



La schizofrenia in comorbidità con il DUS

Sergio De Filippis



Quando la mente fa ammalare il corpo?

Examples of risks that determine mental health

- Genetic factors
- Low education
- Alcohol and drug use
- Unhealthy diet
- Obesity and other metabolic risks
- Chronic disease
- Vitamin D deficiency
- Body dissatisfaction
- Sleep disturbances
- Obstetric complications at birth

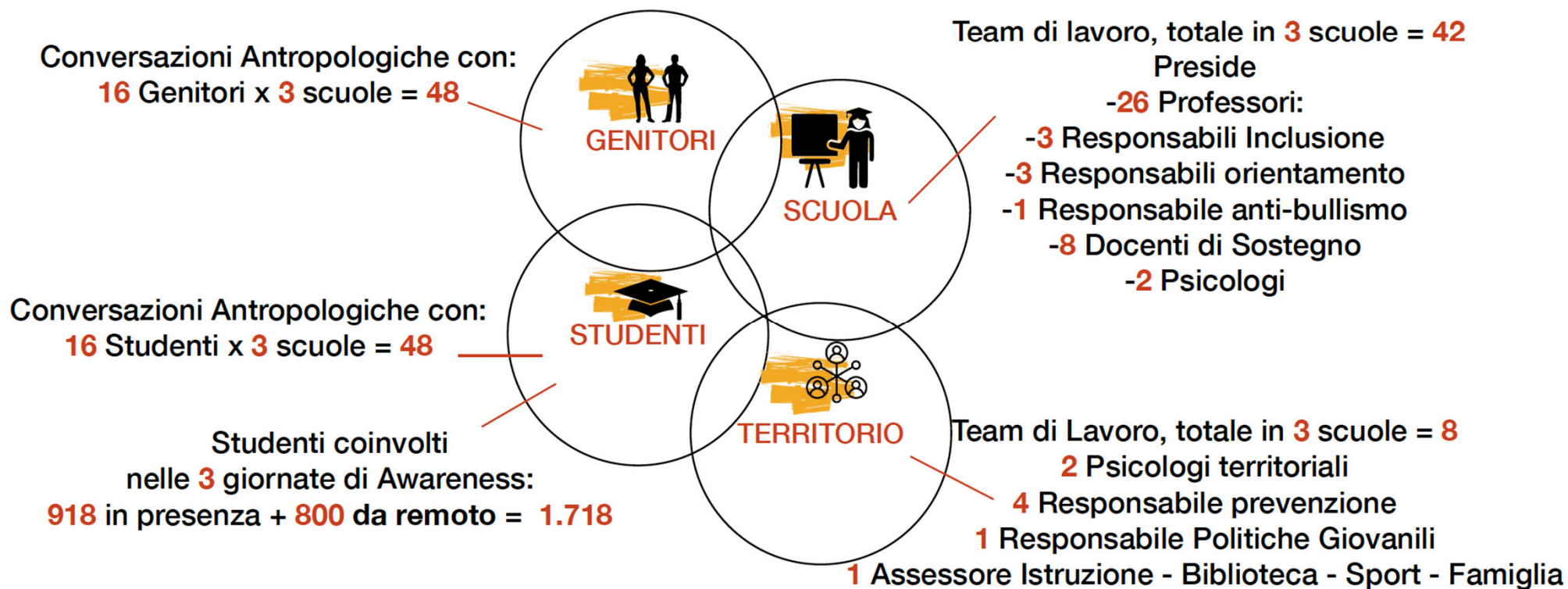
- Sexual abuse and violence
- Emotional and physical abuse and neglect
- Substance use by mother during pregnancy
- Bullying
- Intimate partner violence
- Being a war veteran
- Sudden loss of a loved one
- Job strain
- Job loss and unemployment
- Urban living
- Being from an ethnic minority

- Climate crisis, pollution or environmental degradation
- Poor quality infrastructure
- Poor access to services
- Injustice, discrimination and social exclusion
- Social, economic and gender inequalities
- Conflict and forced displacement
- Health emergencies



I PROTAGONISTI

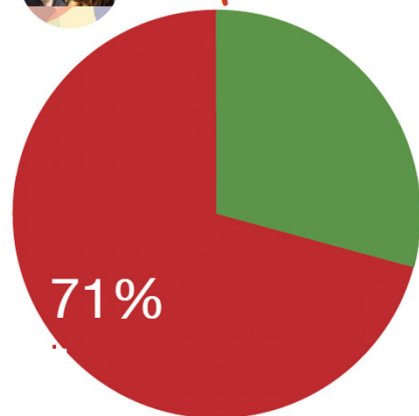
TOT PERSONE COINVOLTE: **1768**



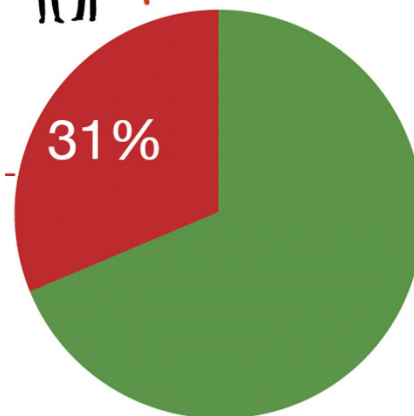
Disagio



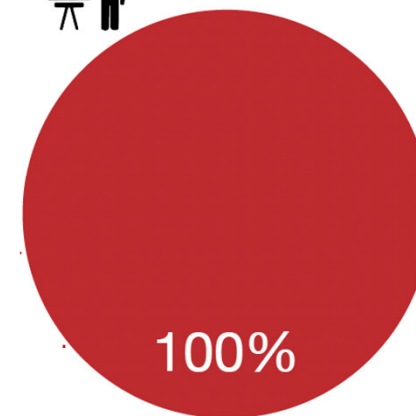
STUDENTI



GENITORI

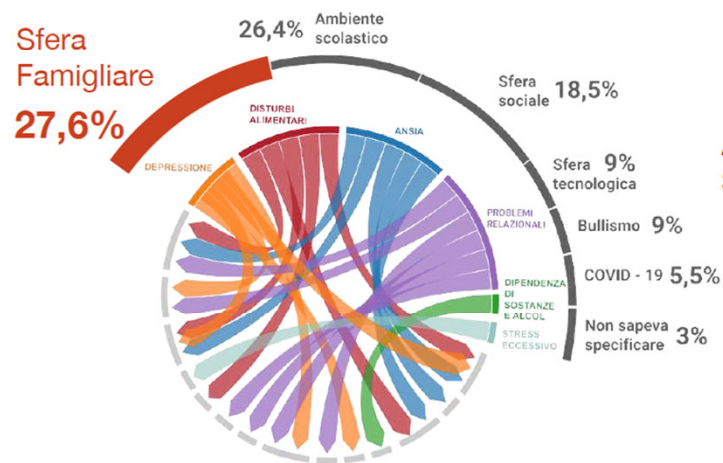


DOCENTI

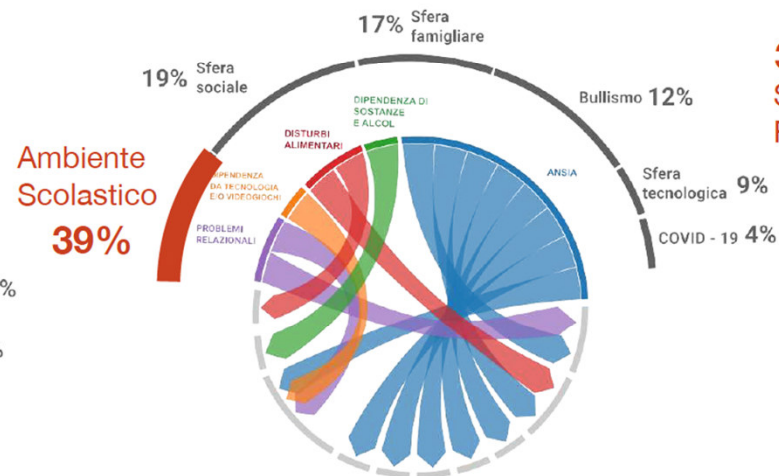


Causa Del Disagio

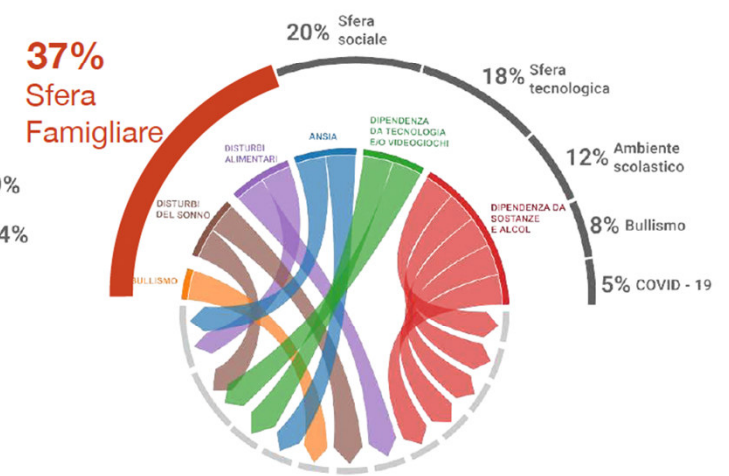
STUDENTI



GENITORI



DOCENTI



Bullismo

STUDENTI

38%

18 su 48

hanno riportato esperienze di bullismo subite personalmente o dai compagni

8 di 18

Sono stati bullizzati alle scuole medie

GENITORI

17%

8 su 48

hanno riportato esperienze di bullismo subite dai loro figli

3 di 8

Sono stati bullizzati alle scuole medie

DOCENTI

4%

2 su 48

hanno riportato esperienze di bullismo nelle loro classi

2 di 49

Hanno indirizzato i propri studenti allo sportello psicologico della scuola

Uso Di Sostanze

STUDENTI

54%

26 su 48

hanno riportato che loro o loro compagni hanno fatto uso di sostanze



2 di 26

Hanno riportato di aver utilizzato e diffuso sostanze regolarmente

GENITORI

15%

7 su 48

hanno riportato esperienze di uso di sostanze da parte dei loro figli o dei loro compagni



23 di 48

Temono che i loro figli facciano uso di sostanze

DOCENTI

19%

9 su 48

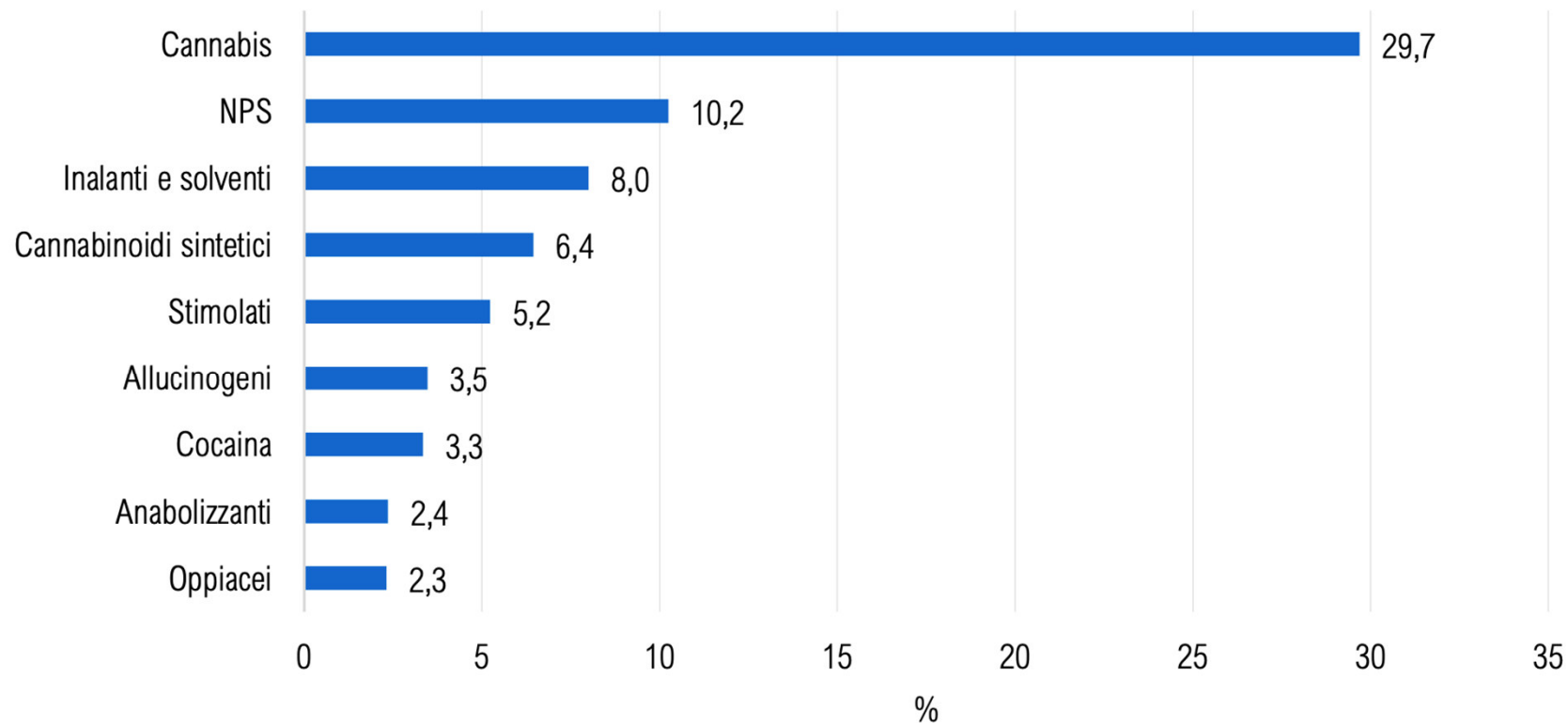
hanno riportato esperienze di uso di sostanze da parte dei loro studenti



