



AZIENDA SANITARIA LOCALE AL

Sede legale: Viale Giolitti 2
15033 Casale Monferrato (AL)
Partita IVA/Codice Fiscale n. 02190140067

Determinazione del

n. del

OGGETTO:

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

IL DIRIGENTE PROPONENTE

Visto Capo Dipartimento:

Registrazione contabile

Esercizio

Conto

Importo

Il Dirigente Responsabile

Eseguibile dal

Trasmessa alla Giunta Regionale in data

In visione dal

Trasmessa al Collegio Sindacale in data

Pubblicata ai sensi di legge dal

**si attesta che il presente atto viene inserito e pubblicato nell'albo pretorio informatico dell'Azienda
dalla data indicata per 15 gg consecutivi (art.32 L. 69/2009)**

Il Dirigente Amministrativo Area Programmazione Strategica e AA.GG.

OGGETTO: Studio osservazionale non sponsorizzato "GECO BIP" in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine.

IL DIRETTORE DIPARTIMENTO DI SALUTE MENTALE

Visto il D.lgs. 30/12/92 nr.502 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la D.C.R. n. 136-39452 del 22.10.2007 di individuazione delle Aziende Sanitarie Locali e dei relativi ambiti territoriali;

Visto il D.P.G.R. n. 85 del 17/12/2007 di costituzione dell'Azienda Sanitaria Locale AL;

Visto il regolamento per l'adozione delle determinazioni dirigenziali approvato con deliberazione del Commissario n. 229 del 25/3/2011;

Considerato che con proprio Atto nr. 784 del 12 settembre 2013 l'Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine ha autorizzato un studio osservazionale non sponsorizzato multicentrico denominato GECO BIP "Modulazione genetica della neuropsicologia e della psicopatologia nello spettro bipolare" e che nel progetto sono coinvolti oltre al centro di Udine come capofila, cinque centri di psichiatria presso:

Università di Verona: Marcella Bellani (MD), Veronica Marinelli (Psicologa).

Università di Milano: Carlo Alfredo Altamura (MD), Riccardo Paoli MD), Elisabetta Caletti (Psicologa).

Università di Bologna: Alessandro Serretti (MD), Stefano Porcelli (MD), Agnese Marsano (MD)

Università di Pavia: Edgardo Caverzasi (MD), Vera Abbiati (MD), Marco Cappucciati (MD)

Dipartimento di Salute Mentale di Casale Monferrato (AI): Michela Sala (MD)

Visto che la ricerca ha come obiettivo primario il confronto su base genetica delle variabili neuropsicologiche tra i pazienti affetti da patologia mentale e soggetti di controllo. Il modello dello studio è di tipo osservazionale. Per tale motivo verrà reclutato un campione di pazienti di età uguale o superiore ai 18 anni con diagnosi di disturbo bipolare in carico presso i centri di Psichiatria coinvolti nel progetto come sopra descritto.

Nell'ottica della partecipazione al progetto il Dipartimento di Salute Mentale nella sede di casale M.to effettuerà quanto definito nel Protocollo di studio allegato che lo studio avrà una durata totale di 42 mesi di cui gli ultimi 6 mesi dello studio saranno utilizzati per effettuare le analisi statistiche e per redigere la relazione finale dello studio.

Il trattamento dei dati raccolti (controllo di qualità e analisi) sarà effettuato presso la sezione di Statistica Medica dell'Università di Udine.

Le informazioni saranno raccolte e gestite con le precauzioni adeguate ad assicurare la confidenzialità delle stesse, previa informazione ai pazienti come previsto dalla normativa (art. 13 D.lgs.196/2003, Codice in materia di protezione dei dati personali). I dati dei pazienti saranno conservati per il tempo previsto dalla normativa vigente, in modalità protetta da password, non accessibili a personale esterno al gruppo di ricerca.

La ricerca è uno studio osservazionale e non comporta modificazioni alla normale pratica clinica. Pertanto la copertura assicurativa dei partecipanti alla Ricerca rientrerà nella Polizza dell'Azienda prevista per l'attività clinica generale e di ricerca.

Preso atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico Interaziendale nella seduta del 13 novembre 2013;

DETERMINA

- 1) che viene identificato nell'ambito dello Studio "Modulazione genetica della neuropsicologia e della psicopatologia nello spettro bipolare" questo Dipartimento di Salute Mentale dell'ASL AL;
- 2) che viene identificata quale sede di studio l'area geografica del Dipartimento di Salute Mentale riferita al Distretto di Casale M.to;
- 3) che viene attribuita la responsabilità del progetto alla D.ssa Michela Sala Dirigente Medico Psichiatra data la provata capacità tecnico professionale e gestionale;
- 4) che tale provvedimento non determina oneri aggiuntivi per l'Azienda;
- 5) che fa parte integrante del presente provvedimento l'allegato progetto dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine;
- 6) di dare atto che il presente provvedimento diviene esecutivo decorsi 10 giorni dalla pubblicazione all'albo dell'Azienda.



Protocollo di Studio

MODULAZIONE GENETICA DELLA NEUROPSICOLOGIA E DELLA PSICOPATOLOGIA NELLO SPETTRO BIPOLARE

Ricerca multicentrica Udine-Verona-Milano-Bologna-Pavia-Casale Monferrato (Al)

RICHIESTA DI APPROVAZIONE AL COMITATO ETICO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI UDINE

RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROGETTO DI RICERCA

Dr. Paolo Brambilla

Clinica Psichiatrica AOU

&

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche

Università degli Studi di Udine

Protocollo: GECO BIP

Versione: 01

Data: 29/04/2013

Tel 0432-559494 Fax 0432-559145

e-mail: paolo.brambilla@uniud.it

TITOLO DEL PROGETTO

“MODULAZIONE GENETICA DELLA NEUROPSICOLOGIA E DELLA PSICOPATOLOGIA NELLO SPETTRO BIPOLARE

Ricerca multicentrica Udine-Verona-Milano-Bologna-Pavia-Casale Monferrato (Al)”.

COMPONENTI del Gruppo di Ricerca:

PIs: Dott. Paolo Brambilla, MD, PhD (Ricercatore)

Co-PIs: Prof. Matteo Balestrieri (MD); Prof. Giuseppe Damante (MD); Dott.ssa Miriam Isola (Biostatistica), Sara Piccin (Psicologa), Marco Garzitto (Psicologo), Elisa Veronese (Ingegnere) Livia Fornasari (Psicologa), Carolina Bonivento (Psicologa).

COLLABORATORI ed ENTI COINVOLTI:

Nel progetto saranno coinvolti oltre al centro di Udine come capofila, cinque centri di psichiatria presso:

Università di Verona: Marcella Bellani (MD), Veronica Marinelli (Psicologa).

Università di Milano: Carlo Alfredo Altamura (MD), Riccardo Paoli MD), Elisabetta Caletti (Psicologa).

Università di Bologna: Alessandro Serretti (MD), Stefano Porcelli (MD), Agnese Marsano (MD)

Università di Pavia: Edgardo Caverzasi (MD), Vera Abbiati (MD), Marco Cappucciati (MD)

Dipartimento di Salute Mentale di Casale Monferrato (Al): Michela Sala (MD)

INTRODUZIONE

Le psicosi maggiori sono associate ad una grande sofferenza personale e familiare. Le difficoltà cognitive, considerate attualmente un elemento caratteristico delle psicosi maggiori si riflettono in tutti gli aspetti della vita quotidiana dei pazienti comportando il più delle volte un graduale impoverimento sociale ed affettivo, con scadimento della qualità di vita fino a raggiungere condizioni di grave isolamento sociale.

I pazienti affetti da tali patologie necessitano di un alto grado di assistenza sociale e sanitaria e la capacità lavorativa di questi soggetti è piuttosto compromessa. Inoltre, tali disturbi stanno divenendo sempre più diffusi e, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2002 154 milioni di persone soffrivano di depressione e 25 milioni di schizofrenia. Inoltre 877.000 individui muoiono ogni anno per suicidio e per il 2020 la depressione sarà la seconda causa di disabilità a livello mondiale (http://www.who.int/mental_health/en/) (Prince et al., 2007; Tansella, 2006).

