



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

LA DEPRESSIONE

Massimo Biondi e Francesco De Michele
Dipartimento di Neurologia e Psichiatria
Sapienza – Università di Roma

Roma, 25 settembre 2014

Il workshop del Coordinamento nazionale PASSI
Usi dei dati sui disturbi depressivi per migliorare la salute pubblica

L'imprenditore

- 66a, azienda familiare in crisi: “da alcuni mesi malumore, mi dicono “non sei più la stessa persona ...” “Non ti arrabbi più...”, “non dormo anche con melatonina, ho perso 5 Kg in 3 mesi, inappetenza, spossatezza, sono stanco già alle 11 del mattino e devo sdraiarmi; tendo a rimuginare, non è da me, ingigantisco le cose, ho ansia, vado ancora a lavorare ma ho perso l'entusiasmo; leggevo anni fa della crisi economica, imprenditori suicidi e mi dicevo a me non può succedere ... non vado in depressione, non me lo posso permettere ed invece eccomi qua...”

Un maturo signore

- Uomo di 58a, da circa 6 mesi non gli va più di uscire e vedere persone, la moglie dice che non gli interessa più nulla, si è assentato dal lavoro più volte perché non ce la fa, la mattina “si sente a pezzi” dopo una notte con risvegli alle 3 senza riprendere sonno, irritabile in casa verso i suoi, vuole stare solo, trascura i controlli medici per l’ulcera, spesso sta con lo sguardo fisso, a volte dice “sono vecchio, è finita, nulla ha più senso per me”, ma è preoccupato per i figli; interrogato risponde di sentirsi sempre triste, poca energia e voglia di fare, vede tutto come una fatica, è un po’ dimagrito, non ha quasi più rapporti sessuali, non va più alle partite della sua squadra.
- 5 anni fa ebbe un periodo simile. Con cure specifiche, migliorò. Il padre soffrì di disturbi simili.
- Né l’esame fisico né esami medici generali hanno riscontrato alterazioni di rilievo

Ingegnere informatico

- 32aa, informatico, molto in gamba e attivo, una promessa della sua azienda, da un anno circa è cambiato, chiuso, come impaurito, “non ce la fa”, facilmente stanco finisce presto le energie, è dimagrito vari chili, si autorimprovera, dorme male la notte, ha spesso angoscia, ha perso interessi, non gioca più a pallone con squadra di amici. Il padre 2 anni prima fu investito in mezzo alla strada da un'auto dopo che lui lo aveva chiamato per farsi andare a prendere. Ha passato alcuni mesi “reattivo”, andato via da casa dei suoi. Ora è tornato, nonostante la fidanzata, si prende cura lui del fratello minore e anche della madre.

Donna di 40 aa, sposata, cancro mammario operato, metastasi locali

- “Prima sono sempre stata bene. Ho superato bene l’intervento mesi fa, i cicli di chemio, la radio, ero molto attiva e ho affrontato con forza tutto; non so ora che mi è successo. Mi sento stanca, ho senso di fatica, parlo con le persone mi chiedono come sto e mi viene da piangere, dovrei tornare al lavoro ma non ce la faccio, mi scordo le cose, la notte dormo male: vado a letto ma ho la testa piena di pensieri, ho difficoltà ad addormentarmi, mi sveglio peggio di prima e il giorno sono a pezzi, non mi va di vedere gli altri, uscire di casa – non mi interessa più - mi guardo allo specchio, non ho voglia di pensare al futuro, ho paura dentro Mi sembra un incubo senza fine di cui sono il protagonista .. Non ero così ... perdo la pazienza per niente, poi mi dispiace ma nessuno mi capisce, non ne posso più ... vari giorni ho crisi di pianto, di nascosto.”

Un bancario

- Dirigente bancario, 60aa, sposato e affezionato padre e coniuge, durante un viaggio “premio” nell’Est ha rapporti con una donna, al ritorno comincia a preoccuparsi di alcuni sintomi fisici, teme di essersi contagiato, inizia a rimproverarsi, si sente in colpa per aver tradito la fiducia dei suoi, violato regole. Soffre di insonnia, stanco, non ha appetito ed è molto dimagrito, non riesce più nel lavoro, passa le giornate a tormentarsi chiedendosi perché ha fatto quel che ha fatto. E’ agitato e al tempo stesso sfinito. Vari disturbi fisici di cui soffre sono peggiorati. Vorrebbe farla finita.

Un giovane medico

- Laureata da poco in medicina con lode, 26aa, molto brillante, un giorno viene fermata dall'anziano padre mentre sta scavalcando la ringhiera della terrazza per gettarsi nel vuoto. Si era lasciata da poco col ragazzo. Gli ultimi tre anni sono stati duri. Ha assistito fino all'ultimo per un paio d'anni la sorella minore, deceduta di cancro mammario; poco dopo per la stessa malattia è morta la madre. Ha smesso di studiare, si è chiusa in casa, rifiuta contatti con gli altri, il padre ha solo lei ma lei "lo tratta male", gli rinfaccia di quando anni prima lavorava e non stava con loro; rifiuta cure antidepressive che sente come una sconfitta, rifiuta di fare i test genetici, ha disperazione, rabbia e rancore.

Punti principali

- La sofferenza soggettiva e il vissuto depressivo
- I sintomi e i criteri per la diagnosi, i vari sottotipi e le comorbidity
- I meccanismi; i correlati somatici; i rischi (suicidio; malattie fisiche)
- Le cure vecchie e nuove
- La relazione terapeutica con il paziente depresso; la famiglia e le persone vicine

Disturbi depressivi nel Manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali – DSM-5 (2013)

- DEPRESSIONE MAGGIORE
- DISTURBO DISFORICO PREMESTRUALE
- DISTIMIA
- DEPRESSIONE Non specificata
- DEPRESSIONE DOVUTA A CAUSE MEDICHE O SOSTANZE
- DISTURBO DIROMPENTE DA DISREGOLAZIONE DELL'UMORE

DEPRESSIONI NON INCLUSE NEI DISTURBI DEPRESSIVI:

- DISTURBO BIPOLARE, fase depressiva
- DISTURBO CICLOTIMICO
- DISTURBO SCHIZOAFFETTIVO (fase depressiva)
- DISTURBO DELL'ADATTAMENTO CON UMORE DEPRESSO

Disturbo Depressivo Maggiore – criteri diagnostici del Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5)(2013)

- A: Almeno 2 settimane durante cui sono presenti 5 o più sintomi tra:
- umore depresso per maggior parte del giorno (necessario)
- marcata perdita di interesse o piacere per quasi tutte le attività
- significativa perdita di peso o aumento di peso
- Insonnia o ipersonnia

Disturbo Depressivo Maggiore – criteri diagnostici DSM 5- 2

- Agitazione o rallentamento psicomotorio
- Faticabilità o mancanza di energia
- Sentimenti di autosvalutazione o colpa eccessivi o inappropriati (anche delirio di colpa)
- Ridotta capacità di pensare o concentrarsi
- Pensieri ricorrenti di morte, ricorrente ideazione suicidaria, tentativi di suicidio

Disturbo Depressivo Maggiore – criteri diagnostici - 3

- B: I sintomi causano disagio significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo
- C: I sintomi non sono dovuti a effetti fisiologici diretti di sostanza (es. droghe), farmaci (es. interferon) o condizioni mediche generali (es. ipotiroidismo, anemia, disendocrinie)
- nota: i criteri A-C costituiscono l'episodio depressivo maggiore

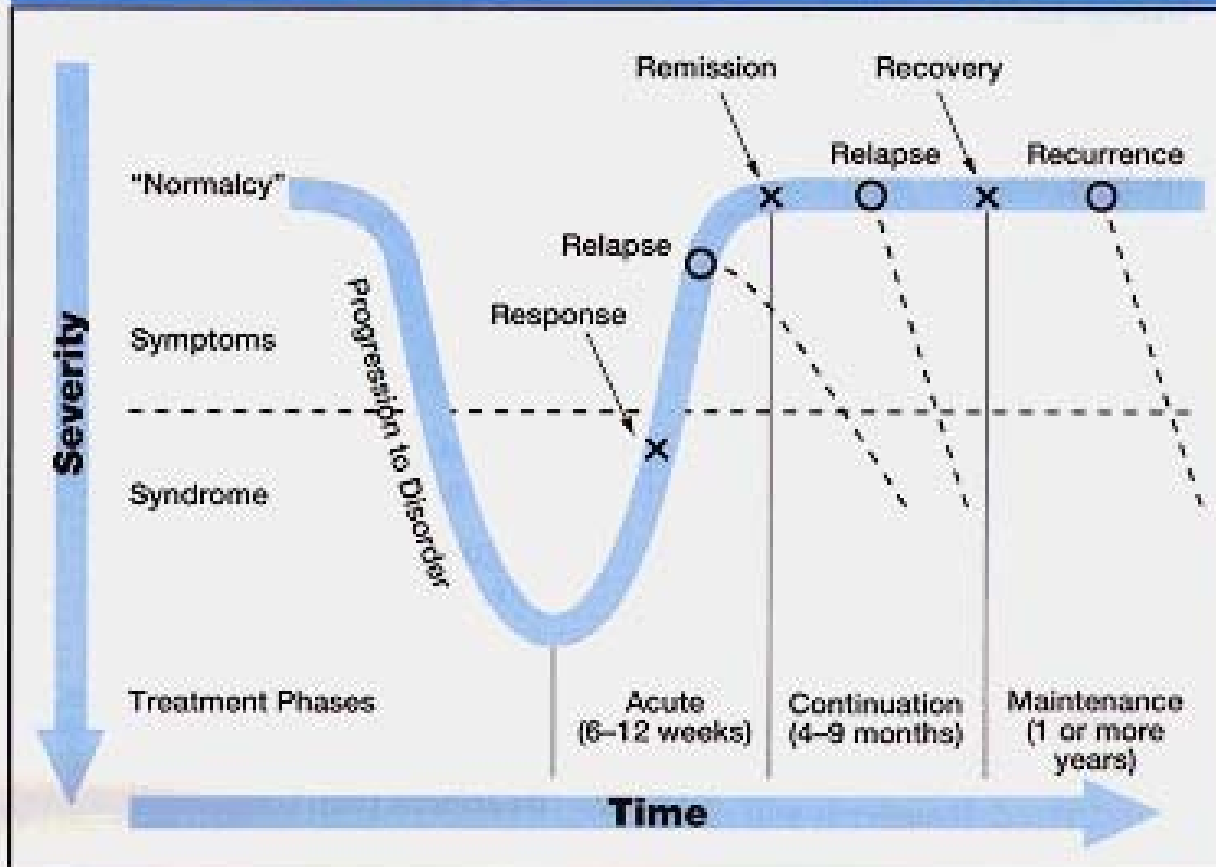
Disturbo Depressivo Maggiore – criteri diagnostici - 4

- *Nota: la presenza di una perdita recente non esclude la possibilità di diagnosticare un episodio depressivo maggiore.*
- *Scompare il criterio temporale del lutto presente nel DSM IV-TR.*
- D: gli episodi depressivi maggiori non sono meglio inquadrabili come disturbo schizoaffettivo, e non sono sovrapposti a schizofrenia, disturbo schizofreniforme o altri disturbi psicotici.
- E: non è mai stato presente un episodio maniacale o ipomaniacale

Disturbo depressivo maggiore

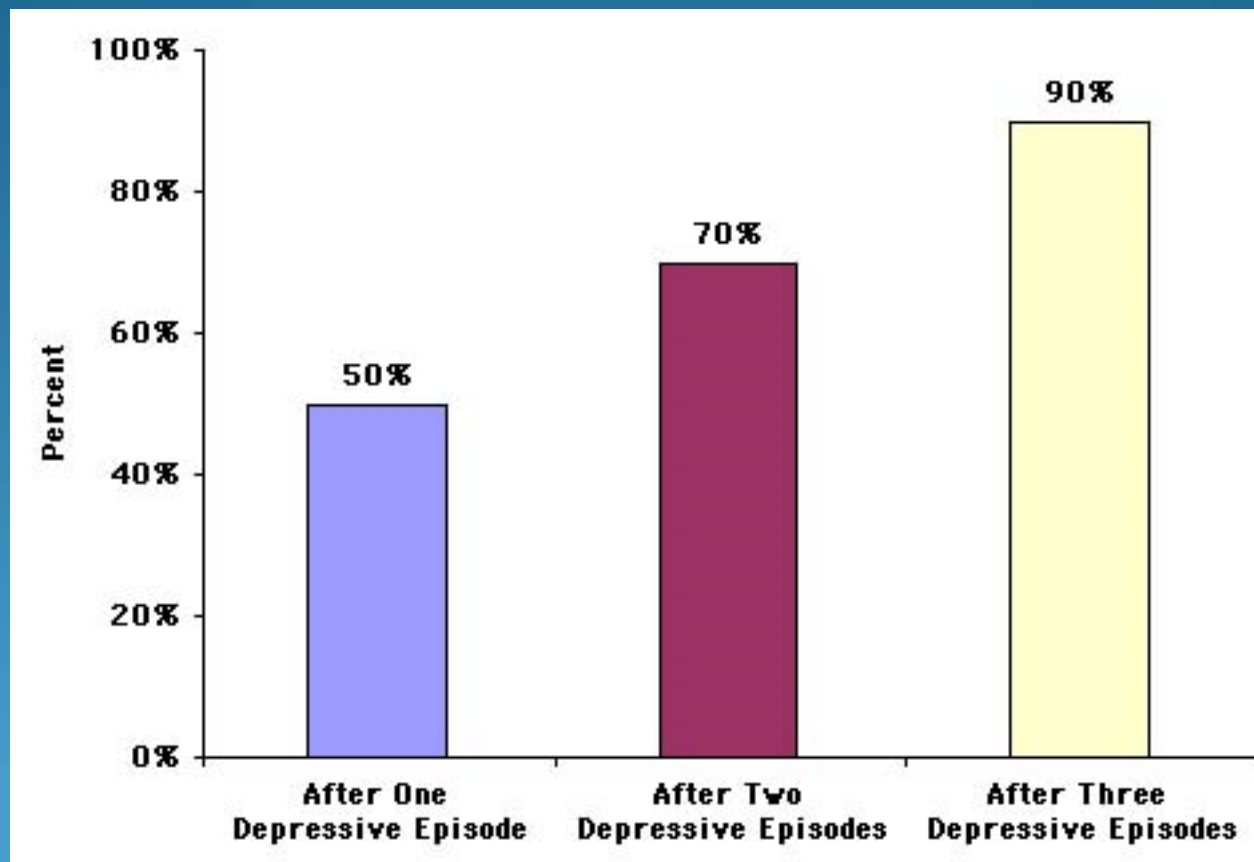
- **Specificatori di gravità e decorso:**
- Lieve, moderato, grave, con sintomi psicotici, in remissione parziale, in remissione completa, non specificato.
- **Specificatori:**
- Con sintomatologia ansiosa, con caratteristiche miste, melanconiche o atipiche, con caratteristiche catatoniche, peri-partum, stagionali, con caratteristiche psicotiche congrue/incongrue con l'umore.