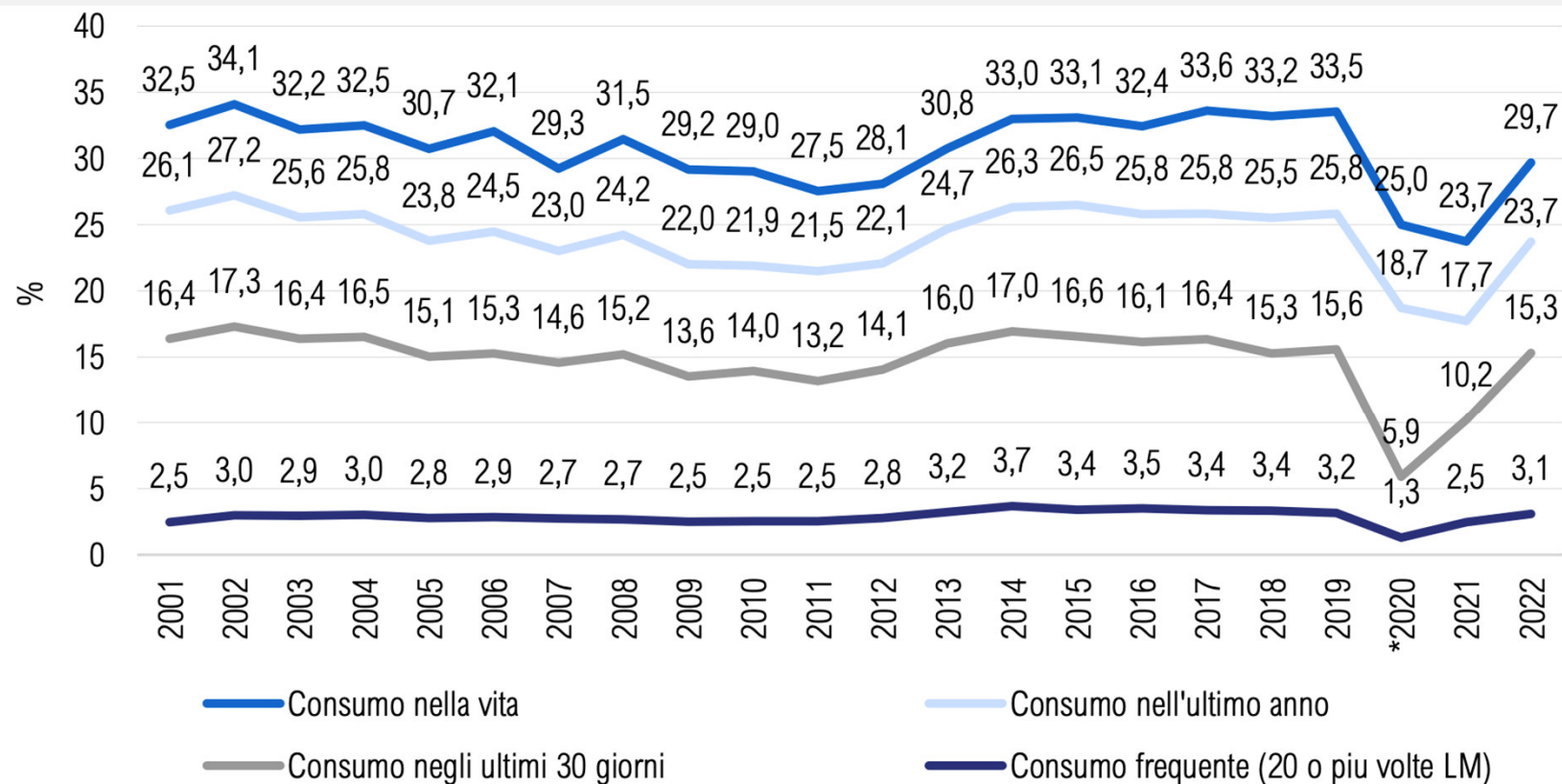
5 di 48

Sono intervenuti direttamente per aiutare i loro studenti

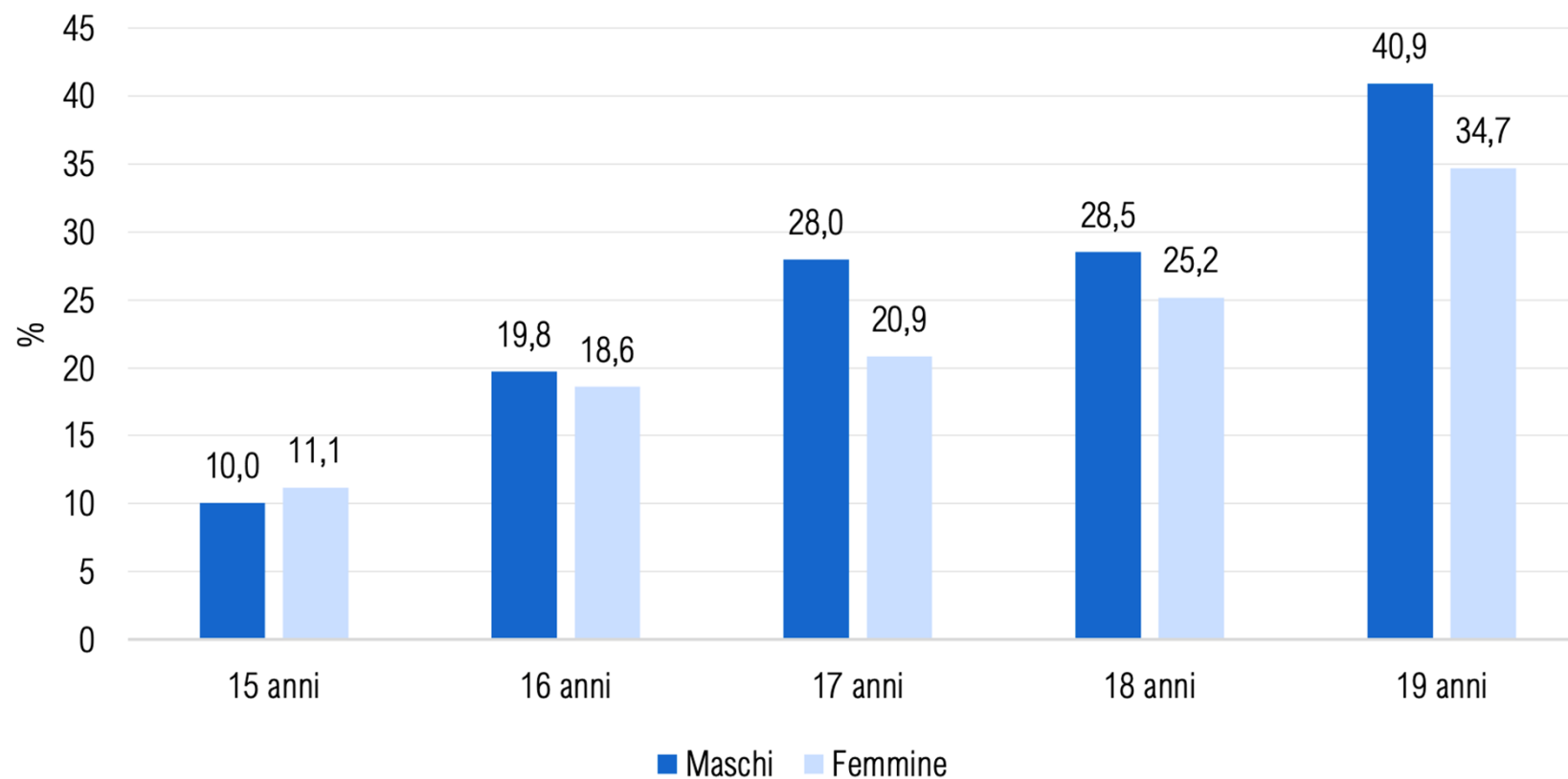
Consumo Di Sostanze Nella Popolazione Studentesca Italiana. Anno 2022



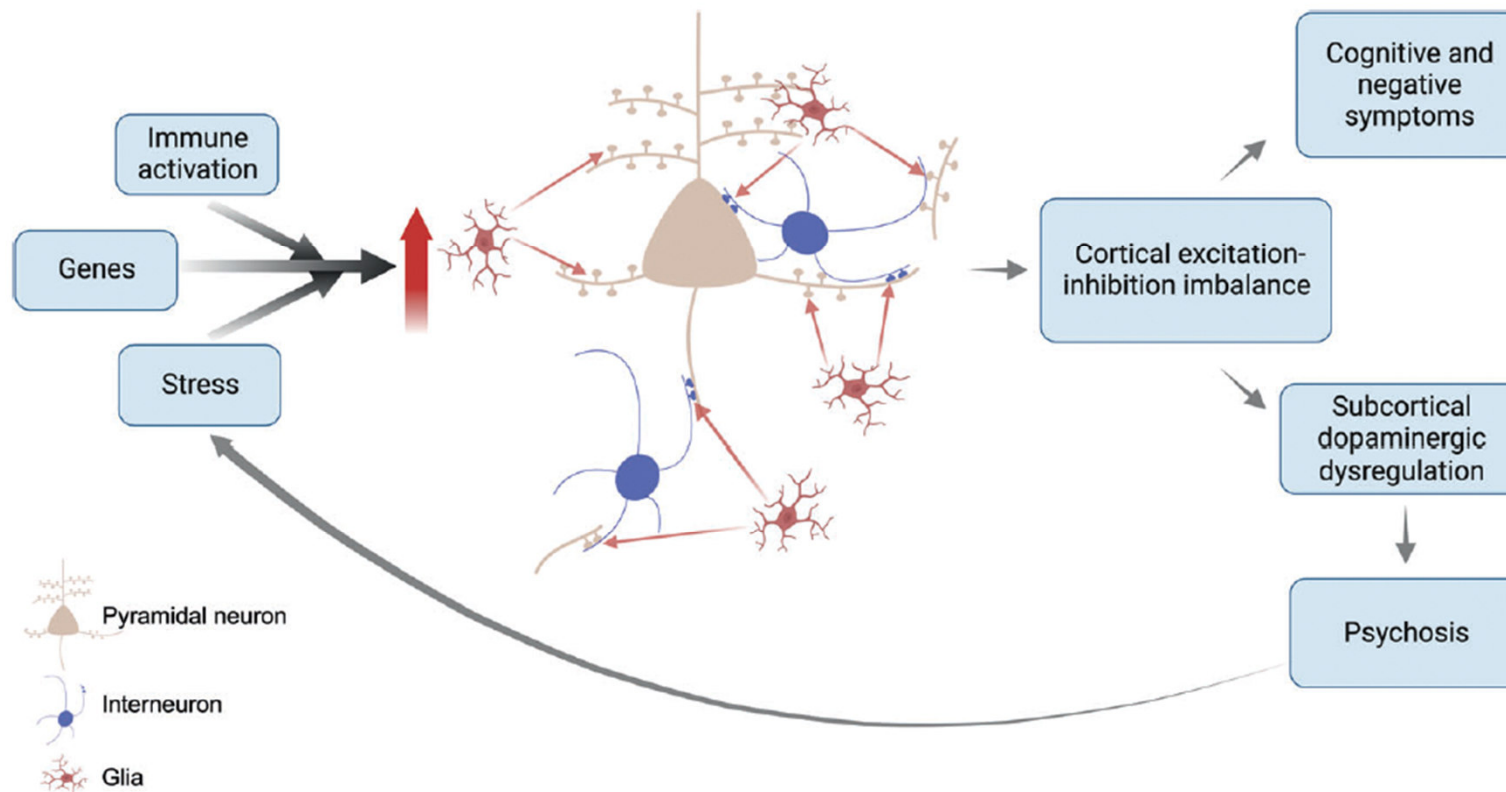
Consumo Di Cannabis Nella Popolazione Studentesca Italiana. Anno 2022



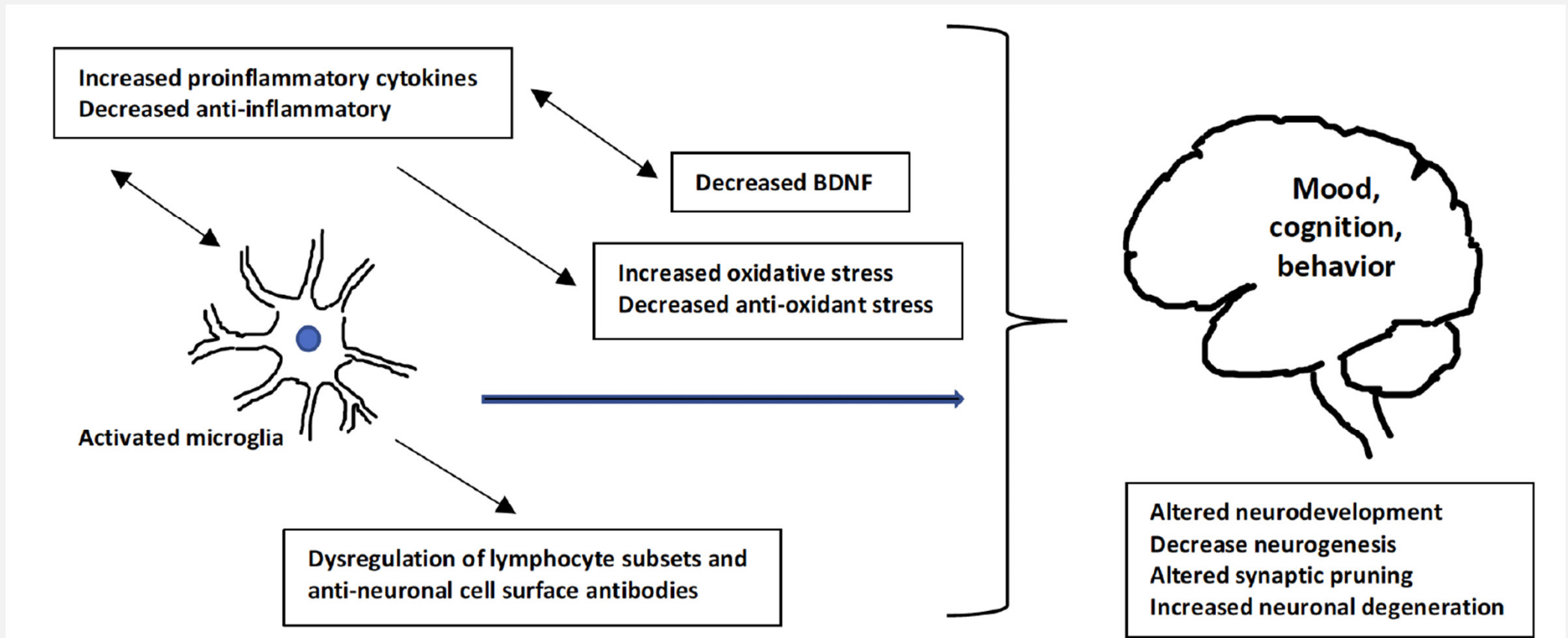
Consumo Di Cannabis Nella Popolazione Studentesca Italiana. Anno 2022



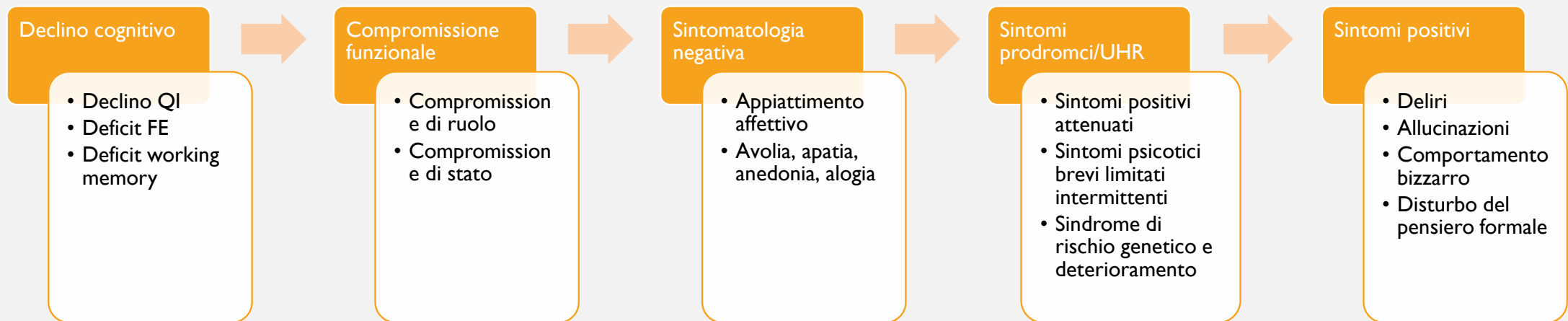
The Synaptic Hypothesis Of Schizophrenia Version III: A Master Mechanism



Stress, Environment And Early Psychosis



Psicosi In Età Evolutiva



VEOS – Very Early Onset Schizophrenia (0,04%)	< 13 anni
EOS – Early Onset Schizophrenia (0,5%)	< 18 anni
AOS – Adult Onset Schizophrenia	≥ 18 anni

- **Più sintomi negativi**
- **Più deficit premorbose**
- **Maggiore comorbidità con disturbi del neurosviluppo (tratti autistici, ADHD)**
- **Prognosi peggiore e maggiore gravità**

