Usare i triciclici sedativi, la quetiapina a bassi dosaggi o il trazodone per l'insonnia.
- **Utilizzare** gli antidepressivi dopaminergici per contrastare la sindrome da deficit di reward sia durante il trattamento (in add-on in caso di non risposta all'aumento della dose degli oppiacei terapeutici) che alla fine del trattamento (per almeno sei mesi). Valutare la possibilità di utilizzare il trazodone nella formulazione contramid.
- **Considerare** la possibilità di un uso problematico di antidepressivi triciclici, testimoniato dalla presenza di una sindrome d'astinenza agli stessi (sindrome influenzale). ●

The association of folate and depression: A meta-analysis. Ansley Bender, Kelsey E. Hagan, Neal Kingston. *Journal of Psychiatric Research* 95 (2017) 9-18

Guido Di Sciascio

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Conorziale Policlinico" di Bari, U.O.C. di Psichiatria Universitaria

La depressione è una patologia molto rilevante per l'impatto che ha sulla salute pubblica rappresentando la principale causa di disabilità nel mondo. I pazienti affetti da depressione infatti sperimentano anche gravi comorbidità sia in ambito psicopatologico che per quanto attiene ad altre patologie fisiche, hanno un elevato rischio di comportamenti anticonservativi, e risentono di significative difficoltà di ordine psico-sociale. Inoltre in un gran numero di persone affette, la depressione diviene cronica, e nonostante la presenza di molti farmaci considerati efficaci e la disponibilità di numerose strategie di tipo psicoterapico, circa il 60% dei pazienti depressi non sembrano rispondere in maniera efficace ai trattamenti impiegati. Oggigiorno si ritiene che i meccanismi neurobiologici alla base della malattia depressiva, non siano completamente "intercettati" dai trattamenti attualmente disponibili, suggerendo pertanto che la ricerca dovrebbe orientarsi verso nuove soluzioni per la cura della depressione. Una delle aree di novità in tal senso, sembra essere quella relativa ai trattamenti nutraceutici, ed in particolare l'impiego dei folati riceve grande interesse ed appare molto promettente. Un grande numero di ricerche disponibili in letteratura, mostrano evidenze importanti circa il rapporto tra presenza di depressione e riduzione di folato. In modo particolare, la carenza di folato sembra correlare con un aumentato rischio di ammalare di depressione, con una maggiore gravità dei sintomi depressivi, con una maggiore durata degli episodi critici, e con un sostanziale maggior rischio di ricaduta della sintomatologia depressiva. Nell'organismo umano il folato è da ultimo metabolizzato ad S-adenosilmetionina (SAME); sia quest'ultima che il folato sono molto importanti per la produzione di dopamina, norepinefrina e serotonina, tutti neurotrasmettitori implicati nella patogenesi della malattia depressiva, in quanto modulatori della produzione di tetraidrobiopterina, sostanza antiossidante che funge da cofattore nella sintesi degli stessi neurotrasmettitori. Questo fa sì che la carenza di folati determina più bassi livelli di dopamina, norepinefrina e serotonina, realizzando di fatto una sorta di diatesi neurochimica per la genesi della depressione. Inoltre la carenza di folato condiziona altri meccanismi biologici, potenzialmente impli-

cati nella patogenesi della malattia depressiva, come ad esempio l'innalzamento dei livelli di omocisteina, che alcune ricerche suggeriscono essere associati alla severità dei sintomi depressivi. In generale, pertanto, la ricerca biologica suggerisce che i folati giochino un ruolo di una certa importanza in alcuni meccanismi neurobiologici implicati nella eziopatogenesi della depressione. Sulla scorta di quanto finora descritto in letteratura, diversi autori hanno provato a studiare l'effetto del livello di folati in relazione alla risposta ai trattamenti antidepressivi. Diversi studi suggeriscono infatti che più bassi livelli di folato correlano con ridotta efficacia della terapia antidepressiva sia farmacologica che elettroconvulsivante; coerentemente con questi dati, altri studi hanno dimostrato che la supplementazione di folati nei pazienti depressi, determina una minore severità della sintomatologia depressiva, una riduzione della durata della ospedalizzazione ed un complessivo miglioramento degli esiti del trattamento, se confrontati con pazienti trattati solo con farmaci antidepressivi. Lo scopo dello studio oggetto di questo commento è quello di studiare, attraverso una metanalisi degli studi pubblicati, il rapporto folato/depressione sia in soggetti affetti che non. Sulla base di studi precedenti, gli autori partono da alcune ipotesi di lavoro; in primis l'ipotesi che le persone affette da depressione potrebbero avere livelli di folato più bassi rispetto ai controlli sani; inoltre ipotizzano che la tipologia di popolazione studiata (maschi, femmine, bambini, adolescenti, adulti, anziani) potrebbe condizionare i risultati della meta-analisi e nello specifico, sulla scorta di precedenti ricerche, ipotizzano che i livelli di folati potrebbero risultare più bassi negli anziani e nelle donne in gravidanza. La meta-analisi è stata condotta secondo le Linee Guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ed ha selezionato gli studi che permettevano di esaminare i livelli di folato in soggetti con sintomi depressivi confrontati con campioni di controllo senza depressione. In totale sono stati quindi selezionati 43 studi, che hanno complessivamente arruolato 8.519 soggetti affetti da depressione e 27.282 individui senza depressione. Nel complesso i risultati della metanalisi appaiono concordi sia con la letteratura precedente sia con l'ipotesi di partenza formulata dagli autori, indicando che le persone affette da depressione presentano livelli di folati significativamente più bassi rispetto agli individui non depressi; questo dato è presente in tutte le stratificazioni di popolazioni studiate. In particolare questa metanalisi mette in evidenza un dato finora non riscontrato in precedenti ricerche, relativamente al fatto che le differenze di livelli di folato riscontrate nelle due popolazioni considerate (depressi e non-depressi) è tale misurando i livelli serici, ma non i livelli presenti nei globuli rossi. Sulla base di questa metanalisi e di altri precedenti studi, e in sostanziale accordo con le condivisibili conclusioni degli autori, si può ragionevolmente considerare la supplementazione di folati una valida opzione terapeutica per i pazienti con depressione. ●

Esperienza clinica sull'utilizzo dell'associazione nutraceutica (S-Adenosil-Metionina + N-Acetil-Cisteina + Acido Folico) nella gestione della depressione maggiore di grado lieve nel bambino e nell'adolescente

Villafranca A, Fantozzi P, Tacchi A, Pfanner C, Inguaggiato E, Masi G

IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone, Pisa

INTRODUZIONE

I disturbi depressivi sono una condizione clinica relativamente frequente in età evolutiva. Dati epidemiologici sulla popolazione generale, sia in USA che in Europa, indicano una prevalenza dell'1-2% nei bambini e del 4% negli adolescenti (Avenevoli et al., *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2015), con una prevalenza di forme lievi e moderate, mentre le forme gravi rappresenterebbero circa il 30%. Tali forme più lievi, spesso associate a manifestazioni di ansia, possono comunque comportare una significativa interferenza sull'adattamento scolastico, familiare e sociale (*American Psychiatric Association*, 2013).

I farmaci antidepressivi inibitori selettivi della serotonina (SSRI), in particolare la fluoxetina, sono supportati per la loro efficacia nel trattamento della depressione del bambino e dell'adolescente (*TADS Team, JAMA* 2004). La fluoxetina è anche l'unico ad avere indicazione in scheda tecnica per soggetti di età superiore a 8 anni con depressione di entità moderata o grave che non abbiano risposto a un precedente intervento psicoterapeutico e rappresenta pertanto la prima scelta nel trattamento farmacologico della depressione dell'età evolutiva. Recenti timori sono stati espressi circa la possibilità che i trattamenti con antidepressivi possano favorire l'emergere di ideazione o comportamenti suicidari in bambini e adolescenti. Non esistono invece indicazioni per il trattamento farmacologico della depressione lieve.

Interventi psicoeducativi, psicoterapeutici individuali (a vario orientamento) e familiari risultano essere utili per il trattamento della depressione lieve e rappresentano co-

munque la prima opzione terapeutica. Non sempre tuttavia tali interventi possono essere erogati con facilità dal SSN e non sempre sono efficaci in tempi rapidi.