Alla base della disabilità cronica, che molto spesso caratterizza e complica il decorso di questi disturbi, vi è la presenza di alterazioni di tipo cognitivo con compromissione dell'attenzione, della memoria, della capacità di apprendimento e di comunicazione, delle abilità di prendere decisioni e delle abilità psicomotorie (Marazziti et al., 2010; Daban et al., 2005).

In particolar modo, i disturbi dello "spettro bipolare" consistono in sindromi di interesse psichiatrico sostanzialmente caratterizzate da un'alternanza fra le due condizioni contro-polari dell'attività psichica, il suo eccitamento (dove la cosiddetta *mania*) e la sua inibizione.

Questa disregolazione funzionale si traduce nello sviluppo di alterazioni dell'equilibrio timico (psicopatologia dell'umore), dei processi ideativi (alterazioni della forma e del contenuto del pensiero), della motricità e dell'iniziativa comportamentale, nonché in manifestazioni neurovegetative (anomalie dei livelli di energia, dell'appetito, della libido, del ritmo sonno-veglia).

L'incidenza totale di tali disturbi arriva all'1,2% nel sesso maschile ed è leggermente maggiore nel sesso femminile (1,8%), e durante il corso della vita si arriva al 2% di rischio (Kessler, 1994).

Ricerche recenti (Adler et al., 2005; Lohead et al., 2004; Kasai et al., 2003) tra le quali alcuni lavori del nostro gruppo di ricerca (Zuliani et al., 2009, 2011), si sono dedicate allo studio delle variazioni genetiche in relazione ai processi cognitivi coinvolti nel disturbo bipolare ed hanno dimostrato l'influenza della modulazione genetica su abilità cognitive principalmente coinvolte nel disturbo bipolare quali le funzioni mnestiche. È stato inoltre ipotizzato che tali dimensioni potrebbero correlare con la regolazione emotiva del disturbo (Murai e Fujimoto, 2003; Carran et al., 2003). Studi di interazione gene-ambiente (Caspi et al., 2003) hanno rilevato che determinate variazioni di un gene sembrano essere implicate nella vulnerabilità ai disturbi dell'umore o nello sviluppo di meccanismi che influenzano-regolano le risposte emozionali. Tuttavia resta da chiarire quali fenotipi genetici modulino profili neuropsicologici e psicopatologici.

Il nostro studio si prefigge di migliorare la caratterizzazione dei disturbi dello spettro bipolare da un punto di vista cognitivo e clinico fornendo informazioni sulla modulazione genica di marker neuropsicologici e psicopatologici del disturbo bipolare.

PRESUPPOSTI SCIENTIFICI DEL PROGETTO

Il disturbo bipolare condivide molte caratteristiche con il disturbo schizofrenico. Benché tradizionalmente i due disturbi siano considerati come entità separate, studi di genetica rilevano delle caratteristiche comuni nella patofisiologia dei due disturbi. Ad esempio, variazioni nei geni G72 e NRG1 sono associate alla suscettibilità genetica per lo sviluppo sia della schizofrenia che del disturbo bipolare, nonostante attualmente, i meccanismi sottostanti non siano ancora chiari.

Secondo recenti studi sembra che variazioni genetiche influenzino le strutture cerebrali coinvolte nel disturbo bipolare e nei relativi processi cognitivi (Zuliani et al., 2009; Zuliani et al., 2011). Il disturbo bipolare viene associato con anomalie strutturali e funzionali in diverse aree cerebrali (Blumberg et al. 2003; Stanfield et al., 2009) che coinvolgono l'amigdala, la corteccia temporale (Adler et al., 2005; Lochhead et al., 2004) e il polo temporale anteriore (Kasai et al., 2003). Tali strutture cerebrali sono coinvolte nei processi cognitivi inficiati nel disturbo bipolare quali il riconoscimento emozionale, processi inerenti le funzioni mnestiche e la cognizione sociale. Studi condotti su umani e su primati non umani hanno dimostrato che queste regioni cerebrali sono coinvolte nella regolazione emotiva e che il danneggiamento provoca instabilità emotiva e mania (Murai e Fujimoto, 2003; Carran et al, 2003).

Diversi studi hanno dimostrato che variazioni genetiche nel gene G72 a livello dei loci M23 ed M24 possono avere effetti considerevoli sia nella cognizione che nelle funzioni del lobo temporale mediale (Hall et al., 2008; Goldberg et al., 2006); in uno studio di Zuliani et al (2009) è emersa un'associazione tra la variazione nei suddetti loci ed un ridotto volume dell'amigdala e della materia grigia temporale in pazienti con disturbo bipolare (Zuliani et al., 2009). Variazioni genetiche nel gene NRG1-ErbB4 sono state trovate associate all'integrità della materia bianca e alle funzioni mnestiche (Zuliani et al., 2011).

Poiché le strutture cerebrali sono ereditabili, è possibile che fattori genetici che sottostanno ad un incremento del rischio di malattia abbiano effetti sulle strutture cerebrali o sul funzionamento cerebrale. Lo studio dei marker neuro cognitivi può indicare la presenza di "deviazioni" quantificabili su una dimensione influenzata geneticamente che sottende il disturbo bipolare o che può essere comune a più disturbi psichiatrici. Questi endofenotipi non identificherebbero il gene del disturbo in sé, piuttosto indicherebbero alcuni fenomeni comportamentali ereditabili e misurabili.

È noto che il profilo neuropsicologico nei pazienti con disturbo bipolare è simile a quello dei pazienti affetti da schizofrenia. Le funzioni cognitive inficiate riguardano la fluenza verbale, l'attenzione sostenuta, le funzioni esecutive e l'apprendimento (Brambilla et al., 2011), ma il danno risulterebbe minore nel disturbo bipolare. Da una revisione della letteratura, che ha rintracciato negli studi genetici i possibili endofenotipi neuropsicologici del disturbo bipolare, è emerso che i deficit della memoria dichiarativa e delle funzioni

esecutive possono costituire i tratti neurocognitivi del disturbo (Glahn et al., 2004). Le variabili che correlano in modo più significativo con i deficit funzionali sono quelle costituite dai sintomi depressivi e dalle funzioni cognitive: da questo si evince che sia i fattori cognitivi sia quelli affettivi contribuiscono fortemente nel determinare disfunzioni sociali e cognitive (Jaeger et al., 2007; Huxley e Baldessarini, 2007).

È stato ipotizzato che la presenza di deficit neuropsicologici nelle fasi precoci del disturbo bipolare potrebbero segnalare una vulnerabilità genetica, processi di neuro sviluppo anormali e/o processi della malattia che culminano con deficit neuropsicologici al momento dell'inizio clinico della malattia (Torres et al., 2010).

Modulazione Genetica della Cognizione

I deficit delle funzioni mnestiche sono quelli di maggior rilievo nel disturbo bipolare; in particolare, quelli di acquisizione e ritenzione dei domini verbali e non verbali delle fasi ipomaniacali implicano disfunzioni del lobo temporale e dell'ippocampo che, insieme alla corteccia prefrontale, presiedono alla fluenza verbale (Cassano & Tundo, 2008). La persistenza delle disfunzioni di queste regioni cerebrali può essere responsabile delle difficoltà nel funzionamento sociale e occupazionale di queste persone. Le correlazioni tra abilità sociali e capacità cognitive implicano un deficit delle funzioni esecutive.