Figure 5. Phases of treatment for major depression



Source: Kupfer DJ: Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl): 28-34. Copyright 1991, Physicians Postgraduate Press. Adapted and reprinted with permission.

Rischio di ricadute depressive negli anni



Disturbo depressivo secondario a condizione medica (non è reattiva!)

- Tumori maligni
- Malattie epatiche
- Morbo di Parkinson
- Anemia
- Demenza
- Ipotiroidismo
- Ipercalcemia
- Artrite reumatoide
- Lupus eritematoso sistemico
- AIDS
- Ictus
- Malattie infettive

Disturbo depressivo secondario a farmaci o sostanze

- Beta-bloccanti
- Calcioantagonisti
- Corticosteroidi
- Contraccettivi
- Sedativi, antipsicotici
- Antiparkinson
- Interferon
- Anti-ipertensivi
- Domanda-chiave “Sta prendendo qualche farmaco?”
- Cannabis
- Cocaina
- Amfetamine
- Eroina
- Domanda-chiave “*Ha preso in passato qualche volta sostanze o droghe?*”

Disturbo Depressivo persistente (Distimia) DSM5

- Umore cronicamente depresso, per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, per almeno 2 anni
- Presenza, quando depresso, di due o più dei seguenti sintomi:
 - Scarso appetito o iperfagia,
 - insonnia o ipersonnia,
 - scarsa energia o astenia,
 - Bassa autostima
 - Difficoltà di concentrazione
 - Sentimenti di disperazione

Prevalenza Dist Dep Maggiore

- Prevalenza annuale DDM (DSM5): USA 7,2%
- Tra i 18 e 29 anni DDM ha prevalenza 3 volte maggiore che dopo i 60 anni (USA, DSM5)
- Può esordire ad ogni età, con media di esordio a 25 anni
- Ratio F/M da 1.5 a 3 maggiore
- Costo di sofferenza, economico (lavoro) e su familiari (figli)
-

Epidemiologia

- Sorveglianza “Passi”, dati nazionali 2012:
 - Pool di ASL 2009-2012 (n: 146.216):
 - Il 6,6% del pool ha riferito sintomi di depressione nelle due settimane precedenti l'intervista.
 - Di questi il 58,2% ha cercato aiuto (medico, operatore sanitario, famiglia, amici).
 - La prevalenza è maggiore tra: le donne (9%), coloro che hanno 50-69 anni (8%), coloro con titolo di studio basso/assente (12%), in condizioni economiche difficili (15%), affetti da patologia cronica (13%)



Epidemiologia

Epidemiologia	%	Fonte
Prevalenza LT	Italia: 11,2% (f:14,9 m: 7,2)	ESEMeD 2004
	US: 1,5 – 19% (mp: 9,4%)	Weissman 1996
	US: 16,2%	Kessler 2003
	World: 14,6%	WHO 2011
Prevalenza 12 mesi	Italia: 3,0% (f:4,2 m:1,7)	ESEMeD 2004
	Europa: 3,9%	ESEMeD 2004
	Europa: 5,7 – 6,9%	ECNP/EBC 2011
	US: 6,7%	NCSR 2005
	World: 3,2%	WHO 2011

COSTI

- Diretti: sanitari, terapie, ospedalizzazione, visite
- Indiretti: assenteismo, presenteismo, perdita lavoro, invalidità, pre pensionamento
- Nascosti: neglect dei figli; problemi coniugali; difficoltà familiari; imprenditoriali
- Aperti: suicidio; uso di sostanze - alcol
- In corso di studio:fattore di rischio per malattie somatiche (ipertensione, infarto, ictus) documentati; dolori funzionali (cefalee); Neoplasie?

Proporzione di YLDs, YLLs e DALYs tra le 10 maggiori Cause di *burden* totale nel 2010

	Proportion of total DALYs (95% UI)	Proportion of total YLDs (95% UI)	Proportion of total YLLs (95% UI)
Cardiovascular and circulatory diseases	11.9% (11.0–12.6)	2.8% (2.4–3.4)	15.9% (15.0–16.8)
Diarrhoea, lower respiratory infections, meningitis, and other common infectious diseases	11.4% (10.3–12.7)	2.6% (2.0–3.2)	15.4% (14.0–17.1)
Neonatal disorders	8.1% (7.3–9.0)	1.2% (1.0–1.5)	11.2% (10.2–12.4)
Cancer	7.6% (7.0–8.2)	0.6% (0.5–0.7)	10.7% (10.0–11.4)
Mental and substance use disorders	7.4% (6.2–8.6)	22.9% (18.6–27.2)	0.5% (0.4–0.7)
Musculoskeletal disorders	6.8% (5.4–8.2)	21.3% (17.7–24.9)	0.2% (0.2–0.3)
HIV/AIDS and tuberculosis	5.3% (4.8–5.7)	1.4% (1.0–1.9)	7.0% (6.4–7.5)
Other non-communicable diseases	5.1% (4.1–6.6)	11.1% (8.2–15.2)	2.4% (2.0–2.8)
Diabetes, urogenital, blood, and endocrine diseases	4.9% (4.4–5.5)	7.3% (6.1–8.7)	3.8% (3.4–4.3)
Unintentional injuries other than transport injuries	4.8% (4.4–5.3)	3.4% (2.5–4.4)	5.5% (4.9–5.9)

DALYs=disability-adjusted life-years. YLDs=years lived with disability. YLLs=years of life lost.

Table: Proportion of YLDs, YLLs, and DALYs explained by the ten leading causes of total burden in 2010

DALYs, YLDs e YLLs

DALY

Disability Adjusted Life Years is a measure of overall disease burden, expressed as the cumulative number of years lost due to ill-health, disability or early death

$$= \text{YLD} \text{ (Years Lived with Disability)} + \text{YLL} \text{ (Years of Life Lost)}$$



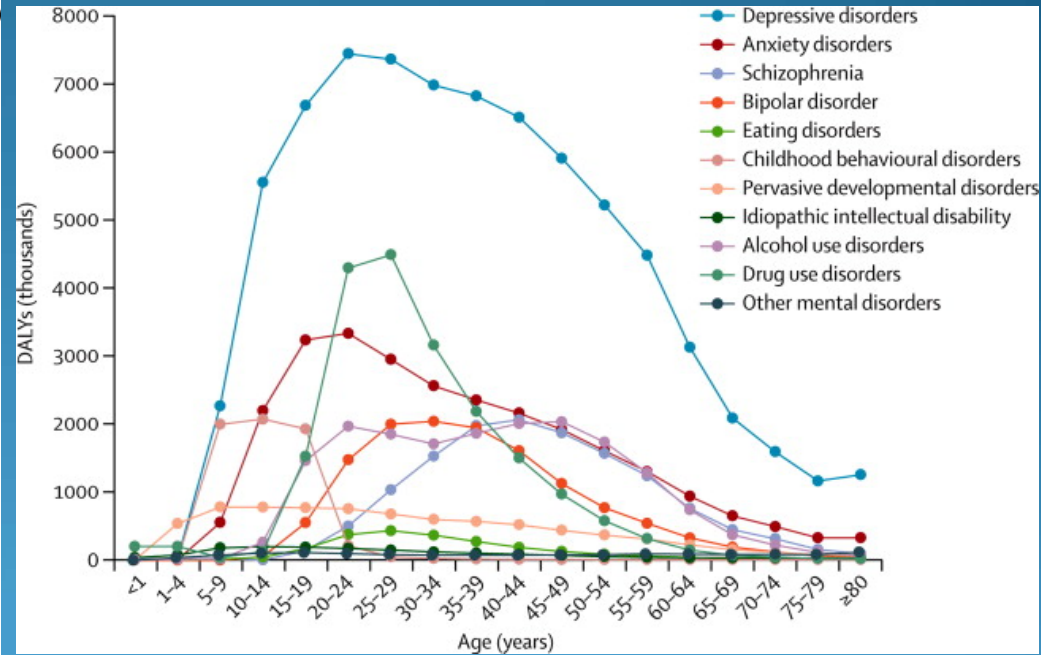
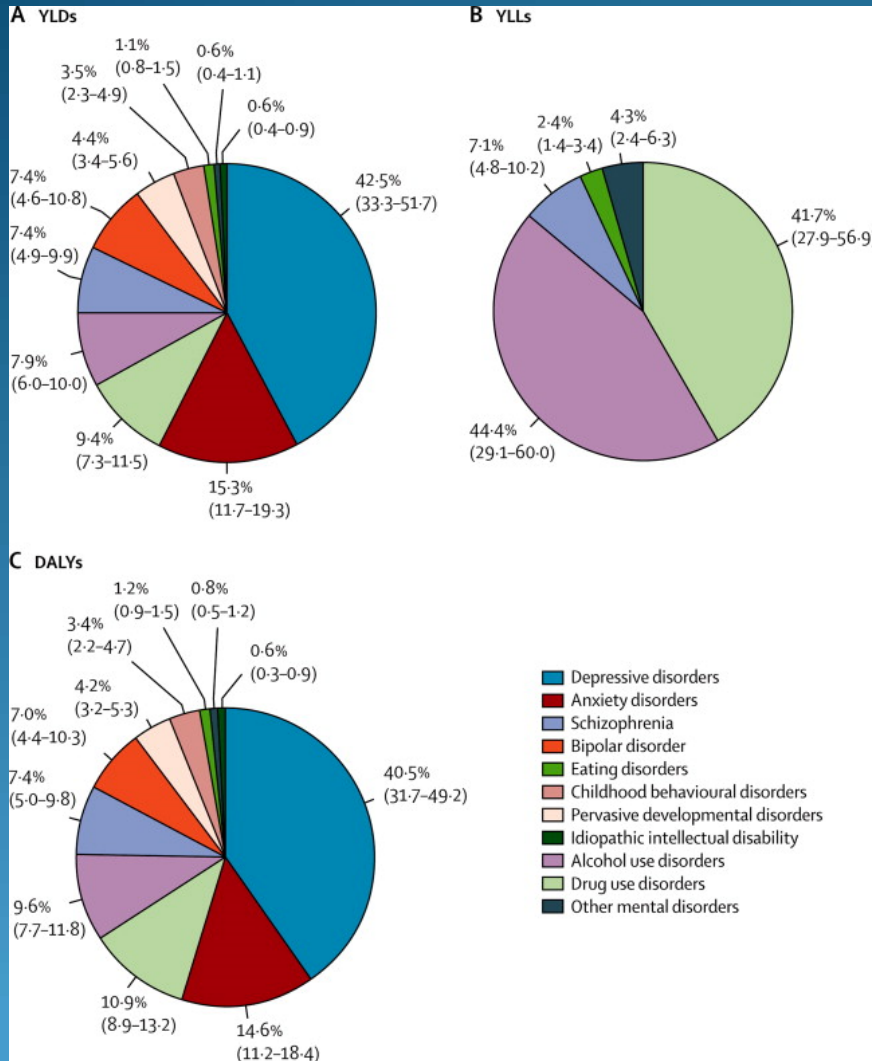
Healthy life

Disease or Disability

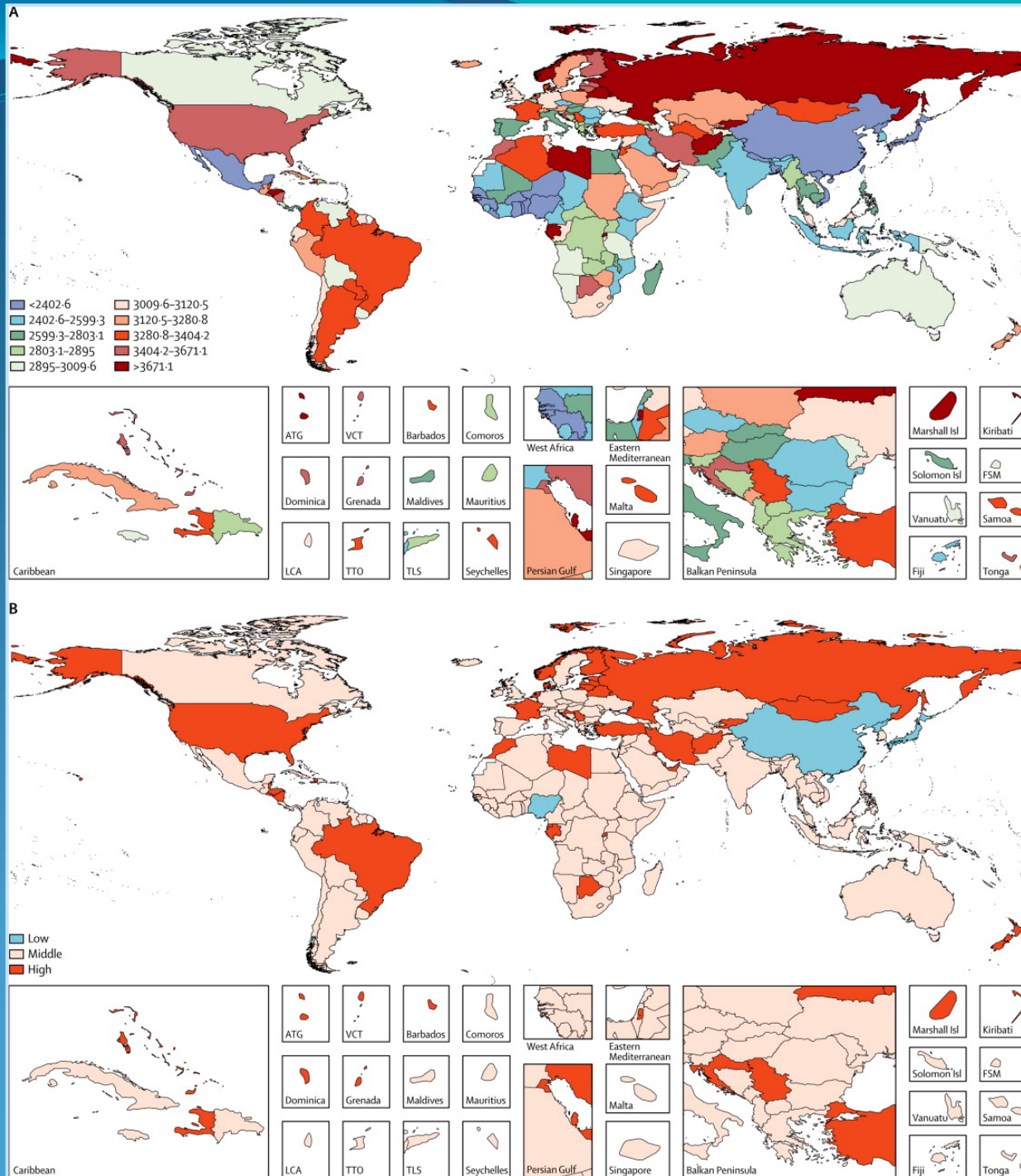
Early death

Expected life years

Depressione e DALYs



DALY rates per 100000 individui per disturbi Mentali e legati a Sostanze, 2010



Leading causes of DALYs

Projections



Rank	2000	2020
1	Lower respiratory infections	Ischaemic heart disease
2	Perinatal conditions	Unipolar depressive disorders
3	HIV/AIDS	Road traffic accidents
4	Unipolar depressive disorders	Cerebrovascular disease
5	Diarrhoeal diseases	Chronic obstructive pulmonary disease