Negli ultimi decenni si è sviluppato un crescente interesse nei confronti di strategie di intervento basate sull'utilizzo di integratori alimentari (nutraceutici), soprattutto in età evolutiva. La S-Adenosil-Metionina (SAME), un coenzima coinvolto nella biosintesi di svariati ormoni e neurotrasmettitori, ha ricevuto supporti empirici di efficacia nel trattamento della depressione nell'adulto (*De Berardis et al., CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016) in alternativa o in associazione con altri antidepressivi e in assenza di effetti collaterali. Sembrano mancare, al momento, studi analoghi nell'età evolutiva.

Studi sull'adulto suggeriscono che anche l'utilizzo di folati (*Owen, Drugs Today* 2013) possa rappresentare un ulteriore utile supplemento terapeutico in pazienti con depressione maggiore, efficace e ben tollerato (*Papakostas et al., Can J Psychiatry* 2012), anche in aggiunta a terapia con SSRI (*Resler et al., Neuroimmunomodulation* 2008). In bambini e adolescenti affetti da depressione sono stati riscontrati livelli significativamente inferiori di folati sierici (*Tsuchimine et al., Psychiatry Res.* 2015), inoltre, la deficienza cerebrale di folati risulta essere l'alterazione più comune in adolescenti e giovani adulti con depressione resistente al trattamento (*Pan et al., Am J Psychiatry* 2017).

L'N-Acetil-Cisteina (NAC) è il precursore dell'amminoacido cisteina, necessario per la sintesi di glutazione che, oltre a essere dotato di attività proneurogenetiche e antinfiammatorie, rappresenta il principale antiossidante dell'encefalo. Esistono risultati che, seppure da confermare, sembrano suggestivi per un'efficacia del NAC nel disturbo depressivo (*Dean et al., Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2011; *Fernandes et al., J Clin Psychiatry* 2016).

L'integratore alimentare TRIADENOR® (Cod. Reg. Min 71698) è un composto contenente SAME, NAC e acido folico ai rispettivi dosaggi di 200 mg, 500 mg e 200 mcg, già utilizzato nella pratica clinica. Al momento non sono presenti dati in letteratura, in nessuna fascia di età, riguardo l'efficacia e la tollerabilità della combinazione dei tre integratori in un'unica formulazione. Scopo dello studio retrospettivo è stato quello di valutare la nostra esperienza di trattamento con TRIADENOR® in bambini ed adolescenti con depressione lieve afferiti al nostro ospedale.



MATERIALI E METODI

Tra i circa 700 pazienti afferiti presso il Centro Riferimento Regionale per ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività) dell'IRCCS Stella Maris, nel periodo compreso tra gennaio 2017 e febbraio 2018, sulla base della valutazione diagnostica di routine (colloqui clinici, test psicodiagnostici e scale standardizzate), 35 hanno ricevuto una diagnosi di disturbo depressivo maggiore di grado lieve. La valutazione clinica su cui si è basata la diagnosi comprendeva l'intervista diagnostica semistrutturata K-SADS-PL (Kaufman et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; versione italiana), la Clinical Global Impression - Severity score (Guy, *National Institute of Mental Health* 1976), che nei soggetti inclusi era di 4 ("moderately ill") e la Children Global Assessment Scale (Shaffer et al., *Arch Gen Psychiatry* 1983) che risultava superiore a 50.

Tra tali pazienti, 24 (M=20, F=4; età media di 13,2, ds 2,2, range 8-16 anni; 18 con comorbidità ADHD e trattamento con Metilfenidato stabile da almeno 3 mesi) hanno ricevuto un supplemento dietetico con integratore alimentare a base di SAME, NAC e acido folico, per un periodo previsto di 12 settimane.

RISULTATI

Nelle prime quattro settimane, tre pazienti (12,5%) hanno presentato un peggioramento del quadro clinico depressivo, per cui il nutraceutico è stato interrotto per la necessità di un trattamento farmacologico specifico (fluoxetina). Gli altri 21 pazienti hanno invece assunto l'integratore alimentare per il periodo previsto.

Il punteggio iniziale della CGI-S era 4 (ds=0), quello finale 3.1 (ds=.89) ($t=4.67$, $p<.01$). Dei 21 pazienti, 12 (57,1%) hanno presentato una riduzione della CGI-S, 7 (33,3%) da 4 a 3 ("minimally ill") e 5 (23,8%) da 4 a 2 ("borderline ill"). Il punteggio iniziale della C-GAS era 47.7 (ds=2.3), quello finale 58.8 (ds=9.9) ($t=-5.5$, $p<.01$). Dei 21 pazienti, 12 (57,1%) hanno superato la soglia dei 60, dei quali 7 (33,3%) hanno un punteggio di 65 o superiore.

Nessuno dei pazienti reclutati ha riferito effetti collaterali di rilievo. La compliance al trattamento è risultata buona, seppure alcuni ragazzi abbiano lamentato difficoltà iniziali nella deglutizione della compressa per la sua dimensione, senza comunque sospendere l'assunzione.

CONCLUSIONI

L'utilizzo per 12 settimane di un integratore alimentare contenente SAME, NAC e acido folico in bambini e adolescenti affetti da disturbo depressivo di grado lieve ha mostrato una buona efficacia nel miglioramento dei sintomi depressivi e del loro impatto funzionale.

Naturalmente l'esiguità del campione, così come la presenza di ADHD e di trattamento con Metilfenidato in una ampia parte del campione, limita le possibili conclusioni. Inoltre, non essendo presente in questo studio un gruppo di controllo randomizzato per l'assunzione di placebo, non è stato possibile valutare l'effetto placebo legato alla assunzione del nutraceutico. Tale aspetto appare rilevante, dato il maggiore effetto placebo nelle forme di depressione lieve (Fournier et al., *JAMA* 2010), che potrebbe quindi aver influito sui risultati osservati.

Pur con queste limitazioni, i nostri dati potrebbero suggerire che l'utilizzo dei nutraceutici possa rappresentare, in associazione o in alternativa con interventi psicologici o psicoeducativi, un possibile approccio per il trattamento di quadri depressivi di lieve entità, per i quali non esiste indicazione all'intervento farmacologico. Tale gestione della sintomatologia depressiva può essere più facilmente accettata da parte della famiglia e dal paziente, ed anzi può favorire la compliance ad altri interventi terapeutici. ●

TRIADENOR®

Un contributo nutraceutico alla gestione dei DISTURBI DEPRESSIVI

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON DEPRESSIONE CHE POTREBBERO MAGGIORMENTE BENEFICIARE DI UNA SUPPLEMENTAZIONE NUTRACEUTICA:

- ✓ Inadeguata risposta agli antidepressivi standard
- ✓ Necessità di ridurre il tempo di latenza degli antidepressivi
- ✓ Carenze di folato e dei suoi metaboliti attivi come l-metilfolato
- ✓ Alto rischio di ipofolatemia: alcolismo, disordini alimentari, gravidanza, disturbi gastrointestinali, alti livelli di omocisteina, assunzione di farmaci che possono interferire con la conversione da folato alla sua forma attiva di l-metilfolato, come Lamotrigina e Valproato
- ✓ Preferenza del paziente verso un approccio non farmacologico



T-MatrixLipid™

Questo particolare sistema brevettato permette di:

- ottimizzare le caratteristiche formulative e la biodisponibilità del SAMe, molecola estremamente instabile. TRIADENOR® contiene infatti una forma di SAMe a ridotta igroscopicità e quindi particolarmente stabile
- evitare interazioni tra il SAMe ed il NAC, aumentando l'assorbimento e la biodisponibilità di entrambe le molecole



POSOLOGIA: 1 compressa/die

Depressione e qualità della vita

Maria Cristina Rossetti, Alessandro Rossi

Dipartimento di Salute Mentale ASL 1 Abruzzo, Università degli Studi dell'Aquila

INTRODUZIONE

I disturbi a decorso cronico, psichiatrici e medici, presentano un'eziologia complessa e determinano effetti pervasivi su tutti gli ambiti della vita dei soggetti affetti. Queste caratteristiche pongono il clinico davanti a sfide importanti al fine di migliorare o mantenere un livello sufficiente di qualità della vita del paziente affetto.

I disturbi mentali sono di natura recidivante/cronica e coinvolgono complessi sistemi neuronali ed endocrini. Gli indicatori di esito del trattamento tendono ad essere multi-determinati, gli indicatori di efficacia che spesso sono non univoci e che comprendono numerosi aspetti sia psicologici che sociali ed infine gli approcci terapeutici che si concentrano prevalentemente su obiettivi di miglioramento sintomatologico circoscritti pongono in secondo piano la prevenzione o il mantenimento della funzionalità psicosociale. Tali criticità possono aver contribuito negli anni a prediligere, tra gli obiettivi generali di cura, indici di esito di tipo economico-sanitari che mirino ad una riduzione dell'utilizzo di cure, come ad esempio: la durata della degenza, le riammissioni ospedaliere e residenziali o gli accessi in pronto soccorso. Solo negli ultimi anni la letteratura scientifica ha iniziato ad utilizzare strumenti che permettono di determinare l'efficacia dei servizi di salute mentale attraverso misure di esito "funzionali", come la valutazione della qualità della vita del paziente, portando alla luce nuovi obiettivi per gli operatori dei servizi di salute mentale.