L'enzima catechol-O-methyltransferase (COMT) sembrerebbe giocare un ruolo importante nella regolazione dei livelli di dopamina nelle regioni prefrontali. Il polimorfismo rs4680 Val158Met del gene COMT predice l'attivazione di questo enzima. È stato esaminato l'effetto del genotipo COMT Val158Met nelle funzioni esecutive in soggetti sani adulti e alla loro variazioni. È stata osservata, infatti, un'interazione dei genotipi ANKK1 con COMT all'interno del sistema dopaminergico utilizzando il TRail-making test in adulti cognitivamente sani; individui aventi l'allele T del gene ANKK1 e l'allele Val del gene COMT mostravano un netto peggioramento della performance cognitiva (Heather A. et al. 2010).

Recentemente, è stata evidenziata anche l'interazione dei due geni COMT-ANKK sottolineando, pertanto, l'importanza dello studio delle interazioni gene-gene nella ricerca genetica cognitiva (Wishart et al., 2011).

Utilizzando modelli causali dinamici di immagini ricavate da risonanza magnetica funzionale in soggetti sani si sono peraltro identificati differenti effetti di polimorfismi funzionali nei geni COMT, DRD2 e AKT1 nei circuiti prefrontale-parietale e prefrontale-striato. Esaminando multipli livelli di AKT1 dopaminergici per le funzioni cerebrali in soggetti sani e pazienti con schizofrenia sono state riscontrate varianti funzionali nei geni COMT, DRD2 e AKT1 che influenzerebbero la memoria di lavoro durante task specifiche per il controllo prefrontale. La modulazione genetica dei geni DRD2-AKT1 relativa al circuito prefrontale-subcorticale potrebbe influenzare in parte le disfunzioni cognitive nelle psicosi (Bolton et al., 2010).

Nel gene BDNF un comune polimorfismo di un singolo nucleotide (SNP), caratterizzato dalla sostituzione di una valina con una metionina a livello dell'amminoacido 66 (BDNF Val66Met), è stato trovato associato sia

nella popolazione normale che nelle persone con disturbo bipolare a complessi fenotipi neuronali. Tali fenotipi comprendono differenze nella morfologia cerebrale, nella memoria episodica o nella plasticità corticale successivamente alla stimolazione cerebrale. Si pensa che questo polimorfismo possa influenzare i cambiamenti sinaptici dovuti a compiti di apprendimento (Lamy e Boakye, 2013).

Diversi studi sulla cognizione umana (Burdick et al., 2006; Fallgatter et al., 2006) hanno inoltre dimostrato un effetto significativo della variazione del gene DTNBP1; recenti studi su modelli animali hanno, infatti, dimostrato che topi “disbindina-alterati” mostravano anomalie nelle prestazioni cognitive. Il gene Disbindina sembra avere un maggior effetto significativo nelle funzioni prefrontali (in special modo relativamente alla working memory) rispetto ad altre funzioni cognitive ippocampo collegate (reference memory) (Papaleo e Weinberger, 2011).

Recenti studi sottolineano inoltre anche il ruolo della serotonina nei processi cognitivi.

Strobel et al. (2007) ha osservato il coinvolgimento della serotonina nei comportamenti cognitivi esaminando l'impatto della variazione genetica nella trasmissione serotoninergica associata ad un compito di controllo cognitivo. Il gene trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), associato ad una maggiore emotività negativa, sembra avere effetti benefici su alcune funzioni cognitive.

Inoltre, altre evidenze suggeriscono un ruolo della trasmissione serotoninergica (5-HT) nei processi cognitivi come l'apprendimento e la memoria (Meneses, 1999) nonché nelle funzioni esecutive (Fusar-Poli P. et al, 2006).

Questi studi avvalorano l'utilizzo di endofenotipi neuropsicologici per la comprensione scientifica di questi e altri polimorfismi nella comprensione di differenze cognitive negli individui (Tan et al., 2012).

Modulazione Genetica delle Emozioni

Studi sui polimorfismi genetici riguardanti i geni che promuovono, trasportano e catabolizzano due importanti neurotrasmettitori quali la serotonina e la dopamina mostrano come questi possano modulare dimensioni cognitive ed emotive ed il rischio di disturbi affettivi. Tra i polimorfismi maggiormente studiati sperimentalmente un esempio clinicamente importante è rappresentato dal polimorfismo del gene che codifica per il trasportatore della serotonina, il 5-HT (SERT, SLC6A4). Questo polimorfismo denominato 5HTTLPR, è caratterizzato da un'inserzione/delezione di 44 paia di basi nella regione promotore, che genera di conseguenza due varianti, una lunga (L) e una corta (S) che possono condizionare l'attività trascrizionale del gene SLC6A4. La variante SL ed SS sono caratterizzate da una minore espressione del trasportatore e quindi da una ridotta funzionalità della serotonina. Al contrario, i soggetti LL hanno una buona funzionalità della serotonina. La presenza dell'allele S è stata associata a suscettibilità all'insorgenza di depressione

(Caspi et al., 2003), ad una riduzione della risposta terapeutica al trattamento farmacologico e più recentemente ad una maggiore reattività emotionale.

Studi di risonanza magnetica funzionale hanno dimostrato una maggiore attivazione dell'amigdala, nei portatori dell'allele S durante compiti emotivi quali confronto di espressioni facciali, elaborazione implicita di parole o immagini a valenza emotiva negativa (Canli, T. e Lesch K. P., 2007) e maggiore attivazione dell'amigdala di fronte a stimoli che innescano una risposta di paura (Armbruster et al., 2009).

Vi sono studi che collegano variazioni di questo gene con il neuroticismo e con la modulazione di tratti di personalità legati ad ansia e depressione che costituiscono fattori di rischio per i disturbi affettivi. Per esempio, in uno studio di Strobel et al. (2003) una variazione allelica nell'espressione del recettore 5-HT_{1A} sembra modulare tratti di personalità legati ad ansia, depressione e neuroticismo misurati mediante appositi questionari.

In uno studio sull'interazione gene - ambiente (Caspi et al., 2003) è stato dimostrato che i portatori dell'allele S erano maggiormente sensibili agli eventi di vita stressanti rispetto ai portatori dell'allele L e che sviluppavano sintomi depressivi più facilmente. Sembra dunque che il gene ed il sistema trascrizionale e recettoriale ad esso legato sia implicato nella vulnerabilità ai disturbi dell'umore o nello "sviluppo" di meccanismi che influenzano-regolano le risposte emozionali.

Un' altro polimorfismo di particolare interesse, ai fini del presente lavoro, è il polimorfismo genetico funzionale per l'enzima COMT. L'attività della COMT è variabile in relazione al polimorfismo funzionale del gene COMT che modula i livelli sinaptici di dopamina. Tale polimorfismo è responsabile della degradazione metabolica della dopamina e noradrenalina, è caratterizzato da una sostituzione di valina (Val) con metionina (Met) nella posizione 108 (COMT solubile)/158 (COMT trans-membrana) della catena aminoacidica. Gli individui omozigoti per l'allele *val*, catabolizzano più velocemente la dopamina (inattivatori rapidi), mentre gli omozigoti per l'allele *met*, meno rapidamente (inattivatori lenti), con conseguente maggiore disponibilità del neurotrasmettitore, gli eterozigoti *val/met* in maniera intermedia. In diversi studi i polimorfismi funzionali di geni implicati nella modulazione della dopamina sembrano essere associati a reattività emotionale, ossia alla tendenza a reagire intensamente agli stimoli emotivi (Benjamin 2002 in Oniszczenko e Dragan, 2005) che si esprime con elevata sensibilità emotiva e ridotta resistenza emotiva. Ad esempio è stata trovata un'associazione significativa tra il polimorfismo dell'esone III del recettore della dopamina (DRD4) e la reattività emotionale misurata come tratto del temperamento (Oniszczenko e Dragan, 2005) il che potrebbe suggerire un ruolo della dopamina nello sviluppo o nella manifestazione di tratti del temperamento.

Un recente studio (Zhu et al., 2012), effettuato su un ampio campione di soggetti dimostra il coinvolgimento del sistema dopaminergico nel riconoscimento delle emozioni, in particolare sembra che variazioni genetiche contribuiscano a spiegare le differenze individuali nel riconoscimento delle espressioni di disgusto.

