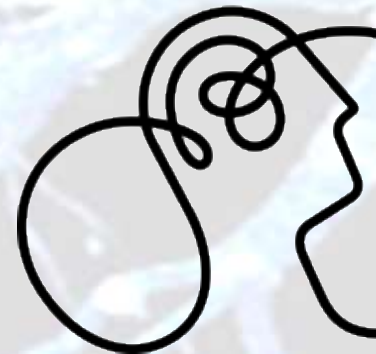


CULTURA, CERVELLO SPERIMENTAZIONI INNOVATIVE

**CLINICA PSICHIATRICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA**



**FONDAZIONE BRF ONLUS
ISTITUTO PER LA RICERCA
SCIENTIFICA IN PSICHIATRIA
E NEUROSCIENZE**



Prof. Armando Piccinni

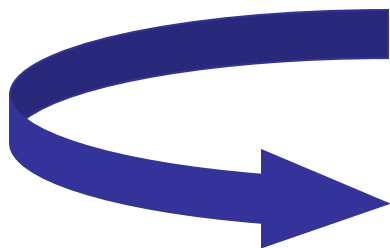
Lucca, Real Collegio, 04 Ottobre 2018

Disturbi psichiatrici e spesa sanitaria

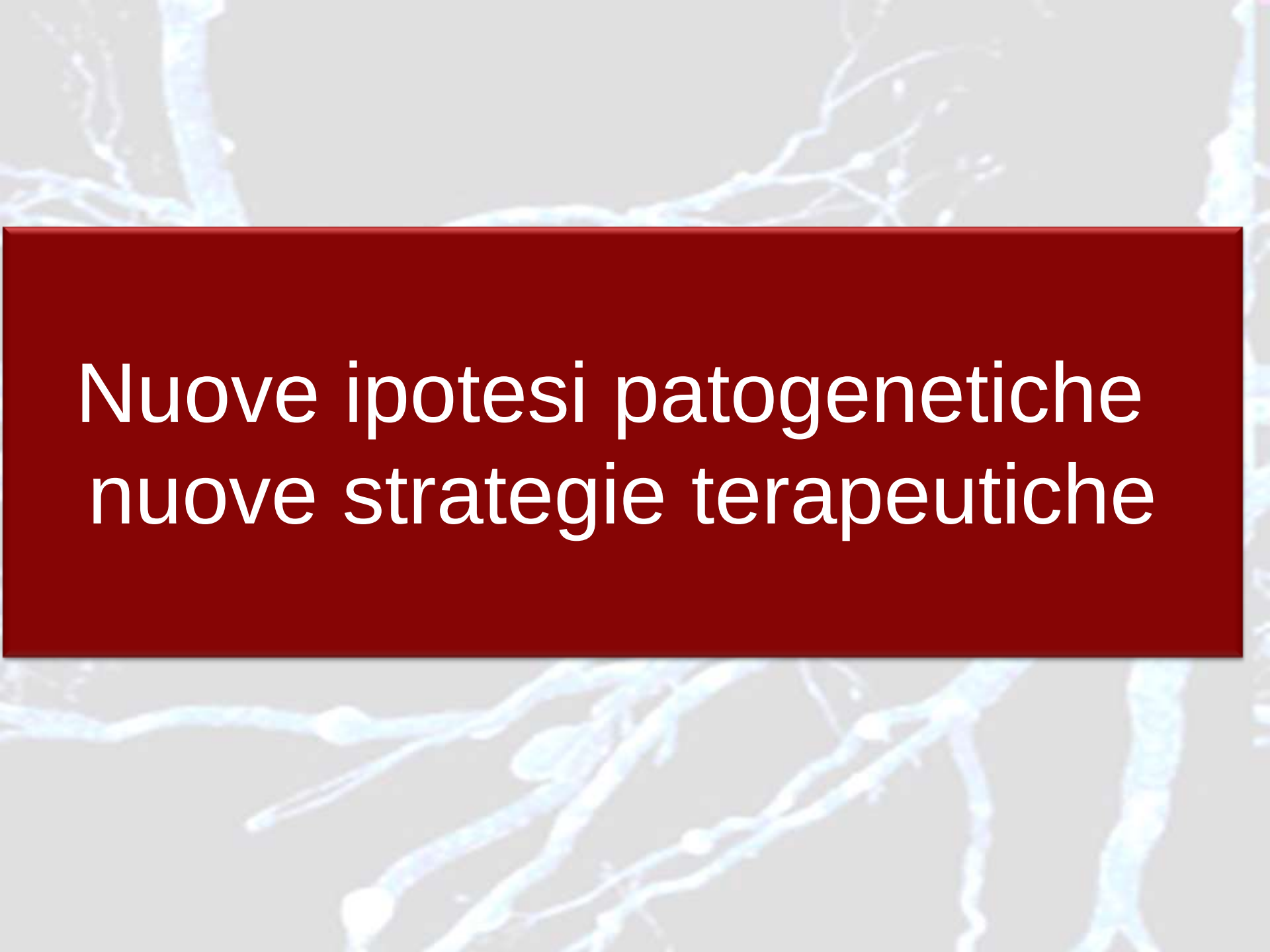
- Il **14% della spesa sanitaria globale** è connesso ai disturbi neuropsichiatrici
 - (disturbi dell'umore, disturbi psicotici, disturbi da uso di alcool e sostanze)
- Considerando costi diretti e indiretti, solo **i disturbi dell'umore costano** complessivamente ai paesi europei **92 miliardi di euro** (*fonte ONU*), potendo incidere sui bilanci statali fino ad un 4% del PIL (*fonte OCSE*)

Disturbi psichiatrici: unmet needs

- Almeno il **25% degli individui** nel corso della vita soffre di un disturbo mentale
- Negli USA e in molti altri paesi sviluppati **solo il 50%** delle persone affette riceve una **diagnosi** e una qualche forma di trattamento e **solo il 20 %** riceve **trattamenti adeguati**
- L'**efficacia** dei trattamenti psicofarmacologici attualmente disponibili è **limitata**:
 - Necessità di settimane/mesi/anni di trattamento
 - Una percentuale sostanziale di pazienti non raggiunge la remissione dei sintomi