La qualità della vita (Quality of life - QOL) è diventato un importante 'obiettivo di cura' nell'assistenza medica. Questo è vero soprattutto quando si parla di malattie croniche per le quali è improbabile una remissione completa. La malattia mentale nello specifico, comporta

una maggiore vulnerabilità allo stress e alla comparsa di disturbi cognitivi, che sono aspetti storicamente trascurati, che persistono nel tempo oltre la remissione clinica ed incidono significativamente sulla qualità di vita del paziente psichiatrico (*Vieta et al., Acta Psychiatr. Scand. 2016*). Tuttavia, nonostante la sua crescente popolarità come misura di esito, la ricerca continua ad essere ostacolata da una mancanza di chiarezza concettuale sulla definizione e gli strumenti di misurazione della QOL (*Atkinson M et al., Am J Psychiatry 1997*).

QUALITÀ DELLA VITA

La letteratura fornisce diverse definizioni di QOL. Questo termine è spesso utilizzato come sinonimo di "funzionamento"; tuttavia, seppur correlati tra loro, qualità di vita e funzionamento globale sono concetti distinti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), definisce il "funzionamento" come il grado di percezione di sé stesso come efficace in attività come lavoro, relazioni sociali e attività ludiche; per QOL si intende la soddisfazione che il soggetto percepisce nello svolgere le attività di cui sopra e verso la propria salute. Inoltre, come evidenziato da Rucci e colleghi, mentre gli strumenti di valutazione del funzionamento si propongono di quantificare la compromissione di tale variabile in modo oggettivo, i test che misurano la qualità della vita valutano la capacità del soggetto di trarre soddisfazione e piacere da varie attività e danno una valutazione soggettiva (*Rucci et al., Epidemiol Psichiatr Soc. 2007*). Nello specifico l'OMS definisce la QOL come "la percezione di un individuo della sua posizione nella vita, nel contesto culturale e nel sistema di valori in cui vive, e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, valori" (*Ske-*

vington S et al., *Qual Life Res.* 2004). L'OMS suddivide ulteriormente questo concetto nei seguenti domini: (1) valutazione soggettiva generale, (2) contesto culturale, sociale e ambientale e (3) valutazione di specifici domini della vita come salute, lavoro, famiglia e relazioni sociali e attività ricreative.

Nella pratica clinica la QOL viene frequentemente utilizzata come parametro generico per indicare il funzionamento fisico e le diverse variabili psicosociali che fanno parte della vita di un individuo, tanto che il miglioramento di una di queste variabili viene spesso etichettato come prova di una migliore "qualità della vita".

La QOL è il risultato dell'interazione tra fattori di vulnerabilità e fattori di protezione. I fattori di vulnerabilità includono bassa autostima, stili di coping negativi, gravità della psicopatologia e tratti della personalità. I fattori di protezione comprendono una buona salute fisica, la pratica di varie attività del tempo libero, le relazioni sociali valide e una buona compliance farmacologica.

Diversi studi dimostrano che la QOL è influenzata maggiormente dalla presenza di fattori di vulnerabilità, piuttosto che dalla gravità dei sintomi. Non è quindi sorprendente che diversi autori abbiano concluso che il trattamento dei disturbi mentali debba focalizzarsi "non solo sulla semplice riduzione della sintomatologia e/o sul miglioramento dei livelli di funzionamento, ma anche sul benessere soggettivo del paziente e sui suoi bisogni", cioè sulla qualità della vita.

DEPRESSIONE

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è attualmente la quarta malattia più disabilitante al mondo, e ciò comporta un carico significativo per la società. Entro il 2020, il DDM dovrebbe essere la seconda condizione più disabilitante al mondo, dopo le malattie cardiache. Il DDM ha una morbilità significativa e potenzialmente riduce l'aspettativa di vita portando all'interruzione delle relazioni interpersonali, all'abuso di sostanze, ad una riduzione del tempo di lavoro ed al suicidio. Gli studi dimostrano che il DDM è uno dei principali disturbi in comorbilità ad altre patologie mediche che ne peggiora la prognosi (IsHak WW et al., *Harv Rev Psychiatry* 2011). Secondo la classificazione del DSM 5, una diagnosi di DDM è pos-

sibile solo in presenza di una riduzione significativa del funzionamento globale di un individuo. Ciononostante, è raro che i clinici valutino il funzionamento complessivo in modo sistematico, prima di porre tale diagnosi.

Un importante correlato del funzionamento globale è la qualità della vita. La letteratura ha dimostrato ormai da diversi anni che la qualità della vita nei pazienti con DDM è peggiore rispetto ai controlli e che a seguito del trattamento con antidepressivi e/o con psicoterapia sia possibile migliorare la qualità della vita. Tuttavia, mancano ricerche cliniche che confrontino il ruolo dei nuovi psicofarmaci, soprattutto nella fase acuta del trattamento, o che indaghino il ruolo delle nuove strategie psicoterapiche nel ripristino del funzionamento psicosociale e nel miglioramento della qualità della vita nel DDM (Papakostas Glet et al., *Gen Hosp Psychiatry* 2004).

DEPRESSIONE E QUALITÀ DELLA VITA

Come affermato da Rocha e colleghi, "la qualità della vita non è l'opposto della depressione, né l'eutimia è un sinonimo di QOL" (da Rocha NS et al., *Compr Psychiatry* 2009). Trompenaars e colleghi hanno evidenziato che la varianza in comune tra i sintomi depressivi e la QOL misurata non supera il 25% (Trompenaars FJ et al., *Depress Anxiety* 2006). Se solitamente la riduzione della qualità della vita viene indicata come una delle conseguenze della depressione, Moore e colleghi hanno invece affermato che la scarsa qualità della vita può essere un precursore della depressione (Moore M et al., *Health and Quality of Life Outcomes* 2005).

Berlim e Fleck hanno ipotizzato una possibile sovrapposizione nella misurazione della QOL e depressione a tre livelli: (1) *concettuale*: depressione e QOL vengono spesso considerate come lo stesso fenomeno; (2) *per effetto di mediazione*: la visione negativa di sé, del mondo e la disperazione potrebbero influenzare la percezione della realtà; (3) *psicometrica*: scale per la depressione condividono molti item con le scale per QOL. Questo evidenzia come, da un lato, i sintomi depressivi possano influenzare il modo in cui i pazienti valutano la loro QOL, e dall'altro, che la QOL può essere considerata una variabile capace di determinare un effetto di "mediazione" (Berlim M et al., *Dordrecht, Netherlands* 2007).

Se misurare la qualità della vita può essere utile al fine di monitorare l'andamento clinico della depressione, sembra che questo non valga per tutte le patologie croniche: migliorare la qualità della vita può, di per sé, aiutare a migliorare la depressione, mentre ad esempio, il miglioramento della qualità della vita non è utile a ridurre la prognosi di una patologia tumorale. In altre parole, come in un ciclo a feedback positivo, il trattamento della depressione può migliorare la qualità della vita, che a sua volta può proteggere dalla depressione in futuro. Ezquiaga e colleghi hanno scoperto che, tra tutte le variabili psicosociali indagate, una bassa qualità della vita nei sei mesi precedenti a un episodio depressivo maggiore era l'unico fattore associato alla remissione non completa dopo un anno di trattamento. Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione significativa tra la remissione e le variabili cliniche come la gravità della depressione (Ezquiaga E et al., *J Affect Disord.* 2004).

Fava e colleghi hanno evidenziato come la valutazione della sintomatologia subclinica nel disturbo depressivo possa avere importanti implicazioni nella prevenzione delle ricadute. Nuove strategie terapeutiche per migliorare il livello di remissione, come il trattamento dei sintomi residui che si trasformano in prodromi di una recidiva, possono produrre benefici più duraturi soprattutto migliorando la qualità di vita (Fava et al., *Psychol. Med.* 2007).