World Health Report 2001. Geneva, World Health Organization, 2001
Murray CJL, Lopez AD. Boston: Harvard University Press; 1996



La depressione non è solo “tristezza patologica”

Disturbi depressivi comportano di norma anche una rilevante quota di sintomi di ansia, inquietudine, tensione e il 50% di comorbidità tra Depressione maggiore e disturbi d'ansia

Disturbi depressivi possono in un terzo dei casi comportare una rilevante quota di rabbia, aggressività, irruenza (che implica rischio di atti auto- ed eterolesivi, es. suicidio, omicidio-suicidio) sebbene i criteri per la diagnosi non ne riconoscano in pieno



IER

Journal of Affective Disorders 84 (2005) 133–139

JOURNAL OF
**AFFECTIVE
DISORDERS**

www.elsevier.com/locate/jad

Research report

Dimensional psychopathology of depression: detection of an ‘activation’ dimension in unipolar depressed outpatients

M. Biondi^{a,*}, A. Picardi^b, M. Pasquini^a, P. Gaetano^a, P. Pancheri^a

*Clinica Psichiatrica III, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, University ‘La Sapienza’ of Rome,
Viale dell’Università, 30-00185 Rome, Italy*

^bDepartment of Epidemiology and Biostatistics, Italian National Institute of Health, Rome, Italy

Received 3 January 2001; accepted 3 April 2002

Original Paper

Psychopathology 2004;37:155–160
DOI: 10.1159/000079418

Received: July 9, 2003
Accepted after revision: March 30, 2004
Published online: June 28, 2004

Relevance of Anger and Irritability in Patients with Major Depressive Order

Quini^a A. Picardi^b M. Biondi^a P. Gaetano^a P. Morosini^b

Department of Psychiatric Science and Psychological Medicine, University 'La Sapienza' of Rome, and
Center of Epidemiology and Health Surveillance and Promotion, Italian National Institute of Health,

Soluzione Fattoriale Rotata

Studio SVARAD

abile	Fattore I	Fattore II	Fattore III
sività	.87		
a/Aggressività	.71		
zione	.33		
zza/Demoral.		.72	
		.66	
ensione/Timore			.48
somatica/Somatiz.			.43
sione della realtà			
sività			

Stress è un rilevante cofattore patogenetico per la depressione

Nella storia clinica sono frequenti eventi stressanti recenti, in particolare di perdita affettiva (lutti, separazioni, pensionamento, malattie fisiche, difficoltà economiche, perdita di salute, perdita di ruolo, "dispiaceri" ed eventi avversi, ecc.)

Lo stress sembra tuttavia interagire in una parte dei casi con una vulnerabilità su base genetica

Rilevanti sono anche gli eventi di perdita precoci della vita e l'atmosfera di sviluppo affettivo

Cause psichiche o biologiche?

Eventi di perdita e stress o serotonina?

Deficienze genitoriali e conflitti psichici o alterazioni neurotrasmettitoriali sottostanti?

Antica controversia, in realtà obsoleta

Ma eventi stressanti possono produrre modificazioni neurotrasmettitoriali

Modello della psicobiologia della *depressione indotta da trauma* (Biondi e Picardi)

depressione : affetti o molecole?

Special Article

Psychother Psychosom 1996;65:229-245

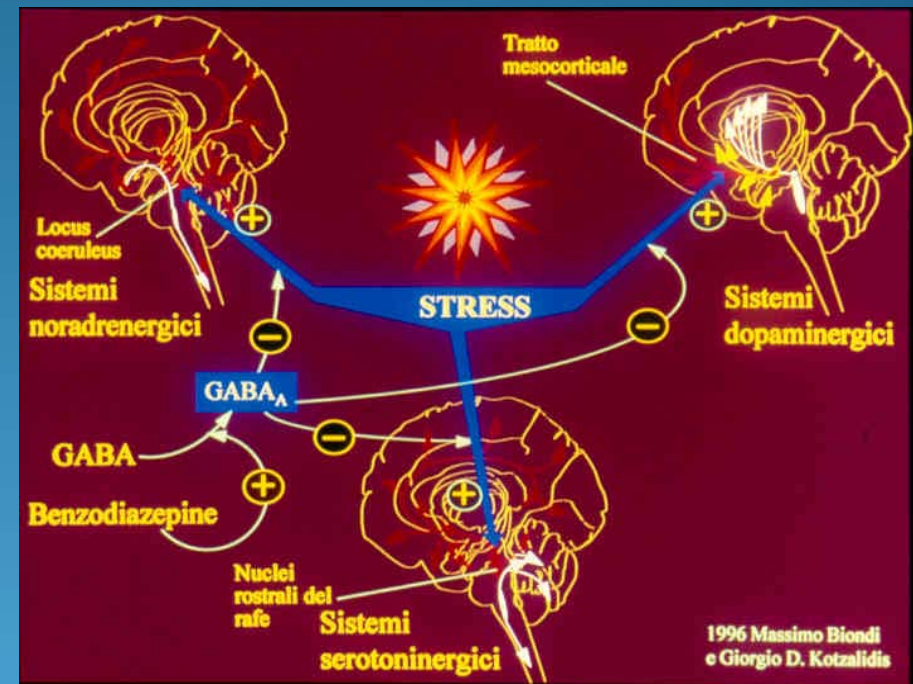
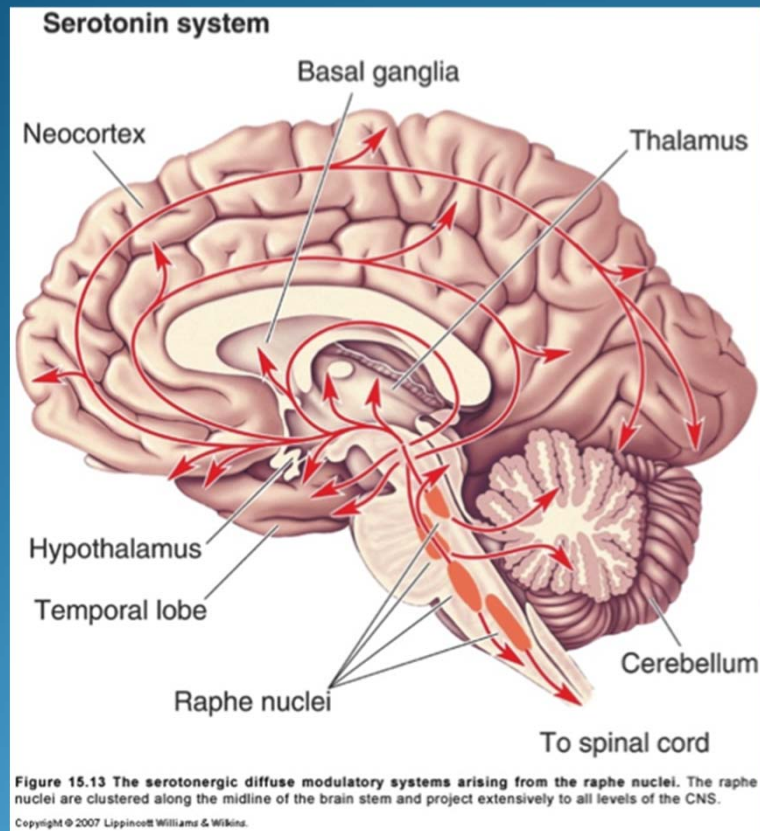
Clinical and Biological Aspects of Bereavement and Loss-Induced Depression: A Reappraisal

Abstract

Loss and bereavement can be regarded as risk factors for the development of psychiatric and medical illness. Vulnerability to physical illness and mortality are increased during the first 2 years of bereavement, with men at higher risk than women. Symptoms of anxiety and a frank depressive syndrome are common during the first months of bereavement and, although depressive symptoms are usually transient and self-limited, bereaved individuals not rarely go on to develop major depression. In our perspective, loss perceived as irreparable, and persistence of perceived loss may favour the development of complicated grief and depression. Factors such as unexpectedness, absence of social support, concurrent loss or illness, and grief proneness may predict poor adjustment after bereavement. Complicated bereavement should be distinguished from uncomplicated bereavement, because patients with the latter need no treatment. In humans, there is evidence of increased adrenocortical activity and altered immune function following bereavement, whereas in non-human primates, biogenic amine systems appear to be involved in the

- *“Lutto e melanconia”*
- *“Attaccamento e perdita”*
- Psicobiologia dell’attaccamento e della perdita
- *Biology of grief and bereavement*
- *Loss-induced depressions*

Le vie Serotonergiche colpite dagli eventi di vita?



Da “Biologia della psicoterapia”, Biondi (ALPES, in stampa)

Perché eventi stressanti portano a depressione alcuni e non altri?
 Maggiore effetto di eventi stressanti della vita sui portatori di allele “s”