Necessità di diagnosi più precoci e di nuove strategie terapeutiche più rapide ed efficaci nel tempo

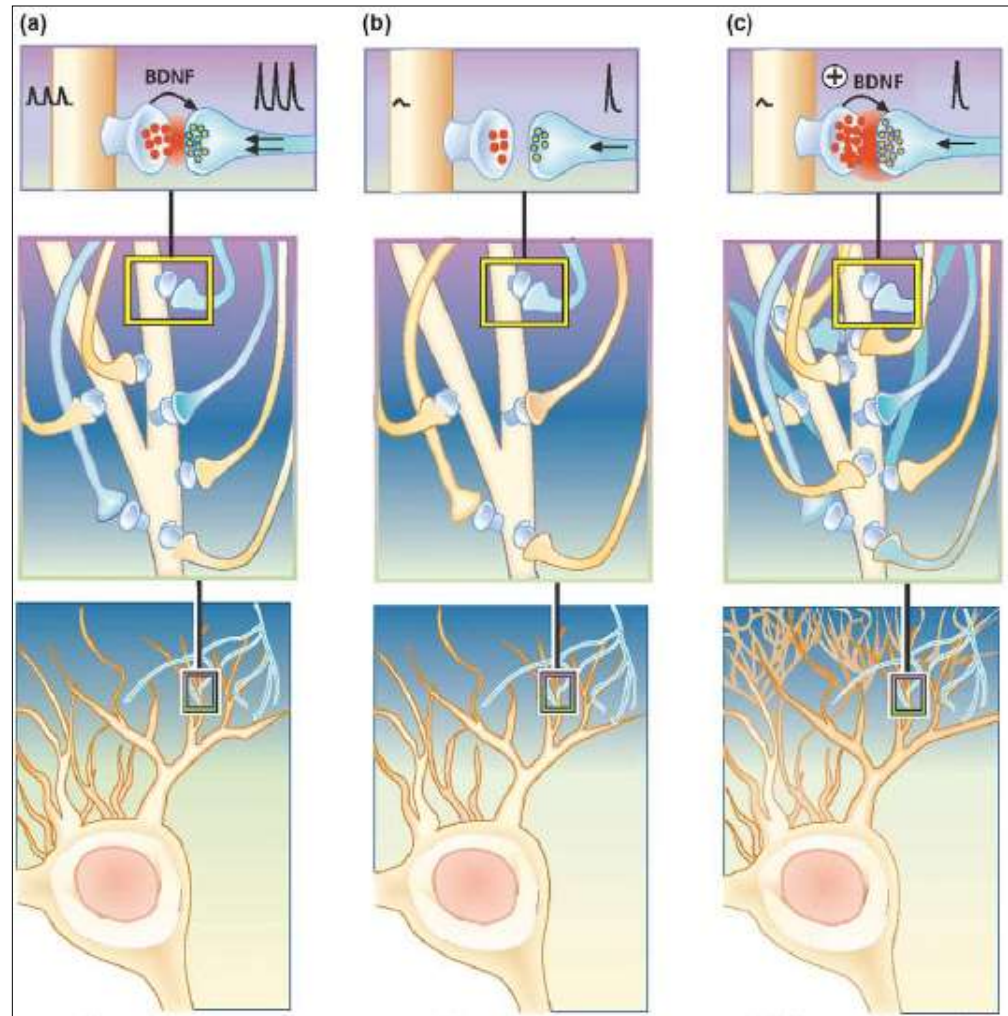
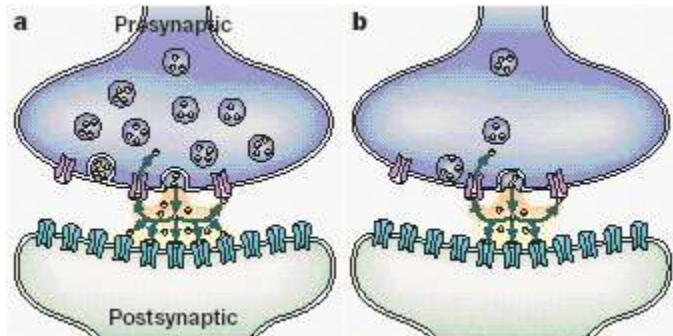


Nuove ipotesi patogenetiche
nuove strategie terapeutiche

Ipotesi neurotrofica dei disturbi dell'umore

IPOTESI MONOAMINERGICA

(a): Normalità; (b): Depressione
(Castrèn, 2005)



(a): Normalità; (b): Depressione;
(c): Trattamento antidepressivo
(Castrèn, 2004)

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

✓ Appartiene alla famiglia delle **neurotrofine** (NTs), insieme a NGF (Nerve Growth Factor), NT-3, NT-4/5

✓ Coinvolto nei processi di memoria e apprendimento. Modula la neuroplasticità e promuove la neurogenesi e la sopravvivenza neuronale (*Duman, 2004*)



✓ BDNF ematico = **marker di stato** negli episodi affettivi

(*Sen et al., 2008; Lin, 2009; Fernandes et al., 2011; Polyakova et al., 2015*)

