

Trattamento dimensionale dell'aggressività, impulsività e attivazione: uno studio su pazienti psichiatrici ospedalizzati

Dimensional treatment of aggression, impulsivity, and activation: a study on psychiatric inpatients

MASSIMO BIONDI¹, MARTINA VALENTINI¹, ANGELO PICARDI^{2*}

*E-mail: angelo.picardi@iss.it

¹Dipartimento di Neuroscienze Umane, Ospedale Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

²Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO. Introduzione. È noto come la maggior parte dei farmaci sia efficace per una varietà di disturbi mentali, anziché per specifiche diagnosi. L'approccio dimensionale è in grado di spiegare la non specificità dell'efficacia dei farmaci, e può proficuamente integrare quello categoriale e consentire di ottimizzare il trattamento. Questo studio ha inteso esaminare l'utilizzo degli antiepilettici, in particolare del valproato, nell'ambito di una strategia di "farmacoterapia dimensionale" per il trattamento di sintomi prominenti di aggressività, impulsività e attivazione. **Metodi.** In questo studio osservazionale naturalistico, sono stati inclusi 846 pazienti adulti ricoverati in un SPDC. Entro 48 ore dall'ingresso e alla dimissione, sono stati somministrati la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e la SVARAD (Scala VALutazione RAPida Dimensionale). **Risultati.** Si è riscontrata un'associazione significativa tra la prescrizione di un antiepilettico (nella grande maggioranza dei casi valproato) e la presenza di alti livelli di aggressività, impulsività e attivazione. Nei pazienti con alti livelli di queste dimensioni psicopatologiche, l'analisi ha rivelato una maggiore riduzione del punteggio totale della BPRS durante il ricovero nei pazienti trattati con antiepilettici rispetto ai non trattati. Questo risultato è stato osservato anche nei pazienti senza diagnosi di episodio maniacale o misto. **Conclusioni.** Sebbene svariati aspetti metodologici consiglino grande prudenza e impongano di considerare i nostri risultati come preliminari, questo studio suggerisce che una pratica di "farmacoterapia dimensionale" dell'aggressività, dell'impulsività e dell'attivazione, fondata sull'impiego di farmaci antiepilettici sulla base della loro azione neurobiologica e non della diagnosi categoriale, sia comunemente praticata nel lavoro quotidiano di un SPDC e si associ a un decorso clinico migliore, in assenza di effetti avversi rilevanti.

PAROLE CHIAVE: psicofarmacologia, antiepilettici, aggressività, impulsività, attivazione, diagnosi dimensionale.

SUMMARY. Introduction. Most psychotropic drugs are effective for several mental disorders, rather than for specific diagnoses. The dimensional approach to psychiatric nosology can explain the non-specificity of drug action, and it could usefully integrate the traditional categorical approach and may help optimize personalised psychiatric treatment. This study aimed at examining the use of antiepileptic drugs, particularly valproate, for the treatment of prominent aggression, impulsivity, and activation, within the conceptual framework of a "dimensional pharmacotherapy" strategy. **Methods.** This observational, naturalistic study included 846 adult psychiatric inpatients. Within 48 hours from admission and then again at discharge, each patient was administered the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the SVARAD scale for rapid dimensional assessment. **Results.** We found a statistically significant association between the prescription of an antiepileptic drug (valproate in the vast majority of cases) and the presence of high levels of aggression, impulsivity, and activation. In patients with high levels of these psychopathological dimensions, the prescription of an antiepileptic drug was significantly associated with a greater decrease in BPRS total score from admission to discharge. This finding remained significant after the exclusion of patients experiencing a manic or mixed episode. **Conclusions.** Although methodological limitations dictate caution in interpreting our results, these preliminary findings suggest that a "dimensional pharmacotherapy" strategy (i.e., selecting drugs based on neurobiological action rather than categorical diagnosis) for the treatment of aggression, impulsivity and activation is commonly used in daily practice and may lead to greater clinical improvement, in the absence of severe adverse effects.