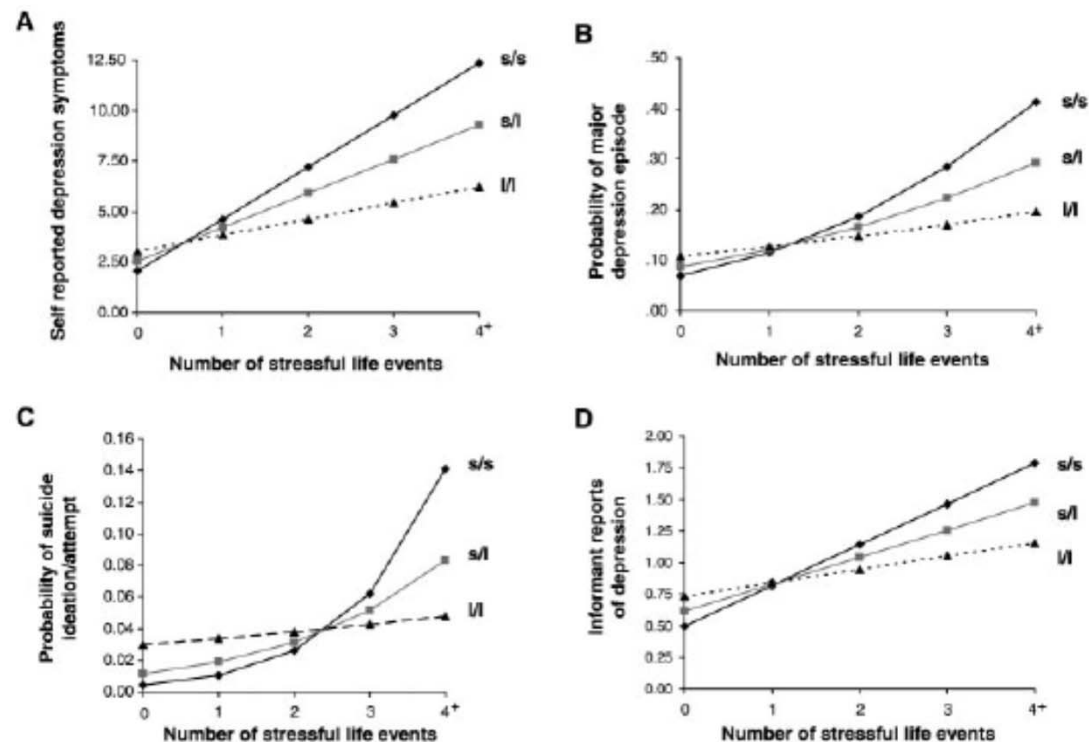
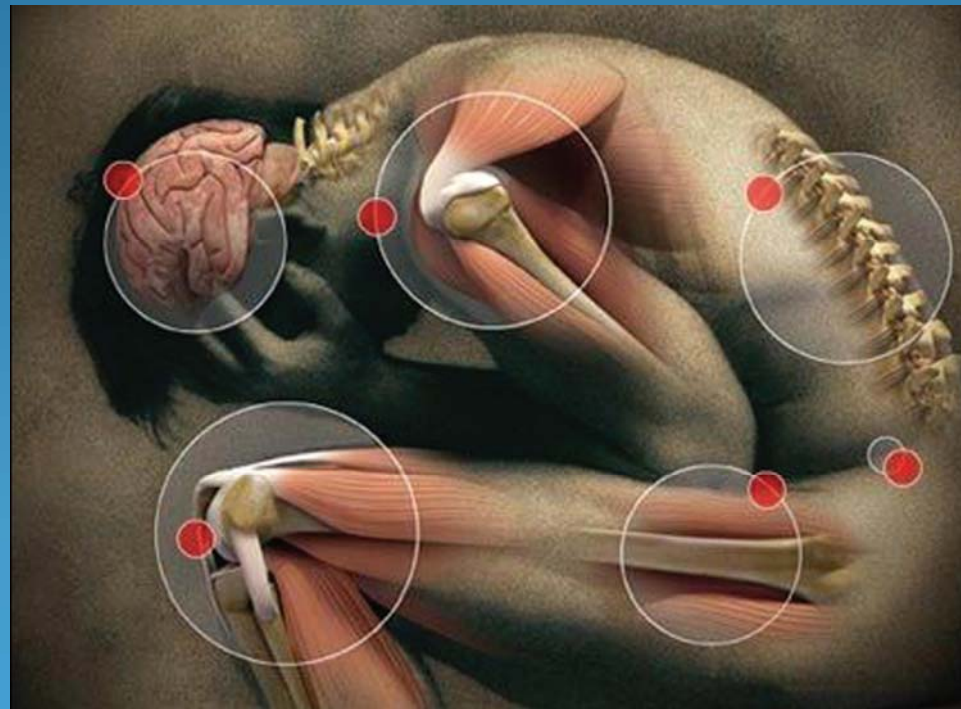
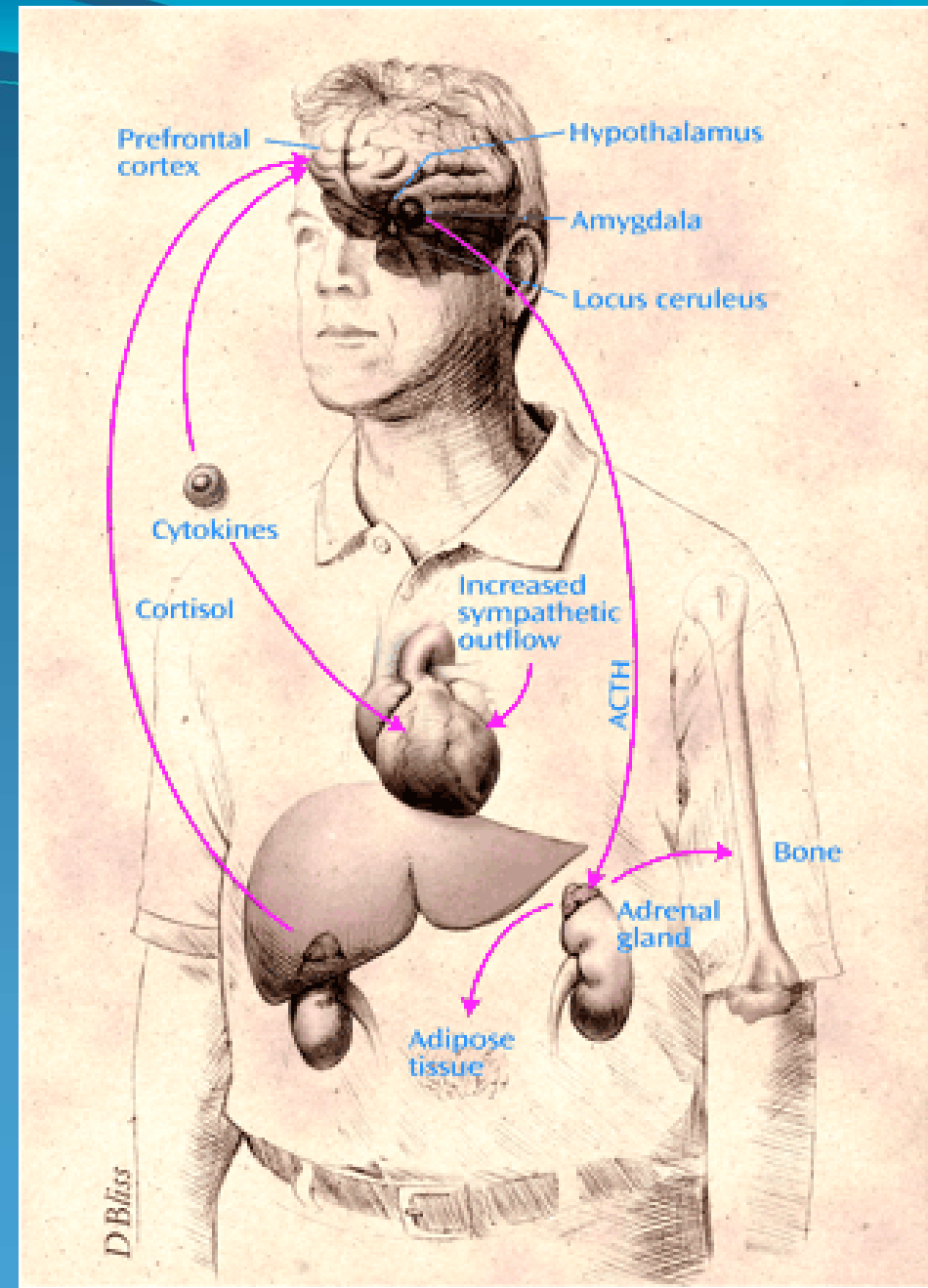


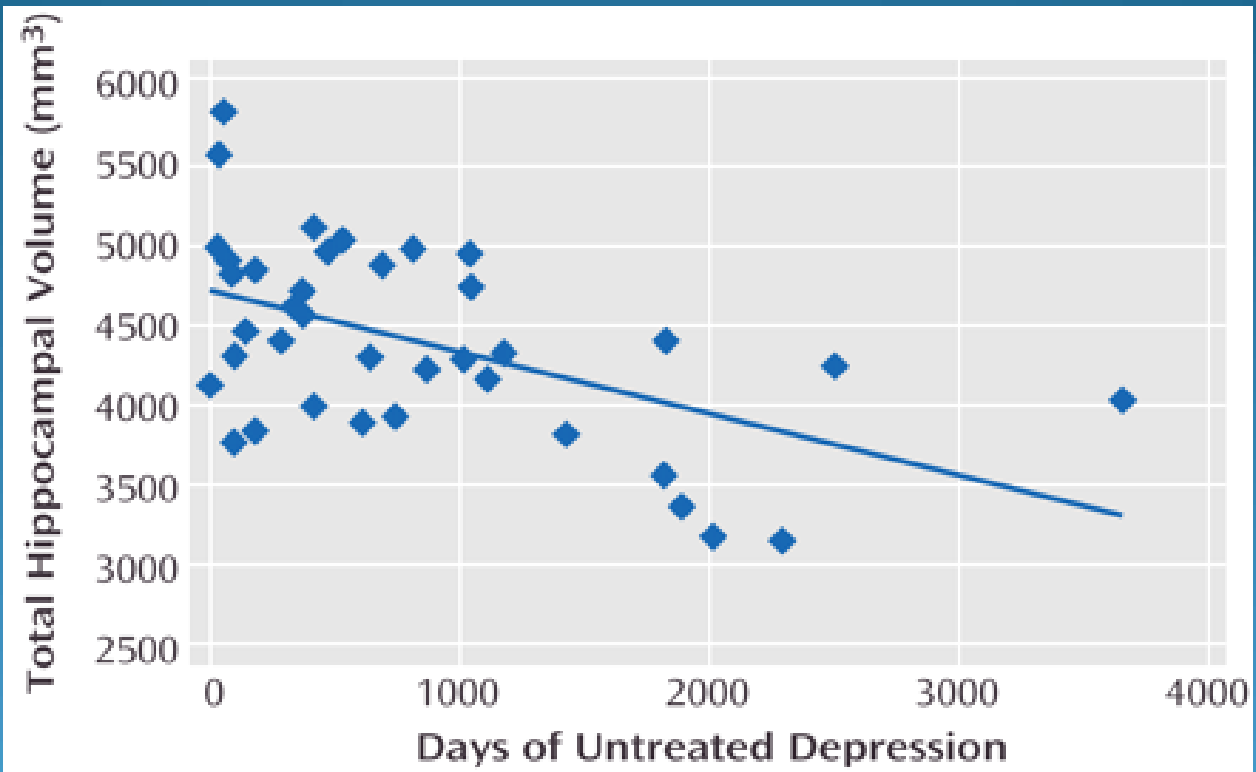
Fig. 1. Results of multiple regression analyses estimating the association between number of stressful life events (between ages 21 and 26 years) and depression outcomes at age 26 as a function of 5-HTT genotype. Among the 146 s/s homozygotes, 43 (29%), 37 (25%), 28 (19%), 15 (10%), and 23 (16%) study members experienced zero, one, two, three, and four or more stressful events, respectively. Among the 435 s/l heterozygotes, 141 (32%), 101 (23%), 76 (17%), 49 (11%), and 68 (16%) experienced zero, one, two, three, and four or more stressful events. Among the 264 l/l homozygotes, 79 (29%), 73 (28%), 57 (21%), 26 (10%), and 29 (11%) experienced zero, one, two, three, and four or more stressful events. (A) Self-reports of depression symptoms. The main effect of 5-HTTLPR (i.e., an effect not conditional on other variables) was marginally significant ($b = -0.96$, $SE = 0.52$, $t = 1.86$, $P = 0.06$), the main effect of stressful life events was significant ($b = 1.75$, $SE = 0.23$, $t = 7.45$, $P < 0.001$), and the interaction between 5-HTTLPR and life events was in the predicted direction ($b = -0.89$, $SE = 0.37$, $t = 2.39$, $P = 0.02$). The interaction showed that the effect of life events on self-reports of depression symptoms was stronger among individuals carrying an s allele ($b = 2.52$, $SE = 0.66$, $t = 3.82$, $P < 0.001$ among s/s homozygotes, and $b = 1.71$, $SE = 0.34$, $t = 5.02$, $P < 0.001$ among s/l heterozygotes) than among l/l homozygotes ($b = 0.77$, $SE = 0.43$, $t = 1.79$, $P = 0.08$). (B) Probability of major depressive

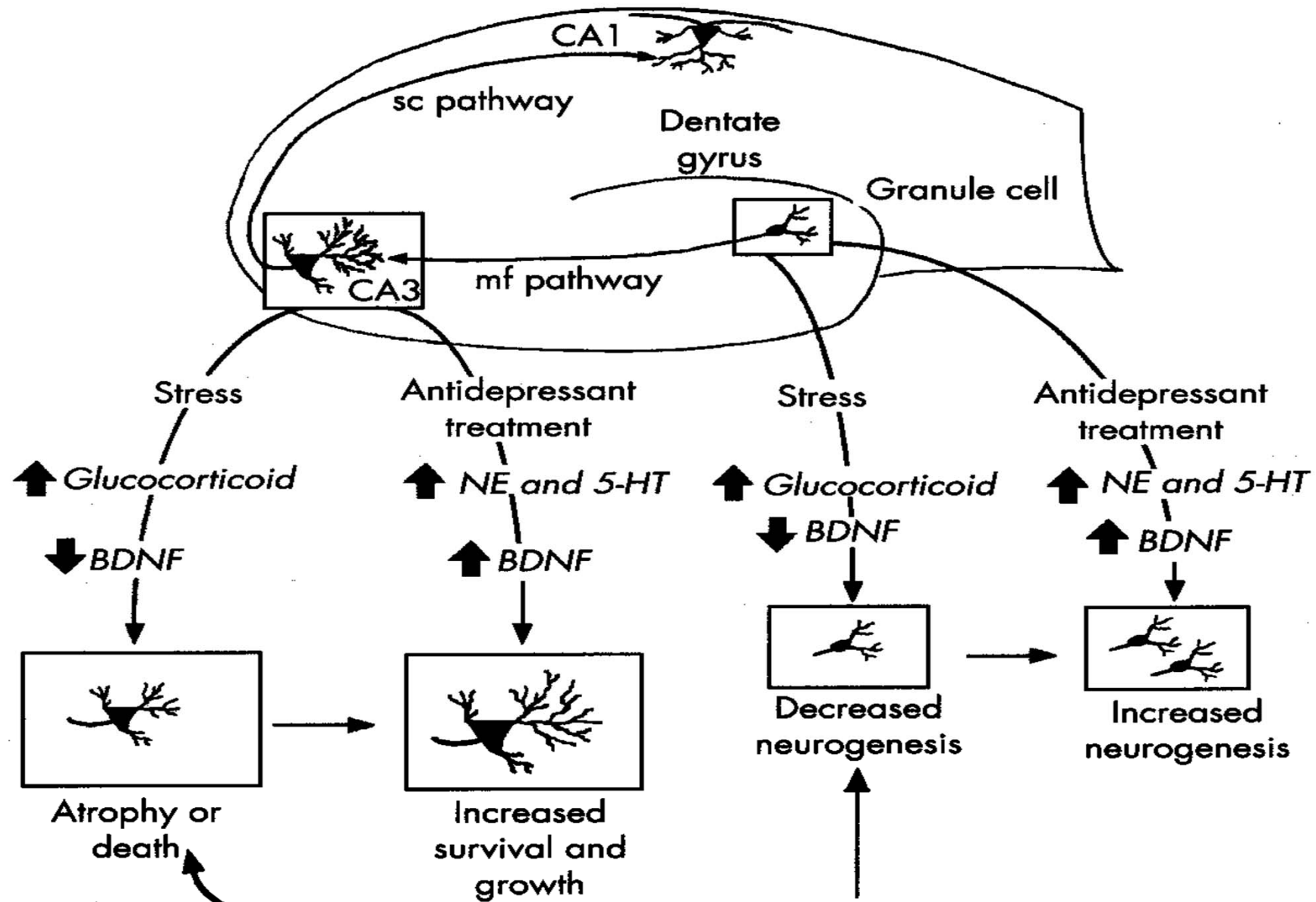
La depressione non è solo un fatto psichico