Saarijärvi e colleghi hanno dimostrato che la depressione incide sul funzionamento globale e sulla QOL dei pazienti attraverso vari meccanismi, responsabili ad esempio del livello del benessere percepito, del funzionamento fisico, del dolore corporeo e della percezione della salute in generale. Inoltre, la QOL nei pazienti depressi è peggiore laddove vi siano comorbidità psichiatriche e mediche come il Disturbo da stress post-traumatico (PTSD), il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo di panico, i disturbi della personalità, l'abuso di sostanze, l'insufficienza cardiaca congestizia, le malattie coronariche, il diabete, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'HIV / AIDS (Saarijärvi S et al., *Nord J Psychiatry* 2002).

In un recente lavoro di McIntyre e colleghi, che hanno elaborato un protocollo di riabilitazione cognitiva nei pazienti depressi, è emerso che i deficit cognitivi sono correlati a una significativa compromissione psicosociale ed alla qualità della vita (McIntyre et al., *J Clin Psychiatry.* 2017).

COME VALUTARE LA QUALITÀ DELLA VITA

Esistono numerosi questionari sviluppati al fine di misurare la qualità della vita (QOL), tuttavia la mancanza di consenso tra i ricercatori sulla sua definizione, determina incertezza anche rispetto alla scelta degli strumenti più idonei per la sua valutazione. Di seguito un elenco di alcuni strumenti:

Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)

Creato nel 1993 da Endicott e concepito al fine di ottenere informazioni sul grado di soddisfazione della vita vissuta dai pazienti in varie aree del funzionamento quotidiano. La forma lunga include 60 domande e 5 sottoscale; la forma abbreviata include 16 domande. È un questionario auto-somministrato. La versione italiana è stata validata da Rossi e colleghi (Rossi A et al., *Qual Life Res.* 2005), Rucci e collaboratori invece, si sono occupati della validazione italiana della forma breve (Rucci et al., *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2007).

WHO Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL-100 & WHOQOL-BREF)

Sviluppato nel 1996 dall'OMS, WHOQOL Group è una misura generica della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) basata sulla definizione di QOL sostenuta dall'OMS; diversamente da altre scale tiene conto del contesto culturale che può influenzare la percezione della salute personale di un individuo. Il WHOQOL-100 include 100 domande e il WHOQOL-BREF 24; entrambi possono essere divisi in 4 domini (salute fisica, salute psicologica, relazioni sociali e ambiente). È auto-somministrato.

36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

Sviluppato nel 1992 dal Medical Outcomes Trust, Health Assessment Lab e Quality Metric Inc. È composto da una scala multi-item che valuta 8 aspetti della salute: limitazioni nelle attività fisiche a causa di problemi di salute, limitazioni nelle attività sociali a causa di problemi fisici o emotivi, limitazioni nelle normali attività di vita a causa di problemi di salute fisica, dolore fisico, salute mentale generale (disagio psicologico e benessere), limitazioni nelle normali attività di vita a causa di problemi emotivi, vitalità (energia e stanchezza), percezioni

generali della salute. Può essere somministrato a persone di età superiore ai 14 anni. Esistono due versioni: una di autovalutazione ed una di eterovalutazione, compilata da un intervistatore precedentemente formato.

Quality of Life in Depression Scale (QLDS)

Sviluppato nel 1992 da McKenna e Hunt, è uno strumento a 34 domande che valuta l'idoneità e la capacità delle persone di soddisfare le proprie esigenze quotidiane. È auto-somministrato.

Quality of Well-Being (QWB) Scale

Versione corrente (1996) di Kaplan e Anderson (versione originale [1973] di Patrick et al.). Misura sintomi, grado di mobilità, attività fisica e attività sociale. È disponibile una versione somministrata da un intervistatore e una auto-compilata.

EuroQoL (EQ-5D)

Sviluppato nel 1990 dal Gruppo EuroQoL. È uno strumento non specifico per vari stati del disturbo; include la valutazione della mobilità, autosufficienza, attività abituali, dolore / disagio e ansia / depressione. È auto-somministrato.

CURARE LA DEPRESSIONE E MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA

Abbiamo già visto come al miglioramento della sintomatologia depressiva corrisponda una migliore QOL. Tale miglioramento però è stato osservato tuttavia solo nelle prime fasi del trattamento. Le ricerche condotte in medicina generale utilizzando il WHOQOL-100 hanno dimostrato che nei primi due mesi successivi all'inizio del trattamento con antidepressivi, la QOL è migliorata significativamente in 24 su 25 dimensioni (tra cui capacità lavorativa, relazioni personali, energia, stanchezza e spiritualità). Al contrario, il miglioramento della qualità della vita è stato inferiore durante il periodo di mantenimento delle cure. Alcuni autori hanno quindi sviluppato e testato l'ipotesi di una diversa efficacia nel migliorare la QOL tra le varie classi di antidepressivi. Shelton e colleghi hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco con sertralina versus venlafaxina XR nel trattamento del DDM. Gli autori hanno rilevato che entrambi

i farmaci hanno portato a un significativo miglioramento dei sintomi depressivi e delle misure QOL, senza che siano state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento (*Shelton RC et al., J Clin Psychiatry 2006*). Angermeyer e colleghi hanno evidenziato, mediante il WHOQOL-100, che la QOL dei pazienti con episodio depressivo in remissione era migliore rispetto a quella dei pazienti con depressione persistente, ma lievemente peggiore di quella della popolazione generale. Durante i successivi sei mesi, non vi è stato alcun ulteriore miglioramento della QOL. Tali risultati dimostrano che i pazienti con depressione in remissione continuano a soffrire di problemi di QOL e da ciò gli autori hanno dedotto che la depressione implica una persistente compromissione del funzionamento sociale e delle condizioni di vita (*Angermeyer MC et al., Int J Soc Psychiatry 2002*). Nei pazienti con DDM ricorrente, un livello di gravità dei sintomi depressivi più elevato è associato a un valore QOL più basso (*ten Doesschate MC et al., J Affect Disord. 2010*).

CONCLUSIONE

La QOL è significativamente compromessa nel DDM. La ricerca scientifica ha dimostrato che la QOL dei pazienti depressi è significativamente inferiore a quella degli individui sani e spesso anche di quelli con patologia medica cronica. Quando la depressione è in comorbilità con altre patologie, il deterioramento della QOL è peggiore. Diversi studi supportano l'idea che nel contesto clinico, la misurazione della qualità della vita ed il suo miglioramento dovrebbero essere parte integrante del trattamento della depressione. Ulteriore dimostrazione di ciò è data dal fatto che una buona qualità della vita può servire come fattore protettivo contro futuri episodi depressivi. La QOL ha dimostrato di essere un migliore predittore di remissione duratura rispetto alla sola risoluzione dei sintomi. Sono necessari ulteriori studi per esaminare la QOL delle persone prima dell'inizio del DDM e di conseguenza valutare se, e in che misura, una QOL scadente contribuisca allo sviluppo del DDM. Lo sviluppo dei trattamenti per il miglioramento della QOL dovrà prendere in considerazione approcci globali di tipo biopsicosociale e valutare come questi approcci possano interagire con i trattamenti farmacologici mirati su differenti sistemi neurotrasmettitoriali. ●