Probability Of Transition To Psychosis In Individuals At Clinical High Risk An Updated Meta-analysis 2021

Figure 2. Meta-analytic Cumulative Risk of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis

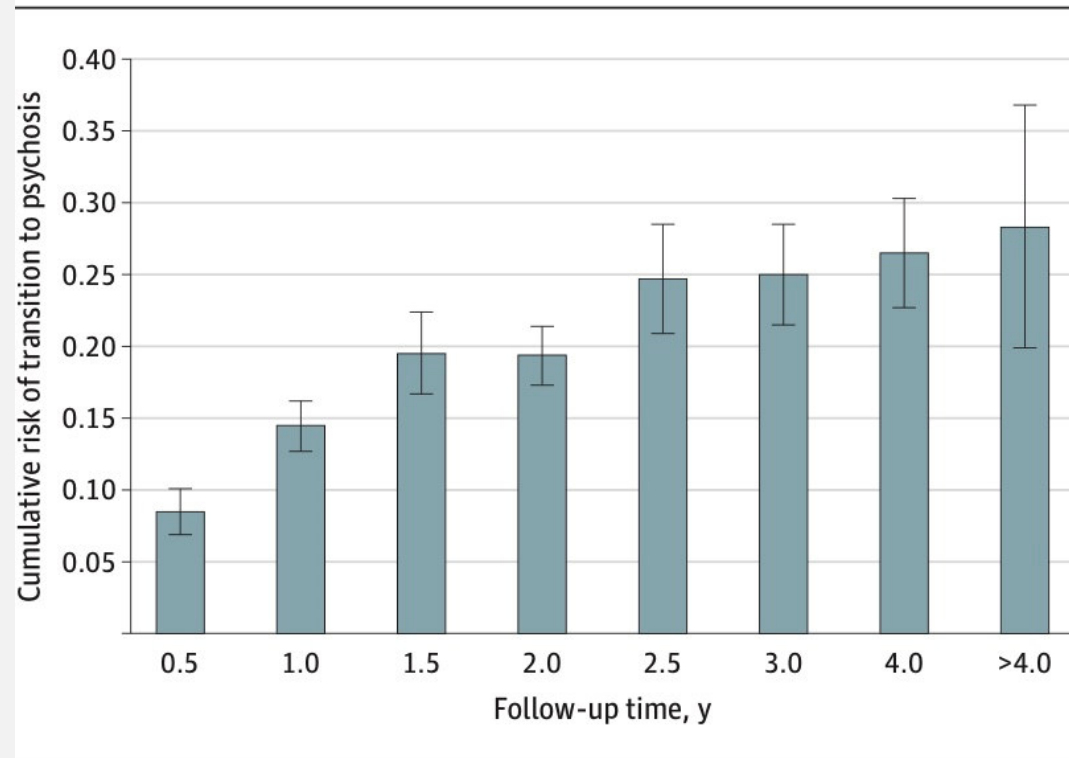
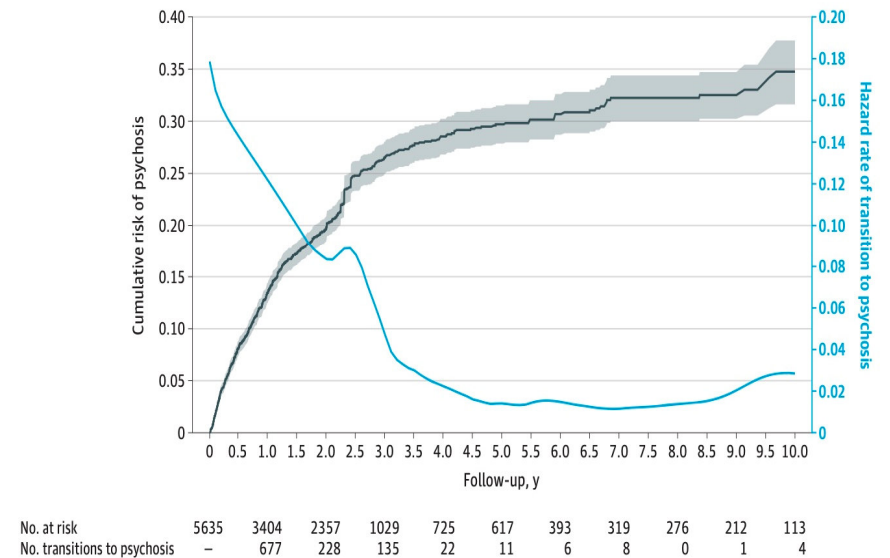


Figure 3. Meta-analytical Kaplan-Meier Failure Function (1 – Survival) and Hazard Rate of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis



Rischio di transizione in psicosi per soggetti CHR:
25% dopo tre anni
35% dopo 10 anni

Development And Psychometric Properties OfThe "Suicidality:Treatment Occurring In Paediatrics (STOP) Risk And Resilience Factors Scales" In Adolescents

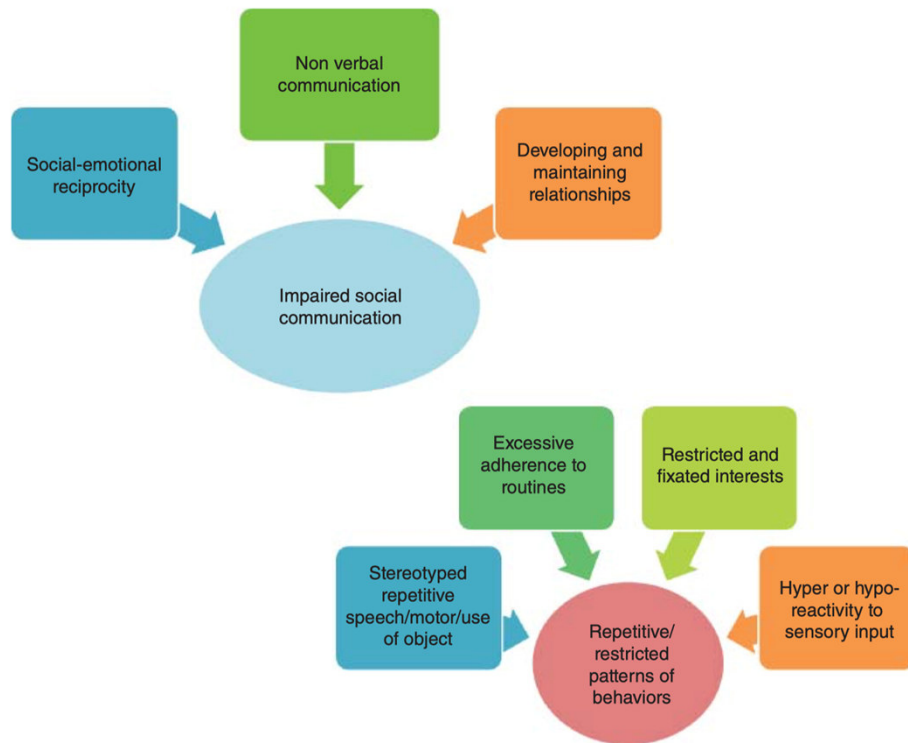
Exploratory factor analysis for the adolescent, parent, and clinician version of the STOP-SRiFS and STOP-SReFS

STOP-SRiFS	Anxiety and depression risk	Substance misuse risk	Interpersonal risk	Chronic risk	Risk due to life events
<i>Adolescent</i>					
Depressive thinking	0.960	– 0.076	– 0.011	0.001	– 0.057
Pessimism	0.928	0.007	0.028	– 0.091	– 0.003
Low self-esteem	0.905	0.009	0.017	– 0.126	0.080
Depressive mood	0.850	0.027	0.020	0.027	– 0.090
Anxiety	0.780	0.036	– 0.075	0.139	– 0.015
Worrying about school performance	0.472	0.036	0.127	0.026	0.091
Misuse of Cannabis	0.000	0.881	– 0.027	– 0.039	– 0.087
Smoking	0.073	0.810	– 0.096	0.066	0.019
Exaggerated use of alcohol	– 0.002	0.598	0.076	– 0.170	0.092
Misuse of other drugs	– 0.025	0.396	0.019	– 0.028	0.088
Relationship breakup	– 0.090	0.345	0.318	0.187	– 0.132
Searching Internet sites about suicide	0.140	– 0.035	0.815	– 0.154	– 0.056
History of suicidal attempt	– 0.032	0.024	0.713	0.131	– 0.026
Bullying	0.133	– 0.115	0.247	0.137	0.128

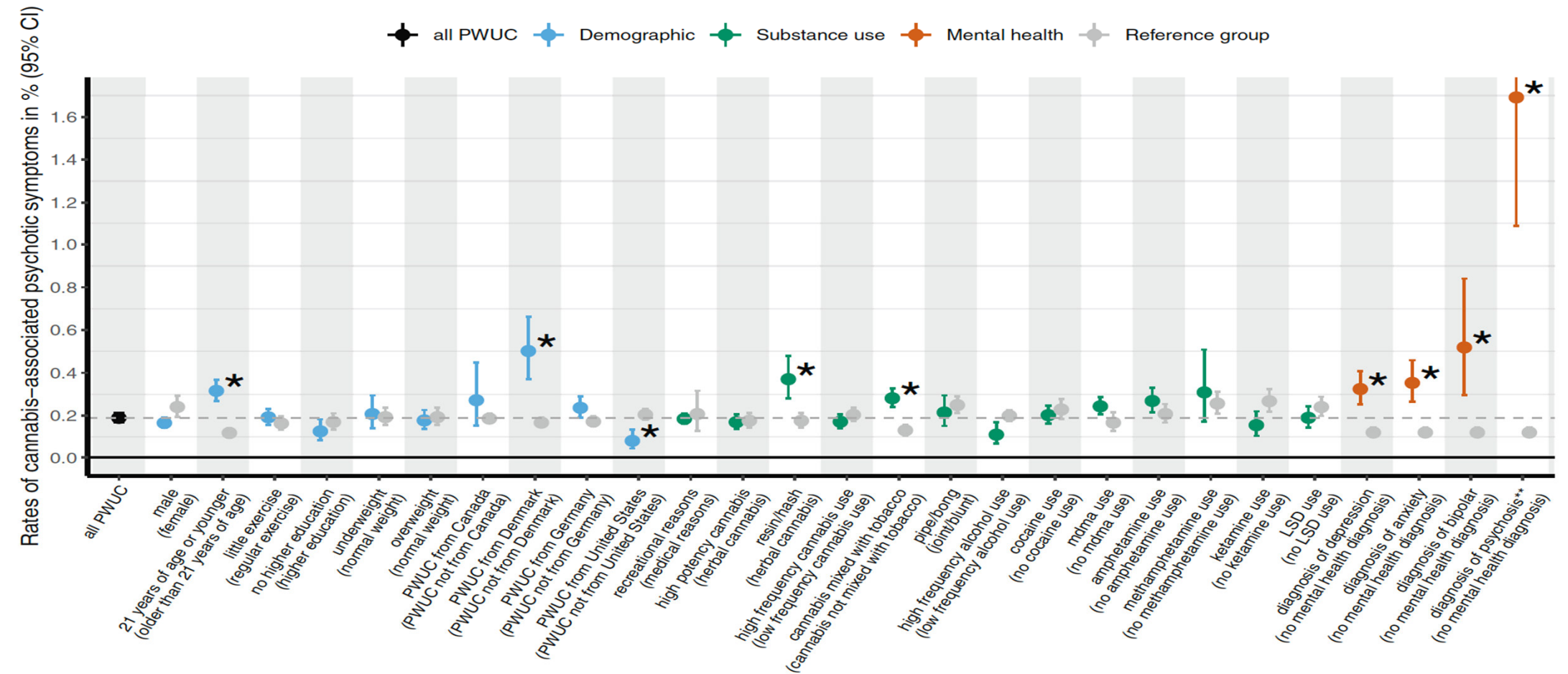
Rodríguez-Quiroga A, Flamarique I, Castro-Fornieles J, Lievesley K, Buitelaar JK, Coghill D, Díaz-Caneja CM, Dittmann RW, Gupta A, Hoekstra PJ, Kehrmann L, Llorente C, Purper-Ouakil D, Schulze UME, Zuddas A, Sala R, Singh J, Fiori F, Arango C, Santosh P; STOP Consortium. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020

Una Visione Più Complessa...

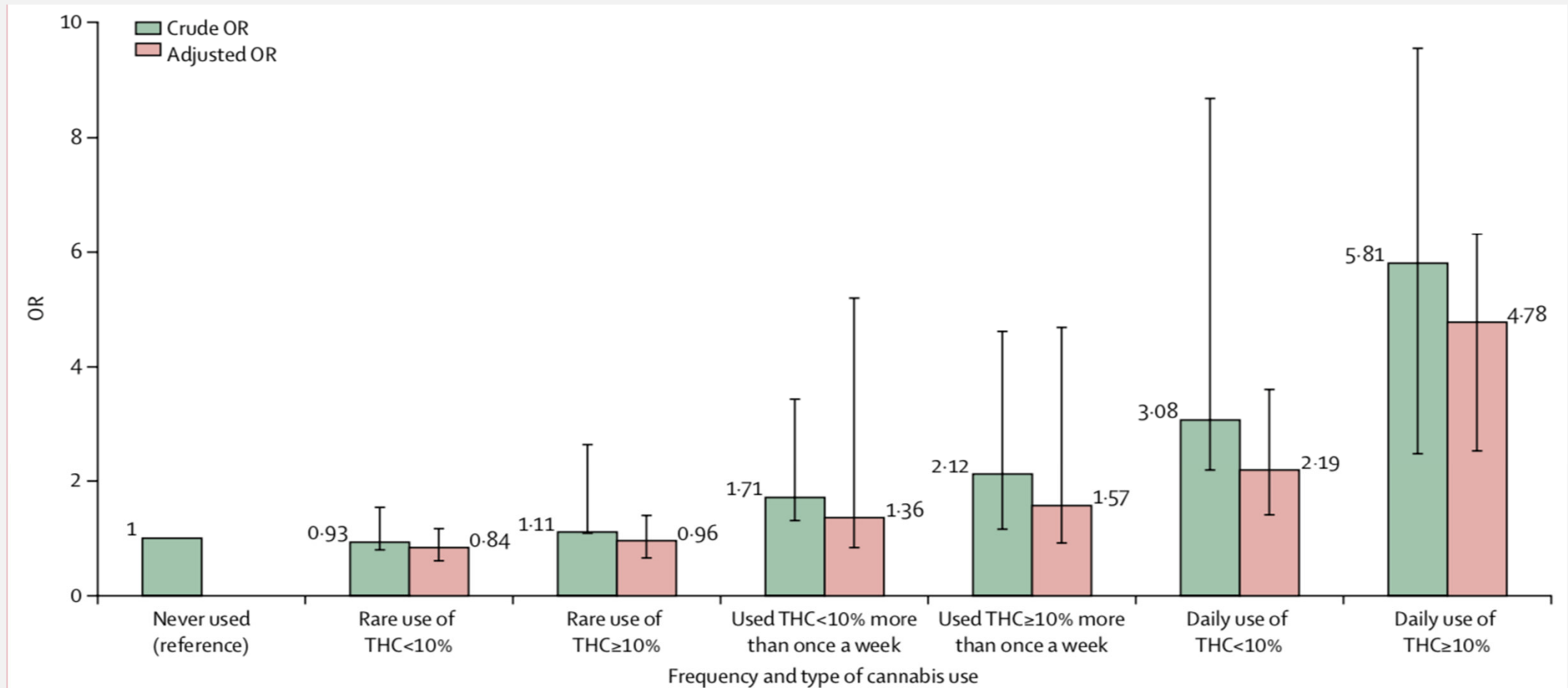
- Diagnosi differenziale con **Disturbo dello Spettro Autistico**
- **ADHD**
- **Autistic Pseudo-Psychosis**
- **Disturbi di personalità**
 - Schizotipico* (comportamenti bizzarri, distorsioni cognitive)
 - Schizoide* (idee paranoide, ritiro sociale)
 - Borderline* (pensiero paranoide nel contesto di episodi di disregolazione emotiva)
- **Disturbi dell'umore** (PEs e disturbi umorali spesso coesistono; Congruità contenuto PEs con tono dell'umore di base)
- **PTSD** Esperienze simil-dissociative (flashbacks, derealizzazioni)
- **Psicosi sintetica**