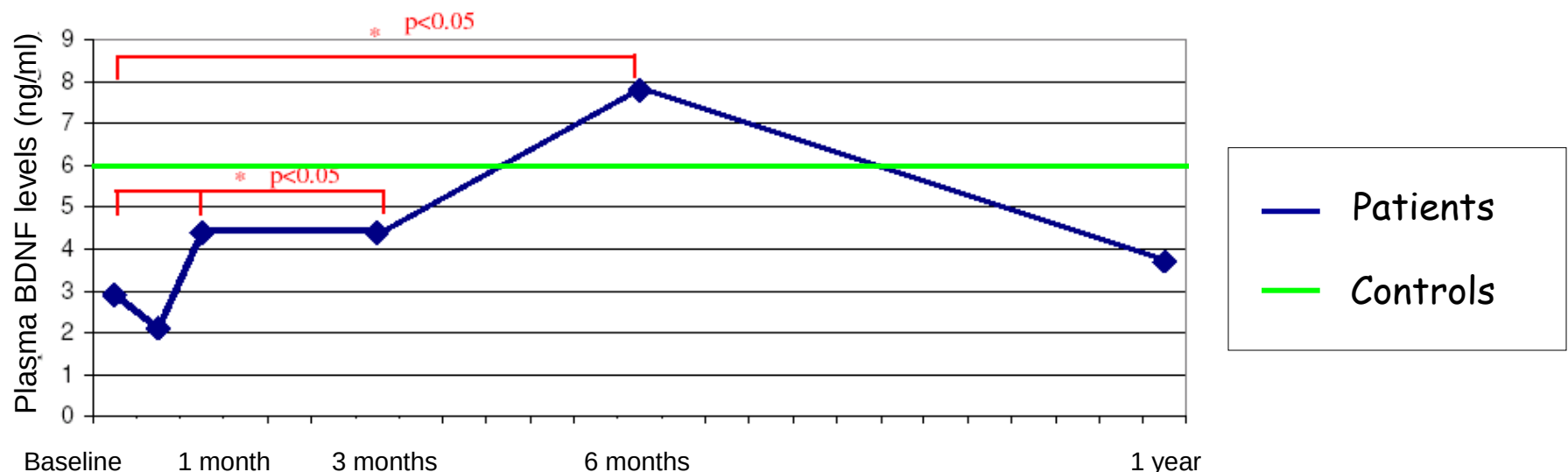
1. Pazienti in fase depressiva o maniacale presentano livelli plasmatici e/o sierici di BDNF inferiori rispetto a quelli di controlli sani
2. I livelli di BDNF aumentano fino a raggiungere quelli dei controlli sani dopo specifici trattamenti e remissione dei sintomi



Brief report

Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments

Armando Piccinni ^{a,*}, Donatella Marazziti ^a, Mario Catena ^a, Luciano Domenici ^{b,c},
Alessandro Del Debbio ^a, Carolina Bianchi ^a, Claudio Mannari ^c, Claudia Martini ^a,
Eleonora Da Pozzo ^a, Elisa Schiavi ^a, Alessandra Mariotti ^a, Isabella Roncaglia ^a,
Agnese Palla ^a, Giorgio Consoli ^a, Luca Giovannini ^d, Gabriele Massimetti ^a,
Liliana Dell'Oso ^a



BDNF: studi in pazienti con Disturbi dell'umore

European Neuropsychopharmacology (2009) 19, 349–355

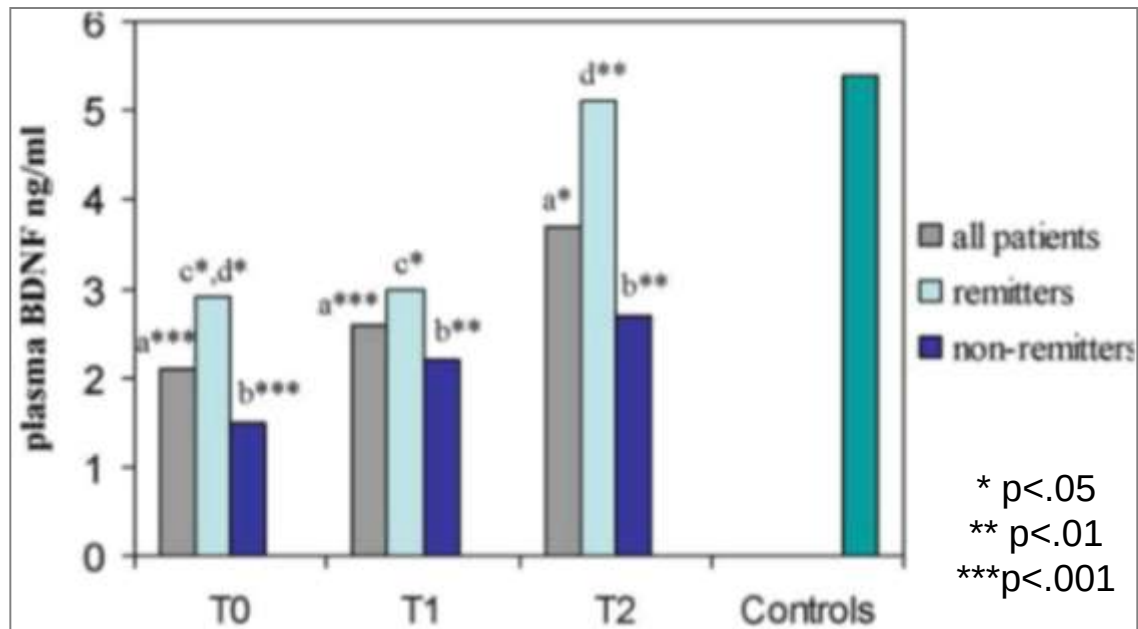


www.elsevier.com/locate/euroneuro



Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy

Armando Piccinni^a, Alessandro Del Debbio^a, Pierpaolo Medda^a, Carolina Bianchi^a, Isabella Roncaglia^a, Antonello Veltri^a, Sara Zanello^a, Enrico Massimetti^a, Nicola Origlia^b, Luciano Domenici^{b,c}, Donatella Marazziti^{a,*}, Liliana Dell'Osso^a



Original Paper

Neuropsychobiology

Neuropsychobiology 2010;62:207–212

DOI: [10.1159/000319946](https://doi.org/10.1159/000319946)

Received: August 10, 2009

Accepted after revision: January 18, 2010

Published online: August 14, 2010

Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients

Liliana Dell'Osso Alessandro Del Debbio Antonello Veltri Carolina Bianchi
Isabella Roncaglia Marina Carlini Gabriele Massimetti Mario Catena Dell'Osso
Chiara Vizzaccaro Donatella Marazziti Armando Piccinni