KEY WORDS: psychopharmacology, antiepileptic drugs, aggression, impulsivity, activation, dimensional diagnosis.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, l'approccio categoriale alla diagnosi psichiatrica è stato oggetto di numerose critiche¹⁻³. Tra queste, ricordiamo che spesso le categorie diagnostiche non rendono adeguatamente conto dell'eterogeneità clinica manifestata da

pazienti con la stessa diagnosi categoriale, e che non soddisfano non soltanto i criteri di validità stabiliti da Robins e Guze⁴, ma anche il criterio di risposta differenziale al trattamento suggerito da Kendler⁵. La maggior parte dei farmaci risulta infatti efficace per una varietà di disturbi mentali, anziché per specifiche diagnosi. Per esempio, antidepressivi di varie

classi risultano efficaci sia per i disturbi depressivi sia per alcuni disturbi d'ansia, dell'alimentazione, del controllo degli impulsi; la clomipramina è efficace nelle condizioni depressive ed è un potente trattamento per il disturbo ossessivo-compulsivo; gli antidepressivi sono efficaci nel trattamento della schizofrenia, di altre condizioni psicotiche e degli stati maniacali. Queste osservazioni, che possono apparire sconcertanti da un punto di vista nosologico categoriale, sono perfettamente comprensibili secondo un approccio dimensionale, un diverso modo di accostarsi alla questione della diagnosi.

L'approccio dimensionale propone che i disturbi mentali siano meglio classificabili in termini di dimensioni funzionali, anziché di categorie con confini discreti^{3,6,7}. Tale approccio è in grado di rendere conto della grande varietà di presentazioni cliniche osservabili in pazienti con la medesima diagnosi categoriale, che trae origine dal diverso combinarsi delle dimensioni psicopatologiche in ciascun paziente^{8,9}. È anche in grado di spiegare la non specificità dell'efficacia dei farmaci, e può consentire di ottimizzare le decisioni riguardanti il trattamento secondo prassi simili a quelle riscontrabili in altre specialità mediche. In cardiologia, per esempio, l'infarto del miocardio è una diagnosi categoriale che viene integrata da un'analisi delle sue sequenze funzionali in termini di frequenza cardiaca, ritmo, conduzione e gittata, e il trattamento viene pianificato più in base a questi ultimi aspetti che non alla mera diagnosi categoriale. Allo stesso modo, in psichiatria l'approccio dimensionale può proficuamente integrare quello categoriale e consentire una migliore caratterizzazione clinica dei pazienti, secondo le dimensioni psicopatologiche prominenti in ciascun quadro clinico¹⁰.

Di fatto, una "farmacoterapia dimensionale" è praticata da molti clinici nel loro lavoro quotidiano. Alcuni studi del nostro gruppo hanno esaminato più sistematicamente questa strategia, fornendo evidenze preliminari della sua efficacia. Questi studi si sono fondati sull'approccio dimensionale operazionalizzato nella Scala di VALutazione RAPida Dimensionale (SVARAD), sviluppata e validata da Pancheri, Biondi, Gaetano e Picardi circa 20 anni orsono¹¹, che permette di valutare dieci fondamentali dimensioni psicopatologiche. Uno di questi studi, condotto con disegno aperto a singolo gruppo su 35 pazienti con un episodio depressivo unipolare caratterizzato da alti livelli di rabbia, aggressività e ostilità, ha suggerito l'efficacia nella pratica di una combinazione di un antidepressivo della classe SSRI con il valproato in questo tipo di pazienti. Dopo 12 settimane di trattamento, è stato osservato un marcato miglioramento non solo dei livelli di depressione e di ansia, ma anche dell'aggressività, come evidenziato da una riduzione del 69% del punteggio dell'item Rabbia/Aggressività della SVARAD¹². Una simile strategia terapeutica è stata utilizzata con successo anche in un altro studio condotto su pazienti oncologici con disturbi depressivi o ansiosi che presentavano una predominanza della dimensione Rabbia/Aggressività alla SVARAD¹³.