Glaucoma e qualità della vita

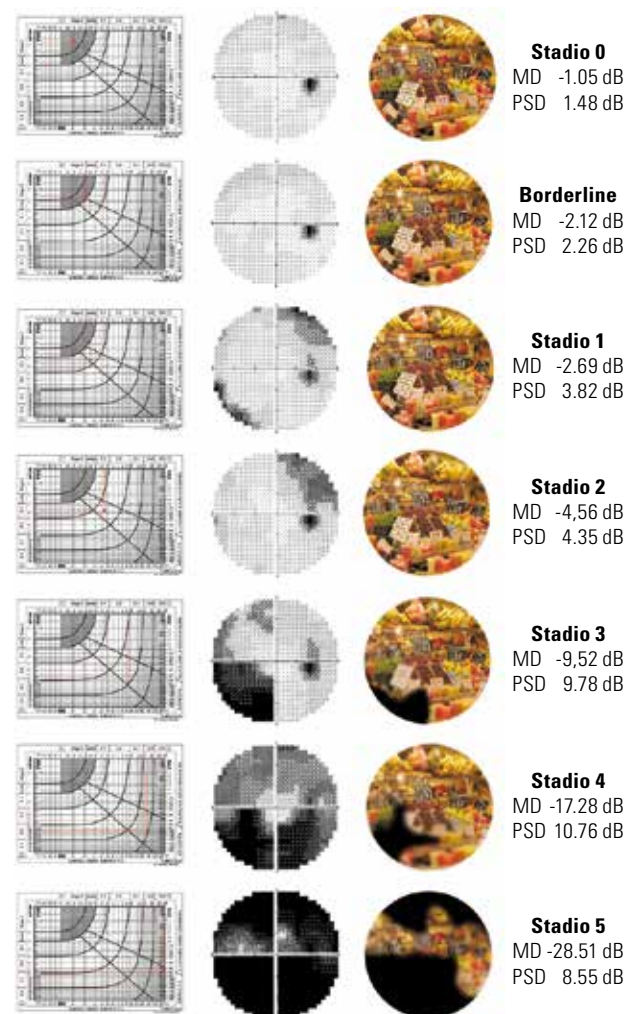
Luciano Quaranta, Mariaelena Olivetti

Cattedra di Malattie dell'Apparato Visivo II, Università degli Studi di Brescia

■ Il glaucoma è una delle principali cause di perdita irreversibile della vista in tutto il mondo. Dei diversi tipi di questa patologia, il più comune è il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG). Il glaucoma è otticopatia caratterizzata da una insorgenza subdola e insidiosa, dalla scarsità di sintomatologia soggettiva negli stadi iniziali e dall'andamento cronico e progressivo, che può portare nel tempo a gravi e irreversibili danni della funzione visiva sino alla cecità, se la diagnosi non viene posta e l'adatta terapia non viene istituita tempestivamente. Questa patologia si associa costantemente ad alterazioni strutturali della papilla ottica, quali la perdita di cellule ganglionari retiniche ed una tipica escavazione. Questo danno anatomico si ripercuote a livello funzionale sulla progressiva perdita di campo visivo. In particolare, nei primi stadi i difetti perimetrici sono periferici, mentre negli stadi avanzati interessano la visione centrale. Tra i vari fattori di rischio identificati di glaucoma, l'aumento della pressione intraoculare (IOP) è quello ritenuto comunemente il principale per il suo sviluppo.

Dati provenienti da studi di popolazione indicano che l'1,86% degli adulti al di sopra dei 40 anni è affetto da glaucoma, che equivale a 60 milioni di persone in tutto il mondo (Quigley HA, *Lancet* 2011). In quanto condizione cronica e progressiva, il glaucoma può influenzare significativamente la qualità di vita (QOL). Non soltanto perché il deficit visivo si associa a limitazioni nelle attività quotidiane e a perdita dell'autonomia, ma anche perché può causare o esacerbare depressione, solitudine e ansia (Dodds A, *British Journal of Visual Impairment* 1991). Inoltre, anche altri fattori non visivi, come il disagio causato dalla consapevolezza di avere una malattia che può indurre cecità, il costo del trattamento, o i problemi e le reazioni avverse alle terapie sono stati spesso conside-

rati come fattori che incidono negativamente sul senso di benessere e sulla QOL in questi pazienti (Caputo BJ et al., *Current Opinion in Ophthalmology* 1994). Le linee



guida della European Glaucoma Society identificano come obiettivo fondamentale del trattamento di questa patologia il mantenimento della QOL ad un costo sostenibile. Si definisce come QOL la percezione individuale della propria posizione nella società, nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui si vive e in relazione alle proprie finalità, aspettative, modelli e interessi. È un concetto ampio, influenzato in modo complesso dalla salute fisica della persona, dal suo stato psicologico, dal livello di indipendenza, dalle relazioni sociali, dalle credenze personali, il tutto commisurato con le caratteristiche salienti del contesto ambientale. La QOL è quindi la somma di una gamma di condizioni oggettivamente misurabili e sperimentate dall'individuo. Diversi studi hanno esaminato la relazione tra il glaucoma e la QOL. Nonostante differenze sostanziali nell'approccio metodologico, tutti questi hanno concluso che il danno visivo incide in maniera significativa sulla QOL.

APPROCCIO ALLA VALUTAZIONE DELLA QOL

Uno degli strumenti di misurazione della QOL utilizzato è il "36 item Short Form Health Survey" (SF-36), un breve questionario di salute generale che copre 40 aspetti della salute nel Medical Outcomes Study (*Ware JE et al., Med Care 1992*). Tutte tranne una delle 36 voci vengono utilizzate per formare 8 scale. Tre scale sono legate alla componente fisica della QOL: funzionamento, ruolo e dolore fisico. Le restanti scale sono legate alla salute mentale, il ruolo emotivo, la funzione sociale, che sono in correlazione con lo stato psicologico del paziente e contribuiscono alla misurazione del punteggio della componente mentale. SF-36 separa pazienti sintomatici da quelli asintomatici, distingue stadi e severità della malattia e classifica gli effetti del trattamento.

"Euro QOL-5D" (EQ 5D) è un generico questionario multidimensionale, composto dal sistema descrittivo EQ5D e dalla scala visiva EQ (EQ-VAS). Sono state analizzate 5 dimensioni: mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio, ansia/depressione. Ogni dimensione ha tre livelli: nessun problema, alcuni problemi, gravi problemi. (*Brooks R, Health Policy 1996*). Le carte EQ-VAS misurano lo stato di salute generale autoriferito, utilizzando una scala verticale, dove gli estremi sono etichettati

"migliore stato di salute immaginabile" e "peggiore stato di salute immaginabile". Equation 5D è stato utilizzato in più di 3000 pubblicazioni che studiano la QOL in una vasta gamma di malattie.

IPERTENSIONE OCULARE E GLAUCOMA

L'SF-36 è stato utilizzato per valutare la QOL nei pazienti arruolati nell'Ocular Hypertension Treatment Study (*Gordon et al., Arch Ophthalmol. 1999*). Questo è stato un trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato per determinare l'efficacia dei farmaci topici ipotensivi oculari nel ritardare o prevenire l'insorgenza del glaucoma in pazienti con ipertensione oculare (OHT). La QOL è stata testata in afro-americani e in pazienti di altre etnie, tra cui asiatici, caucasici, ispanici, per adattare le differenze razziali ai substrati socioeconomici e alla storia naturale della malattia. Secondo i dati di base, il profilo SF-36 degli afro-americani, dopo aggiustamenti per fattori demografici e comorbilità sistemiche è stato inferiore solo nel punteggio della funzione fisica rispetto agli altri ($p=0.03$).

Wilson et al. hanno sottoposto il questionario SF-36 a 3 gruppi di pazienti: 121 affetti da POAG, 42 con sospetto glaucoma e 135 senza diagnosi di malattia oculare ad eccezione della cataratta (*Wilson et al., Ophthalmology 1998*). In questo studio, il POAG è stato un forte predittore di punteggi minori SF-36 in tutti gli ambiti. Secondo questi risultati, sembra che la mera consapevolezza di avere il glaucoma (anche senza danno al campo visivo) possa avere un impatto negativo sulla QOL. (*Odberg et al., Acta Ophthalmol Scand. 2001*).

Da una revisione sistematica di studi che hanno utilizzato l'indagine SF-36 per valutare la QOL nei pazienti con glaucoma emerge che la vitalità sia l'ambito più colpito, mentre la funzione sociale e le limitazioni emotive siano le meno colpite. In altre parole, i punteggi generali negli ambiti fisici (funzionamento fisico, limitazioni fisiche, dolore fisico e benessere generale) sono stati inferiori rispetto a quelli negli ambiti psicosociali (funzione sociale, salute mentale, limitazioni emotive).

Kobel et al. hanno analizzato la QOL in 119 pazienti con POAG e ipertensione oculare (OHT), dividendoli in 5 gruppi sulla base della gravità della malattia. In base

ai risultati espressi in termini di punteggio di “utility” dell’EQ5D, nessuna differenza è stata trovata nei punteggi di utilità nei primi 4 stadi di gravità della malattia, ma i punteggi per i pazienti dello stadio 5 erano significativamente inferiori, almeno in un occhio ($p < 0.05$). La QOL sembra, pertanto, essere compromessa dal glaucoma solo negli stadi più avanzati e specialmente quando entrambi gli occhi sono stati interessati (Kobel *et al.*, *Acta Ophthalmol Scand.* 2006).

PERDITA DELLA FUNZIONE VISIVA

La diagnosi precoce di glaucoma è uno degli obiettivi sollecitati dalle società del glaucoma per preservare la funzione visiva e la QOL nei pazienti. Il glaucoma precoce rimane spesso non diagnosticato, fino a quando non progredisce a stadi avanzati, allorché viene colpita la visione centrale. Un recente rapporto dell’Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), dopo 20 anni di follow-up, ha dimostrato che molti pazienti con perdita di campo visivo $< 50\%$ nell’occhio migliore hanno valutato la loro QOL visione-correlata ad un livello simile a quello riportato da pazienti senza perdita di campo visivo nell’occhio migliore (Peters *et al.*, *Acta Ophthalmol.* 2015). Questi risultati supportano il limite arbitrario, ma ampiamente utilizzato, che la perdita di campo visivo $< 50\%$ nell’occhio migliore come “cut-off” di compromissione funzionale.