**“PSICHICA”
E “SOMATICA”
DELLA DEPRESSIONE**







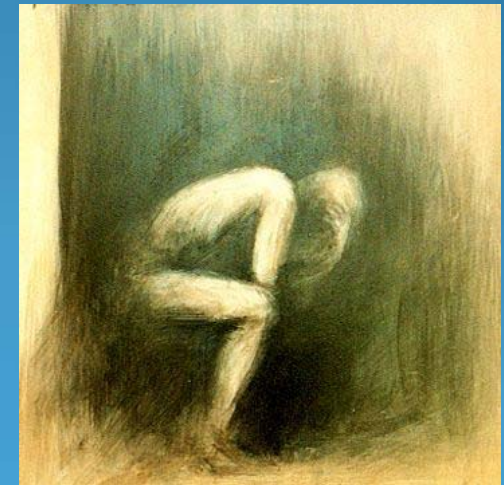
Increased vulnerability as a result of environmental and genetic factors

La depressione è correlata a sintomi organici ed è fattore di rischio

- Presenta sintomi psichici, ma in realtà è caratterizzata da un alterato assetto fisico, biologico, con modificazioni cerebrali, molecolari, neuroendocrine, immunitarie, cardiovascolari, dei bioritmi
- La depressione è un fattore accertato di aumentato rischio per CVS, ictus, malattie infettive, dermatologiche, dolore cronico, patologie infiammatorie, e forse, tumori
- È un cofattore patogenetico ed influenza in modo diretto (correlati biologici) e indiretto (comportamenti, compliance, ecc.) varie patologie somatiche

■ nella malattia depressiva:

- Il **sistema neuroendocrino** ha alterato assetto dei recettori per glucocorticoidi
- Il **sistema cardiovascolare** alterato equilibrio adrenergico/colinergico
- Il **sistema immunitario** equilibrio spostato verso attivazione delle citochine proinfiammatorie
- spiega molti sintomi fisici di sofferenza dei depressi

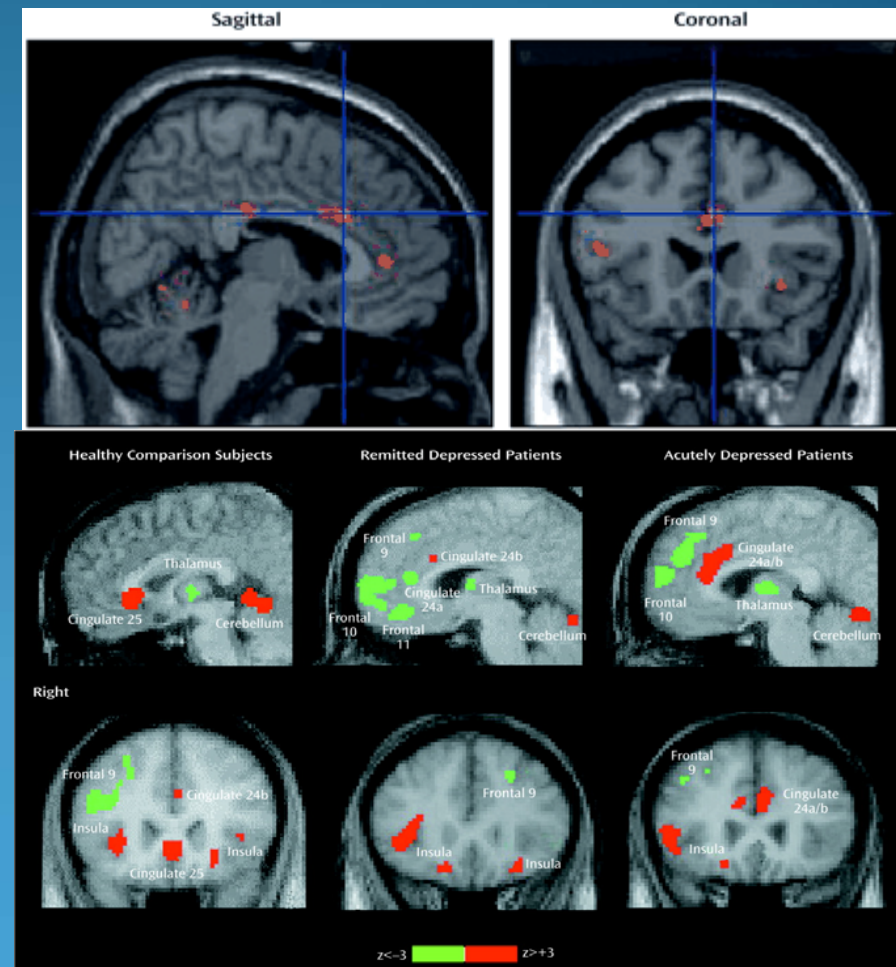


Modificazioni biologiche nella depressione maggiore (grave)

- Ipercortisolemia e disfunzione HPA,
- Alterata sensibilità recettori centrali glicocorticoidi
- Perdita del bioritmo circadiano del cortisolo
- Mancata soppressione al DST
- Alterata risposta TRH-TSH test
- Ridotta variabilità frequenza cardiaca
- Aumento PCR e aggregabilità piastrinica
- Attivazione citochine proinfiammatorie
- Riduzione risposte immuni cellulari e attività NK
- Riduzione latenza sonno REM, disturbi del sonno
- Aumento percezione del dolore
- Modificazione spettro EEG
- Riduzione volume dell'ippocampo (Dep non trattata)

CIRCUITI della DEPRESSIONE

- Cingolo, proiezione alla corteccia frontale
- circuiti NA e 5HTergici
- Circuiti limbico-ipotalamici e neuroendocrini
- Circuiti immunopeptidergici



CITOCINE PROINFIAMMATORIE e ANTINFIAMMATORIE

IL-1

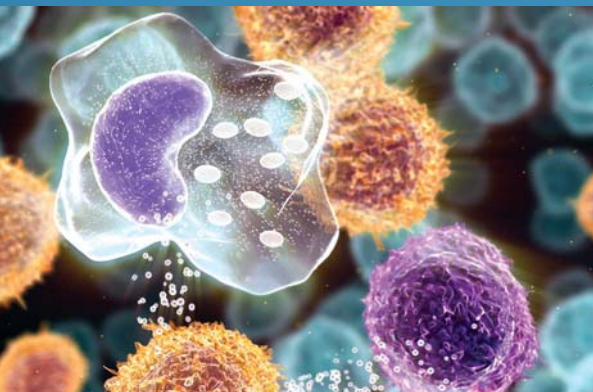
IL-6

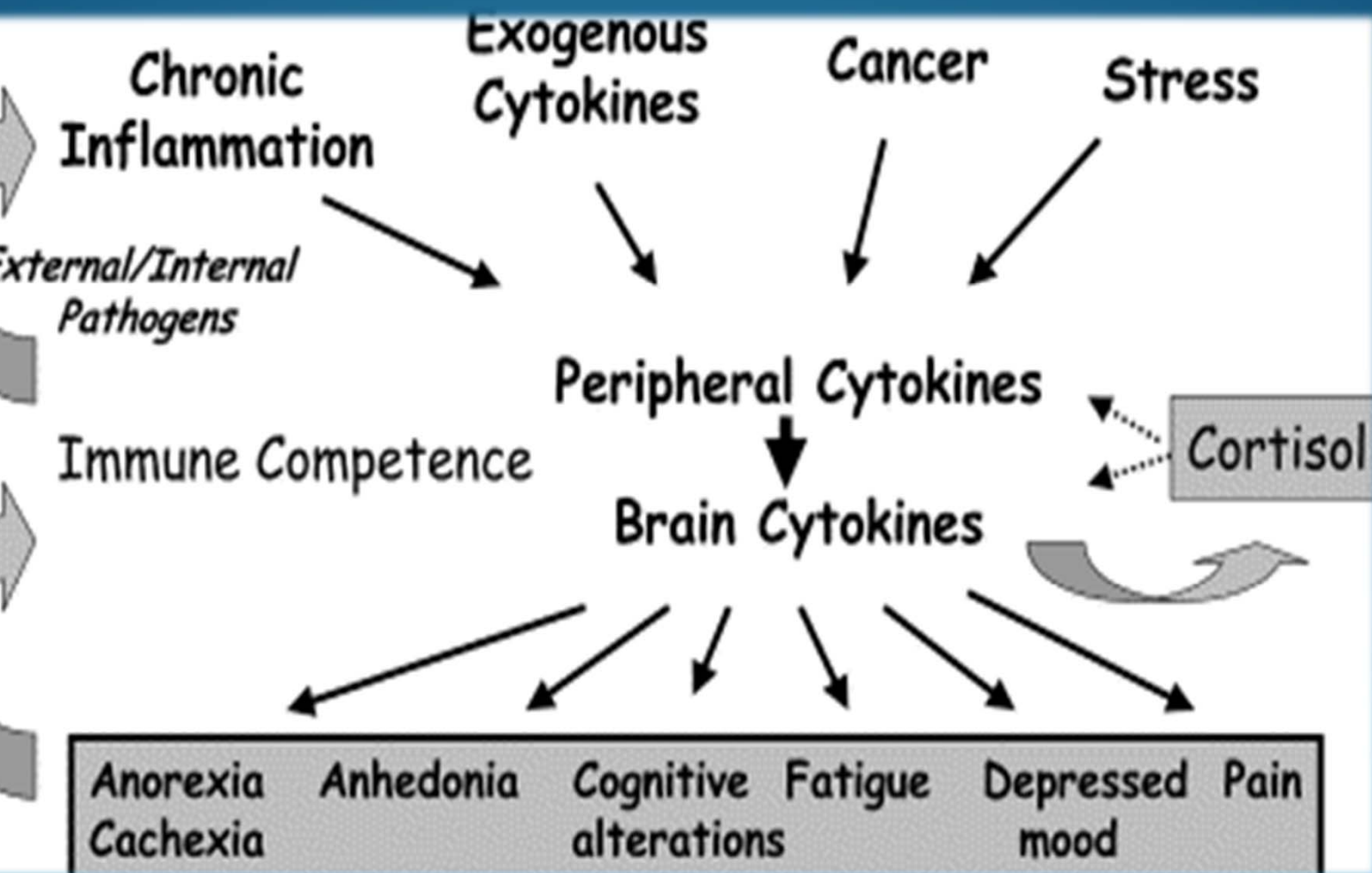
TNF- α

- IL-4

- IL-10

- IL-13





Research report

Induced by treatment with interferon-alpha in patients
affected by hepatitis C virus

Bonaccorso^{a,d}, Valentina Marino^a, Massimo Biondi^a, Franca Grimaldi^b,
Flora Ippoliti^c, Michael Maes^{d,e,f,*}

^aPsychiatric Hospital, University 'La Sapienza', Rome, Italy

^bDepartment of Infectious and Tropical Diseases, University 'La Sapienza', Rome, Italy

^cDepartment of Immunology, University 'La Sapienza', Rome, Italy

^dClinical Research Center for Mental Health (CRC-MH), Antwerp, Belgium
^eDepartment of Psychiatry, University Hospital of Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht,
The Netherlands

^fDepartment of Psychiatry, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Depressive Ratings in Patients With Hepatitis
C on Interferon- α -Based Immunotherapy Are
Associated With Interferon- α -Induced Changes in the
Cytokine System

Bonaccorso^{a,d}, VALENTINA MARINO, MD*, ANTONELLA PUZELLA, MD*, MASSIMO PASQUINI, MD*,
FRANCA GRIMALDI, MD, PHD, PROF*, MARCO ARTINI, MD§, CRISTIANA ALMERIGHI, MD§, ROBERT VERKERK, RT||
(D), PROF,†, AND MICHAEL MAES, MD, PHD, PROF††

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Treatment with interferon-alpha (IFN α) of hepatitis C
patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV
activity, which is related to IFN α -induced depressive and
anxiety symptoms and immune activation

M Maes^{1,2}, S Bonaccorso^{1,2,3}, V Marino³, A Puzella³, M Pasquini³, M Biondi³, M Artini⁴,
C Almerighi⁴ and H Meltzer²

¹Department of Psychiatry, University Hospital of Maastricht, Maastricht, the Netherlands; ²Department of Psychiatry,
Vanderbilt University, Nashville, USA; ³Psychiatric Hospital, University 'La Sapienza', Rome, Italy; ⁴Department of
Hepatology, I Medical Clinic, University 'La Sapienza', Rome, Italy



ELSEVIER

Immunotherapy with interferon-alpha in patients
affected by chronic hepatitis C induces an
intercorrelated stimulation of the cytokine network and
an increase in depressive and anxiety symptoms

Stefania Bonaccorso^{a,b,c}, Antonella Puzella^a, Valentina Marino^a,
Massimo Pasquini^a, Massimo Biondi^a, Marco Artini^d,
Cristiana Almerighi^d, Massimo Levrero^d, Belinda Egedy^b,
Eugene Bosmans^e, Herbert Y. Meltzer^c, Michael Maes^{b,c,*}

^aPsychiatric Hospital, University 'La Sapienza', Rome, Italy

Dimensione tristezza e cuore

primo studio di
 "epidemiologia del lutto"
 Parkes e al, Brit Med J
 (1969)

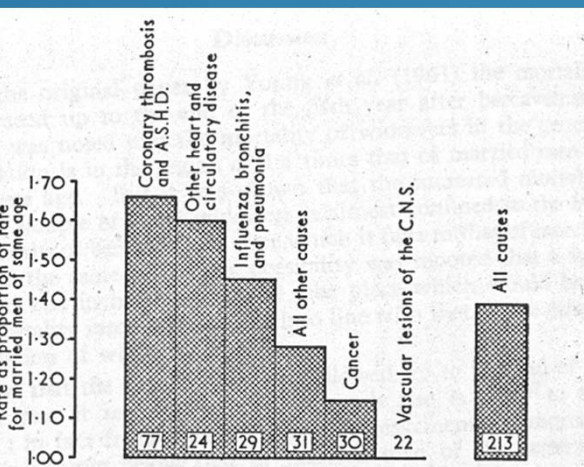


Fig. 2.—Mortality rate of widowers during first six months of bereavement as a proportion of rate for married men of same age.