Tra le principali dimensioni psicopatologiche, alcune presentano più di altre un carattere "transnosografico", potendosi rilevare in maggiore o minore misura in un ampio spettro di disturbi mentali, mentre altre hanno un carattere più circoscritto⁹. Tra le prime si possono menzionare la dimensione depressiva, quella ansiosa, l'impulsività, l'aggressività e l'attivazione, mentre tra le seconde la distorsione della realtà, la disorganizzazione del pensiero, l'apatia, l'ossessività e la somatizzazione. Per la loro diffusione aspecifica, le dimen-

sioni a carattere "transnosografico" sono quelle il cui trattamento può essere più difficile secondo un approccio strettamente categoriale. Ciò è vero soprattutto per l'aggressività, l'impulsività e l'attivazione, mentre per gli aspetti depressivi e ansiosi esistono opzioni di trattamento standardizzate e di efficacia ben sperimentata. Non vi è invece nessun modello standardizzato e validato di trattamento farmacologico per i complessi quadri clinici caratterizzati da prominenti aggressività, impulsività e attivazione, che sono rinvenibili in una varietà di condizioni quali disturbi psicotici, disturbi dell'umore unipolari e bipolari, disturbi da uso di sostanze, disturbi del controllo degli impulsi e disturbi di personalità del Cluster B¹⁴. La letteratura al riguardo non è molto estesa e include relativamente pochi studi controllati randomizzati, che non hanno fornito forti evidenze di efficacia per alcun agente farmacologico poiché spesso gravati da limiti metodologici come piccole dimensioni, breve durata e scarsa generalizzabilità alla pratica clinica comune¹⁵. Gli agenti studiati comprendono il litio, gli antidepressivi, gli antipsicotici, gli antiepilettici. Tra questi ultimi, il valproato ha ricevuto particolare attenzione, e un suo effetto antiaggressivo è suggerito, quantomeno preliminarmente, da un ampio numero di resoconti di casi e di studi in aperto¹⁶.

Il presente studio ha inteso esaminare l'utilizzo degli antiepilettici, e in particolare del valproato, nell'ambito di una strategia di "farmacoterapia dimensionale" per il trattamento di sintomi prominenti di aggressività, impulsività e attivazione in un'ampia popolazione clinica di pazienti psichiatrici ospedalizzati contraddistinti da una grande varietà di diagnosi psichiatriche categoriali.

METODI

Lo studio è stato condotto presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura del Dipartimento di Neuroscienze Umane della Sapienza Università di Roma. Sono stati considerati per l'inclusione tutti i pazienti adulti esenti da gravi patologie mediche ricoverati nel periodo compreso tra gennaio 2011 e giugno 2014, per un totale di 867 pazienti.

Le diagnosi psichiatriche sono state attribuite secondo i criteri del DSM-IV¹⁷ da psichiatri con oltre 10 anni di esperienza clinica. La valutazione standardizzata è stata effettuata da medici specializzandi sotto la stretta supervisione degli specialisti, una prima volta entro 48 ore dal ricovero e una seconda volta nelle ore precedenti la dimissione. In entrambe le occasioni, ai pazienti sono stati somministrati la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e la SVARAD. La SVARAD è uno strumento sviluppato¹⁸ e validato¹⁹ nel nostro Dipartimento che consente una valutazione rapida e affidabile delle principali dimensioni psicopatologiche. Lo strumento consiste di 10 item, siglati su una scala a 5 punti variabile da 0 ("non presente") a 4 ("grave"), per ciascuno dei quali è presente una descrizione dettagliata della dimensione oggetto di valutazione e una definizione dei livelli di gravità. Gli item della SVARAD sono i seguenti: Apprensione/Timore; Tristezza/Demoralizzazione; Rabbia/Aggressività; Ossessività; Apatia; Impulsività; Distorsione della Realtà; Disorganizzazione del Pensiero; Preoccupazione Somatica/Somatizzazione; Attivazione. Le dimensioni di interesse in questo studio sono l'Aggressività, l'Impulsività e l'Attivazione, che sono rispettivamente definite come segue: «Sentimenti di irritazione, rancore, collera; manifestazioni di irritabilità, litigiosità, ostilità; violenza verbale o fisica»; «Tendenza a mettere improvvisamente