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, University of Pisa, Pisa, Italy

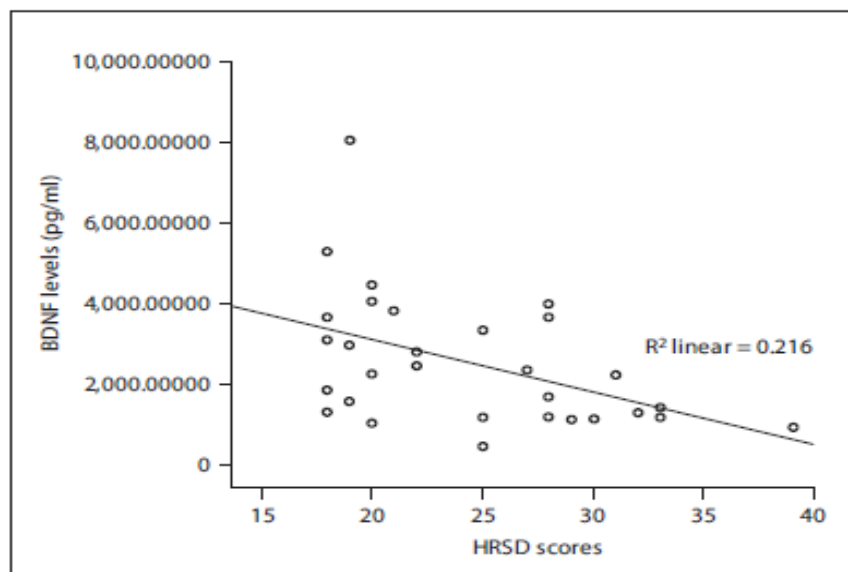


Fig. 1. Relationship between HRSD total scores and BDNF plasma levels.

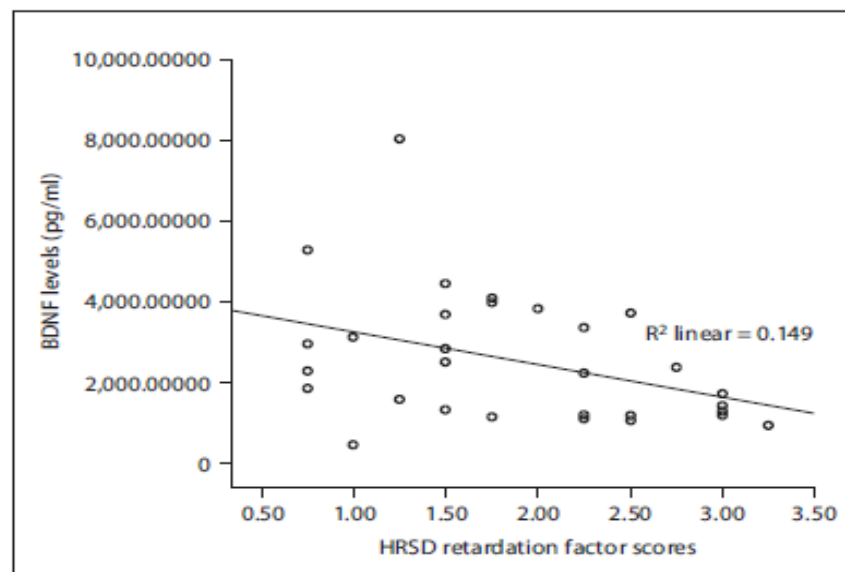


Fig. 2. Relationship between HRSD retardation factor scores and BDNF plasma levels.

Farmaci che contrastano il processo di neuroprogressione dei Disturbi dell'umore attraverso un'azione neurotrofica...

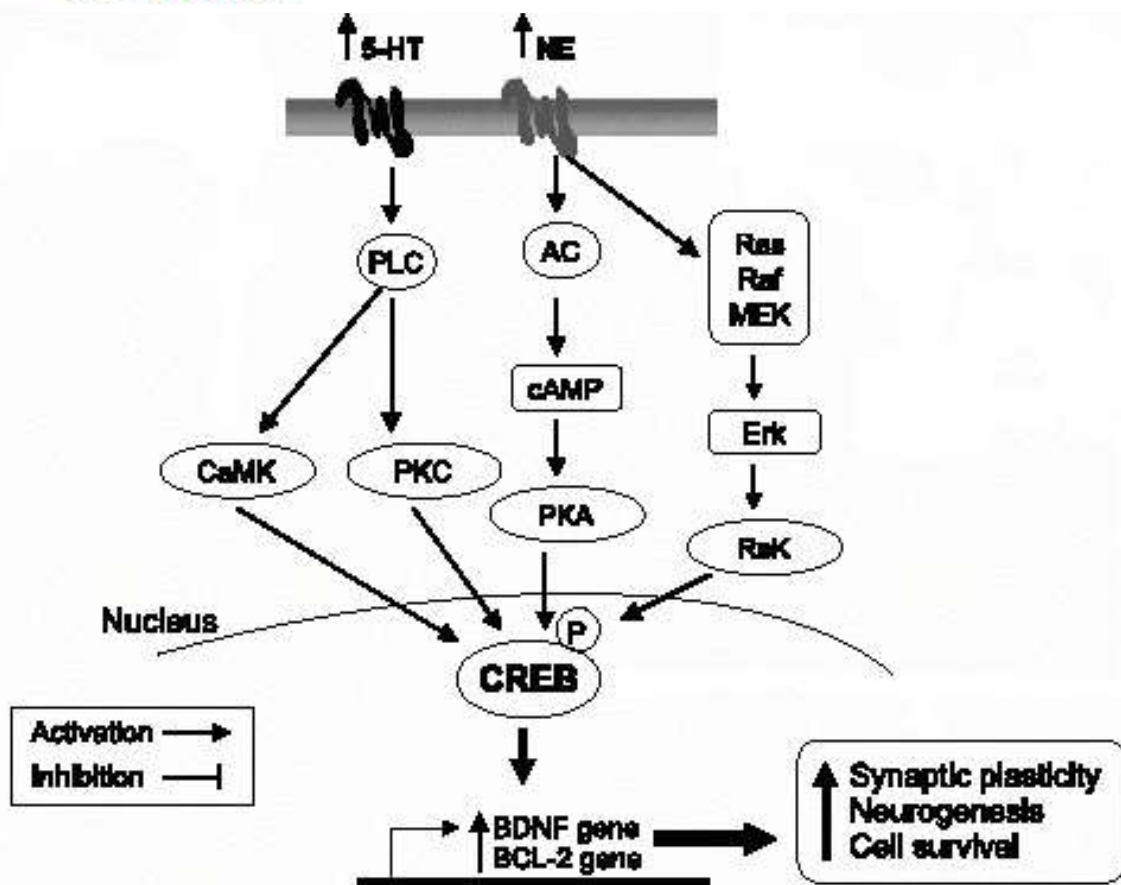
- **Sali di litio e acido valproico**
- **Antidepressivi (classi diverse...)**
- **Antipsicotici atipici**
- **Ketamina**
- **Memantina**