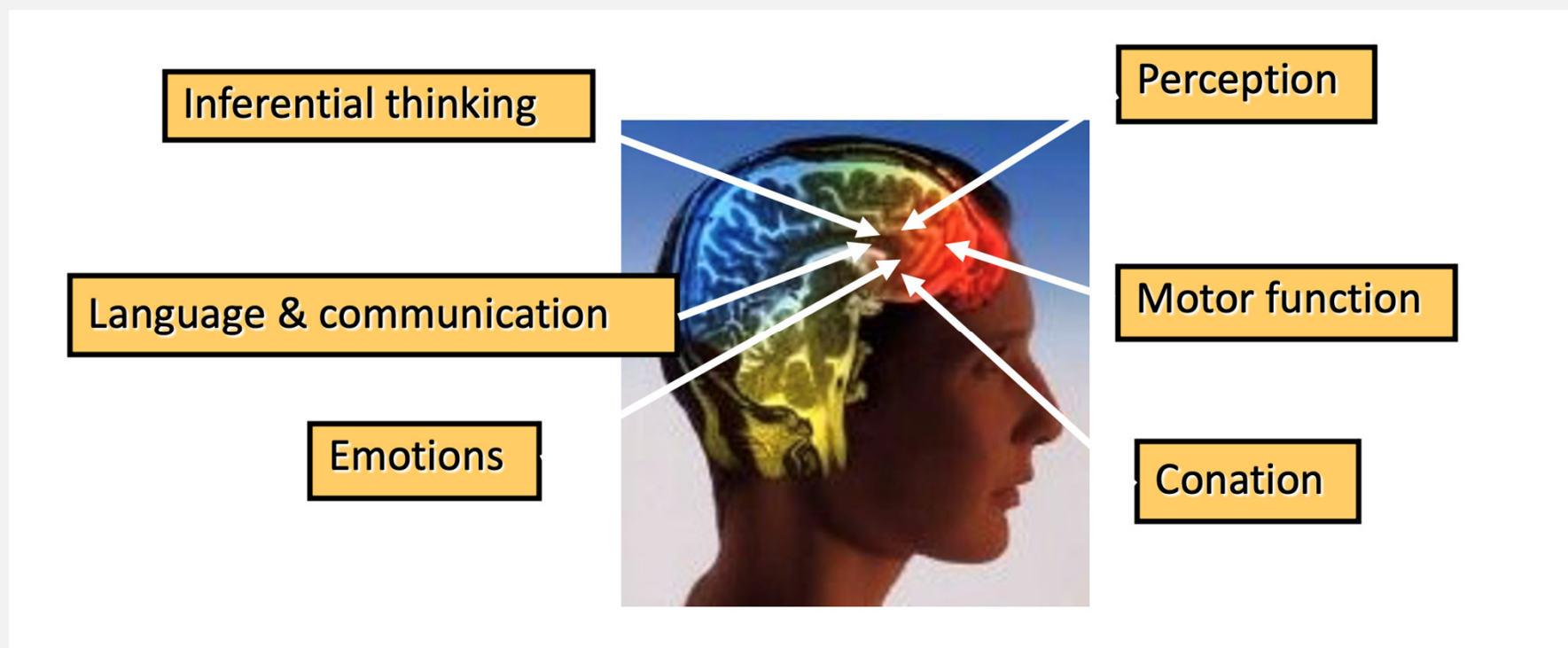
Rates And Correlates Of Cannabis-associated Psychotic Symptoms In Over 230,000 People Who Use Cannabis



The Contribution Of Cannabis Use To Variation In The Incidence Of Psychotic Disorder Across Europe (EU-GEI): A Multicentre Case-control Study

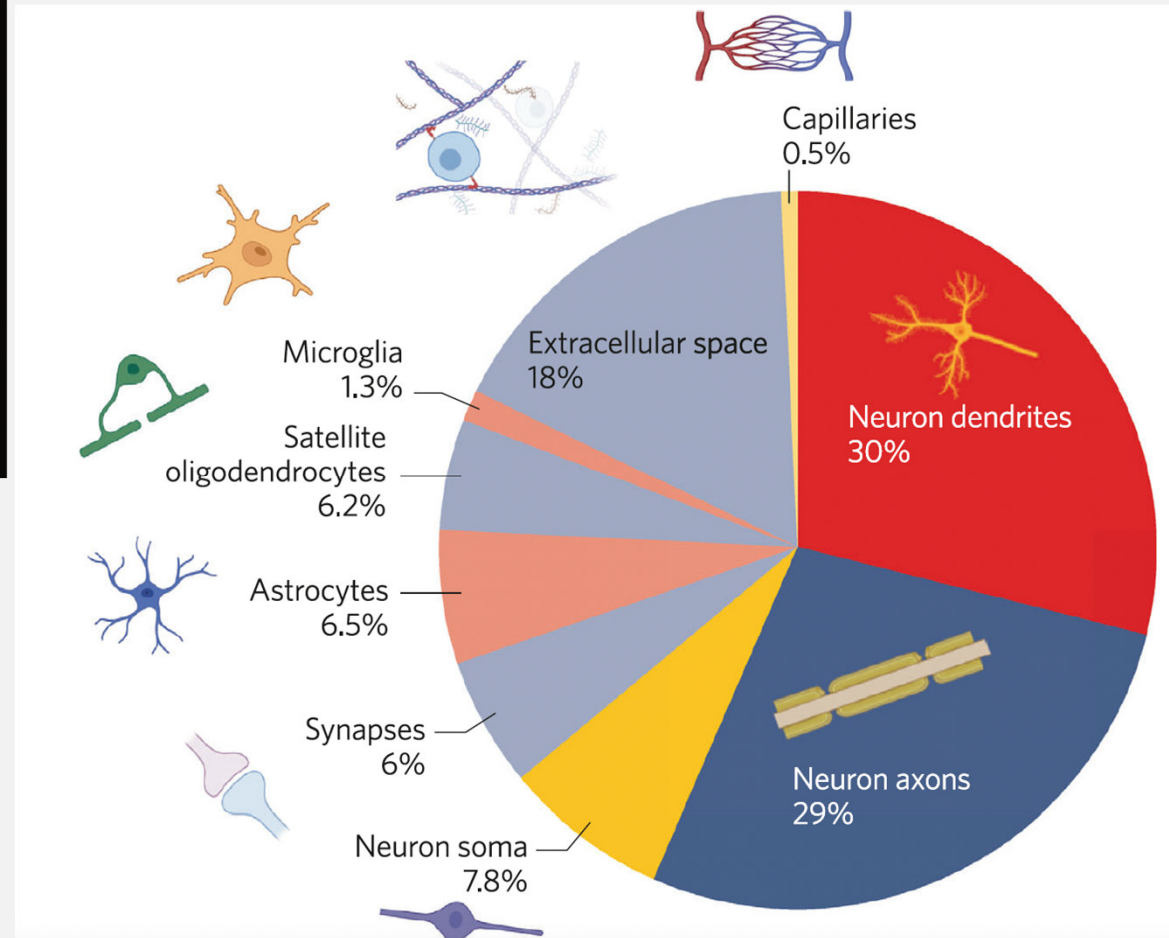
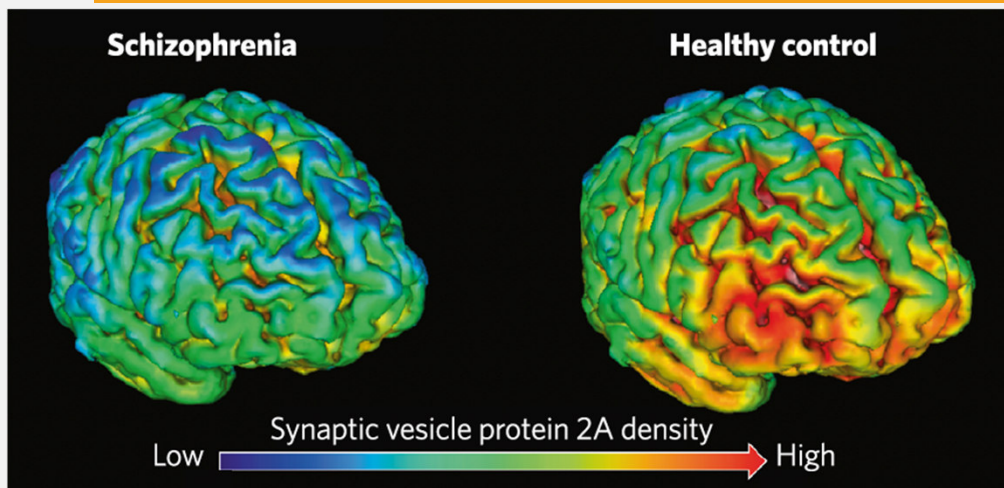


Schizofrenia: Una Malattia Cerebrale Invalidante

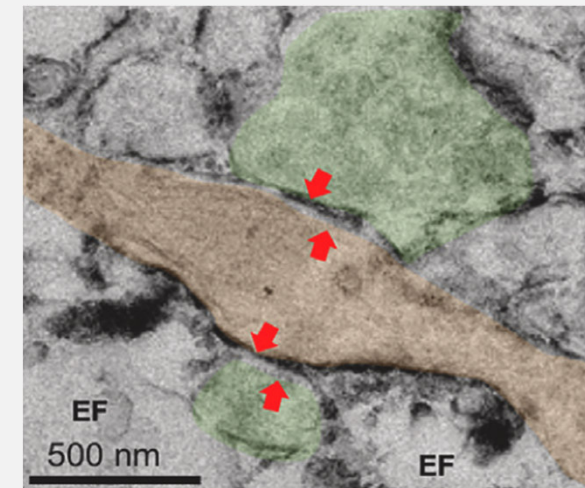
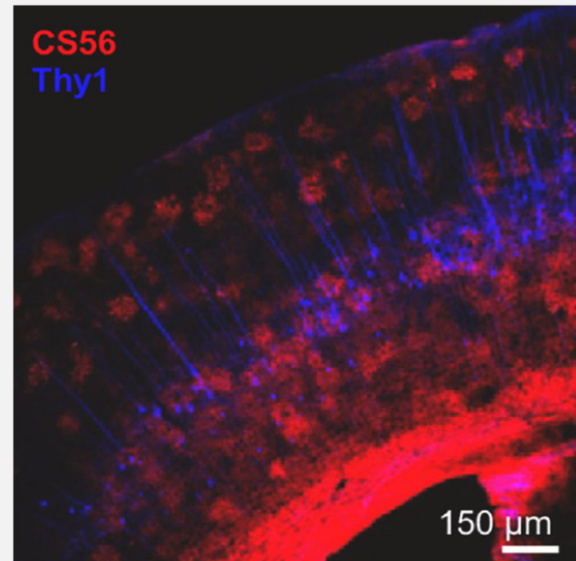
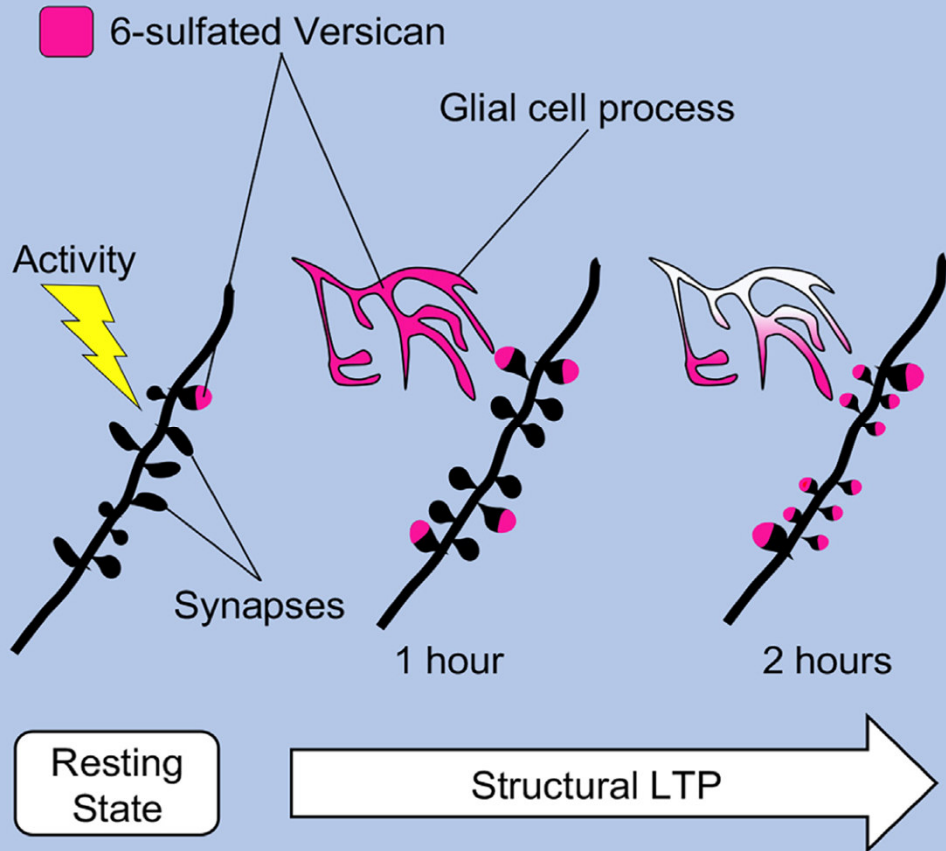