PERDITA DI CAMPO VISIVO MONOCULARE VS BINOCULARE

Nel glaucoma avanzato le aree di perdita del campo visivo monoculare possono coincidere nei due occhi con conseguente perdita di campo visivo binoculare. Campo visivo centrale e acuità visiva sono generalmente risparmiati fino negli stadi più avanzati della malattia. I pazienti con perdita visiva binoculare hanno gravi difficoltà a svolgere attività di vita quotidiana come la lettura, la mobilità, la guida. Tuttavia anche la perdita di campo visivo in un solo occhio può avere un ruolo importante nella percezione della QOL. Uno studio trasversale ha esaminato il rapporto tra la perdita di campo visivo e la QOL in 537 pazienti OHT e POAG (Van Gestel *et al.*, *Eye* 2010). Il rapporto tra i punteggi di QOL e MD è stato

significativo per gli strumenti generici e specifici della malattia. Inoltre è emerso che la QOL è diminuita con la perdita progressiva del campo visivo, mentre la relazione tra perdita di campo visivo e strumenti di salute generica non è mutata. L’impatto sulla QOL della perdita di campo visivo nell’occhio migliore è stato più forte rispetto a quello per l’occhio peggiore.

SALUTE MENTALE E QOL NEL GLAUCOMA

È stato anche indagato il rapporto tra glaucoma ansia e depressione. Su questo argomento non c’è attuale evidenza, si può però ragionevolmente ritenere una maggior prevalenza di disturbi psicologici nei pazienti affetti da glaucoma. Sicuramente il potenziale aggravamento fino alla cecità comporta un carico psicologico. Limitazioni di spazi di vita (nella guida, paura di cadere, disturbi dell’equilibrio) possono contribuire all’insorgenza di una depressione. La prevalenza di ansia e depressione in pazienti con POAG è stata valutata in un Case-control study utilizzando il questionario “The Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS). I valori di ansia (13%) e depressione (10,9%) erano significativamente superiori rispetto al gruppo di controllo (7% e 5,2%, rispettivamente). È interessante notare che i pazienti giovani con glaucoma tendevano ad essere più ansiosi rispetto ai più anziani (Agorastos A *et al.*, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013). Molteplici studi che includevano una valutazione della paura di cecità (Fear of blindness: FOB) hanno evidenziato che l’età precoce, l’etnia caucasica, l’istruzione di basso grado e un reddito basso sono stati significativamente associati all’aumento FOB. La stessa FOB diminuiva nel tempo in valutazioni continuative per 5 anni di follow-up e ciò probabilmente dovuto alla rassicurazione associata con il ricevere il trattamento e la consapevolezza di essere regolarmente seguiti presso centri specialistici.

TERAPIE DEL GLAUCOMA

Il trattamento del glaucoma può influenzare in vari modi la QOL. Effetti collaterali topici e sistemici, difficoltà nella somministrazione dei farmaci e complessità nella loro programmazione sono tutti fattori che possono ridurre

la soddisfazione dei pazienti riguardo alla loro terapia. Pazienti soddisfatti della terapia, aderiscono più volentieri ad essa, assumono un ruolo più attivo nella propria cura e continuano ad utilizzare servizi di assistenza medica. Tsai et al. hanno creato una tassonomia di motivi concernenti la scarsa aderenza terapeutica in un gruppo di pazienti con glaucoma (*Tsai et al., J Glaucoma 2003*). Situazioni ambientali lavorative spiegano l'80% di scarsa compliance nella terapia. Il cambiamento della routine quotidiana può creare disagi nei pazienti più anziani. Analogamente gli effetti collaterali del collirio, come iperemia, bruciore, sensazione puntoria, sensazione di un corpo estraneo e la visione offuscata possono influenzare gli aspetti sociali e ambientali, rendendo il paziente insoddisfatto della terapia.

Jampel et al. hanno somministrato un questionario ad un gruppo di 230 pazienti con glaucoma o sospetto glaucoma, chiedendo loro quanto sarebbero stati disposti a pagare per un collirio dalle caratteristiche più favorevoli. I pazienti erano disposti a pagare molto di più per un collirio che non causasse visione offuscata (85%), sonnolenza (83%) fastidiosi bruciori (72%); il 59% era disposto a pagare di più per colliri che richiedessero un solo dosaggio, invece di regimi di 3 volte al giorno. D'altra parte, solo il 26% avrebbe pagato di più per ottenere colliri di marca anziché generici (*Jampel et al., Arch Ophthalmol. 2003*).

Altri studi hanno indicato che problemi con l'uso dei colliri e i regimi complessi possono svolgere un ruolo nella scarsa compliance. Claxton et al. hanno evidenziato che minori dosi giornaliere sono significativamente correlate ad una miglior compliance (*Claxton et al., Clin Ther. 2001*). Anche uno studio di terapia aggiuntiva ha suggerito che pazienti a cui viene prescritto un secondo farmaco ipotensivo oculare, hanno assunto il primo farmaco prescritto meno regolarmente (*Robin et al., Ophthalmology 2005*). Difficoltà con l'uso dei farmaci, nei pazienti più anziani affetti da glaucoma, possono avere diverse cause. I flaconi dei farmaci topici sono spesso un ostacolo al trattamento a causa della difficoltà nella loro manipolazione. Inoltre, molti anziani con glaucoma hanno spesso considerevoli comorbidità, come l'artrite ed artrosi che pregiudicano la loro capacità di somministrarsi correttamente i colliri.

GLAUCOMA E DISABILITÀ

La perdita della funzione visiva nei pazienti affetti da glaucoma può influenzare il camminare, l'avventurarsi fuori casa, il leggere, la visione notturna, l'adattamento a differenti livelli di illuminazione, il giudizio sulle distanze e la vista di oggetti provenienti di lato. Quando i pazienti sono invitati a scegliere quali attività siano più importanti da salvaguardare, l'importanza maggiore è data alle attività che coinvolgono la visione centrale e vicina (per esempio la lettura) con punteggi alti anche per la mobilità fuori casa (come guidare e camminare all'aperto). Problemi come l'abbagliamento, l'urtare contro gli oggetti e lo sbrigare le faccende domestiche sono considerati minori. Nel Salisbury Eye Evaluation Study (SES), soggetti con glaucoma bilaterale erano quasi 5 volte più esposti al rischio di riportare gravi difficoltà con attività da vicino rispetto a quelli senza glaucoma (*Friedman et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999*). Ciò conferma diversi studi clinici che riferiscono di maggiori difficoltà con le attività correlate alla visione da vicino in presenza di perdita di campo visivo connessa al glaucoma. I dati provenienti dal SES, tuttavia, hanno indicato una significativa discordanza tra la velocità di lettura misurata e quella autoriferita, specialmente nelle persone che leggono poco. Questa disparità tra la velocità di lettura misurata e l'autovalutazione evidenzia la necessità di utilizzare metodi di test diretti per valutare la lettura. La mobilità esterna è una priorità per i pazienti con glaucoma e la guida è il mezzo principale di trasporto tra gli anziani negli USA. Il ruolo del campo visivo binoculare per la funzione di guida è stato analizzato anche in diversi studi. Il Los Angeles Latino Eye Study ha riportato che una perdita di campo visivo binoculare, da moderata a grave, ha avuto un grande impatto sulle funzioni di guida, mentre disturbi di campo visivo unilaterali, da moderati a gravi, hanno avuto meno interferenza su tali funzioni (*Van Landingham et al., BMC Ophthalmol. 2013*). Altri studi hanno dimostrato che pazienti con glaucoma tendono a modificare le loro abitudini di guida; l'interruzione della guida è stata significativamente più frequente nei pazienti con glaucoma in entrambi gli occhi, ma non in uno solo, rispetto ai soggetti sani. Inoltre, se confrontati con persone senza glaucoma, i pazienti af-

	Group	N		Mean (95%CI)	P-value
Symp-6	WOG	106	+	81.2 (79.1-83.3)	reference
	WOD	1304	+	75.5 (74.5-76.5)	<.0001
	WD	4319	+	73.8 (73.0-74.5)	<.0001
Func-4	WOG	105	+	83.7 (81.4-86.0)	reference
	WOD	1302	+	78.8 (77.7-79.9)	<.0001
	WD	4316	+	75.1 (74.2-75.9)	<.0001
Total score	WOG	106	+	82.3 (80.4-84.1)	reference
	WOD	1304	+	76.8 (75.9-77.7)	<.0001
	WD	4319	+	74.3 (73.6-75.0)	<.0001

70 80 90
GSS score

fetti da glaucoma in entrambi gli occhi hanno riportato più frequentemente l'interruzione della guida di notte e in zone sconosciute connessa con la visione.