Trattamento dimensionale dell'aggressività, impulsività e attivazione

in atto comportamenti inadeguati o potenzialmente dannosi per sé o per altri, senza adeguata riflessione sulle cause o sulle conseguenze delle proprie azioni»; «Aumento dell'attività motoria, accelerazione ideativa, disinibizione, sensazioni di eccessiva energia e fiducia nelle proprie capacità, euforia o irritabilità».

Nel nostro Dipartimento, questo strumento viene utilizzato nell'attività clinica e di ricerca¹¹ da circa 20 anni, e tutti i membri dello staff sono pratici del suo utilizzo. La BPRS è uno degli strumenti più utilizzati nel mondo per la valutazione della psicopatologia in pazienti psichiatrici gravi. È stata utilizzata nella sua versione estesa a 24 item, con il manuale di somministrazione contenente istruzioni dettagliate per la siglatura di ciascun item^{20,21}.

Le analisi statistiche sono state condotte con l'ausilio del programma SPSS Statistics for Mac, Version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Tutti i test statistici sono a due code, con alfa posto a 0,05. Le caratteristiche dei pazienti sono state riassunte mediante appropriate statistiche descrittive, mentre il test Chi quadrato e l'analisi della varianza sono stati impiegati per saggiare la significatività delle differenze tra gruppi per variabili discrete e continue, rispettivamente.

RISULTATI

Di 867 pazienti ricoverati nel periodo considerato, 846 erano stati valutati con la SVARAD e sono pertanto stati inclusi nello studio. Le caratteristiche dei partecipanti sono descritte in dettaglio nella Tabella 1.

Una prima analisi ha riguardato la relazione tra prescrizione di antiepilettici e presenza di un livello elevato di aggressività, impulsività e attivazione, definito in base alla presenza di un punteggio di 3 o 4 ai relativi item della SVARAD. Complessivamente, 124 (14,7%), 183 (21,6%) e 121 (14,3%) pazienti hanno rispettivamente conseguito un punteggio pari o superiore a 3 agli item Rabbia/Aggressività, Impulsività e Attivazione della SVARAD. Il numero di pazienti con livelli elevati di almeno una di queste tre dimensioni psicopatologiche è pari a 270 (31,9%). Un totale di 503 (59,5%) pazienti ha ricevuto un antiepilettico, nella grande maggioranza dei casi (n=480) valproato. Si è riscontrata un'associazione fortemente significativa tra la prescrizione di un antiepilettico e la presenza di alti livelli di aggressività, impulsività e attivazione. Il numero di pazienti con livelli molto elevati di almeno una di queste tre dimensioni psicopatologiche trattati con un antiepilettico è pari a 180 su 270, a confronto con 323 su 576 senza livelli così elevati di alcuna di queste tre dimensioni. L'associazione pare particolarmente spiccata con l'aggressività e l'attivazione. Infatti, 89 pazienti su 124 con alti livelli di aggressività ha ricevuto trattamento con antiepilettici, a confronto con 414 su 722 senza livelli elevati di aggressività (p=0,003). Similmente, 86 pazienti su 121 con alti livelli di aggressività hanno ricevuto trattamento con antiepilettici, a confronto con 417 su 725 senza livelli elevati di aggressività (p=0,007). Per l'impulsività, le differenze tra gruppi, pur se nella stessa direzione, non sono significative, con 114 pazienti trattati su 183 con alti livelli di impulsività a confronto con 389 su 663 senza livelli così alti di impulsività. Va notato come la gran parte delle prescrizioni di antiepilettici riguardino pazienti comunque con livelli clinicamente rilevabili di aggressività, impulsività e attivazione, in quanto solo in 53 casi tali farmaci sono stati prescritti a pazienti con punteggio pari a zero ai tre item SVARAD in questione.