Lo studio di questi polimorfismi potrebbe consentire di programmare precocemente degli interventi riabilitativi e farmacologici utili a limitare il danno biologico, inoltre potrebbe rivelarsi utile valutare la possibile interazione tra i due polimorfismi poiché entrambi coinvolti nella modulazione di aspetti cognitivi ed emotivi del comportamento.

L'eziologia dei deficit cognitivi nel disturbo bipolare non è conosciuta e disponiamo di poche informazioni sulla natura di tali deficit sia al momento dell'esordio che nel corso della malattia.

Non è chiaro in quale misura i deficit cognitivi influenzino lo stato affettivo e quanto invece lo stato affettivo possa influenzare il sistema cognitivo nei pazienti con disturbo bipolare. Lo studio di questi aspetti può contribuire nell'individuazione di specifici pattern neurocognitivi che caratterizzano le fasi del disturbo e nel chiarirne l'eziologia.

Data la disregolazione emozionale che caratterizza il disturbo bipolare, può essere utile valutare accanto ai sintomi strettamente cognitivi anche gli aspetti emotivo-relazionali

SCOPI DELLO STUDIO

La ricerca ha come obiettivo primario il confronto della modulazione genetica su variabili neuropsicologiche tra i pazienti e i soggetti di controllo.

L'obiettivo secondario della ricerca è il confronto della modulazione genetica su variabili psicopatologiche tra i pazienti e i soggetti di controllo.

METODI DELLO STUDIO

Disegno dello studio

Il disegno dello studio sarà osservazionale caso controllo.

Centri coinvolti e Soggetti

Nel progetto saranno coinvolti sei centri di psichiatria presso: Azienda Ospedaliero - Universitaria di Udine, Università di Verona, Università di Milano, Università di Bologna, Università di Pavia e Dipartimento di Salute Mentale di Casale Monferrato (AL). Si prevede di reclutare un campione costituito da almeno 350 controlli sani e 180 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare. Ad ogni centro verrà richiesto di somministrare il protocollo di ricerca ad almeno 28 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare (diagnosticati da almeno due anni) possibilmente suddivisi in modo equo, almeno 9 pazienti per gruppo, tra depressi, ipomanici e eutimici e ad almeno 56 controlli sani comparabili per età e sesso. Presso le sedi di Udine e Verona, come centri capofila, è previsto di reclutare almeno 68 controlli sani per sede e 34 casi. Da tutta la popolazione reclutata (casi e controlli), dopo una valutazione psicopatologica, neuropsicologica, socio-demografica e dell'efficienza intellettuale, sarà ottenuto un prelievo di saliva per estrarre il DNA.

1) Casi

Criteri di inclusione. Verrà reclutato un campione di pazienti di età uguale o superiore ai 18 anni con diagnosi di disturbo bipolare in carico presso i seguenti Servizi:

- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, UO di Psichiatria Clinica (III Servizio Psichiatrico).
- Clinica Psichiatrica dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine
- Istituto di Psichiatria "P. Ottonello", Bologna
- Ospedale Santo Spirito Dipartimento di Salute Mentale, Casale Monferrato (AL)
- Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore, Milano

Tali pazienti verranno sottoposti a valutazione diagnostica mediante SCID-I, strumento che consente di confermare le diagnosi cliniche in modo standardizzato secondo il DSM-IV. I casi positivi alla SCID-I per disturbo bipolare verranno arruolati nello studio. Al reclutamento, per ciascun paziente verranno raccolti dati sociodemografici, informazioni cliniche (età di esordio, lunghezza di malattia, numero di ospedalizzazioni, terapia farmacologica in atto etc.) e relative alla psicopatologia.

Criteri di esclusione. Anamnesi positiva per:

- Comorbidità psichiatriche in asse I secondo il DSM-IV;
- IQ (Quoziente intellettivo) < 70;
- Concomitanti patologie mediche (diabete, aterosclerosi, ipertensione cronica e/o neoplasie) in trattamento farmacologico;
- Concomitanti patologie neurologiche (parkinson, demenze, sindromi degenerative, atassia, sclerosi multipla, stroke, epilessia, storia di convulsioni);
- Non madrelingua italiana

2) Controlli Sani.

Parallelamente all'identificazione dei casi, verrà identificato un campione di soggetti di controllo (range età: 18 – 70 anni) appaiati ai pazienti per sesso, età (età compresa tra ± 5 anni) e scolarità. Essi verranno reclutati mediante adesione volontaria e passaparola. Saranno testati presso le sedi sopra citate.

Criteri di esclusione:

- minore età;
- anamnesi positiva per disturbi psichiatrici come identificato dall'intervista SCID non patient version (SCID-NP);
- ritardo mentale;

- abuso di sostanze psicoattive (sostanze stupefacenti/alcol);
- patologie neurologiche (parkinson, demenze, sindromi degenerative, atassia, sclerosi multipla, stroke, tia, neoplasie, epilessia, storia di convulsioni o tremori);
- patologie mediche (diabete, aterosclerosi, ipertensione cronica e/o neoplasie), in trattamento farmacologico.

MATERIALI E PROCEDURA

Assessment

Sarà esplorato il profilo neuropsicologico e psicopatologico dei soggetti mediante la somministrazione di strumenti testistici suddivisi in specifici moduli di valutazione:

I° spettro: FUNZIONI COGNITIVE

II° spettro: I.Q.

III° spettro: PERSONALITA'

VI° spettro: SINTOMATOLOGIA

V°spettro: RELAZIONE

VI°spettro: STRESS

VII°spettro: LIVELLO SOCIO-ECONOMICO

1) Controlli Sani.

Nello specifico ai controlli sani verrà somministrato il seguente assessment sotto riportato.

Sarà effettuato uno screening iniziale utilizzando l'intervista Scid non-patient version (SCID-NP).

La SCID non-patient version (*Spitzer et al., 1987*) è un'intervista semi-strutturata volta all'indagine dei disturbi dell'asse I del DSM IV, utilizzata per la valutazione di pazienti che si pensa non abbiano patologie psichiatriche come nei casi di campioni di controllo o nelle indagini sulla popolazione generale. Fornisce una valutazione di gravità e consente di stabilire la percentuale di tempo in cui i disturbi sono stati presenti negli ultimi 5 anni; è costituita da 8-9 moduli indipendenti contenenti domande per indagare l'esistenza di categorie diagnostiche (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, abuso di sostanze, ecc.)

I° spettro: FUNZIONI COGNITIVE.

- *Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A (Keefe, 2005).*

E' una batteria neurocognitiva che fornisce un rapida valutazione delle funzioni cognitive coinvolte nello spettro bipolare. È composta da subtest della scala BAC-S (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Keefe et al., 2004*) che valutano le seguenti aree:

- memoria e apprendimento verbale
- funzione motoria
- memoria di lavoro
- fluenza verbale
- funzioni esecutive

Accanto a questi sub test la BAC-A prevede due sub test inerenti l'elaborazione cognitiva di stimoli affettivi. La somministrazione della batteria ha la durata di circa 40 minuti.

II° spettro: IQ

- **Matrici Progressive di Raven**

Le Matrici Progressive di Raven (*Raven, 1938*) valutano la capacità di stabilire paragoni e di ragionare per analogie, il grado di osservazione e la chiarezza del pensiero. Misurano pertanto il cosiddetto fattore gf dell'intelligenza, o intelligenza fluida, ossia l'efficienza intellettiva e la capacità di comprensione delle relazioni tra elementi, entrambe capacità svincolate dalla cultura. Il test è composto da 60 tavole divise in 5 serie:

serie A: valuta la capacità cognitiva di tipo globale;

serie B: valuta la capacità operativa di tipo analogico

serie C: valuta la capacità di comprendere il concetto di grandezza e la percezione spaziale;

serie D: valuta la capacità di analisi logico-astrattiva;

serie E: valuta le modalità operative di tipo insiemistico.