**Una delle principali sfide rimanenti
di fronte alla moderna scienza medica**

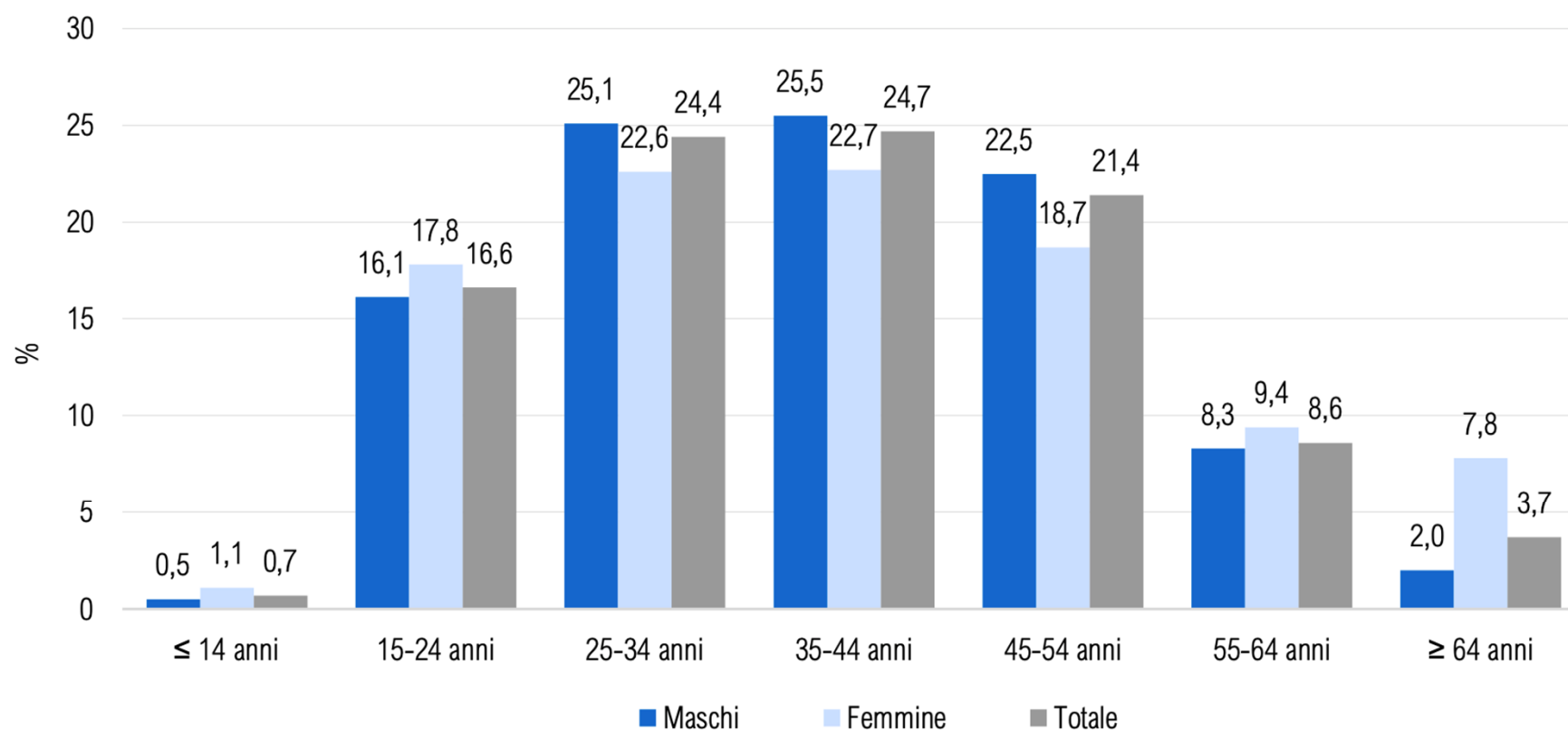
Neuroimaging In Schizophrenia: An Overview Of Findings And Their Implications For Synaptic Changes



Focal Clusters Of Peri-synaptic Matrix Contribute To Activity-dependent Plasticity And Memory In Mice



Distribuzione Percentuale Di Ricoveri Con Diagnosi Multiple Droga-correlate Per Genere E Classe Di Et . Anno 2021

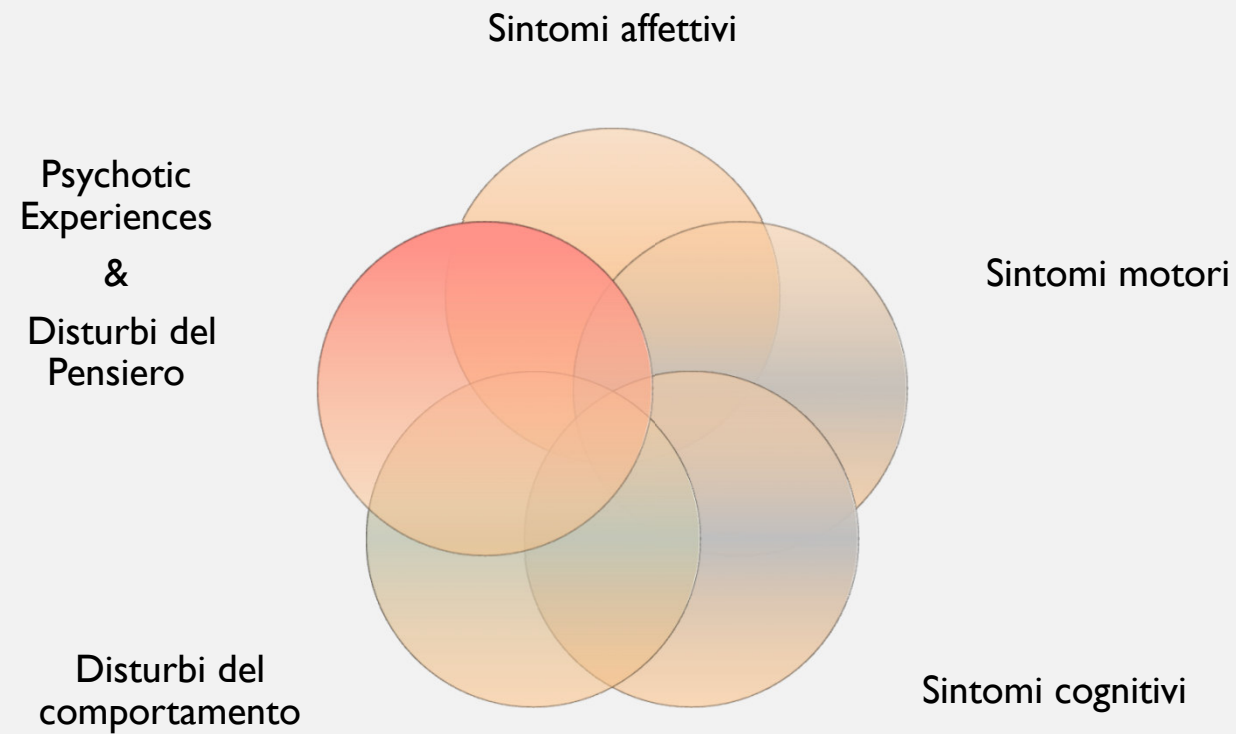


Percentuale Di Ricoveri Con Diagnosi Multiple Droga-correlate Per Macrogruppi Diagnostici Per Genere. Anno 2021

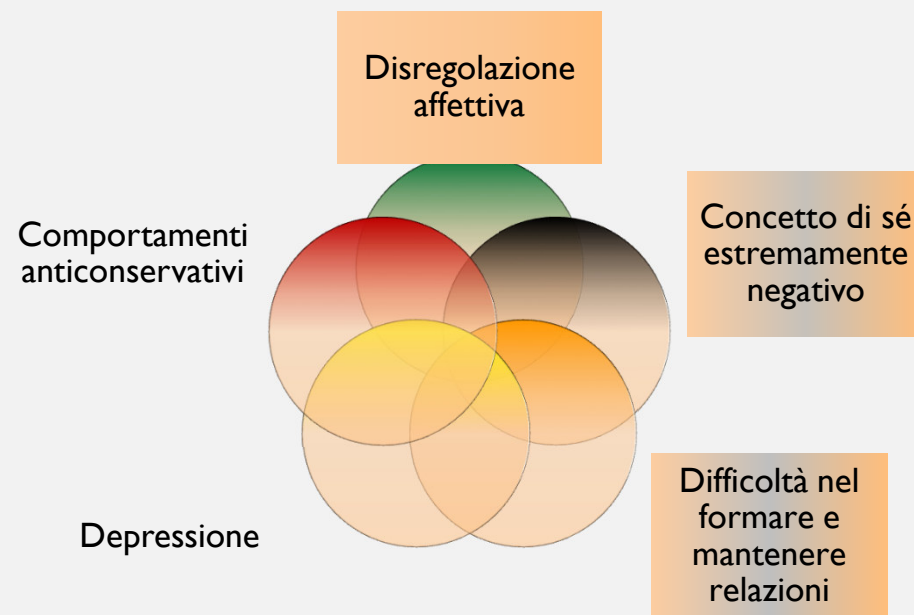
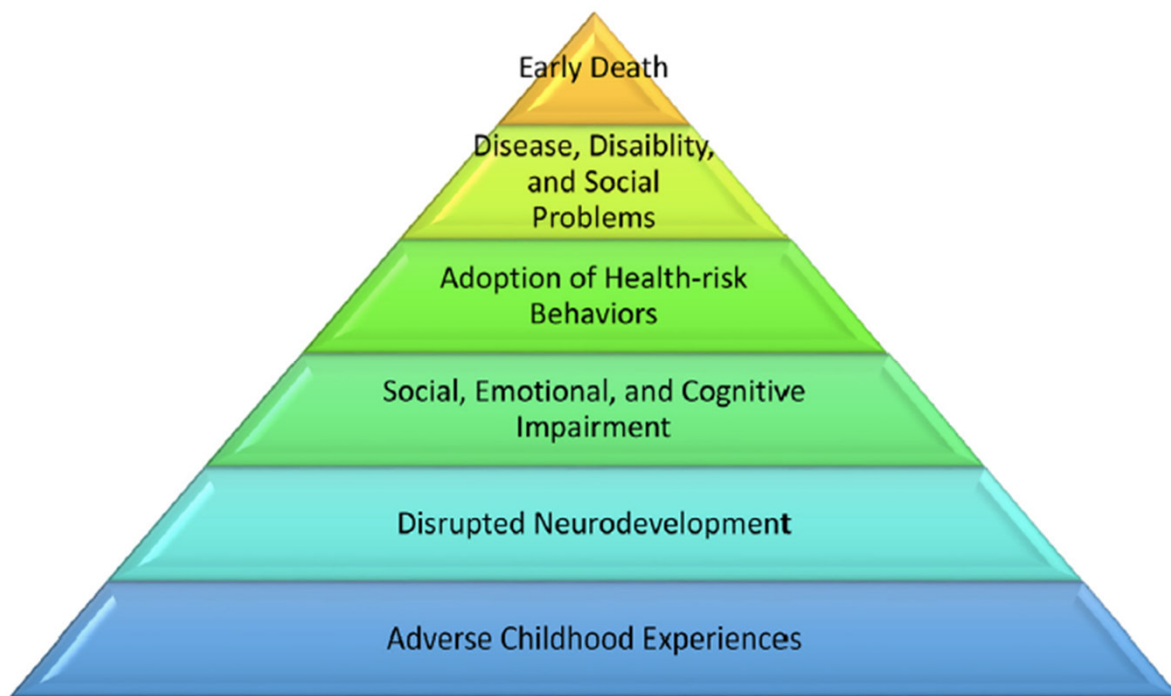
Diagnosi principale o secondaria (codice ICD9CM)	Percentuale (%)		
	Maschi	Femmine	Totale
Malattie infettive e parassitarie (001-139)	8,4	6,3	7,8
Tumori (140-239)	1,3	1,4	1,3
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari (240-279)	4,5	6,5	5,1
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (280-289)	2,1	2,6	2,2
Disturbi mentali (290-319)	99,2	98,6	99,0
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (320-389)	4,5	16,2	7,8
Malattie del sistema circolatorio (390-459)	8,1	7,9	8,1
Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)	7,2	6,4	7,0
Malattie dell'apparato digerente (520-579)	6,0	4,3	5,6
Traumatismi ed avvelenamenti (800-999)	6,7	6,1	6,6