Meccanismo d'azione dei farmaci ad azione neurotrofica

Eur Psychiatry 2002;17 Suppl 3:306-10
© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved
S0924933802006545/FLA

Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity

R.S. Duman*



Classi diverse di antidepressivi
(SSRI, TCA, SNRI, IMAO)



stimolazione trasmissione
monoaminergica



cascata trasduzionale
intracellulare



stimolazione fattore di
trascrizione CREB



induzione espressione gene
BDNF



promozione neuroplasticità

Changes in CREB Phosphorylation and BDNF Plasma Levels during Psychotherapy of Depression

Jakob M. Koch Dunja Hinze-Selch Karoline Stingele Christian Huchzermeier
Robert Göder Mareen Seeck-Hirschner Josef B. Aldenhoff

Table 2. pCREB levels [OD relative to baseline (percent)] in the responder and nonresponder groups

		Responders	Nonre- sponders	Cohen's d	d.f.	p
Day 7	T1	222.5 ± 227.3	60.8 ± 31.0	0.997	18	0.008 ¹
Day 14	T2	235.1 ± 362.1	99.3 ± 124.8	0.501	23	0.166
Day 21	T3	162.7 ± 130.7	69.1 ± 59.0	0.924	24	0.017

Anche la **psicoterapia**
presenta un'**azione**
neurotrofica → attivazione
del fattore di trascrizione
CREB



induzione espressione gene
BDNF



promozione neuroplasticità

The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis

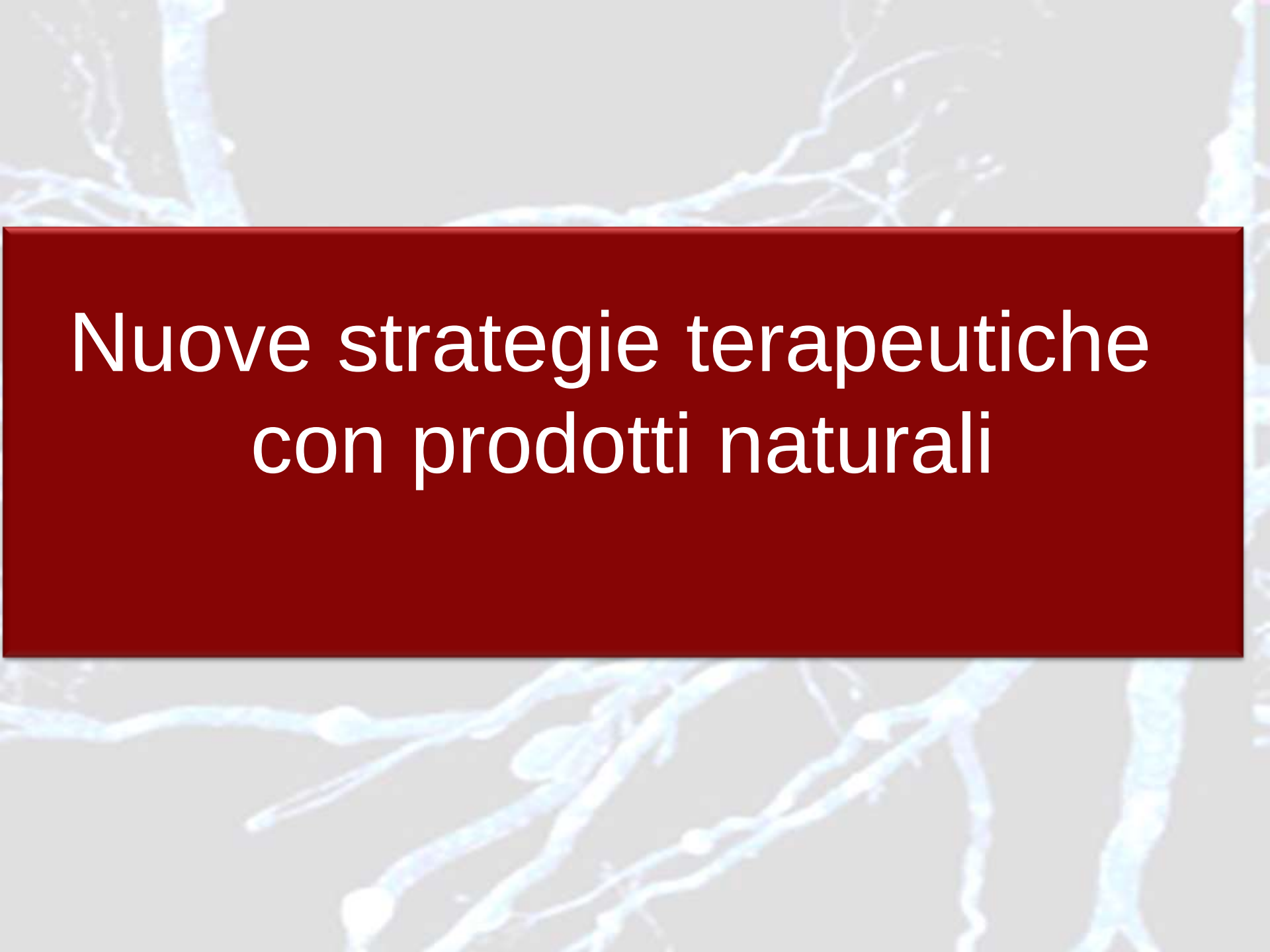
Adam Dinoff^{1,2}, Nathan Herrmann^{1,3}, Walter Swardfager^{1,2}, Celina S. Liu^{1,2}, Chelsea Sherman¹, Sarah Chan¹, Krista L. Lancôt^{1,2,3*}