Il punteggio finale viene ponderato in base all'età e alla scolarità del soggetto. Esso è compreso tra 0 e 60 punti e da questo punteggio è possibile ricavare un punteggio QI e classificare la prestazione del soggetto in termini di percentili. Per questo Studio, le Matrici di Raven verranno standardizzate a 25 minuti di somministrazione.

- **Ripetizione di cifre (tratto da Wechsler Adult Intelligence Scale, 1955)**

Il test si suddivide in due parti: ripetizione diretta e ripetizione inversa. Ciascuno dei due compiti è a sua volta composto da due serie di 7 item di difficoltà crescente; inoltre, ciascun item è composto da una serie di numeri che il soggetto deve ripetere in modo diretto o inverso. Il punteggio finale della prova viene attribuito dalla somma dei punteggi ottenuti separatamente alle due parti del test. Il test fornisce informazioni circa le prestazioni della memoria a breve termine uditiva e dell'attenzione. Più specificatamente, per il compito di ripetizione diretta viene di norma utilizzata la memoria subvocale, mentre per il compito di ripetizione inversa può essere utilizzata una codifica delle informazioni di tipo verbale o spaziale.

- ***Mini Mental State Examination (MMSE)***

Il MMSE (*Folstein, 1975*), è un test di screening per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo. Il test valuta i domini dell'orientamento temporale e spaziale, il linguaggio, la memoria a breve termine, la rievocazione, il calcolo e l'attenzione, la prassia costruttiva.

Sarà somministrato a tutti i soggetti con età superiore ai 50 anni e sarà considerato criterio di esclusione un punteggio corretto per età e scolarità inferiore a 26/30.

III° spettro: PERSONALITA'.

- ***Temperament and Character Inventory (TCI 125).***

Il Temperament and Character Inventory (*Cloninger, Przybeck, Svrakic, & Wetzel, 1994*) è un questionario autosomministrato paper-and-pencil composto da 125 item misurati su scala dicotomica vero/falso, in cui vengono distinte 4 dimensioni di temperamento (Ricerca della Novità, Evitamento del Pericolo, Dipendenza dalla Ricompensa e Persistenza) e 3 di carattere (Autodirezionalità, Cooperatività e Autotrascendenza), ognuna distribuita in modo approssimativamente normale.

- ***Scale Chapman: Magical Ideation Scale, Perceptual Aberration Scale, Hypomanic Personality Scale.***

Le scale Chapman sono state messe a punto per la valutazione della predisposizione alla schizofrenia e/o al disturbo schizotipico di personalità. Sono costituite dalla:

La Magical Ideation Scale (MIS) (*Eckblad & Chapman, 1983*) che permette di evidenziare l'assenza (o la presenza) di pensiero di tipo magico;

La Perceptual Aberration Scale (PAS) (*Chapman et al., 1978*), che indaga la presenza/assenza di distorsioni percettive associate alla propria immagine corporea;

La Hypomanic Personality Scale (HPS) (*Eckblad & Chapman, 1986*), utilizzata per la verifica di assenza o presenza di iperattività ed euforia.

- ***Barrat Impulsivity Scale (BIS 11).***

La BIS (*Barrat & Stanford, 1995*) è una scala utilizzata per la valutazione dell'impulsività; è particolarmente indicata per lo studio dei rapporti fra impulsività e patologia psichiatrica. Valuta l'"impulsività" intesa come mancanza di controllo sui pensieri e comportamenti. Verrà utilizzata la versione per adulti.

È composta da 30 item self-report valutati su una scala a 4 punti. La scala considera tre tipi di impulsività:

Impulsività motoria;

Impulsività senza pianificazione;

Impulsività attentiva.

- ***Autism-Spectrum Quotient (AQ).***

L'AQ (*Baron-Cohen et al., 2001*) è uno strumento di auto-somministrabile che mira ad indagare a che livello ogni singola persona adulta, con intelligenza normale, si colloca all'interno del continuum di disabilità socio-comunicativa autistica, quanto, cioè, ogni individuo adulto (di età maggiore di 16 anni) con normale IQ (quoziente intellettivo) presenti "tratti autistici", o, il cosiddetto "fenotipo allargato". Si compone di 50 domande; al suo interno sono identificabili 5 sottogruppi di 10 domande ciascuno, che valutano 5 diverse aree di capacità:

le "abilità sociali";

la "capacità di variare l'attenzione";

l'"attenzione ai dettagli";

la "comunicazione";

le "capacità immaginative".

IV° spettro: SINTOMATOLOGIA.

- ***Symptom Checklist – 90 (SCL-90).***

La Symptom Checklist – 90 (SCL-90) (*Derogatis, 1994*) è un test di auto-valutazione psichiatrica, costituito da 90 affermazioni. Queste si riferiscono a 9 dimensioni sintomatiche primarie, ritenute alla base della maggior parte dei comportamenti sintomatici osservati in pazienti psichiatrici non ricoverati. Valuta un ampio spettro di problemi psicologici e di sintomi psicopatologici, misurando tanto i sintomi internalizzanti (depressione, somatizzazione, ansia) che quelli esternalizzanti (aggressività, ostilità, impulsività); valuta inoltre, la gravità dei sintomi di disagio psichico nell'ultima settimana fino al momento dell'autovalutazione in diversi domini sintomatologici. Le 9 sotto-scale sono le seguenti: somatizzazione; area ossessivo-compulsiva; sensibilità interpersonale; depressione; ansia; rabbia-ostilità; ansia fobica; ideazione paranoidea; psicotismo.

V° spettro: RELAZIONE.

- ***L'Experiences in Close Relationship (ECR).***

L'Experiences in Close Relationship (ECR) (*Brennan et al., 1998*) permette di esplorare i pattern dello stile di attaccamento nell'adulto, in particolare è un questionario che permette di valutare i sentimenti e i comportamenti che un adulto presenta nell'ambito delle relazioni coniugali/sentimentali. Il questionario comprende due scale di 18 item ciascuna, che misurano rispettivamente la dimensione "Evitamento" e la dimensione "Ansietà".

- ***Parental Bonding Instrument (PBI).***

Il PBI (*Parker, Tubling & Brown, 1979*) è un test utilizzato per individuare gli stili genitoriali ed i relativi pattern di attaccamento nell'infanzia; permette, infatti, di valutare retrospettivamente le caratteristiche del legame genitoriale. Esso prende in considerazione due dimensioni fondamentali nella relazione genitori-figli:

la prima, quella dell'accudimento che va da un estremo di freddezza e indifferenza; la seconda quella dell'iperprotettività, che va da atteggiamenti di controllo, di repressione, d'intrusività, di prevenzione del comportamento indipendente da una parte, fino alla promozione dell'autonomia dall'altra.

VI° spettro: STRESS.

- *Intervista sui Traumi Infantili (I.T.I.).*

L'Intervista sui Traumi Infantili (I.T.I.) (Mazzotti et al., 2002) subito nell'infanzia è una intervista semi-strutturata che consente di raccogliere informazioni relative ad esperienze traumatiche subite dal soggetto in un periodo compreso tra la nascita e i 14 anni di età. Le aree indagate sono le seguenti:

1. Allontanamenti e separazioni dal nucleo familiare di origine;
2. Lutto del soggetto (inteso come morte di un parente di primo grado);
3. Trascuratezza emotiva;
4. Abuso psicologico e fisico;
5. Clima di violenza in famiglia;
6. Abuso sessuale.

ITI sarà preceduta dalla raccolta di alcune notizie relative alla composizione della famiglia nel periodo di interesse ed alla presenza eventuale di patologie fisiche e disturbi psichiatrici o psicologici tra i componenti della famiglia del soggetto intervistato e verrà consegnata in auto-somministrazione.