"ITALIAN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA STUDY GROUP" (IPOAGS): QUALITY OF LIFE

I ricercatori de IPOAGS hanno recentemente progettato uno studio osservazionale multicentrico, il cui obiettivo era la valutazione della qualità di vita legata alla salute (HRQOL) in un'ampia coorte di pazienti affetti da glaucoma e la valutazione del ruolo delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche (Floriani I et al., *Acta Ophthalmol.* 2016). Sono stati arruolati 3.227 pazienti da 21 centri. Gli strumenti di studio per la HRQOL sono stati le versioni italiane validate del questionario 25-item National Eye Institute Visual Function (NEI-VFQ-25) e del questionario Glaucoma Symptom Scale (GSS).

In base alla presenza di glaucoma e danno perimetrico, gli occhi sono stati classificati in tre categorie: occhi senza glaucoma (without glaucoma, WOG), occhi con glaucoma ma senza danni al campo visivo (without damage, WOD), cioè glaucoma "preperimetrico", campo visivo in stadio 0- borderline; occhi con glaucoma e

danni al campo visivo (with damage, WD), campo visivo in stadio 1 o superiore. Senza entrare nel dettaglio specifico dei risultati, il grafico mostra un dato di grande importanza, ovvero che la sola conoscenza di essere affetti dalla patologia in assenza di danno funzionale (WOD) altera in maniera significativa tutte le scale di QOL valutate. Infatti, il gruppo WOD mostra uno score di QOL significativamente inferiore rispetto ai soggetti senza glaucoma (WOG). Questo sta a significare che l'aspetto psicologico della malattia influisce in maniera rilevante sulla percezione di benessere del paziente.

CONCLUSIONI

La diagnosi precoce del glaucoma è un obiettivo di primaria importanza nella gestione clinica della malattia, in modo che la funzione visiva e la QOL siano conservate. Pazienti con glaucoma precoce spesso restano senza diagnosi fino alla progressione in stadi avanzati. È importante quindi sottolineare la tempestività della diagnosi di glaucoma per la preservazione della QOL legata alla visione. Tuttavia, una diagnosi non corretta di glaucoma o un "over-treatment" possono significativamente alterare la QOL e il benessere dei pazienti. ●

Psychological Distress in Patients with Symptomatic Vitreous Floaters.

Kim YK, Moon SY, Yim KM, Seong SJ, Hwang JY, and Park SP.
J Ophthalmol. 2017;2017:3191576

Luca Cesari

U.O.C. Oculistica, Area Vasta 5 Ascoli Piceno,
 San Benedetto Del Tronto

Il corpo vitreo è un tessuto connettivo, di consistenza gelatinosa, costituito in prevalenza da acqua (99%) e, per il restante 1%, da fibre collagene (di tipo II e tipo IX), acido ialuronico, sali minerali, zuccheri, proteine e cellule (ialociti) con diverse funzioni: *morfostatica*, stabilizza la forma dell'occhio costituendone circa l'80% del volume totale; *meccanica*, assorbe urti e sollecitazioni che interessano il bulbo oculare; *ottica*, consente la trasmissione dei raggi luminosi alla retina; *metabolica*, fornisce nutrimento alle strutture circostanti come il cristallino, anteriormente, e la retina, posteriormente.

Dopo i 40-50 anni nel corpo vitreo avvengono modificazioni di tipo reologico, biochimico e strutturale che sono correlate all'età ma anche ad altre condizioni o patologie come stress ossidativo, diabete, uso di farmaci che influenzano la volemia (es. diuretici), ecc.: si verifica una diminuzione del volume del gel vitreale ed aumento del volume liquido (*sinchisi vitreale*). L'evoluzione della sinchisi può portare ad addensamento e contrazione delle fibre collagene che costituiscono il vitreo (*sineresi vitreale*). Tali alterazioni possono esitare in un distacco posteriore di vitreo, o evolvere in condizioni più severe (come rotture retiniche o distacco di retina).

La sintomatologia più comune nei pazienti affetti da distacco di vitreo è rappresentata dalle miodesopsie (*floaters*), le cosiddette "mosche volanti", fenomeni endottici dovuti alle fibre vitreali condensate. A meno che esse non aumentino rapidamente e siano accompagnate da lampi luminosi (nel qual caso possono indicare un interessamento retinico), in genere non sono pericolose (rappresentano un normale processo di invecchiamento dell'occhio): proprio per questo motivo i clinici non

sempre pongono la dovuta attenzione a questa condizione che può causare un discomfort visivo soggettivo nel paziente anche molto grave, fino a rappresentare un fattore fortemente limitante la qualità della vita, come svolgere efficacemente le attività quotidiane (soprattutto in chi, per lavoro, necessita di una visione nitida come piloti, autisti, ecc.).

Un aspetto, inoltre, troppo spesso trascurato in questi pazienti è il disagio psicologico, con il suo corollario di manifestazioni (depressione, stress, ansia, nervosismo, disturbi ossessivo-compulsivi, ecc.), indotto dalle miodesopsie sintomatiche, ovvero quelle percepite chiaramente dal paziente nella vita di tutti i giorni e che causano disturbi nella qualità della visione.

Un recente lavoro ha investigato proprio l'impatto psicologico delle miodesopsie sui pazienti, valutandone anche la eventuale correlazione con la severità della sintomatologia.

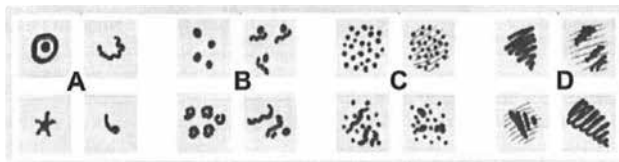
Nello studio sono stati inclusi 95 pazienti, divisi in due gruppi: (A) 61 affetti da *floaters* sintomatici e (B) 34 controlli, uniformi per età, sesso, patologie concomitanti, grado di istruzione, acuità visiva.

	Symptomatic floaters (n = 61)	No floaters (n = 34)	p values
Age, yrs	56.5 ± 10.3	56.3 ± 10.0	0.951
Female, n (%)	41 (67)	22 (65)	0.804
Diabetes mellitus, n (%)	9 (15)	6 (18)	0.711
Hypertension, n (%)	20 (33)	7 (21)	0.206
Education, yrs	11.5 ± 3.4	10.7 ± 2.4	0.278
Outdoor occupation, n (%)	6 (9.8)	0	0.090
Visual acuity (logMAR)	0.06 ± 0.13	0.03 ± 0.07	0.102

I pazienti (A) sono stati stadiati in base al grado di discomfort - valutato da lieve (percezione di miodesopsie nella vita quotidiana, ma con minimo discomfort), a severo (il paziente valuta la sua qualità della visione in peggioramento).

Mild discomfort (n = 20)	Moderate discomfort (n = 24)	Severe discomfort (n = 17)
-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------

Numero e forma dei *floaters* (secondo lo schema sotto riportato), frequenza di fotopsia associata, sono stati analizzati in quanto ritenuti aspetti che possono incidere sul discomfort soggettivo.



Pazienti affetti da cause esogene di *floaters*, come emorragie vitreali o pre-retiniche, da processi infiammatori a carico della retina o da altre condizioni oculari che possano alterare la visione o le strutture del vitreo (retinopatia diabetica, occlusioni vascolari retiniche, membrane epiretinali, sindrome da trazione vitreo-maculare, ecc.) e pazienti sottoposti a pregressa chirurgia intraoculare (eccetto cataratte non complicate) sono stati, ovviamente, esclusi.

I parametri clinici includevano la valutazione, mediante OCT, del distacco posteriore di vitreo: assenza di PVD, PVD parziale, PVD completo. I pazienti con distacco di vitreo completo erano più anziani (59.7 ± 6.5 vs 49.7 ± 12.8) rispetto a quelli con PVD parziale o assente.