Una metanalisi su 29 studi dimostra che
anche l'esercizio fisico determina
un'azione neurotrofica



L'esercizio fisico aerobico
(non di resistenza) incrementa
i livelli ematici di BDNF





Nuove strategie terapeutiche con prodotti naturali

Feromoni

I feromoni sono **sostanze volatili** (composti chimici) rilasciati nell'ambiente da un individuo attraverso le secrezioni corporee e percepiti da un altro membro della stessa specie, in cui provocano o modulano **risposte comportamentali o ormonali** (Karlson and Luscher, 1959)



Appeasing pheromones

Una classe di feromoni diversi da quelli sessuali è stata descritta per la prima volta nel 2000



Appeasing pheromones



- **Secreti nella regione mammaria poco dopo il parto** (inizialmente isolati nella scrofa e successivamente in altre specie animali)
- Struttura chimica: 3 acidi grassi (acido oleico, acido palmitico e acido linoleico) + altri componenti specie-specifici
- A causa dei loro **effetti appaganti e tranquillizzanti** su animali sia giovani che adulti, gli analoghi sintetici dei feromoni di questo gruppo sono ampiamente utilizzati per il trattamento dei disturbi comportamentali degli animali

Appeasing pheromones negli animali

- Esistono **prove di efficacia** degli Appeasing Pheromones negli animali per:
 - controllo e prevenzione dello stress acuto e cronico
 - trattamento dei disturbi d'ansia
 - promozione del benessere
 - diminuzione dell'aggressività



The **Veterinary Record**, April 23, 2005

PAPERS & ARTICLES

Comparison of the efficacy of a synthetic dog-appeasing pheromone with clomipramine for the treatment of separation-related disorders in dogs

E. GAULTIER, L. BONNAFOUS, L. BOUGRAT, C. LAFONT, P. PAGEAT

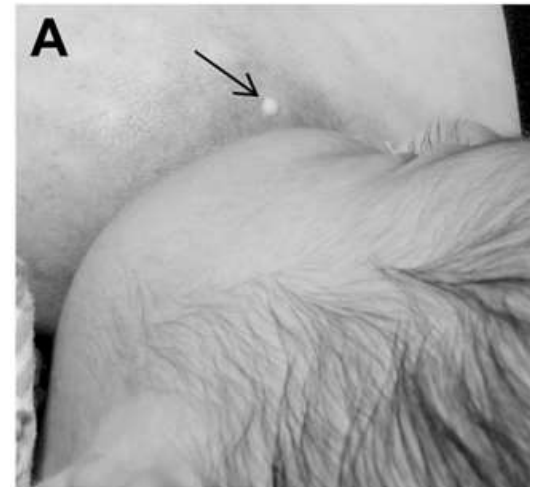
Appeasing pheromones nell'uomo

E' in corso uno studio naturalistico per valutare l'efficacia dello Human Appeasing Pheromon (HAP) in aggiunta al trattamento psicofarmacologico sui sintomi persistenti o residui di pazienti affetti da disturbi dell'umore e dell'ansia, disturbi dello spettro psicotico e autistico

- L'HAP è un analogo sintetico del feromone **estratto dalla secrezione delle ghiandole mammarie di Montgomery**. È strutturalmente identico a quello naturale

- Nello studio HAP viene rilasciato nell'ambiente da **diffusori inseriti nella presa elettrica**. Ogni ricarica del diffusore dura circa 4 settimane. Copre un'area di 50-70 m²

- I pazienti saranno esposti a HAP per 3 mesi. Al baseline (**T0**) e alla fine di ogni mese (**T1, T2, T3**) verranno valutati per mezzo di una batteria di scale di valutazione specifiche



Appeasing pheromones nell'uomo

DISEGNO DELLO STUDIO

	T0 baseline	T1 1 month	T2 2 months	T3 3 months
Written Informed Consent collection	x			
Sociodemographic Questionnaire	x			
Psychiatric evaluation and diagnosis	x			
Self-report Symptom Inventory (SCL-90)	x	x	x	x
Beck Depression Inventory II (BDI)	x	x	x	x
Self-rating Anxiety State (SAS)	x	x	x	x
Obsessive-Compulsive Inventory - Revised (OCI-R)	x	x	x	x
Adult Separation Anxiety Self-report Checklist (ASA-27)	x	x	x	x
Liebowitz Social Phobia Scale (LSPS)	x	x	x	x
Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)	x	x	x	x
Life Skills Profile (LSP)	x	x	x	x
Caregiver Global Impressions (CaGI)	x	x	x	x

Clinical Case Reports

Open Access

CASE REPORT

Clinical Case Reports 2018; 6(4): 664–668

Human Appeasing Pheromone (HAP) influence on behavior and psychopathological residual symptoms of patients with complex psychiatric disorders