- *Scala di Paykel per gli Eventi Stressanti.*

La scala di Paykel (Paykel, 1971) si fonda sull'ipotesi che esista un nesso di causa-effetto fra eventi stressanti e malattia psichica ed organica. La scala può essere utilizzata per rilevare la presenza di eventi stressanti avvenuti nei sei mesi precedenti la comparsa sintomatica della malattia, oppure, per rilevare se il soggetto nel corso della vita ha vissuto in maniera particolarmente stressante determinati eventi. In questo Studio la scala di Paykel sarà utilizzata in quest'ultimo modo. Sarà proposta sotto forma di breve intervista, al termine verrà annotato l'anno in cui si è verificato l'evento stressante (o gli eventi stressanti) che poi saranno sommati.

VII° spettro: LIVELLO SOCIO-ECONOMICO.

- *Misura Semplificata dello Status Sociale (SES).*

La SES (Barrat, 2006), questionario per la valutazione della identità culturale, indaga il livello di scolarità e l'occupazione attuale (secondo una classificazione delle professioni) del soggetto, dei suoi genitori e del suo eventuale partner. Il punteggio totale si ottiene sommando il punteggio totale "titolo di studio" al punteggio totale "occupazione", ottenendo così un indice relativo allo status sociale attuale del soggetto.

- ***Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory European Version (CSSRI-EU).***

Il CSSRI-EU (Beecham & Knapp, 1992) è questionario costruito sulla base di cinque principali sezioni ritenute potenzialmente significative nel determinare gli effetti sociali e i costi indiretti delle psicosi. Nel dettaglio per ogni soggetto intervistato vengono raccolti dati rispetto a :

1. Dati socio-demografici (data di nascita, sesso, stato civile, etnia, lingua madre, anni di scuola e livello di istruzione);
2. Attuale situazione abitativa (ed eventuali cambiamenti retroattivi);
3. Lavoro e reddito (condizione occupazionale ed eventuali giorni persi al lavoro a causa della malattia);
4. Servizi sanitari ricevuti nell'arco dei tre mesi precedenti all'intervista. Le categorie principali prese in esame sono: eventuali visite con medico psichiatrico e/o di base, numero di ricoveri ospedalieri e giornate totali; contatti con cure primarie, servizi sociali e di salute mentale ed i relativi operatori. In questa sezione vengono inoltre annotati eventuali recenti contatti con la polizia;
5. Farmaci. la lista dei farmaci prescritti nel mese precedente comprensivo di dosaggio e frequenza.

ASSESSMENT CLINICO HC

SCID *Non-Patient* Version (SCID-NP).

Funzioni Cognitive

Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A)

I.Q.

Matrici Progressive di Raven
Memoria di cifre (tratta dalla WAIS)
Mini Mental State Examination (**MMSE**) solo per
OVER 50

Personalità

Temperament and Character Inventory (**TCI-90**)
Barrat Impulsivity Scale (**BISS11**)
Autism-Spectrum Quotient (**A.Q.**)
Magical Ideation Scale (**MIS**)
Perceptual Aberration Scale (**PAS**)
Hypomanic Personality Scale (**HPS**)

Sintomatologia

Symptom Checklist (**SCL-90**)

Relazione

Experiences in Close Relationship (**ECR**)
Parental Bonding Instrument (**PBI**)

Stress

Intervista Traumi Infantili (ITI)

Scala di Paykel

Livello socio-economico

Misura Semplificata dello Status Sociale (SES)

Client Socio-Demographic and Service Receipt

Inventory European Version (CSSRI-EU)

2) Pazienti.

L'assessment che verrà somministrato ai casi sarà il medesimo proposto ai controlli sani con l'introduzione delle seguenti scale di valutazione che andranno ad implementare l'indagine all'interno dello spettro della sintomatologia.

Per i soggetti con diagnosi di disturbo bipolare l'assessment prevederà uno screening iniziale utilizzando l'intervista *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*.

La Structured Clinical Interview for DSM - SCID è un'intervista semi-strutturata sviluppata da Spitzer e collaboratori (1987) per la diagnosi della maggior parte dei disturbi di Asse I. Per i disturbi di Asse I, la SCID inoltre fornisce anche una valutazione di gravità e consente di stabilire la percentuale di tempo in cui i disturbi sono stati presenti negli ultimi 5 anni. E' composta da 9 moduli contenenti ciascuno le domande per indagare l'esistenza dei criteri per diverse categorie diagnostiche (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, abuso di sostanze, eccetera). Ogni modulo è indipendente e può essere usato disgiuntamente dagli altri in funzione di specifiche ricerche.

L'intervista è organizzata secondo le categorie diagnostiche del DSM-III-R, la sequenza delle domande ricalca la struttura del Manuale e gli item esplorano esattamente criteri diagnostici.

Vengono descritte di seguito le scale cliniche che saranno somministrate ai casi in aggiunta all'assessment già descritto precedentemente. Nel dettaglio:

- ***Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)***

La Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)(*Hamilton, 1960*) è una scala psichiatrica utilizzata per la valutazione della depressione. Nella forma proposta dal National Institute of Mental Health (NIMH) nel 1976, è stata adottata una forma a 21 item. La scala copre uno spettro sintomatologico ampio, sovrapponendosi anche all'area dei disturbi d'ansia. I criteri di valutazione sono un'integrazione tra l'osservazione obiettiva dei segni e l'esposizione soggettiva dei sintomi, anche se il criterio di gravità fa riferimento prevalentemente agli aspetti obiettivi. La HAM-D è particolarmente adatta alla valutazione delle forme gravi di depressione; i fattori esaminati si riferiscono per lo più a 6 aree:

ansia e somatizzazioni;

perdita di peso;

disturbi cognitivi;

variazioni diurne della sintomatologia;

*rallentamento depressivo;
disturbi del sonno.*

- **Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMRS)**

La BRMRS (P Bech, OJ Rafaelsen, P Kramp, TG Bolwing, 1978) è una scala psichiatrica utilizzata per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia maniacale.

La BRMRS è composta da 11 item che esplorano nel dettaglio:

- *aspetti somatici*
(insonnia, attività motoria, libido)
- *aspetti psichici*
(comportamento, quantità e qualità del linguaggio e del pensiero, umore, capacità attentive, motivazione)

ASSESSMENT CLINICO PAZIENTI BD

Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I).

Funzioni Cognitive

Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders
(BAC-A)

I.Q.

Matrici Progressive di Raven
Memoria di cifre (tratta dalla WAIS)
Mini Mental State Examination (**MMSE**) solo per
OVER 50

Personalità

Temperament and Character Inventory (**TCI-90**)
Barrat Impulsivity Scale (**BISS11**)
Autism-Spectrum Quotient (**A.Q.**)
Magical Ideation Scale (**MIS**)
Perceptual Aberration Scale (**PAS**)
Hypomanic Personality Scale (**HPS**)

Sintomatologia

Symptom Checklist (**SCL-90**)
Hamilton Rating Scale for Depression (**HRSD**)
Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (**BRMRS**)

Relazione

Experiences in Close Relationship (**ECR**)
Parental Bonding Instrument (**PBI**)

Stress

Intervista Traumi Infantili (**ITI**)
Scala di Paykel

Livello socio-economico

Misura Semplificata dello Status Sociale (SES)
Client Socio-Demographic and Service Receipt
Inventory European Version (CSSRI-EU)

Al fine di rendere il più possibile uniforme la somministrazione dell'Assessment, tutti i referenti dei sei centri coinvolti nel progetto si sono riuniti (in data 29 giugno 2012 e 18 gennaio 2013) per effettuare una reliability degli strumenti. La somministrazione è stata effettuata a coppie. Sono stati risolti alcuni dubbi sulla somministrazione dell'Assessment. Per il progetto è stato previsto un tempo di somministrazione dell'intero protocollo di circa 2.5/3 ore per quanto riguarda i controlli sani. La somministrazione del protocollo ai pazienti potrà comprendere più incontri in base alle caratteristiche del paziente stesso.

Inoltre è prevista una breve restituzione neuropsicologica e clinica per i partecipanti.