Una seconda analisi si è focalizzata sui pazienti con livelli elevati di aggressività, impulsività o attivazione, con l'intento di esaminare se in questi pazienti tale prescrizione fosse associata a variabili che potessero fungere da indicatori di processo o di esito clinico. Non è stata riscontrata un'associazione con la durata del ricovero, pari mediamente a 12,04 e 11,40 nei pazienti rispettivamente trattati e non trattati con antiepilettici. Mentre l'analisi della varianza per misure ripetute ha rivelato una interazione significativa (p=0,03) tra tempo e prescrizione rispetto alla variazione del punteggio totale della BPRS intercorsa tra l'ingresso in reparto e la dimissione. Infatti, nei pazienti trattati con antiepilettici il punteggio medio della BPRS scende da 59,5±15,1 a 39,5±13,1, mentre nei pazienti non trattati con antiepilettici la diminuzione è risultata significativamente minore, da 53,8±15,9 a 38,2±11,2. Questa differenza si apprezza anche restringendo l'analisi ai pazienti senza una diagnosi di episodio maniacale o misto: come illustrato in Figura 1, nei pazienti trattati con antiepilettici il punteggio medio della BPRS scende da 59,4±14,7 a 39,6±11,4, mentre nei pazienti non trattati con antiepilettici la diminuzione è significativamente minore, da 53,1±17,8 a 40,0±13,1 (p=0,003).

DISCUSSIONE

L'esame di questa ampia casistica, che spazia lungo un arco temporale di tre anni e mezzo, mostra che gli antiepilettici, in particolar modo il valproato, sono abbastanza comunemente prescritti nella pratica del SPDC partecipante allo studio, soprattutto a pazienti aggressivi, impulsivi e agitati. La presenza di livelli elevati di aggressività, impulsività e attivazione è infatti risultata significativamente associata alla prescrizione di antiepilettici.

È ravvisabile qui una pratica di "farmacoterapia dimensionale" basata sull'impiego di un farmaco in base alla sua azione neurobiologica e non alla diagnosi categoriale. Il fondamento logico alla base dell'impiego del valproato si incentra sullo spostamento dell'equilibrio della neurotrasmissione da eccitatorio a inibitorio. Sebbene il meccanismo di azione del valproato sia solo in parte compreso, la sua azione di incremento della sintesi e inibizione del metabolismo dell'acido gamma-amino-butyrico (GABA) promuove un simile spostamento. Agli effetti clinici del valproato concorrono probabilmente altre sue azioni su canali ionici, monoamine, neuropeptidi e proteine di segnalazione intracellulare, nonché una sua possibile modulazione di alcuni recettori per gli aminoacidi eccitatori²²⁻²⁴. L'azione sui canali del sodio voltaggio-dipendenti è fondamentale per un altro farmaco antiepilettico di comune uso in psichiatria, la carbamazepina²⁵.

All'utilizzo dei farmaci antiepilettici in psichiatria sono dedicati interi libri²⁶ o capitoli di prestigiosi manuali e trattati^{27,28}. Il valproato è formalmente autorizzato in Italia per il trattamento di varie forme di epilessia e degli episodi maniacali nel disturbo bipolare. A livello internazionale, varie linee guida prevedono l'impiego di valproato e altri farmaci antiepilettici nella mania e nel disturbo bipolare, presumibilmente poiché agiscono su una dimensione psicopatologica di "attivazione", che nella mania è ben individuabile²⁹ e prominente. Tuttavia, va osservato che una simile dimensione si ritrova anche in vari casi di schizofrenia³⁰ e anche di depressione unipolare³¹. La presenza, spesso rilevante, della dimensione di

Biondi M et al.