Fonte: Elaborazioni Istat su dati del Ministero della Salute

Sintomi Dell'esordio Precoce



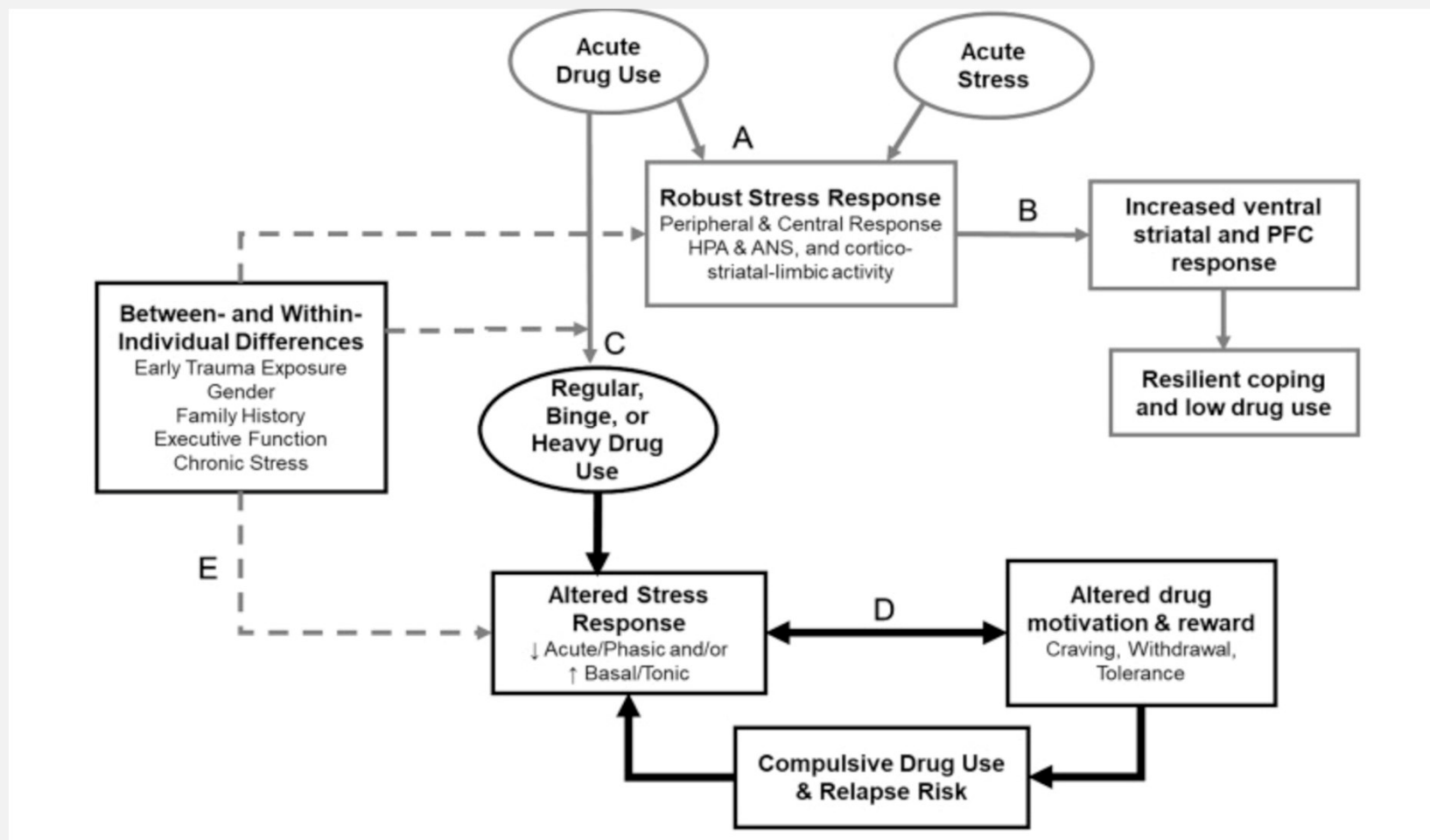
Responding To Trauma



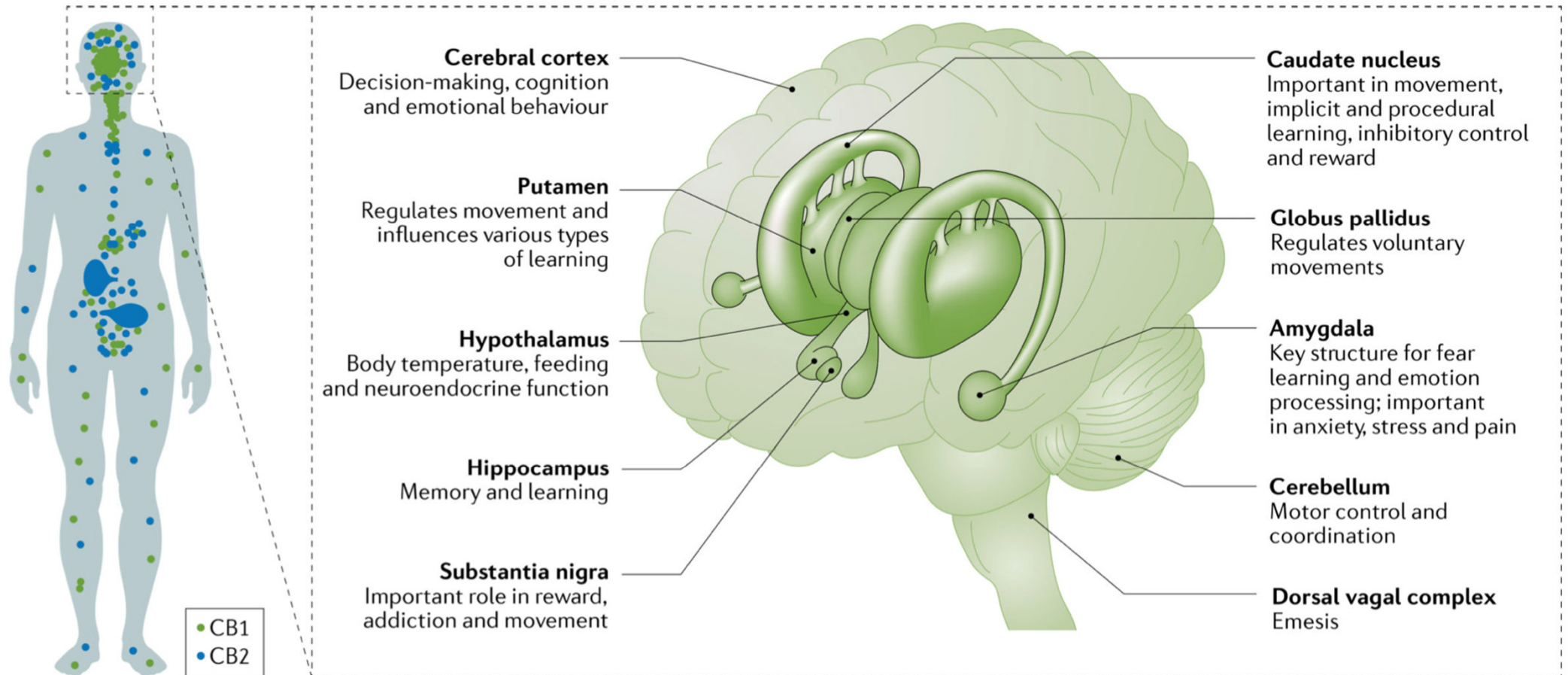
Quali condizioni premorbose??



Drug-induced Stress Responses And Addiction Risk And Relapse



Cannabis use and cannabis use disorder



Stigma Legato Alla Patologia



Coinvolge il giovane in una serie di fallimenti:

- Paura dell'esclusione sociale
- Vergogna/Isolamento
- Anedonia
- Sensazione di vuoto interiore
- Riduzione dell'autostima/Fiducia
- Condizionamento dagli altri amici
- **Idee suicidarie**

NIDA Principles Of Effective Treatment

1. La dipendenza è una malattia complessa ma curabile che colpisce la funzione e il comportamento del cervello
2. Nessun singolo trattamento è appropriato per tutti
3. Il trattamento deve essere prontamente disponibile
4. Un trattamento efficace si occupa di molteplici bisogni dell'individuo, non solo del suo uso di sostanze
5. Rimanere in trattamento per un adeguato periodo di tempo è fondamentale
6. Le terapie comportamentali, tra cui la consulenza individuale, familiare o di gruppo, sono le forme più comunemente utilizzate di trattamento da uso di sostanze
7. I farmaci sono un elemento importante del trattamento per molti pazienti, soprattutto se combinati con la consulenza e altre terapie comportamentali
8. Il piano di trattamento e servizi di una persona deve essere valutato continuamente e modificato se necessario, per garantire che soddisfi le sue mutevoli esigenze
9. Molti dipendenti hanno anche altri disturbi mentali
10. La disintossicazione medicalmente assistita è solo la prima fase del trattamento della dipendenza e di per sé fa poco per cambiare l'uso di droghe a lungo termine
11. Il trattamento non deve essere volontario per essere efficace
12. L'uso di sostanze durante il trattamento deve essere monitorato continuamente, poiché si verificano interruzioni durante il trattamento
13. I programmi di trattamento dovrebbero testare i pazienti per la presenza di HIV/AIDS, epatite B e C, tubercolosi e altre malattie infettive, nonché fornire consulenza mirata per la riduzione del rischio, collegando i pazienti al trattamento se necessario

Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment



- Ci sono una varietà di approcci basati sull'evidenza per il trattamento della dipendenza
- La terapia può essere una terapia farmacologica, una psicoterapia o una combinazione di entrambe
- L'approccio terapeutico specifico per un singolo paziente varierà, in base alle esigenze individuali

First-episode Schizophrenia

Either:

Agree on the choice of antipsychotic medication
with patient¹ and/or carer

Or, if not possible:

Start **second-generation** antipsychotic medication^{2,3}

Titrate, as necessary, to minimum effective dose
(see section on 'minimum effective dose'—this chapter)

Adjust dosage regimen according to therapeutic
response and tolerability/safety

Assess over 2–3 weeks*

Effective

Continue at dose
established as effective
Consider switching to
depot/long-acting injection
before discharge**

No effect

Change drug and
follow above process

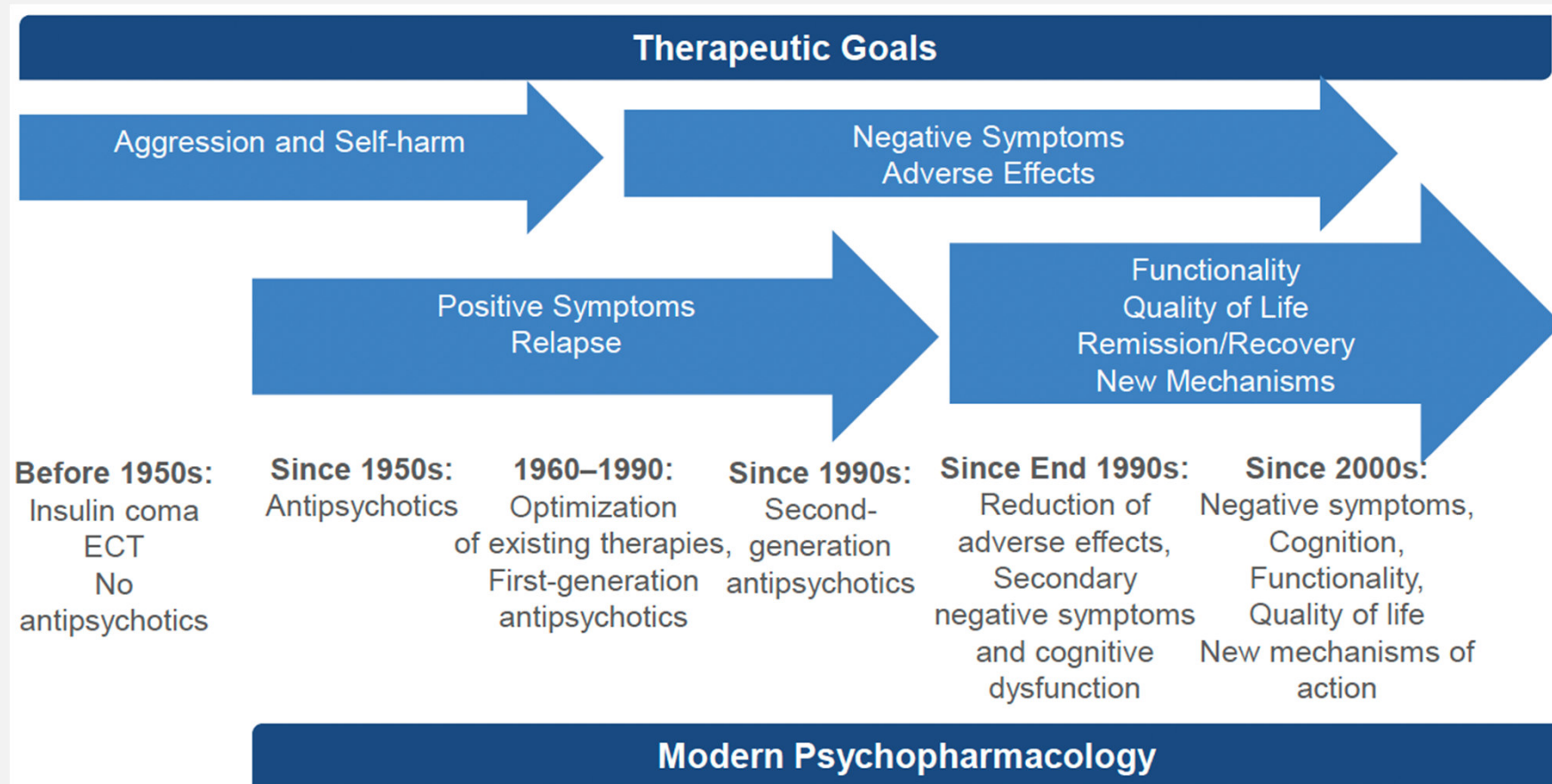
Not effective

Clozapine***

Not tolerated or poor medication
adherence

If poor adherence related to poor
tolerability, discuss with patient and
change to drug with more
favourable side-effect profile
If poor adherence related to other
factors, consider early use of
depot/long-acting injection**

Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment



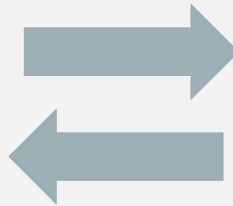
Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment

Mean rank (95% UI)	1990 leading risks	2013 leading risks	Mean rank (95% UI)	Age 20-24 years median % change	Age-standardised median % change
Males					
1.0 (1-1)	1 Alcohol use	1 Alcohol use	1.0 (1-1)	17% (7 to 25)	-8% (-15 to -1)
2.8 (2-4)	2 Drug use	2 Drug use	2.0 (2-2)	32% (23 to 43)	5% (-3 to 13)
3.0 (2-4)	3 Unsafe water	3 Occupational injury	4.2 (3-7)	-20% (-44 to 24)	-37% (-56 to -2)
3.5 (2-5)	4 Occupational injury	4 Unsafe sex	4.3 (3-6)	31% (-2 to 54)	4% (-23 to 22)
5.3 (4-8)	5 Unsafe sanitation	5 Unsafe water	4.6 (3-8)	-28% (-45 to -8)	-43% (-57 to -27)
6.7 (4-9)	6 Iron deficiency	6 Occupational ergonomic	5.9 (3-9)	4% (-6 to 12)	-18% (-26 to -12)
6.9 (4-10)	7 Occupational ergonomic	7 Low glomerular filtration	6.9 (5-10)	49% (30 to 74)	18% (2 to 38)
7.4 (5-9)	8 Unsafe sex	8 Childhood sexual abuse	8.8 (5-12)	4% (-11 to 24)	-18% (-30 to -2)
9.3 (7-11)	9 Childhood sexual abuse	9 Unsafe sanitation	8.9 (6-11)	-38% (-53 to -18)	-51% (-63 to -35)
9.7 (7-11)	10 Handwashing	10 High fasting plasma glucose	9.0 (7-11)	57% (43 to 73)	24% (13 to 37)
10.5 (9-11)	11 Low glomerular filtration	11 Iron deficiency	10.6 (8-12)	-39% (-43 to -32)	-52% (-55 to -46)
11.9 (11-12)	12 High fasting plasma glucose	12 Handwashing	11.8 (10-13)	-30% (-47 to -10)	-45% (-58 to -29)
13.3 (13-15)	13 Occupational noise	13 High blood pressure	13.4 (13-14)	30% (10 to 62)	3% (-14 to 28)
14.0 (13-16)	14 High blood pressure	14 Occupational noise	13.6 (12-15)	3% (-10 to 14)	-19% (-29 to -10)
15.1 (14-17)	15 Household air pollution	15 Household air pollution	15.3 (14-17)	-7% (-27 to 18)	-27% (-42 to -7)
Females					
1.0 (1-2)	1 Iron deficiency	1 Iron deficiency	1.3 (1-2)	-14% (-20 to -9)	-32% (-36 to -27)
2.4 (2-4)	2 Unsafe water	2 Intimate partner violence	2.1 (1-5)	17% (-7 to 46)	-7% (-26 to 16)
2.9 (2-5)	3 Intimate partner violence	3 Unsafe sex	3.0 (2-4)	155% (101 to 196)	103% (60 to 136)
4.3 (3-5)	4 Unsafe sanitation	4 Alcohol use	4.0 (3-5)	11% (0 to 21)	-12% (-20 to -4)
4.4 (3-5)	5 Alcohol use	5 Unsafe water	4.9 (3-6)	-28% (-43 to -9)	-43% (-54 to -27)
6.3 (6-8)	6 Drug use	6 Drug use	5.8 (5-7)	26% (17 to 36)	1% (-7 to 8)
7.4 (6-10)	7 Handwashing	7 Unsafe sanitation	7.2 (6-9)	-37% (-50 to -19)	-50% (-60 to -36)
8.5 (6-11)	8 Occupational ergonomic	8 High fasting plasma glucose	9.2 (7-12)	45% (29 to 60)	16% (3 to 28)
8.5 (6-10)	9 Unsafe sex	9 Occupational ergonomic	9.6 (7-12)	-7% (-16 to 2)	-26% (-33 to -19)
9.5 (7-12)	10 Childhood sexual abuse	10 Childhood sexual abuse	9.8 (7-12)	4% (-14 to 26)	-17% (-32 to 0)
11.2 (10-12)	11 Low glomerular filtration	11 Low glomerular filtration	10.2 (8-12)	25% (15 to 42)	-1% (-9 to 13)
11.5 (10-13)	12 High fasting plasma glucose	12 Handwashing	10.9 (8-12)	-30% (-45 to -10)	-44% (-56 to -28)
12.9 (12-13)	13 Occupational injury	13 Occupational injury	13.0 (13-14)	-16% (-39 to 15)	-33% (-51 to -8)

- ❖ L'alcol provoca 2,5 milioni di morti ogni anno
- ❖ Il 50% dei crimini sono dovuti a uso di sostanze
- ❖ Il 25% dei decessi nei paesi industrializzati è dovuto all'uso di sostanze psicotrope
- ❖ I disturbi da uso di sostanze rimangono gravemente sotto trattati
- ❖ Solo l'11% delle persone che necessitano di cure ha ricevuto cure adeguate nel 2018

Fase Di Malattia/Setting Di Trattamento & Obiettivi Terapeutici

- **Rapido controllo dei sintomi**
(>>>positivi)
- **Efficace gestione** di *aggressività e/o agitazione*
- **Prevenzione atti *auto-* e/o *etero-lesivi***
- Rendere il paz. **più collaborativo**
- Ottimizzazione dei **tempi di degenza**
- Ottimizzazione di **dimissione** e presa in carico dei **servizi territoriali**