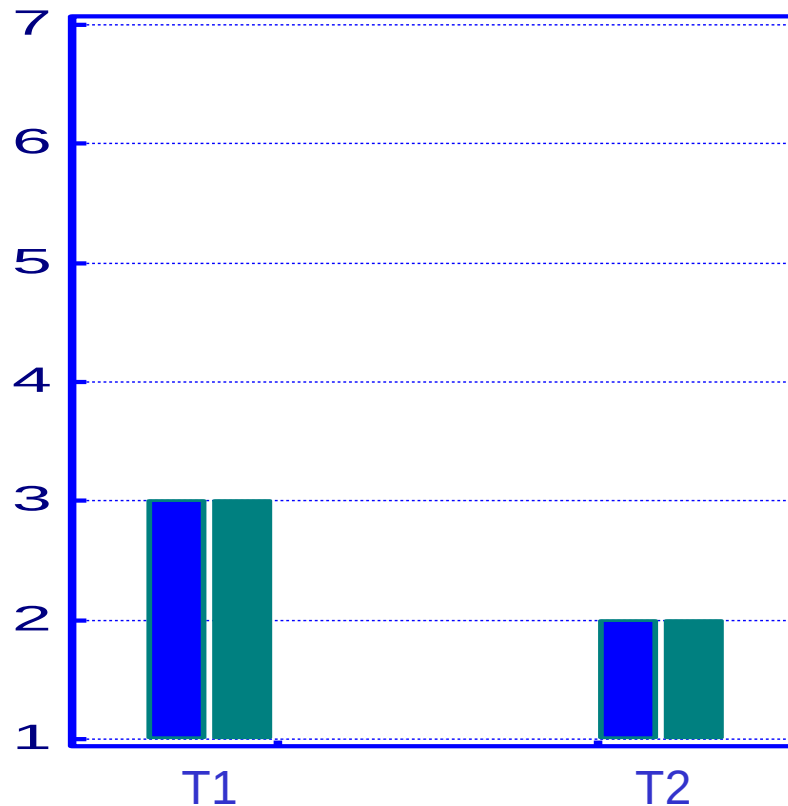
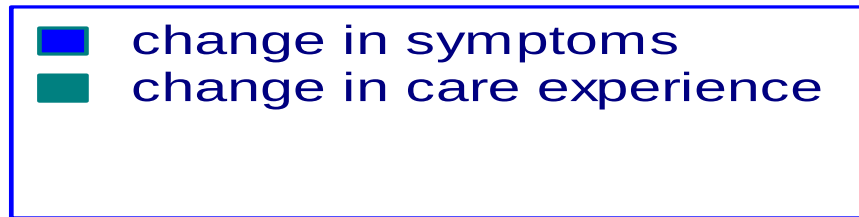
Armando Piccinni^{1,2}, Antonello Veltri^{1,2}, Donatella Marazziti^{1,2}, Federico Mucci¹ ,
Alessandro Cozzi^{2,3} & Patrick Pageat^{2,3}

- Risultati preliminari dimostrano l'efficacia di HAP sul funzionamento globale dei pazienti su dimensioni psicopatologiche quali ansia sociale, ansia di separazione, ossessività-compulsività