Tabella 1. Caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei pazienti (n=846).

Variabile		Media (DS) o n (%)
Età in anni, media (DS)		42 (14,3)
Sesso femminile, n (%)		407 (48,1)
Istruzione, n (%)	Licenza elementare	60 (7,1)
	Licenza media inferiore	222 (26,2)
	Licenza media superiore	308 (36,4)
	Laurea	124 (14,7)
	Altro	132 (15,6)
Condizione lavorativa, n (%)	Studente	51 (6)
	Impiegato	221 (25,5)
	Libero professionista	96 (11,2)
	Disoccupato	282 (33,3)
	Invalido	12 (1,4)
	Pensionato	65 (7,7)
	Altro	119 (14,1)
Stato civile, n (%)	Celibe/Nubile	476 (56,2)
	Sposato/Convivente	166 (19,6)
	Separato/Divorziato	105 (12,4)
	Vedovo	23 (2,7)
	Altro	76 (9)
Condizione abitativa, n (%)	Senzatetto	17 (2)
	Solo	205 (24,2)
	Famiglia di origine	227 (26,8)
	Propria famiglia	205 (24,2)
	Struttura residenziale psichiatrica	10 (1,2)
	Struttura residenziale non psichiatrica	6 (0,7)
	Casa di riposo	11 (1,3)
Capacità civile, n (%)	Altro	165 (19,5)
	Capace	687 (81,2)
	Incapace (con tutore)	41 (4,8)
Tipo di ricovero, n (%)	Altro	118 (13,9)
	Volontario	708 (83,7)
	Obbligatorio	138 (16,3)
BPRS all'ingresso, media (DS)		52,2 (13,5)

Legenda: BPRS= Brief Psychiatric Rating Scale; DS= deviazione standard.

Trattamento dimensionale dell'aggressività, impulsività e attivazione

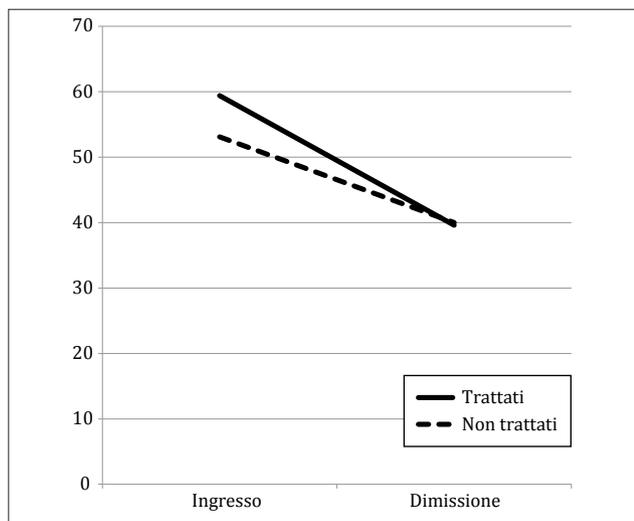


Figura 1. Variazione del punteggio totale medio della BPRS durante il ricovero nei pazienti con alti livelli di aggressività, impulsività o attivazione senza diagnosi di episodio maniacale o misto, trattati o meno con antiepilettici.

Attivazione in condizioni cliniche differenti dall'episodio maniacale o misto, costituisce il fondamento logico alla base della scelta di utilizzare il valproato in situazioni cliniche non inquadrabili in termini diagnostici categoriali come disturbo bipolare. Il punto è che, se da un lato le autorizzazioni formali all'impiego dei farmaci sono date per categorie diagnostiche, dall'altro va tenuto presente che i farmaci che agiscono su una specifica dimensione che caratterizza una certa categoria diagnostica possono rivelarsi utili in vari pazienti classificati in un'altra categoria diagnostica in cui quella dimensione sia presente, pur non essendo la principale⁹.