GENETICA

Sarà ottenuto un prelievo di saliva da tutta la popolazione reclutata (controlli e pazienti) per estrarre il DNA. Il prelievo sarà svolto secondo procedure standard (Oragene DNA Self-Collection Kit). Saranno condotte delle analisi genetiche sui geni codificanti per strutture del SNC ed evidenziati come importanti o associati alla suscettibilità a sviluppare sintomi psicopatologici connessi con il disturbo bipolare. I principali polimorfismi dei geni che analizzeremo saranno: 5HT2a (l/s), COMT (Val158Met), BDNF (Val66Met). Secondariamente saranno analizzati i polimorfismi dei seguenti geni: DRD2 (rs4648317, rs7131056, rs4936270, e rs1076562), G72 (rs3918342) e rs1421292), MAOA (rs6609257), AKT1 (rs1130233), e DTNBP1 (rs2619522 e rs1018381).

I polimorfismi selezionati saranno genotipizzati mediante tecnica PCR, utilizzando i sistemi TaqMan SNP genotyping assays.

Le analisi saranno effettuate presso l'Istituto di Genetica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine diretta dal Professor Giuseppe Damante.

I risultati che emergeranno ai test saranno messi in relazione con i risultati ottenuti dall'indagine genetica e poi confrontati tra il gruppo di controllo e il gruppo di pazienti.

Tempistica dello studio

Lo studio avrà una durata totale di 42 mesi. Gli ultimi 6 mesi dello studio saranno utilizzati per effettuare le analisi statistiche e per redigere la relazione finale dello studio.

Numerosità Campionaria

Nel progetto saranno coinvolti sei centri di psichiatria come già descritto. Si prevede di reclutare un campione costituito da almeno 360 controlli sani e 180 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare. Ad ogni centro verrà richiesto di arruolare almeno 28 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare (diagnosticati da almeno due anni) possibilmente suddivisi in modo equo, almeno 9 per gruppo, tra pazienti depressi, ipomanici e eutimici e almeno 56 controlli sani appaiati per età e sesso. Presso le sedi di Udine e Verona, come centri capofila, è previsto di reclutare almeno 68 controlli sani e di 34 per sede.

Poiché il presente studio è di carattere esplorativo, la dimensione campionaria non è stata calcolata a fronte di ipotesi formali, ma si basa su criteri di fattibilità.

Analisi statistiche

Vista la natura esplorativa dello studio, l'analisi statistica avrà prevalentemente carattere descrittivo. Le variabili saranno descritte come media e deviazione standard o mediana e range se continue, come frequenze assolute e percentuali se categoriche. I confronti preliminari tra gruppi saranno effettuati tramite t test o equivalente non parametrico per le variabili continue, mentre le variabili categoriche saranno confrontate tramite test del chi-quadro o test esatto di Fisher, come appropriato.

L'associazione tra variabili neuropsicologiche, modulazione genetica e condizione del soggetto (paziente o controllo) sarà esplorata utilizzando il Modello Generale Linearizzato (GLM). In modo analogo verrà indagato l'impatto di specifici polimorfismi genetici sulle misure psicopatologiche nel gruppo di pazienti e di controlli.

In assenza di assunzioni di applicabilità di tali analisi verranno utilizzati test non parametrici. Gli esiti dicotomici saranno valutati mediante regressione logistica.

Tutti i test saranno condotti utilizzando come livello di significatività al 5% con distribuzione a due code.

Informazioni raccolte.

Al momento della valutazione saranno raccolte in un'apposita griglia le seguenti informazioni: data della valutazione, iniziali del nome e del cognome, data di nascita, scolarità (numero anni di istruzione). Sarà inoltre riportato se il soggetto soffre di qualche patologia o malattia e/o se assume medicinali.

Il trattamento dei dati (controllo di qualità e analisi) sarà effettuato presso la sezione di Statistica Medica dell'Università di Udine.

MODALITÀ DI CONSERVAZIONE E ACCESSO DEI DATI

Le informazioni saranno raccolte e gestite con le precauzioni adeguate ad assicurare la confidenzialità delle stesse, previa informazione ai pazienti come previsto dalla normativa (art. 13 D.lgs.196/2003, Codice in materia di protezione dei dati personali). I dati dei pazienti saranno conservati per il tempo previsto dalla normativa vigente, in modalità protetta da password, non accessibili a personale esterno al gruppo di ricerca.

POLIZZA ASSICURATIVA

La presente ricerca è uno studio osservazionale e non comporta modificazioni alla normale pratica clinica. Pertanto la copertura assicurativa dei partecipanti alla Ricerca rientrerà nella Polizza dell'Azienda (AOU di Udine) prevista per l'attività clinica generale e di ricerca.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Adler C.M., Levine A.D., Del Bello M.P., Strakowski S.M.
Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder.
BiolPsychiatry (2005) 58: 151–157.

American Psychiatric Association
“Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Text revision”
Elsevier (2007).

Anselmetti S., Poletti S., Ermoli E., Bechi M., Cappa S., Venneri A., Smeraldi E., Cavallaro R.
The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Normative data for the Italian population
NeurolSci(2008) 29:85 – 92.

Armbruster D., Moser D.A., Strobel, A., Hensch T., Kirschbaum C., Lesch K. P., Brocke B.
“Serotonin transporter gene variation and stressful life impact processing of fear and anxiety” International
Journal of Neuropsychopharmacology (2009) 12, 309-401.

Arts B., Jabben N., Krabbendam L., van Os J.
“Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives”. Psychol Med. (2008) 38:771-785.

Bora E., Murat Y., Pantelis C.,
“Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives”
Review, Journal of Affective Disorders (2009) 113 1 – 20.

Blumberg H.P., Kaufman J., Martin A., Whiteman R., Gore J.C., Charney D.S., Krystal J.H., Peterson B.S.
“Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder”
Arch Gen Psychiatry (2003) 60: 1201–1208.

Bolton J.L., Marioni R.E., Deary I.J., Harris S.E., Steward M.C., Murray G.D., Fowkes F.G.R., Price J.F.
“Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function”
BehavGenet (2010) 40:630-638

Brambilla P., Cerruti S., Bellani M., Perlini C., Ferro A., Marinelli V., Giusto D., Tomelleri L., Rambaldelli G., Tansella M., Diwadkar V.A.

"Shared impairment in associative learning in schizophrenia and bipolar disorder"

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 35 (2011) 1093–1099

Burdick K.E., Lencz T., Funke B., Finn C.T., Szeszko P.R., Kane J.M., et al.

"Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability"

Hum Mol Genet (2006) 15:1563-1568

Canli, T., Lesch K.P.

"Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition"

Nature Neuroscience (2007) review.

Carran M.A., Kohler C.G., O'Connor M.J., Bilker W.B., Sperling M.R.

"Mania following temporal lobectomy".

Neurology (2003) 61: 770–774.

Cassano G.B., Tundo A.

"Lo spettro dell'umore. Psicopatologia e clinica."

disturbo bipolare e funzioni esecutive

Elsevier(2008)Vol. 7 Cap. 10

Caspi A., Sugden K., Moffit T.E., Taylor A., Craig I. W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R.

"Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene"

SCIENCE (2003) VOL 301

Daban C., Amado I., Bourdel M.C., Loo H., Olié J.P., Poirier M.F., Krebs M.O.

"Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia"

J Psychiatr Res. (2005) 39:391-8.

Enge S., Fleischhauer M., Lesh K., Strobel A.

"On the role of serotonin and effort in voluntary attention: evidence of genetic variation in N1 modulation"

Behavioural Brain Research 216 (2011) 122 – 128.

Fallgatter A.J., Herman M.J., Hohoff C., Ehli A.C., Jarczok T.A., Freitag C.M., Deckert J.
“*DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in health individuals*”
Neuropsychopharmacology (2006) 31:2002-2010

Fox K.H., Burdick K.E., Lombardo I., Keefe R.S.E.
“*Cognitive Impairment in Patients With Bipolar Disorder, An Overview of Some Assessment Tools*”
Psychiatric Times (2009)

Fraile-Salazar J., Selva-Vera G., Rubio C., Mata I., Gómez-Beneyto M., Vieta E.
“*Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up.*”
J Affect Disord (2008) 109:286-299.