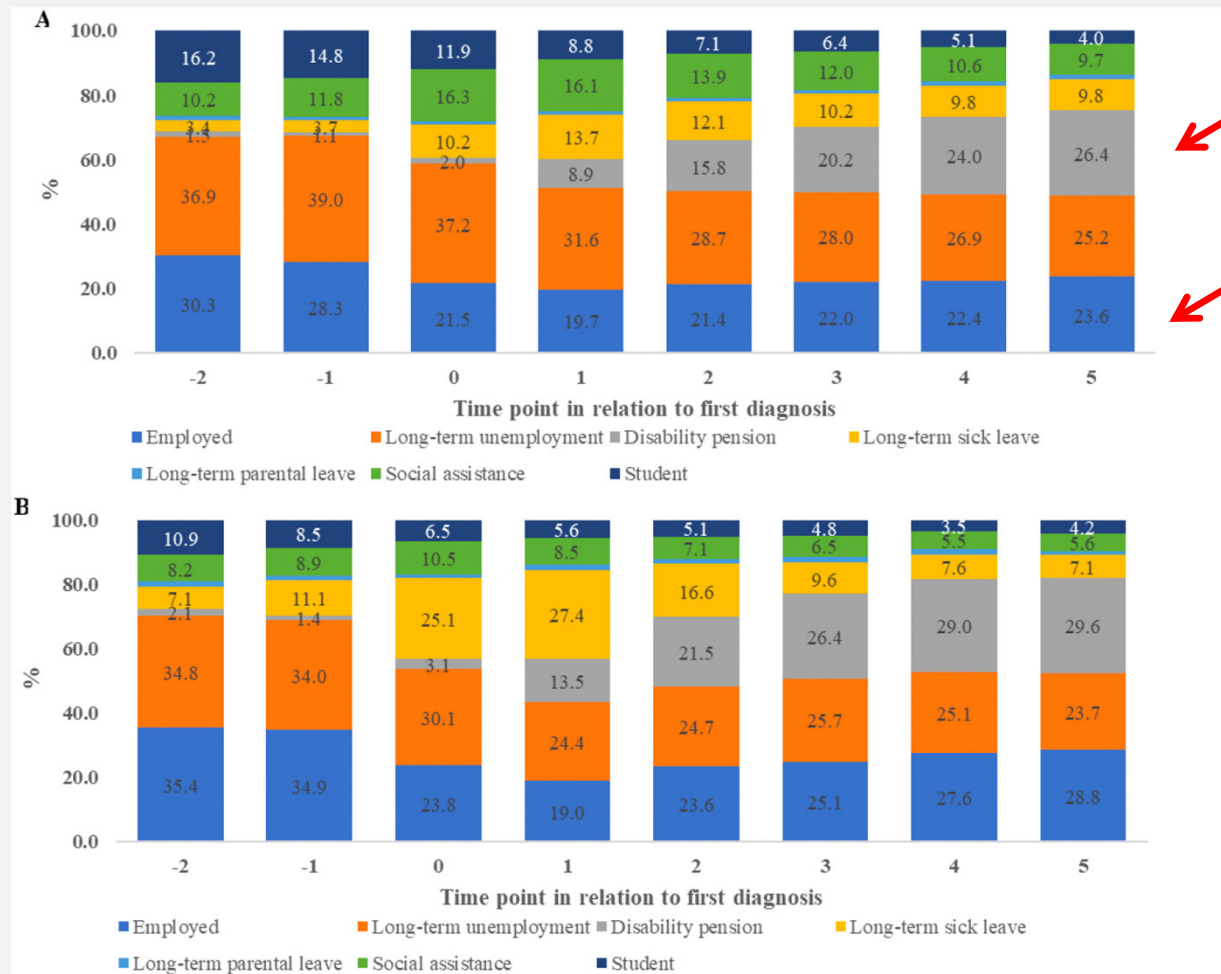


- **Prevenzione delle riacutizzazioni e ospedalizzazioni**
- Controllo dei **sintomi residui**
- Garantire la **continuità di trattamento**
- Migliorare **funzionamento sociale/QoL**
- Migliorare la **funzione cognitiva**
- **Favorire un reinserimento sociale e lavorativo/scolastico (recovery)**
- Limitare comparsa/severità di **AEs**

Intervento In Acuto Nel Paziente Con Uso Di Sostanze

- ❖ Somministrare Lorazepam 4 mg fl im, in alternativa Delorazepam 5 mg im
 - ❖ Somministrare Aripiprazolo fl i.m
 - ❖ Accesso venoso : esami ematici;
 - ❖ Soluzione fisiologica con sodio valproato fl in 100 di fisiologica anche 4 volte al dì
 - ❖ Clonidina 5 mg cerotto ogni 5 giorni
 - ❖ Verapamile cp
 - ❖ Soluzione fisiologica con Tiapride fl 2 volte al dì
 - ❖ Soluzione fisiologica con Trazodone fl 2 volte al di
 - ❖ N- Acetilcisteina 1800 mg
 - ❖ Condroitina solfato 1200 mg
-

Effectiveness Of Antipsychotic Use For Reducing Risk Of Work Disability: Results From A Within-subject Analysis Of A Swedish National Cohort Of 21,551 Patients With First-episode Nonaffective Psychosis



Solmi M, Taipale H, Holm M, Tanskanen A, Mittendorfer-Rutz E, Correll CU, Tiihonen J. Am J Psychiatry. 2022

A Brain Imaging Study Of Dopamine Receptor D₂ Availability In Cannabis Dependent Users After Recovery From Cannabis-induced Psychosis

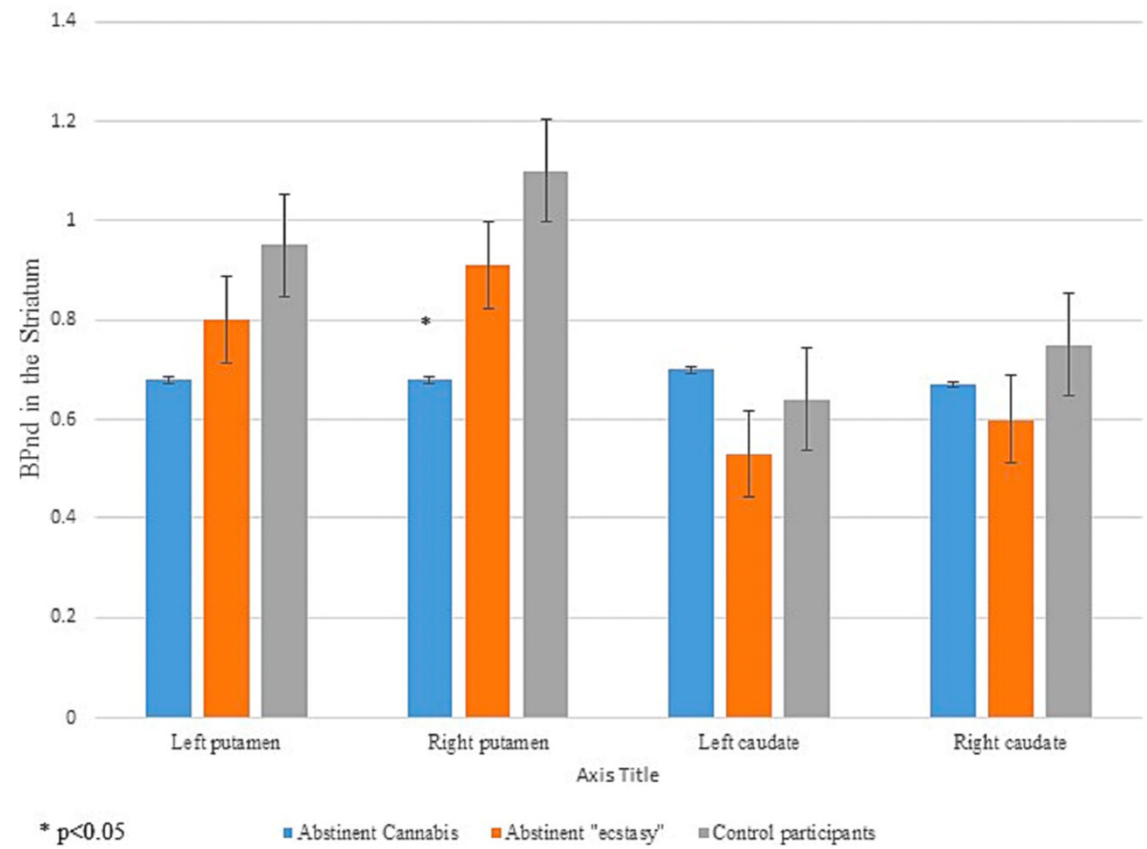


FIGURE 1
Dopamine receptor D₂ binding potentials in the striatum in all participants.

Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment

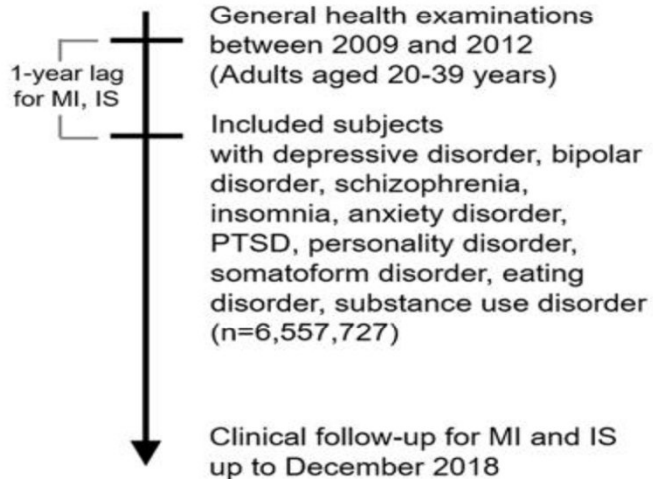


Increased Cardiovascular Events in Young Patients with Mental Disorders

A Longitudinal Nationwide Cohort Follow-up Study



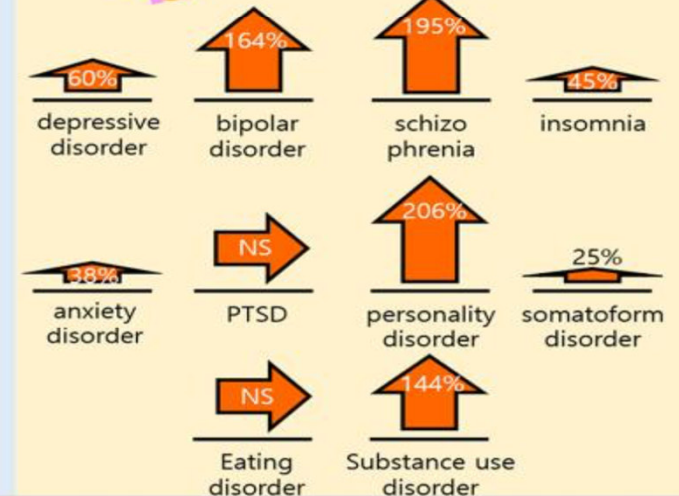
Study design



Myocardial infarction (MI)

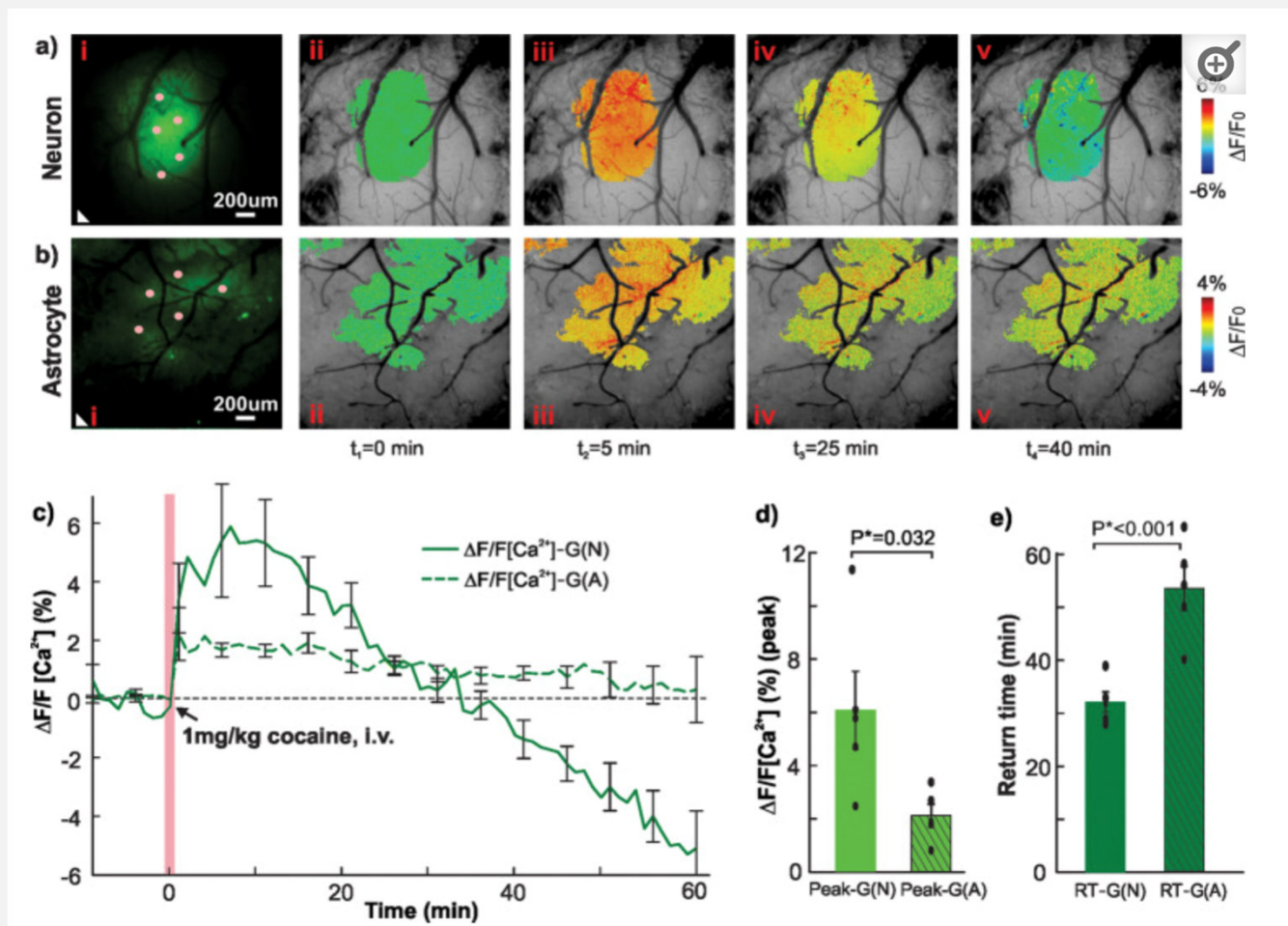


Ischemic stroke (IS)