Non sono stati osservati effetti avversi della prescrizione di antiepilettici, anzi, i dati disponibili suggeriscono che in pazienti particolarmente attivati, impulsivi e aggressivi la prescrizione di antiepilettici, e segnatamente di valproato, si associ a un superiore miglioramento sintomatologico durante il ricovero. I benefici sembrano non essere circoscritti alla riduzione dell'aggressività, bensì comprendere anche una riduzione della sofferenza soggettiva dei pazienti con alti livelli di rabbia, impulsività, disforia e agitazione. Particolare interesse in un'ottica di "farmacoterapia dimensionale"^{9,10} riveste il dato che questo risultato è stato osservato anche nei pazienti senza una diagnosi di episodio maniacale o misto. L'effetto positivo dei farmaci antiepilettici in questo tipo di pazienti è in linea con precedenti osservazioni di una loro azione di riduzione della rabbia e dell'aggressività in pazienti depressi¹².

L'assenza di una riduzione della durata del ricovero nei pazienti trattati con antiepilettici è probabilmente da ascrivere alla loro maggiore gravità clinica all'ammissione, documentata dal punteggio medio della BPRS. Peraltro, la durata del ricovero non è un indicatore di processo molto accurato, poiché la dimissione è in vari casi legata alla disponibilità di posti letto di post-acuzie in case di cura convenzionate, oppure alla "presa in carico" della struttura territoriale di riferimento.

CONCLUSIONI

Svariati aspetti metodologici consigliano grande prudenza nel trarre conclusioni dai risultati di questo studio e limitano sensibilmente la robustezza delle inferenze possibili: tra questi, i principali sono il disegno non sperimentale e l'impossibilità di separare gli effetti degli antiepilettici da quelli di altri farmaci contemporaneamente prescritti, in particolare gli antipsicotici. Rispetto a questo ultimo punto, è di conforto il dato che quasi tutti i pazienti abbiano ricevuto oltre all'antiepilettico anche un farmaco antipsicotico, il che riduce grandemente la possibilità per il trattamento antipsicotico di confondere l'associazione osservata tra prescrizione di antiepilettici e migliore decorso clinico, sebbene non si possa escludere il verificarsi di un più sofisticato confondimento in termini di dosaggio relativo di antiepilettici e antipsicotici.

In conclusione, sebbene i limiti di uno studio osservazionale naturalistico impongano di considerare i nostri risultati come del tutto preliminari e bisognosi di essere saggiati e replicati da successivi studi con disegno più robusto, questo studio suggerisce che una pratica di "farmacoterapia dimensionale" dell'aggressività, dell'impulsività e dell'attivazione, fondata sull'impiego di farmaci antiepilettici sulla base della loro azione neurobiologica e non della diagnosi categoriale, sia di fatto comunemente praticata nel lavoro quotidiano di un reparto psichiatrico, e si associ a un decorso clinico migliore o comunque positivo, in assenza di effetti avversi rilevanti. Poiché i pazienti con queste caratteristiche cliniche e personologiche, pur se relativamente poco numerosi, sono clinicamente gravosi e comportano notevoli difficoltà nella loro gestione³², sono auspicabili ulteriori studi volti a indagare l'efficacia e l'utilità di un approccio di farmacoterapia dimensionale come quello qui presentato.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Biondi M, Bersani FS, Valentini M. Il DSM-5: l'edizione italiana. Riv Psichiatr 2014; 49: 57-60.
- Luciano M, Sampogna G, Del Vecchio V, et al. Critiche e prospettive degli attuali sistemi di classificazione in psichiatria: il caso del DSM-5. Riv Psichiatr 2016; 51: 116-21.
- Picardi A, Valentini M, Biondi M. Problemi e prospettive in tema di diagnosi psichiatrica. Riv Psichiatr 2018; 53: 61-4.
- Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. Am J Psychiatry 1970; 126: 983-7.
- Kendler K. Toward a scientific psychiatric nosology: strengths and limitations. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 969-73.
- Biondi M, Pasquini P, Picardi A (a cura di). Dimensional Psychopathology. Berlino: Springer, 2018.
- Pancheri P. Approccio dimensionale ed approccio categoriale alla diagnosi psichiatrica. Giornale Italiano di Psicopatologia 1995; 1: 8-23.
- Biondi M, Valentini M, Pancheri C, Piacentino D, Pasquini P, Picardi A. Dimensional assessment with SVARAD in clinical practice. In: Biondi M, Pasquini P, Picardi A (a cura di). Dimensional Psychopathology. Berlino: Springer, 2018.
- Valentini M, Biondi M, Pasquini M, Picardi A. Dimensional psychopathology of schizophrenia: SVARAD dimensional profiles in an acute inpatient sample. Riv Psichiatr 2018; 53: 40-8.

10. Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, et al. Nosological tunnel vision in biological psychiatry. A plea for a functional psychopathology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 501-10.
11. Biondi M, Gaetano P, Pasquini P, Picardi A. The SVARAD Scale for Rapid Dimensional Assessment: development and applications in research. In: Biondi M, Pasquini P, Picardi A (a cura di). *Dimensional Psychopathology*. Berlino: Springer, 2018.
12. Pasquini M, Picardi A, Specca A, et al. Combining an SSRI with an anticonvulsant in depressed patients with dysphoric mood: an open study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 3.
13. Pasquini M, Biondi M, Costantini A, et al. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. *Depress Anxiety* 2006; 23: 441-8.
14. Bersani FS, Pasquini P. The "outer dimensions": Impulsivity, Anger/Aggressiveness, Activation. In: Biondi M, Pasquini P, Picardi A (a cura di). *Dimensional Psychopathology*. Berlino: Springer, 2018.
15. Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, Nijman HL, Olivier B, Egberts TC. Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1013-24.
16. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 123-8.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington: APA, 1994.
18. Pancheri P, Biondi M, Gaetano P, Picardi A. Costruzione della SVARAD, una scala per la valutazione rapida dimensionale. *Riv Psichiatr* 1999; 34: 72-83.
19. Pancheri P, Picardi A, Gaetano P, et al. Validazione della scala per la valutazione rapida dimensionale "SVARAD". *Riv Psichiatr* 1999; 34: 84-93.
20. Lukoff D, Nuechterlein KH, Ventura J. Manual for expanded Brief Psychiatric Rating Scale. *Schizophr Bull* 1986; 12: 594-602.
21. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein KH, Liberman RP, Green M, Shaner A. Appendix 1: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) expanded version (4.0) scales, anchor points and administration manual. *Int J Methods Psychiatr Res* 1993; 3: 227-44.
22. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Turner AJ. Sodium valproate: an old drug with new roles. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 509-14.
23. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 Suppl 2: 17-24.
24. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2090-103.
25. Ambrósio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM, Carvalho AP. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res* 2002; 27: 121-30.
26. Perugi G. *Gli antiepilettici in psichiatria*. Milano: McGraw-Hill, 1999.
27. Pancheri P (a cura di). *Trattato Italiano di Psichiatria. Volume 1: Farmacoterapia psichiatrica*. Milano: Masson, 2003.
28. Stahl S. *Stahl's Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications (4th edition)*. New York: Cambridge University Press, 2013.
29. Picardi A, Battisti F, de Girolamo G, et al. Symptom structure of acute mania: a factor study of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale in a national sample of patients hospitalized for a manic episode. *J Affect Disord* 2008; 108: 183-9.
30. Picardi A, Viroli C, Tarsitani L, et al. Heterogeneity and symptom structure of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2012; 198: 386-94.
31. Biondi M, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Pancheri P. Dimensional psychopathology of depression: detection of an 'activation' dimension in unipolar depressed outpatients. *J Affect Disord* 2005; 84: 133-9.
32. Biondi M, Picardi A. I nuovi "casi difficili" in psichiatria. *Riv Psichiatr* 2018; 53: 223-32.