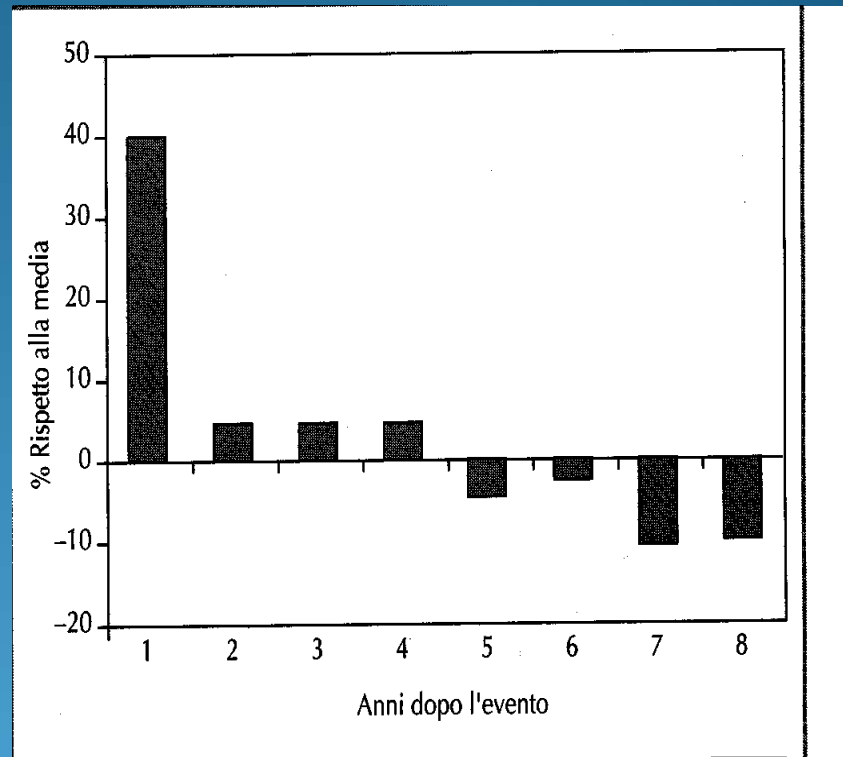


Fig. 6 - "Morte di crepacuore": differenti percentuali di mortalità nei vedovi negli anni seguenti la morte del coniuge (modificata da Parkes et al. (1969))

Depressione e mortalita' per malattia coronarica

ca "Affettività negativa"
uce la sopravvivenza nel
low up a 20 anni in
zienti con CAD, in
rticolare depressione e
opelessness"
(Psychosom Med, 2000)

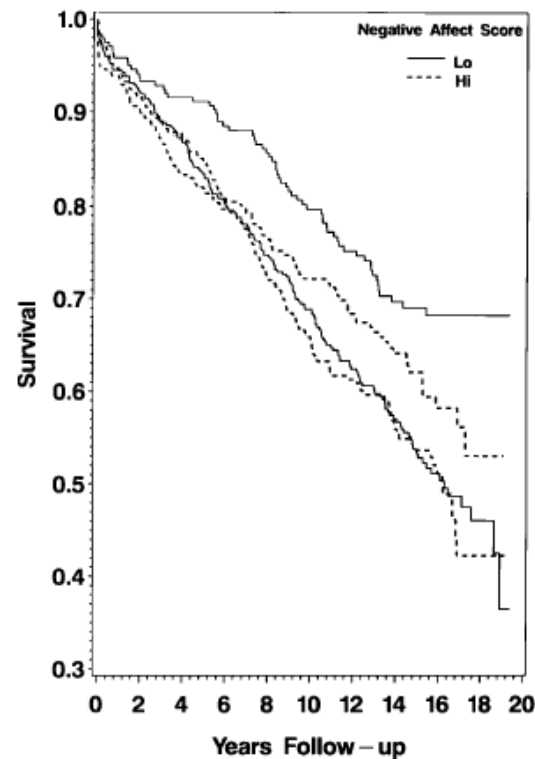


Fig. 1. Survival probability by Negative Affect scores (median

Morte cardiaca improvvisa, depressione e supporto dopo IMA

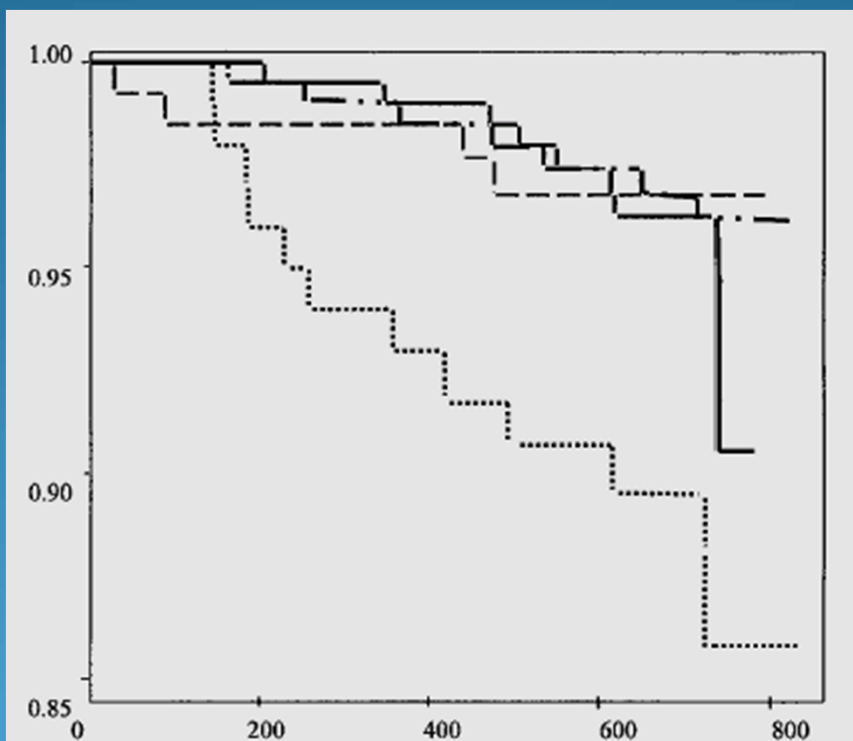
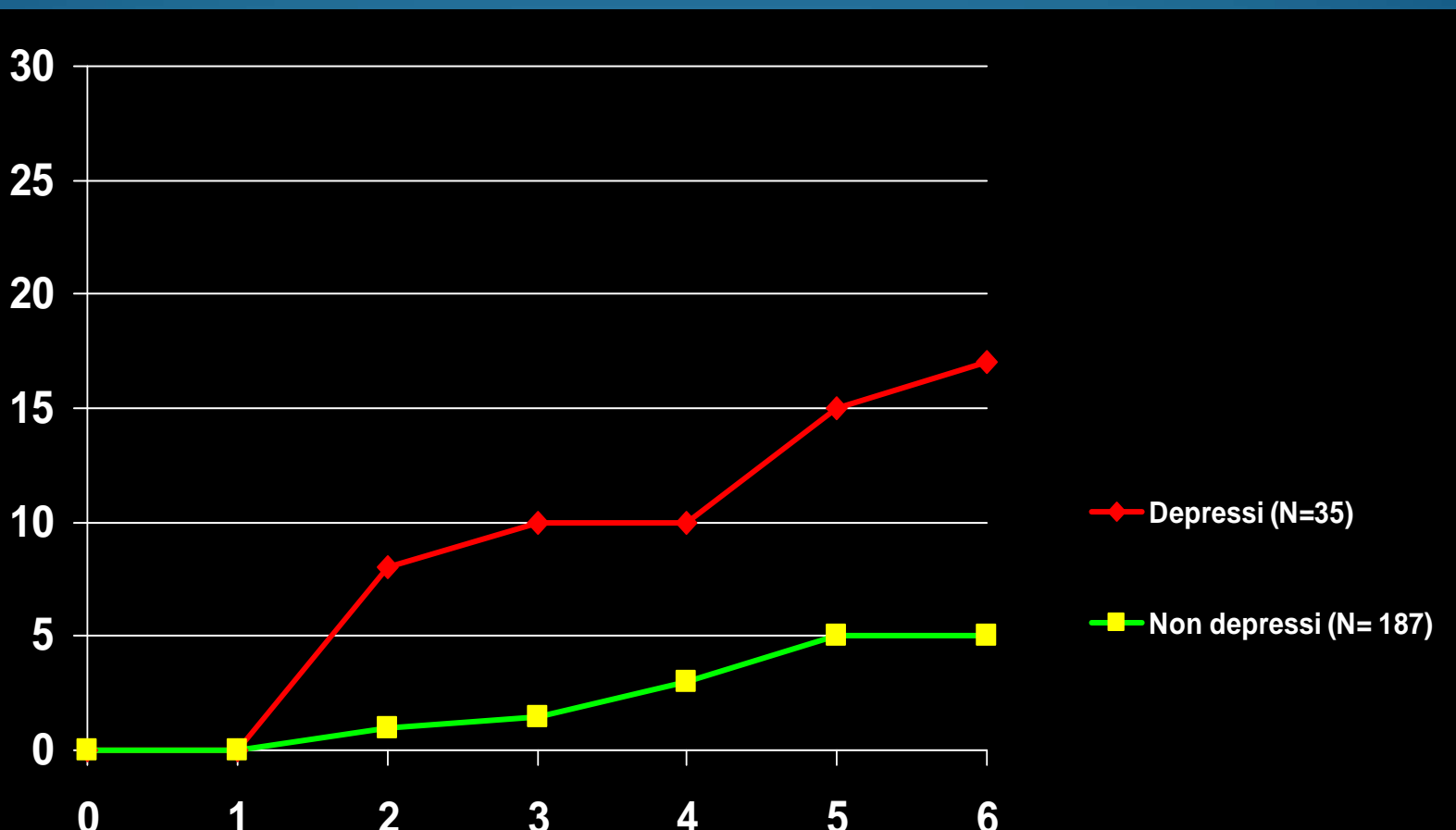


Fig. 1. Cumulative proportion free of SCD (y axis) vs. survival in days (x axis) — = placebo, PDI score < 10, — = placebo

Mortalità' dopo un attacco cardiaco per pazienti depressi e non-depressi

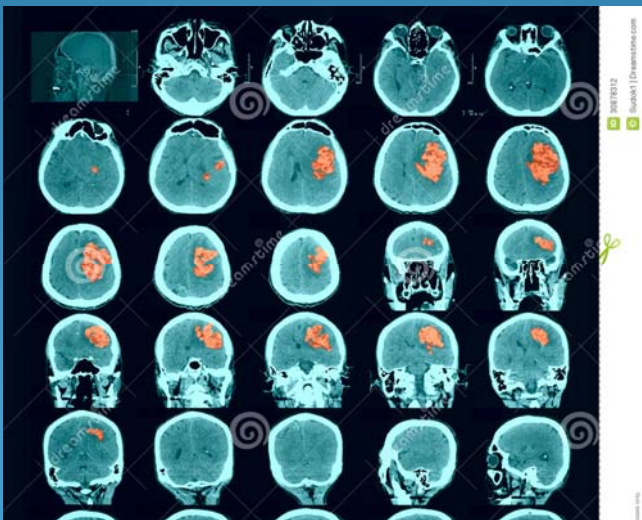


stress, depressione e “stroke”

Esiste evidenza che in una certa quota di casi stress e depressione
precedono, e forse possono contribuire a favorire lo stroke;

D'altra parte, depressione e stress conseguono a stroke, sia con
meccanismi di reazione psicologica alla malattia, sia attraverso meccanismi

neurali



Depressione e stroke : studio prospettivo su 6000 casi per 22 anni

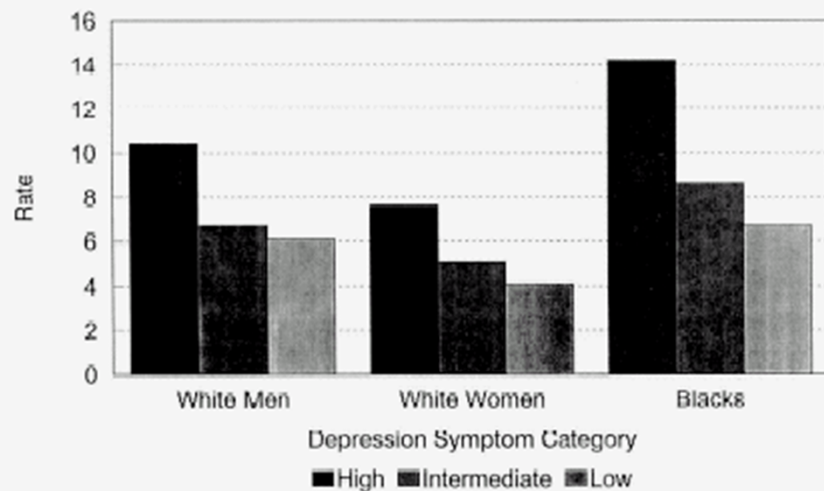


Fig. 1. Age-adjusted incidence rates for stroke (per 1000 person-years) by race and sex groups and depressive symptoms categories (based on data from NHEFS, 1971–1992).