	No or partial PVD (n = 31)	Complete PVD (n = 64)	p values
Age, yrs	49.7 ± 12.8	59.7 ± 6.5	0.001

La valutazione dei parametri psicologici includeva depressione, stress percepito, ansia, grado di discomfort (valutati mediante questionari validati e standardizzati). I confronti sono stati effettuati sia tra pazienti affetti da miodesopsie sintomatiche (A) vs controlli sani (B),

sia tra pazienti affetti da diversi gradi di severità del discomfort (lieve, moderato, severo).

I pazienti con miodesopsie sintomatiche (A), oltre a presentare una maggiore incidenza di distacco di vitreo completo rispetto ai controlli (79% vs 47%, $p=0.011$), hanno un più elevato grado di interessamento psicologico, sempre rispetto a controlli, per i parametri depressione, stress, ansia di stato (inquadrabile come una sensazione soggettiva di tensione, preoccupazione, inquietudine, nervosismo, reattività, associata ad una attivazione del sistema nervoso autonomo).

	Symptomatic floaters (n = 61)	No floaters (n = 34)	p values
Complete PVD (%)	48 (79)	16 (47)	
Depression (PHQ-9)	6.5 ± 6.3	2.3 ± 2.3	<0.001
Stress (PSS)	16.8 ± 6.7	14.2 ± 4.4	0.027
Anxiety (STAI)			
State anxiety	43.2 ± 12.6	37.9 ± 8.0	0.014

I parametri psicologici erano, inoltre, significativamente differenti tra i vari sottogruppi di (A), in relazione alla severità del discomfort. Il questionario per la depressione riporta un punteggio di oltre 10.0 nei pazienti con discomfort severo, che corrisponde ad uno spettro depressivo (*tabella*).

Il dato che la severità della sintomatologia delle miodesopsie, oltre ad essere in relazione con il distacco di vitreo, condizioni o aggravi il grado di stress psicofisico del paziente, deve rendere consci noi clinici dell'importanza di un approccio terapeutico più esteso, che tenga conto anche della condizione psicologica del paziente come aspetto centrale nella gestione delle problematiche vitreali. ●

TABELLA

	Mild discomfort (n = 20)	Moderate discomfort (n = 24)	Severe discomfort (n = 17)	p values	Post hoc analysis
Depression (PHQ-9)	3.1 ± 3.5	6.3 ± 5.9	10.9 ± 7.0	<0.001	Mild, moderate < severe
Stress (PSS)	12.8 ± 5.0	16.3 ± 5.0	22.4 ± 7.1	<0.001	Mild < moderate < severe
Anxiety (STAI)					
State anxiety	37.3 ± 8.6	41.7 ± 11.4	52.4 ± 13.5	<0.001	Mild, moderate < severe

Approccio non farmacologico all'anziano con depressione.

Stili di vita, attività fisica e psicoterapia

Fabio Guerini^{1,2}, Angelo Bianchetti^{1,2}

1. Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Istituto Clinico "Sant'Anna", Brescia | 2. Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

■ Nell'approccio all'anziano con depressione è importante non limitarsi a una gestione farmacologica dei disturbi riferiti, ma effettuare un'attenta anamnesi degli stili di vita e delle relazioni personali e familiari perché interventi a questo livello possono rappresentare una risorsa significativa nel progetto di cura individuale.

In questo senso un primo aspetto fondamentale della persona depressa è la qualità dei rapporti con l'esterno, abitualmente scarsi e ridotti quasi esclusivamente al ricevere aiuto (la relazione della persona depressa col sistema che gli sta intorno è basata sostanzialmente sul reciproco bisogno di cure e di sostegno). L'aspetto interessante in questo fenomeno si verifica quando la persona depressa si attiva per dare sostegno o cure all'esterno, determinando una autopercezione positiva che può indurre una notevole riduzione dei sintomi. La possibilità di sentirsi utile in una relazione permette infatti di non concentrarsi solo sul proprio malessere, ma di sentirsi importanti per l'altro e di far crescere la propria autostima (*Rozzini et al., Psicogeriatría 2015*).

Un elemento importante nello stile di vita di una persona depressa è rappresentato anche dal sistema famiglia, spesso caratterizzato da relazioni superficiali, seppur cordiali, con forte attenzione per le apparenze e per il rispetto delle regole. In questo contesto emotivamente freddo il sintomo depressivo può diventare un mezzo per attirare l'attenzione e chiedere aiuto. Può assumere così rilevanza un approccio di terapia familiare incentrato sulla qualità della relazione, limitandosi però a proporre

piccoli cambiamenti, meno faticosi e squilibranti per il sistema famiglia, da amplificare poco per volta in relazione agli adattamenti che la famiglia riesce a compiere.

Sempre in relazione allo stile di vita sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano gli effetti benefici determinati dall'attività fisica sul tono dell'umore in funzione antidepressiva. I farmaci antidepressivi e i trattamenti psicoterapeutici sono infatti rimedi efficaci per la cura della depressione, ma possono essere utilmente affiancati da interventi volti a promuovere un regolare esercizio fisico, visto anch'esso come apprezzabile supporto antidepressivo. Al riguardo una recente revisione di dati su 39 studi pubblicata su Cochrane Library, conferma che l'esercizio fisico ha un effetto antidepressivo (*Coney GM et al., Cochrane Database Syst Rev. 2013*). Si ipotizza che i cambiamenti fisiologici osservati a seguito di un regolare esercizio fisico, come l'incremento dei livelli di endorfine e la riduzione dei livelli di cortisolo, potrebbero esercitare un'influenza benefica sull'umore; è oggetto di studio anche il ruolo delle neurotrofine, anch'esse aumentate grazie ad una attività fisica continuativa. Va infine ricordato il ruolo socializzante dell'attività fisica, che induce persone solitamente chiuse su sé stesse ad uscire ed interagire con altri.

In ogni caso, pur non essendoci ancora chiarezza sullo specifico tipo di attività da svolgere, deve essere consigliato un impegno fisico che risulti adeguato, sia come intensità che come frequenza e tipologia, alle specifiche caratteristiche e inclinazioni personali, affinché l'ade-



sione a quanto proposto dal terapeuta sia quanto più completa e soddisfacente possibile.

Come ultimo ambito di approccio non farmacologico va infine menzionata la psicoterapia, efficace nella depressione dell'età avanzata (*Kiosses DN et al., Psychiatr Clin North Am. 2011; Crabb RM et al., Br J Clin Psychol. 2012*), e che prevede normalmente approcci standardizzati con visite settimanali per periodi di 8-12 settimane. La maggior evidenza di efficacia è stata dimostrata con la psicoterapia cognitivo-comportamentale, la terapia problem-solving e la psicoterapia interpersonale. La terapia cognitivo-comportamentale si basa sull'identificazione e la ricontestualizzazione di pensieri negativi-disfunzionali e, allo stesso tempo, incoraggia la partecipazione ad attività sociali piacevoli (*Gould RL et al., J Am Geriatr Soc. 2012*). La terapia problem-solving si concentra sullo sviluppo di

capacità in grado di migliorare le abilità personali per far fronte ai problemi della vita. L'approccio problem-solving è maggiormente efficace negli anziani con deficit cognitivi (soprattutto chi soffre di disfunzione esecutiva), pazienti che spesso dimostrano scarsa risposta agli antidepressivi. La terapia interpersonale ha lo scopo di identificare e cambiare il contesto personale maladattivo nel quale i problemi psichici del paziente si sono sviluppati. In conclusione, nell'approccio alla sintomatologia depressiva dell'anziano, soprattutto se protratta nel tempo e poco responsiva alla terapia farmacologica instaurata, la valutazione approfondita della struttura familiare, degli stili di vita e del vissuto del singolo possono essere di spunto ad approcci di cura non farmacologici talvolta efficaci nello sbloccare situazioni affettive cronicizzate e complesse. ●

Impegno di NEURAXPHARM nel campo delle NEUROSCIENZE



SERIPNOL®

28 BUSTINE • GOCCE 30 ml

a base di L-TEANINA, estratti secchi di ZIZIPHUS e MAGNOLIA, MELATONINA e MAGNESIO

Coadiuvante nella gestione dei **DISTURBI DEL SONNO**

Coadiuvante nella gestione dei **DISTURBI D'ANSIA**

QUETIDIA®

30 COMPRESSE • SOLUZIONE ORALE 150 ml

a base di L-TEANINA, MAGNESIO ed estratti vegetali



Un contributo nutraceutico alla gestione del **DOLORE CRONICO E NEUROPATICO**

NOXIALL®

20 COMPRESSE

a base di PEA con estratti di COMMIPHORA MYRRHA, ROSMARINUS OFFICINALIS e PIPER NIGRUM