Fusar-Poli P., Allen P., McGuire P., Placentino A., Cortesi M., Perez J.
“*Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature*”.
Psychopharmacology (2006) 188: 131-43.

Glahn D.C., Bearden C.E., Niendam T.A., Escamilla M.A.
“*The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*”
Bipolar Disorder (2004) 6: 171 – 182.

Goldberg T.E., Straub R.E., Callicott, Hariri A., Mattay V.S., Bigelow L., Coppola R., Egan M.F., Weinberger D.R.
“*The G72/ G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia*”.
Neuropsychopharmacology (2006) 31: 2022–2032.

Hall J., Whalley H.C., Moorhead T.W.J., Baig B.J., McIntosh A.M., Job D.E., Owens D.G., Lawrie S.M., Johnstone E.C.
“*Genetic variation in the DAOA (G72) gene modulates hippocampal function in subjects at high risk of schizophrenia*”.
Biol. Psychiatry (2008); 64: 428–433.

Heather A., Wishart R.M., Andrew J., Saykin C., Harker R.G.J., Tsongalis K., Pattin A., Moore J.H., McAllister T.W.
“*COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults*”
Journal of the International Neuropsychological Society (2011) 17, 174–180.

Huxley N., Baldessarini R.J.

“Disability and its treatment in bipolar disorder patients”
BipolarDisorder, (2007) 9 183 – 196.

Invernizzi G.

“Manuale di Psichiatria e Psicologia clinica”,
(2006) terza edizione p.140, Milano, McGraw-Hill.

Jaeger J., Loftus S., Gonzales C., Czobor P.,

“Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder”
Bipolar Disorder (2007) 9: 93 – 102

Kasai K., Shenton M.E., Salisbury D.F., Onitsuka T., Toner S.K., Yurgelun-Todd D., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W.

Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis.
Arch Gen Psychiatry (2003) 60: 1069–1077.

Kessler M.C.

Lifetime and 12 month prevalence of DSM III-R disorder in the United States: results from the national comorbidity Survey.
Arch gen Psychiatry (1994) 51: 355-364.

Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poe M.P., Coughenour L.,

“The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery”
Schizophr Res. (2004) 68:283-297.

Lamy JC, Boakye M.

“BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans.”
J Neurophysiol . 2013 Apr 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23576701.

Lochhead R.A., Parsey R.V., Oquendo M.A., Mann J.J.

Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxelbasedmorphometry.
Biol Psychiatry (2004) 55: 1154–1162.

Malhi G.S., Ivanovski B., Hadzi-Pavlovic D., Mitchell P.B., Vieta E., Sachdev P.,

Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia,
BipolarDisord (2007) 9:114-125.

Marazziti D., Consoli G., Picchetti M., Carlini M., Faravelli L.
“Cognitive impairment in major depression”
Eur J Pharmacol. (2010) 626:83-6.

Martinez-Aran A., Vieta E., Torrent C., Goikolea J.M., Salamero M., Mahli G.S., Gonzales-Pinto A., Daba C., Alvarez-Grandi S., Fountoulakis K., Kaprinis G., Tabares-Seisdedos R., Ayuso-Mateos J.L.,
“Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors”
Bipolar Disord. (2007) 9:103-113.

Menes A.
“5-HT system and cognition”.
Neurosci Biobehav Rev (1999) 23: 1111-25

Murai T., Fujimoto S.
“Rapid cycling bipolar disorder after left temporal polar damage”.
Brain Inj, (2003) 17: 355–358.

Oniszczenko W. e Dragan W.L.,
“Association between dopamine D4 Receptor Exon III Polymorphism and Emotional Reactivity as a Temperamental Trait”
Twin research and human genetics (2005) vol 8, nr. 6, 633-637.

Papaleo F., Weinberger D.W.
“Dysbindin and schizophrenia: it's dopamine and glutamate all over again”
Biol Psychiatry (2011) 69: 2-4

Prince M., Patel V., Saxena S., Maj M., Maselko J., Phillips M.R., Rahman A.,
“No health without mental health”
Lancet (2007) 370: 859-877.

Robinson L.J., Ferrier I.N.,
“Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence”
Bipolar Disord. (2006) Apr;8(2):103-16.

Robinson L.J., Thompson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H., Ferrier I.N., Moore B.P.,
“A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder.”
J Affect Disord. (2006) 93: 105-115.

Stanfield A.C., Moorhead T.W.J., Job D.E., Sussmann J.E., Hall J., Giles S., Johnstone E.C., Lawrie S.M., McIntosh A.M.
“*Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder*”
Bipolar Disord. (2009) 11: 135–144.

Strobel A., Gutknecht L., Rothe C., Reif A., Mossner R., Zeng Y., Brocke B., e Lesch K. P.
“*Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits*” (2003).
Journal of Neural Transm (2003) 110: 1445–1453

Strobel A., Dreisbach G., Muller J., Goschke T., Brocke B., Lesch K.P.
“*Genetic variation of Serotonin functional and cognitive control*”
Journal of cognitive Neuroscience (2007) 19:22, 1923-1931.

Tabarés-Seisdedos R., Balanzá-Martínez V., Sánchez-Moreno J., Martínez-Aran A., Fraile-Salazar J., Selva-Vera G., Rubio C., Mata I., Gómez-Beneyto M., Vieta E.
“*Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up.*”
J Affect Disord. (2008) 109:286-299.

Tansella M.
Recenti progressi nella depressione. Dove stiamo andando?
Epidemiologia e Psichiatria Sociale (2006) 15: 1-3.

Tan H.T., Chen A.G., Kolachana B., Apud J.A., Mattay V.S., Callicott J.H., Chen Q., Weinberger D.
“*Effective connectivity of AKT1-mediated dopaminergic working memory networks and pharmacogenetics of anti-dopaminergic treatment*”
Brain (2012) 135; 1436 - 1445

Torres I.J., DeFreitas V.G., DeFreitas C.M., Kauer-Sant’Anna M., Bond D.J., Honer W.J., Lam R.W., Yatham L.N.
“*Neurocognitive Functioning in Patient with Bipolar I Disorder Recently Recovered From a First Manic Episode*”
J Clin Psychiatry (2010) 71:9.

Torres I.J., Boudreau V.G., Yatham L.N.
“*Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis*”
Acta Psychiatrica Scand Suppl; (2007) 434:17-26.

Wishart H.A., Roth R.M., Saykin A.J., Rhodes C.H., Tsongalis G.J., Pattin K.A., Moore J.H., McAllister T.W.
“COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults”
Journal of the International Neuropsychological Society (2011), 17, 174 - 180

Zhu B., Chen C., Moyzis R.K., Dong Q., Chen C., He Q., Stern H.S., Li H., Li J., Li J., Lessard J., Lin C.
“Genetic variations in the dopamine system and facial expression recognition in healthy Chinese college students”
Neuropsychology (2012) 65 (2): 83-9.

Zuliani R., Moorhead T.W.J., Job D., McKirdy J., Sussmann J.E.D., Johnstone E.C., Lawrie S.M., Brambilla P., Hall J., McIntosh A.M.
“Genetic variation in the G72 (DAOA) gene affects temporal lobe and amygdala structure in subjects affected by bipolar disorder”.
Bipolar Disord (2009) 11: 621–627.

Zuliani R., Moorhead T.W.J., Bastin M.E., Johnstone E.C., Lawrie S.M., Brambilla P., O'Donovan M.C., Owen M.J., McIntosh A.M.
“Genetic variants in the ERBB4 gene are associated with white matter integrity”
Psychiatry Research: Neuroimaging 191 (2011) 133–137

Determinazione del Direttore

n. _____

Letto, approvato e sottoscritto.

IL DIRETTORE

Copia
in pubblicazione