Stress cronico, depressione e sistema immunitario

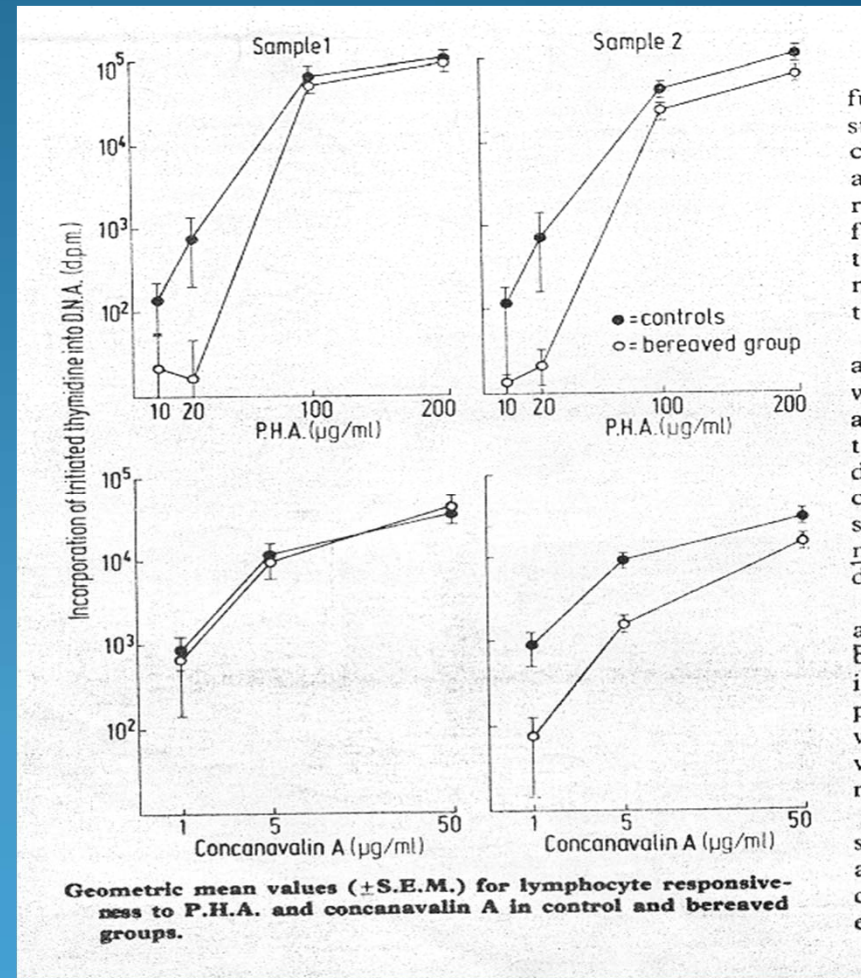
- Nello stress cronico è più comune un assetto dell'umore in senso depressivo e le modificazioni immuni sono diverse da quelle dello stress acuto

TABLE VII Common Immune Correlates of Chronic Psychological Stress in Humans

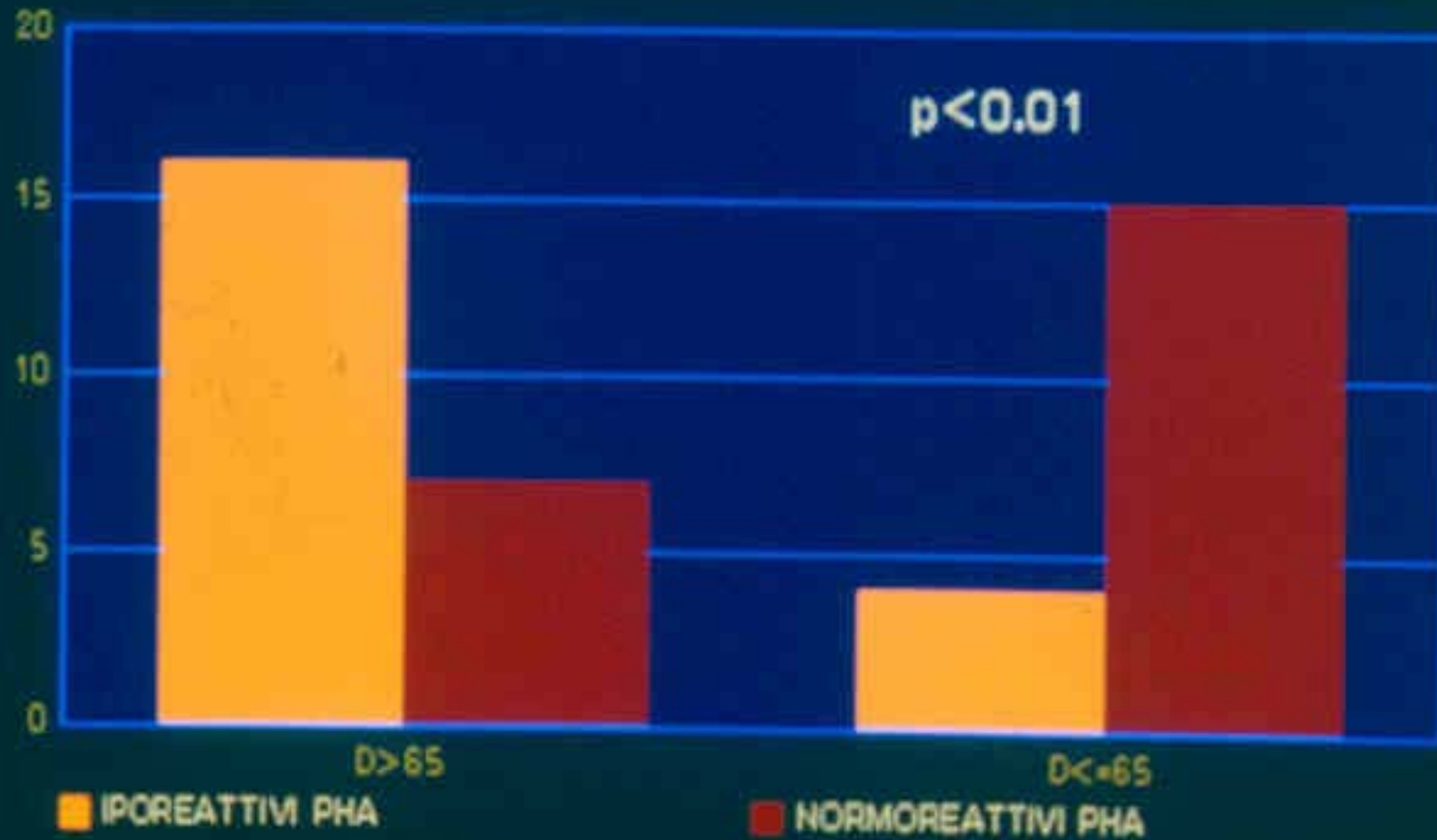
Decrease of T lymphocytes	Brosschot et al., 1994; Castle et al., 1995; Taylor et al., 1986
Decrease of natural killer cells number and activity	Brosschot et al., 1994; DeGucht et al., 1999; Esterling et al., 1996; Ironson et al., 1990; Irwin et al., 1986 and 1988; Kiecolt-Glaser et al., 1984a and 1984b; Segerstrom et al., 1998
Increased natural killer cells number and activity	Weiss et al., 1996
Decreased response to in vitro mitogens	Arnet al., 1987; Bartrop et al., 1977; Castle et al., 1995; DiGennaro et al., 1997; Kiecolt-Glaser et al., 1984b; Schleifer et al., 1983; Weiss et al., 1996
Lower soluble IgA secretion	Jemmott et al., 1983
Higher interleukin-6	Maes et al., 1999
Higher interleukin-4	Nakano et al., 1998

Depressione di alcune funzioni immunitarie nel lutto

- Il primo studio che documentò la riduzione di risposta dei linfociti a mitogeni dopo la perdita di una persona



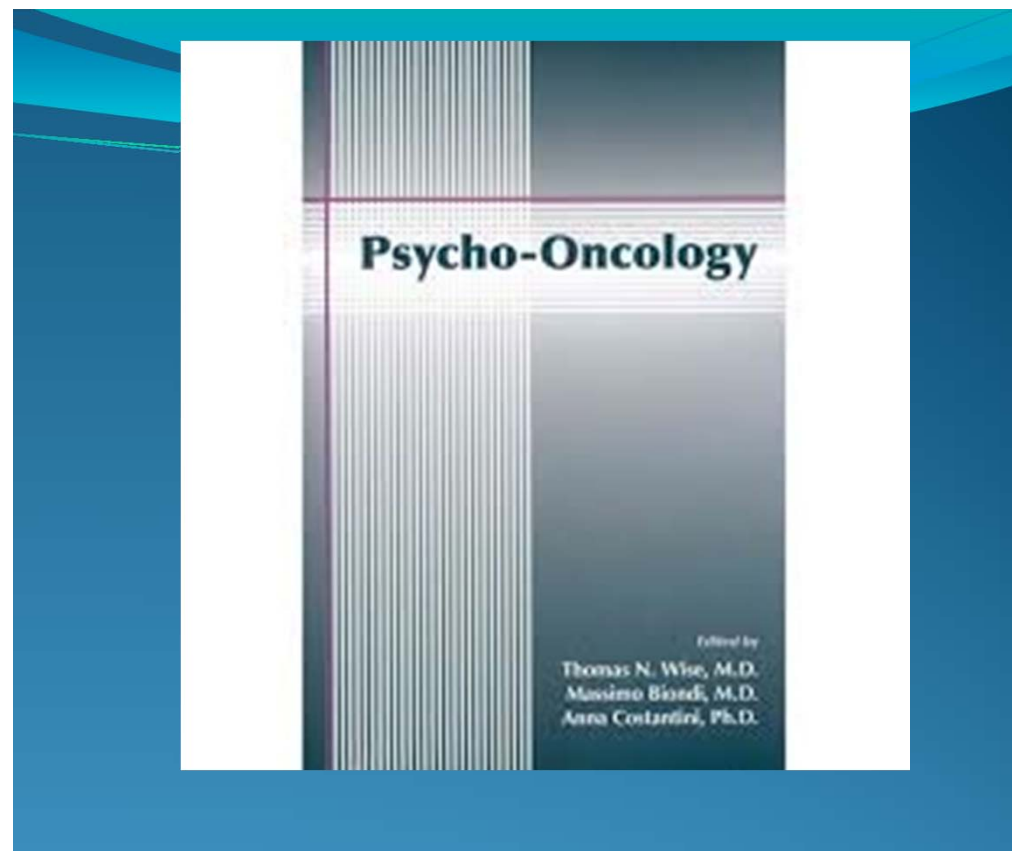
D MMPI E PHA



*Brief Report***DETECTION AND TREATMENT OF DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS AMONG CANCER PATIENTS: FEASIBILITY AND PRELIMINARY FINDINGS FROM A LIAISON SERVICE IN AN ONCOLOGY DIVISION**

M. Pasquini, M.D.,^{1*} M. Biondi, M.D.,¹ A. Costantini, Psy. D.,² F. Cairoli, Psy. D.,³ G. Ferrarese, Psy. D.,³ A. Picardi, M.D.,⁴ and C. Sternberg, M.D., FA.C.P.³

Our aim in this observational study was to evaluate the feasibility of a multiphasic screening project for the detection and treatment of mood and anxiety disorders among cancer patients in a natural setting. One hundred sixty-five patients with cancer, consecutively admitted to the Oncology Division of San Camillo-Forlanini Hospital, were recruited to the study. All patients had solid tumors; the majority of them were colon, breast, and lung cancers. All patients completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Patients screened as positive were administered the following instruments by a psychiatrist: the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I), the Beck Depression Inventory (BDI), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), and a validated scale for the rapid dimensional assessment of psychopathology (SVARAD). The BDI, HARS, and SVARAD were administered again at 4 and 10 weeks to all treated patients. Out of 45 patients administered the SCID-I, 37 had a mood or anxiety disorder. Adjustment disorders were identified in 20 patients, depressive disorders in 14, and anxiety disorders in three patients. Most patients were prescribed psychotropic medications: mirtazapine was prescribed to 15 patients, citalopram to 13 patients, and escitalopram to four patients. A significant improvement in symptoms of depression and anxiety was observed on all measures ($P < .001$). Although the design of the study prevents any firm conclusions about effectiveness, this study suggests that including psychiatric expertise in an oncology division is feasible and may lead to improved detection and treatment of psychiatric disorders among cancer patients. Further randomized trials are needed to elaborate on our findings. Depression and Anxiety 0:1-8, 2006. © 2006 Wiley-Liss, Inc.



Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health


BioMed Central

Review

Depression in cancer patients: a critical review

Massimo Pasquini*^{1,2} and Massimo Biondi¹

Address: ¹Department of Psychiatry and Psychological Medicine, University "La Sapienza" of Rome, Italy and ²Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Viale dell'Università 30 - Roma, 00185, Italia

Email: Massimo Pasquini* - massimo.pasquini@uniroma1.it; Massimo Biondi - massimo.biondi@uniroma1.it

* Corresponding author

Published: 8 February 2007

Received: 31 October 2006

Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2007, 3:2 doi:10.1186/1745-0179-3-

Accepted: 8 February 2007

2

Open Access

Prevalenza della Depressione nelle malattie somatiche

- Setting o malattia (%)

Frequenze di prevalenza

Pz ambulatoriali	2-15
Pz ricoverati	12
cancro	18-39
artrite reumatoide	13
morbo di Parkinson	10-37
ictus	22-50
diabete	5-11
infarto del miocardio	15-19

Cohen e Cole: Depression 1993, 1:187

Depressione in medicina

- La D abbassa la soglia per il **prurito** in varie patologie dermatologiche (Gupta e al, Psychosom. Med., 1994)
- La D predice intensità del **dolore** nel decorso dell'artrite reumatoide e osteoartrite nelle donne anziane (Zautra e Smith, psychosom Mend, 2001)
- La D correla con ricadute nella sindrome **dell'intestino irritabile** (Mittermaier, Psychosom Med, 2004)
- Moderati livelli di D correlano con alti livelli di **citochine** proinfiammatorie monocitiche in uomini sani (Suarez e al, Psychosom ned, 2004)
- La D è associata (metaanalisi) con le **complicanze del diabete** (nefropatia, retinopatia, neuropatia, disturbi sessuali, complicanze macrovascolari) (DeGroot e al, Psychosom med, 2001)
- La D è associata con **disfunzioni erettile** maschili (DeAraujo e al, Psychosom Med, 1998)
- La D si associa ad aumentato rischio prospettico di **diabete tipo 2** (Diabetes Care, 2004)
-

Diagnosi, Prognosi e Terapia

La depressione nella maggior parte dei casi si può curare e guarire, sebbene esistano casi resistenti. Fare la diagnosi e le cure appropriate è essenziale. Esistono criteri diagnostici standardizzati usati in tutto il mondo e condivisi nel mondo sanitario, come il Manuale Diagnostico-Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) dell'Associazione psichiatrica americana e la Classificazione Internazionale delle Malattie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ICD-10. Negli ultimi anni – visto il peso sociale di questa malattia - si sottolinea l'importanza del riconoscere in tempo i primi sintomi, fermarne l'evoluzione, dare accesso tempestivo alle cure, disegnare trattamenti personalizzati sui bisogni individuali. Sebbene i sintomi siano tipici e comuni, non esiste una persona depressa uguale all'altra, per storia, personalità, profilo dei sintomi, bisogni terapeutici.