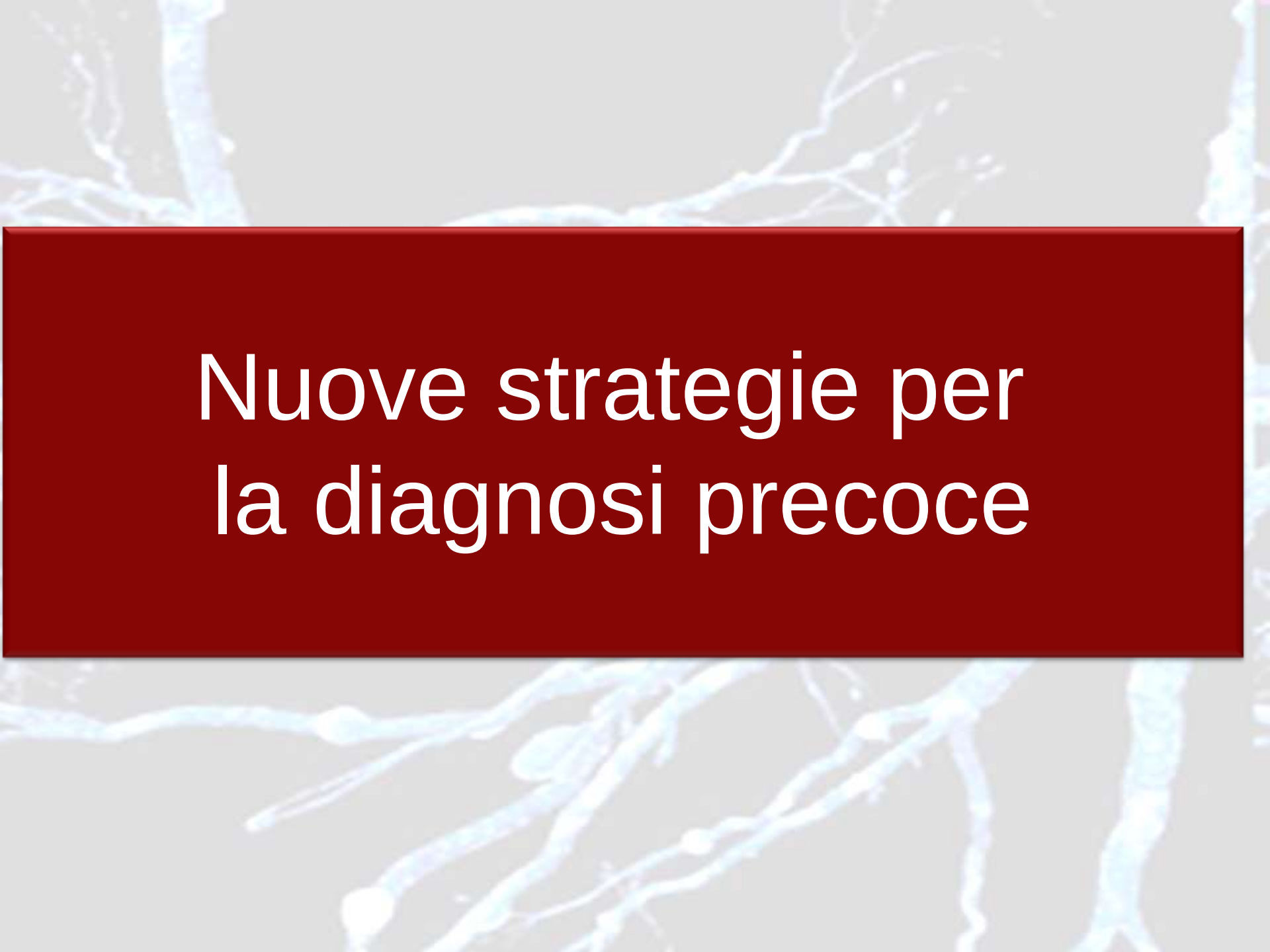


- Effetto rapido di HAP: cambiamenti clinici durante il primo mese di esposizione
- Gli effetti HAP sembrano essere stabili e duraturi: persistono con una leggera attenuazione durante un follow-up di 3 mesi dopo l'interruzione dell'esposizione HAP

Appeasing pheromones nell'uomo



2. Much improved
3. Slightly improved



Nuove strategie per la diagnosi precoce

- **Disturbi dell'umore** = **malattie sistemiche** che interessano, oltre a specifiche strutture del cervello, anche altri sistemi come il sistema Endocrino e l'immunitario

(Barbosa et al., 2014)

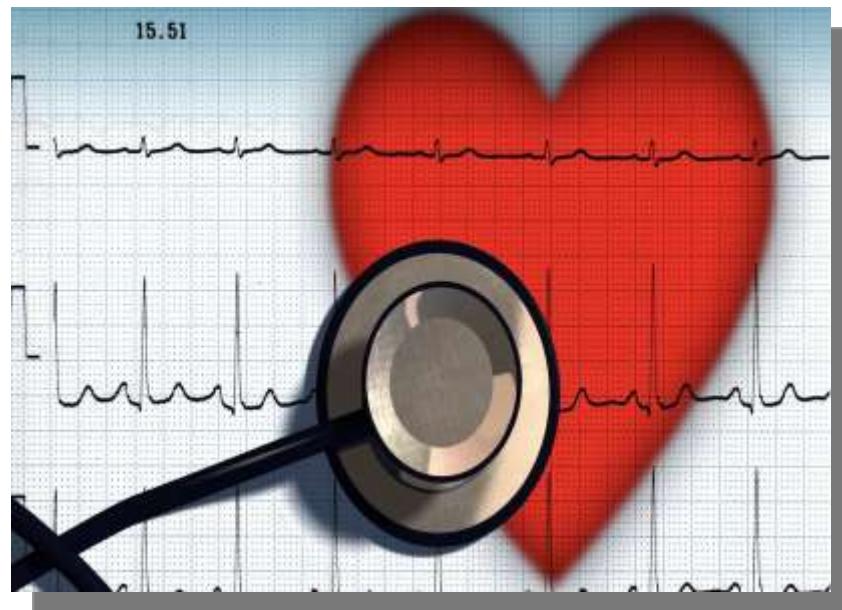


- Registrare indici come l'**attività fisica**, il **comportamento alimentare**, il **sonno** ed alcuni **parametri neurovegetativi** quali la **frequenza cardiaca**, la **conduttanza dermica**, la **temperatura cutanea**, può aiutare ad avere un quadro più completo dello stato funzionale del paziente

Dispositivi elettronici per il monitoraggio psicofisiologico

- **Heart Rate Variability (HRV)** = parametro che indica il grado di fluttuazione dell'intervallo tra i battiti cardiaci (esprime l'equilibrio tra sistema simpatico e parasimpatico)

- In individui sani: **naturale variabilità della frequenza cardiaca** in risposta a fattori quali il ritmo del respiro, gli stati emozionali, ansia, stress, rabbia, rilassamento, pensieri, etc (*Valenza et al., 2014*)



IPOTESI

Nel disturbo bipolare, la **transizione dalla fase maniacale o ipomaniacale alla fase depressiva** provoca una variazione della risposta immunitaria ed endocrina. La risposta del sistema endocrino causerebbe a sua volta a **variazioni aspecifiche del sistema parasimpatico** influenzando sull'HRV

Dispositivi elettronici per il monitoraggio psicofisiologico

PROGETTO DI RICERCA

- Dispositivo indossabile (**BRACCIALETTO**) in grado di registrare **HRV** (attraverso segnale elettrico o pulso-ossimetrico) e quantità dell'**attività fisica** (attraverso un accelerometro)



- Saranno inoltre registrati **alternanza sonno-veglia**, numero delle **ore di sonno** e **comportamento alimentare**



Dispositivi elettronici per il monitoraggio psicofisiologico



- Acquisizione segnali 24 ore su 24 per 180 giorni
- Paziente e psichiatra ricevono in tempo reale, attraverso dispositivi mobili opportunamente predisposti, informazioni relative allo stato funzionale globale e a eventuali sue variazioni significative

FINALITA':

- Monitorare lo stato funzionale complessivo del paziente in modo da poter identificare precocemente profili comportamentali e alterazioni fisiologiche compatibili con viraggi patologici dell'umore
- Rilevare a distanza segnali psicofisiologici prodromici di ricadute depressive o maniacali e con la possibilità di convocare il paziente per valutarlo clinicamente e intervenire precocemente con trattamenti appropriati → **DIAGNOSI PRECOCE**
- **Prevenire** la **piena espressione clinica** degli episodi di malattia e quindi le conseguenze sul funzionamento sociale, familiare e lavorativo



FINALITA':

Psicoeducazione

- il paziente impara a riconoscere alcuni segnali prodromici delle ricadute (variazioni quali-quantitative del sonno, dell'alimentazione, della motricità, etc)



Miglioramento stile di vita generale

attraverso i feedback relativi al profilo ipnico e alimentare → prevenzione di sovrappeso e obesità



Grazie per l'attenzione