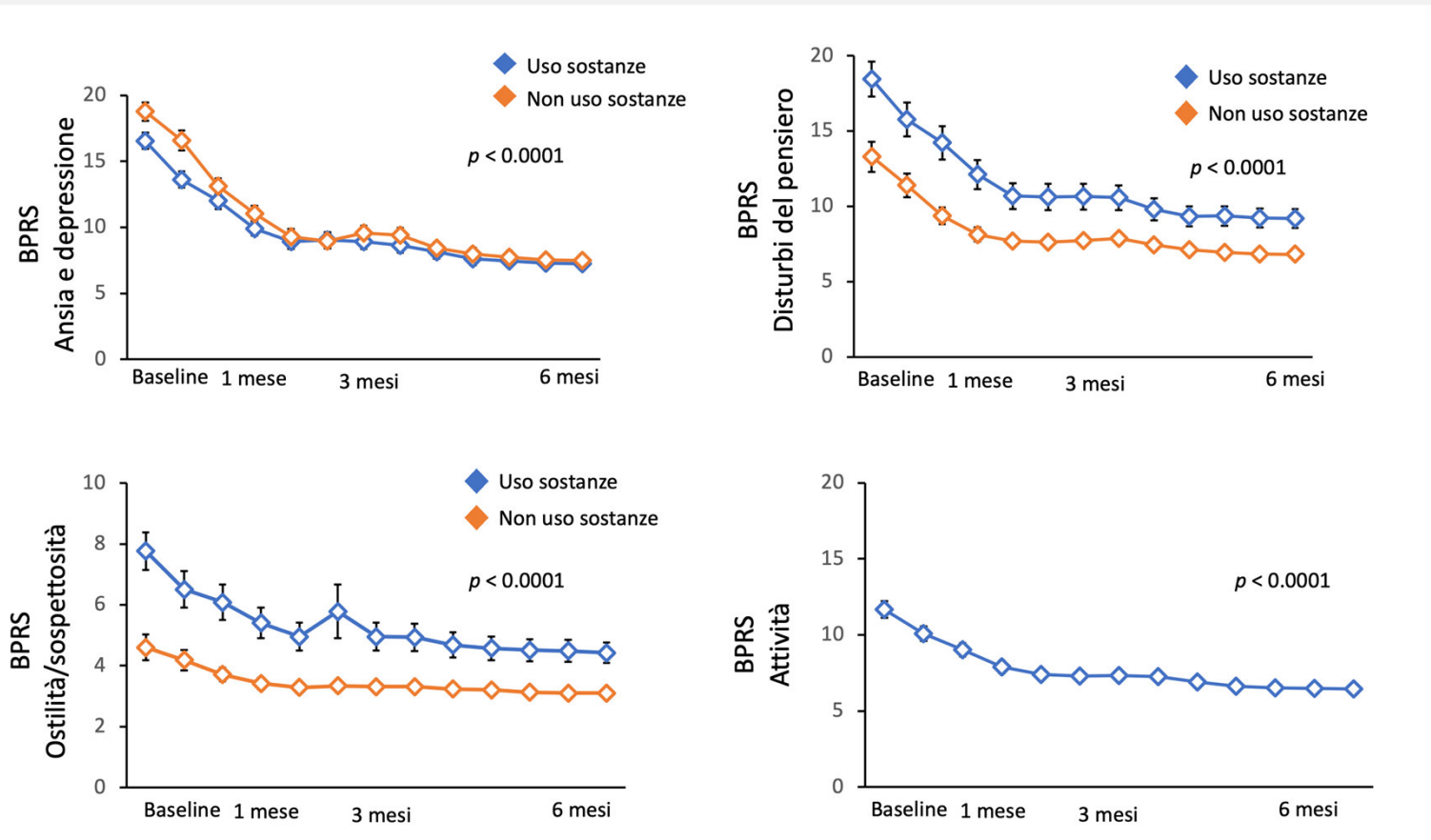


Mental disorders in young patients may have deleterious effects which increase the incidence of MI and IS. Prevention efforts are demanded to prevent MI and IS in young patients with mental disorders.

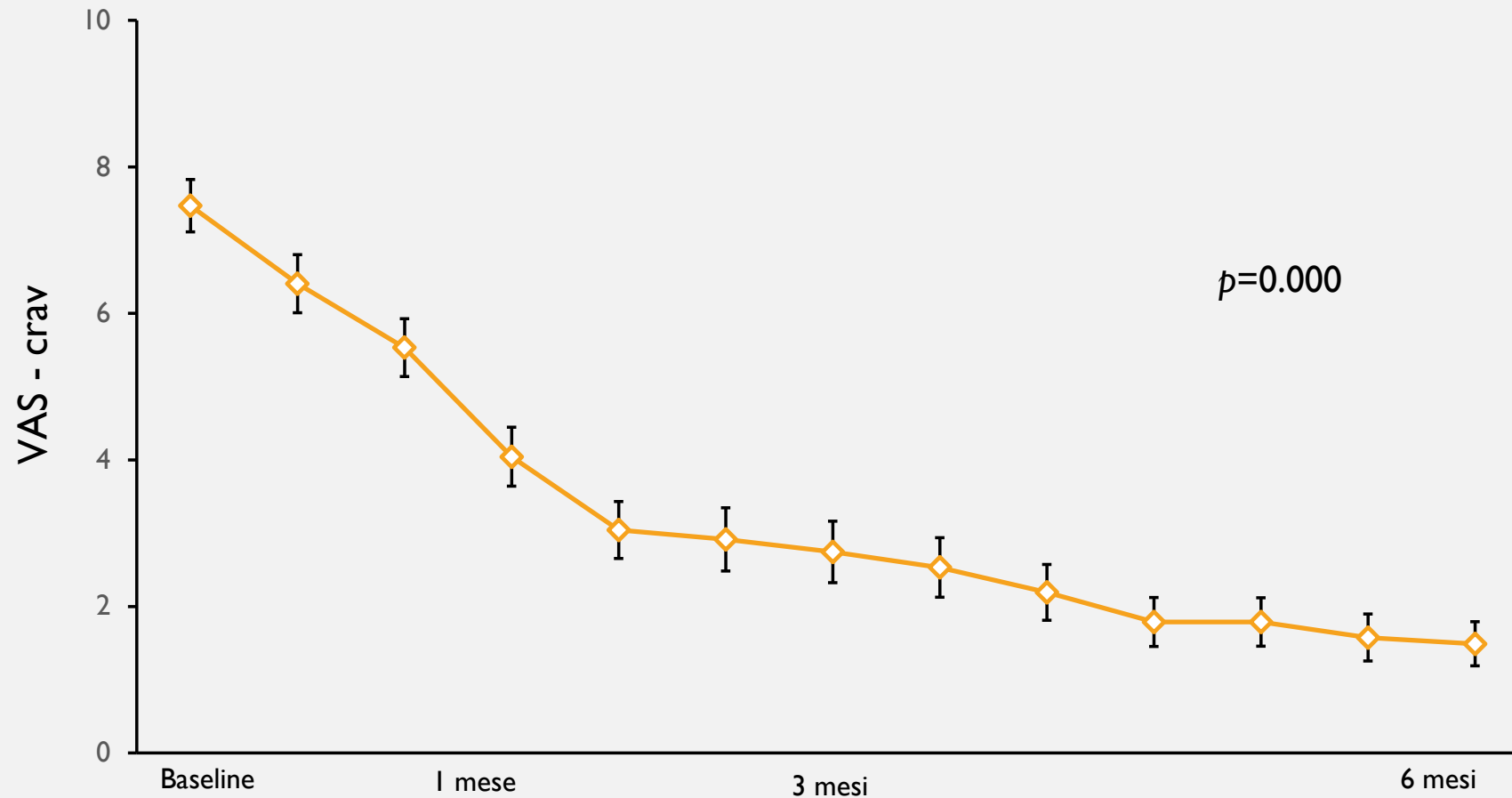
Cocaine's Cerebrovascular Vasoconstriction Is Associated With Astrocytic Ca Increase In Mice



Brexipiprazole In Patients With Schizophrenia With Or Without Substance Use Disorder



Brexpiprazole In Patients With Schizophrenia With Or Without Substance Use Disorder



Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment

Fattori legati alla persona

- Abuso di sostanze
- Scarso accesso ai servizi
- Attitudini negative verso i medicinali
- Ambiente sfavorevole (assenza di supporto)
- Stigma legato alla malattia e al trattamento
- Scarso alleanza terapeutica

Fattori legati alla malattia

- Scarso consapevolezza della propria patologia
- Depressione: può compromettere i livelli di motivazione o la percezione del valore del trattamento
- Deficit cognitivi: compromettono la capacità di ricordare di assumere i trattamenti o di presentarsi alle visite

Fattori legati alla terapia

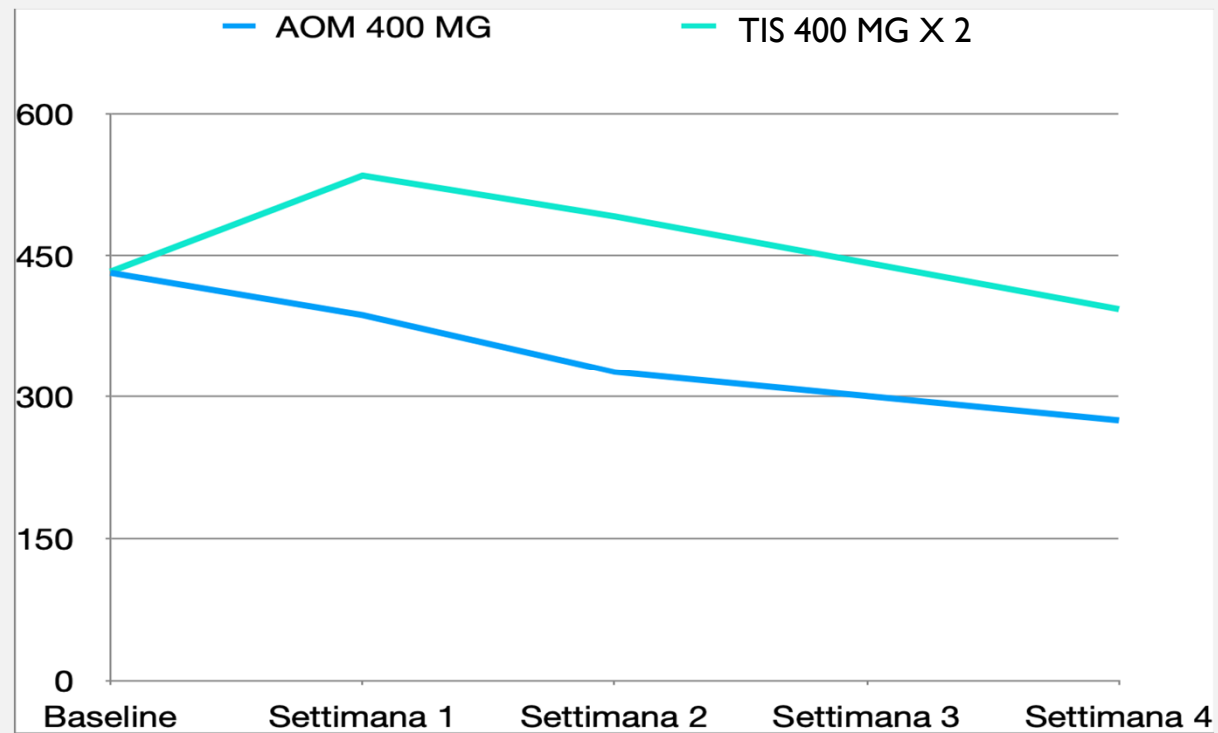
- Scarso efficacia e sintomi persistenti
- Scarso tollerabilità ed effetti collaterali
- Complessità del trattamento e delle istruzioni ricevute

Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment

Day	Aripiprazole vial 9.75 mg (=1.3 mL) i.m.	Aripiprazole tablet 10 mg p.o.	Aripiprazole monohydrate 400 mg i.m. (LAI)	Morning	Afternoon	Evening
1-6	×			×	×	×
7		●●	●●			
11-13						
14						
15-28						
29						
35			●			

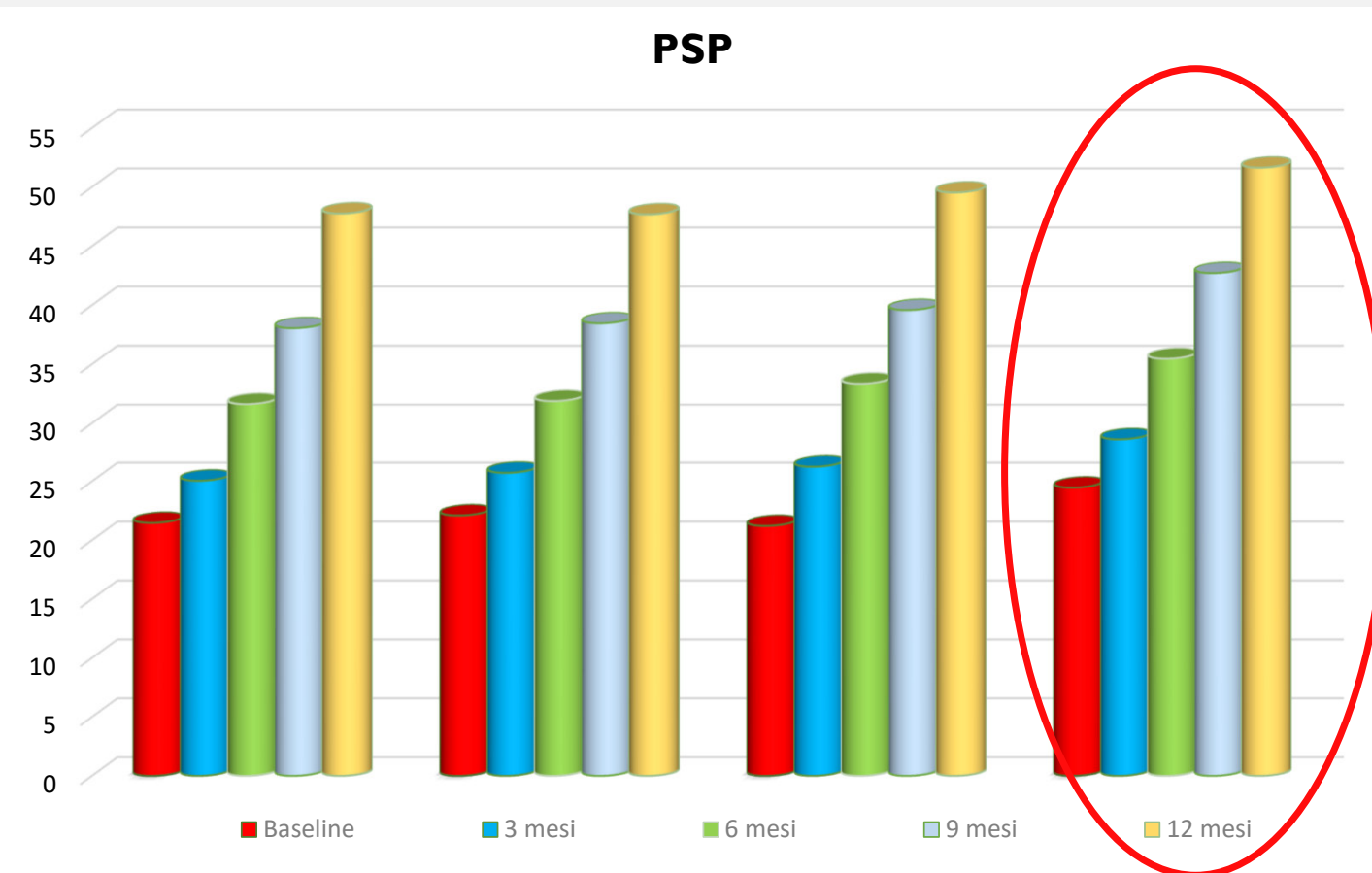
Components Of Comprehensive Drug Abuse Treatment

Serum concentrations of aripiprazole after LAI injection



Course of aripiprazole + dehydroaripiprazole serum levels after injection of aripiprazole LAI 400 mg or 400 mg x 2 during the first month post-injection.

Efficacia Di Aripiprazolo Lai Sul Funzionamento Sociale E Personale Nei Pazienti Con Esordio Psicotico



Il funzionamento sociale e personale migliora progressivamente a 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio della terapia con Aripiprazolo nei pazienti con esordio psicotico



Verso Un Modello Di Intervento Integrato Nella Schizofrenia