Episodio depressivo: terapia

- Gravità lievi moderate: psicoterapia (CBT) e/o farmaci AD
- Gravità moderata-elevata, episodi ricorrenti, depressione bipolare, caratteristiche melanconiche, depressione psicotica, instabilità/labilità ed episodi “misti”, rischio di suicidio : valutare RICOVERO e farmacoterapia antidepressiva con stabilizzanti dell’umore; solo dopo eventuale psicoterapia
- Farmaci antidepressivi: minimo 5-6 mesi fino a 1-2 anni, con terapia d’attacco, continuativa, di mantenimento
- Uso di ansiolitici e protezione del sonno: settimane iniziali
- ECT; stabilizzanti umore; olio di pesce; fototerapia; attività aerobica; iperico
- Rivalutazione a 1 settimana, 15 giorni, mensile

I rischi di cure inadeguate

- Interventi inefficaci e non provati (es. fiori di Bach, omeopatia)
- La depressione è una malattia psichiatrica: cure senza prima la diagnosi di specialisti psichiatri sono a rischio
- Diagnosi superficiali o sbagliate (es non riconoscimento di depressione bipolare); farmaci errati
- Rischio di effetti collaterali gravi dovuti a antidepressivi mal prescritti
- Scelta e indicazione di una psicoterapia
- Rischio di atti auto ed eterolesivi
- Informazione al malato e ai familiari

Trattamenti

Le linee guida contemplano una vasta gamma di farmaci antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, interventi psicoterapici specifici, nonché interventi con terapie non farmacologiche che riguardano l'alimentazione, l'uso della luce, l'intervento sui ritmi biologici sonno-veglia, attività fisica, programmi antistress, ed altri interventi nuovi come la stimolazione magnetica transcranica. Può essere necessario il ricovero. In alcuni paesi (tra cui GB, USA, Svizzera, Francia, Spagna, Russia) è indicata per le forme resistenti la terapia elettroconvulsivante.

Non esistono “pillole della felicità”.

Lo psichiatra e lo psicologo non hanno tutte le risposte ma possono offrire trattamenti appropriati con evidenza di efficacia riconosciuta nella letteratura scientifica in grado di aiutare chi sta male e consigliare i familiari.

Diagnosi, Prognosi e Terapia

Il primo passo è la diagnosi del tipo di depressione effettuata dal medico psichiatra, con la costruzione di un progetto terapeutico adatto alla persona, l'informazione e la costruzione di un percorso terapeutico condiviso.

I provvedimenti terapeutici di efficacia scientificamente comprovata sono molteplici. Le terapie con evidenza di efficacia sono descritte da diverse Linee guida di società scientifiche (americana, canadese, inglese, italiana, australiana, tra le altre), meta-analisi nelle riviste specializzate, Consensus Conference di esperti, indirizzi di organismi come l'Organizzazione Mondiale della Sanità, Ospedali, strutture universitarie e di ricerca, documenti di associazioni di malati e familiari.

La diagnosi differenziale è fondamentale

- Sintomi psichici e fisici “aspecifici”
- Tristezza
- Sintomi conseguenti ad assunzione di droghe, sostanze e farmaci
- **DISTURBO BIPOLARE, fase depressiva**
- DISTURBO CICLOTIMICO
- DISTURBO SCHIZOAFFETTIVO (fase depressiva)
- DISTURBO DELL'ADATTAMENTO CON UMORE DEPRESSO
- *Fondamentale l'accuratezza diagnostica per intraprendere il corretto percorso terapeutico!*

Depressione bipolare

- Incontrato nella fase depressiva, il paziente con storia bipolare I e II, ciclotimico, pone il delicato problema della scelta di trattamento
- Di scelta è la terapia psicofarmacologica
- **Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dell'episodio depressivo nel disturbo bipolare Tipo I⁽¹⁾:**
- - *Prima scelta*
Monoterapia: **litio, lamotrigina**, quetiapina, quetiapina RP.
In combinazione: litio o valproato + SSRI, olanzapina + SSRI, litio + valproato, litio o valproato + bupropione.
- - *Seconda scelta*
Monoterapia: valproato, lurasidone.
In combinazione: quetiapina + SSRI, litio o valproato + lamotrigina, litio o valproato + lurasidone.
- - *Terza scelta*
Monoterapia: carbamazepina, olanzapina, ECT.
In combinazione: litio+carbamazepina, litio + pramipexolo, litio o valproato + venlafaxina, litio + IMAO, litio o valproato + antipsicotico atipico + tricyclic, litio o valproato o carbamazepina + SSRI⁽¹⁾ + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina.
- - *Non raccomandati*
Monoterapia: gabapentin, aripiprazolo, ziprasidone.
In combinazione: aggiungere ziprasidone, aggiungere levetiracetam.

⁽¹⁾ Il trattamento dell'episodio depressivo nel disturbo bipolare con antidepressivi rimane complesso. La decisione clinica oscilla tra la desiderata remissione e l'indesiderata possibilità di switch.

farmacoterapia antidepressiva

Serotonergici (SSRI)

Noradrenergici (NARI)

Triciclici

Duali

MAO

Dopaminergici

Altri

scelta a seconda del tipo di depressione; storia clinica;

sintomi prevalenti; età; comorbidità somatica; interazioni;

effetti collaterali: richiede alta competenza ed esperienza

Azione degli antidepressivi

zione su neurotrasmissione (5HT, NA) centrale

zione su recettori centrali per glucocorticoidi (↓)

umento tasso di neurogenesi AD-indotta

riduzione sintesi PGE2 e NO

,2,3,4 attenuano effetti proinfiammatori delle citochine

(IL-1, IL-2, TNF- α)

psicoterapie

Alcuni tipi hanno maggiore evidenza di efficacia con studi multicentrici, randomizzati

Altre hanno minore evidenza

Possono essere combinate con farmacoterapia ed altri interventi

Migliore è forse la psicoterapia farmacosequenziale

CAMBIAMENTI PERSONALI

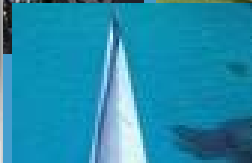
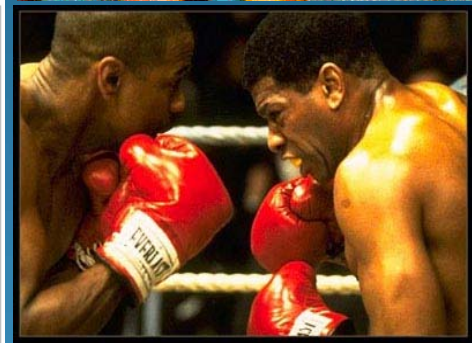
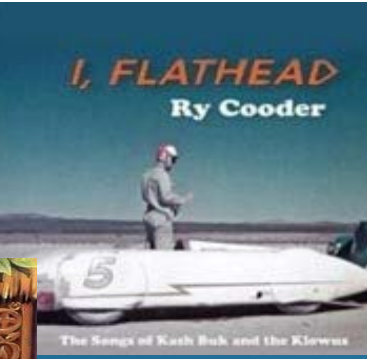
**AZIONE
SU CIRCUITI
CENTRALI**

**TERAPIA COGNITIVA
ATTUALE**

**ANALISI STORICA
PERSONALE**

**FARMACI
ANTI
DEPRESSIVI**





NTESI

Le depressioni sono in aumento, in parte per aumento della sofferenza, in parte del suo riconoscimento
Le prevalenze variano tra il 5 e il 10%, più colpite le femmine

Non è solo tristezza patologica ma anche ansia e rabbia
Non è solo psichica ma ha vari correlati somatici e influenza molte malattie somatiche

È curabile con farmaci e psicoterapia da specialisti
Tuttavia, neppure una vasta parte di pazienti ritardi le cure o non acceda ad esse



Perché la depressione è in aumento?

Dal secondo dopoguerra ad oggi nonostante l'aumento del benessere materiale, le patologie depressive sono aumentate avendo un maggior numero di individui rispetto al passato.

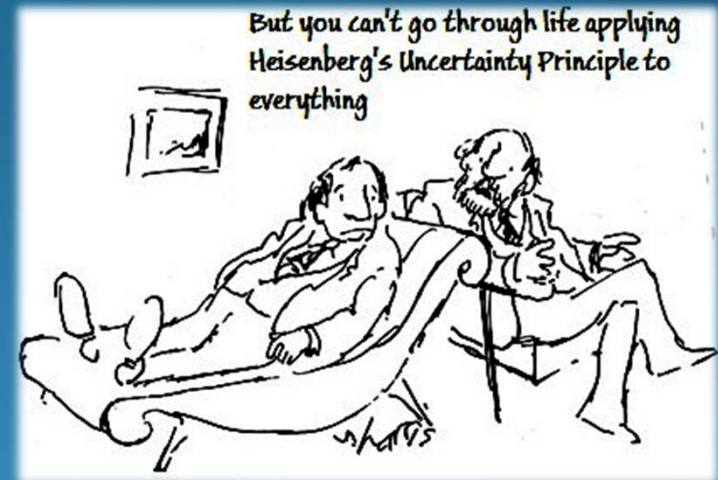
I motivi sono complessi e si stanno tuttora studiando. I modelli recenti sottolineano per molti casi l'interazione tra stress (eventi e situazioni della vita) e suscettibilità individuale su base genetica, con importanza anche del supporto sociale disponibile, della personalità, della storia personale e delle capacità di "farcela" di ognuno.

Lo stress è una concausa importante, poiché vari casi si sviluppano dopo importanti eventi della vita o in seguito a situazioni stressanti, ma non l'unica. Si stanno studiando le interazioni tra suscettibilità genetica – ad esempio legata all'efficienza del sistema del trasportatore della serotonina - e depressione.

Ma è davvero in aumento?

1: Heisenberg, Hawthorne e il “framing effect”:

Il modo in cui una domanda è posta influenza la risposta.



Quando si effettua una domanda in una raccolta del campione è più probabile che si ottenga una risposta positiva. Se si chiede ad una persona “Ha provato una forte tristezza nelle ultime due settimane?”, senza specificare in modo corretto cosa si intenda per tristezza e senza avere una formazione adeguata, è probabile che le si ottengano più risposte affermative rispetto a quelle che ci aspetteremmo.

Questo principio è stato ampiamente studiato nelle scienze sociali ed in psicologia, portando alla formulazione di diverse ipotesi ed enunciati (principio di indeterminazione di Heisenberg, Effetto Hawthorne, Framing effect).

Ma è davvero in aumento?

2: Comunicazione di massa

- Il categorizzare in modo preciso una diagnosi ed il fatto che questa diventi di dominio pubblico aumenta la coscienza, reale o fittizia, della popolazione. Ciò che prima poteva essere misconosciuto e/o chiamato in molti modi diversi, a partire dagli anni '80 (DSM III) ha un correlato preciso tra sintomi e diagnosi. Questo anche a causa della diffusione mediatica della conoscenza a riguardo...



Ma è davvero in aumento?

3: il peso della conoscenza

Aumento della sensibilità. La conoscenza porta automaticamente al confronto con degli aspetti della vita che sono imm modificabili e oltre le nostre capacità di comprensione. Ci mancano risposte alla maggior parte delle domande riguardo noi stessi e la risoluzione dei problemi cui diamo soluzioni empiriche e fallaci, a fronte di un'esigenza di "certezza" derivata dalla popolarità del secolo della scienza. Questo potrebbe portare ad un aumento della sofferenza? O meglio ad un aumento della coscienza della sofferenza?



Ideale mediatico di salute piena, associato a interesse delle grandi case farmaceutiche a vendere prodotti farmaceutici, ma soprattutto di “bellezza” (maggiore *income* delle aziende stesse), alle varie industrie del cinema e dello spettacolo. Questo tipo di ideale non esisteva in passato e potrebbe aver “alzato l'asticella” dell'esigenza di miglioramento di noi stessi in modo non fisiologico creando dei “falsi positivi”.

Rimborsi previdenziali, sistema delle assicurazioni, etc.

Differenze tra MDD e Late Life Depression, ovvero negli studi degli ultimi anni inizia ad essere inclusa la popolazione sopra i 65 anni, di solito affetta da LLD. E' la stessa cosa? O sono due patologie diverse pur condividendo molti sintomi? Aumento aspettativa di vita e con essa il burden dei disagi fisici e mentali (vedi LLD)

Diminuzione dello stigma e uscita allo scoperto di categorie che un tempo non palesavano la propria sofferenza. Negli ultimi 50 anni si è assistito ad un aumento del “diritto alla sofferenza”...

Raccolta di dati epidemiologici completi un po' macchinosa a causa della mancanza di studi di enormi dimensioni in Europa (Wittchen, Jacobi)

Episodio depressivo: “Cosa” guardare, come riconoscerlo

- Si rileva un “cambiamento” rispetto a uno stato precedente
- Lo stato d’animo (tristezza) è **sproporzionato** rispetto all’eventuale evento accaduto
- **Dura troppo a lungo** (settimane) per essere una normale reazione
- Familiari o amici notano in genere il cambiamento ma a volte non ne riconoscono la patologia (“fai uno sforzo...mettici la volontà...passerà”)
- Cose prima piacevoli non fanno stare meglio
- Visione del mondo pessimista, ridotta energia, stanchezza fisica e mentale, tensione e angoscia, preoccupazione per il futuro, per la salute, facile faticabilità per attività prima svolte, sforzo di concentrazione e difficoltà di memoria, diminuito piacere per le cose e attività, comparsa di irritabilità per cose futili, lamento per disturbi e “dolori” vaghi, possibili sensi di colpa o autoaccuse, talora episodi di pianto
- Insonnia tardiva (ad esempio alle 3-4) e risvegli precoci (alle 5)
- Stanchezza e sintomi peggiori al mattino

Alcune domande alla ricerca della depressione

- Fa più fatica del solito a far le cose?
- Dorme bene la notte come sempre?
- Che progetti ha per il suo futuro?
- Sono comparsi mal di testa o dolori?
- È più irritabile o facile a scocciarsi in casa?
- Quali sono le cose che le danno più entusiasmo?
- Ultimamente si sente giù di morale o triste?
- E' capitato di ritrovarsi a piangere?
- Si sente in colpa per qualcosa che è accaduto?
- (osservare mimica, occhi, tono e ritmo della voce)

“nuovi” antidepressivi

Negli ultimi anni la FDA ha approvato l'utilizzo di alcuni **antipsicotici atipici** nel trattamento della Depressione Maggiore come *adjunctive treatment*:

2007: Aripiprazolo (Abilify)

2009: Quetiapine XR (Seroquel RP) e Olanzapina (Zyprexa) + Fluoxetina