



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA NEUROVEGETATIVA
Coordinatore: Prof. M. Zappia

Dr. Giuseppe Minutolo

**L'OSSIDO NITRICO IN PAZIENTI SCHIZOFRENICI
TRATTATI CON ANTIPSICOTICI TIPICI ED ATIPICI.**

TESI DI DOTTORATO

Tutor:
Chiar.mo Prof. A. Petralia

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

1. INTRODUZIONE

L'ipotesi che l'ossido nitrico (*NO*) possa esercitare un ruolo eziopatogenetico nei disturbi psichiatrici è stata supportata da diverse evidenze in letteratura che, a partire dall'osservazione di *Akbarian et al.*^[4,5] dei primi anni '90, hanno dimostrato come determinate alterazioni dell'*NO* si associno spesso a diversi quadri psicopatologici^[1,2], sebbene i dati disponibili sono quanto mai controversi.^[16]

Sappiamo che l'ossido nitrico è un gas solubile sintetizzato per mezzo dell'enzima *ossido nitrico sintetasi (NOS)*. Quest'ultimo esiste in diverse isoforme, alcune costitutive (*cellule endoteliali, piastrine, NOS-III; e neuroni NOS-I*) ed altre inducibili *NOS-II* (*macrofagi, leucociti polimorfonucleati, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, epatociti*), dando ragione dell'ampia distribuzione dei siti di produzione.^[8] La gran

parte degli effetti mediati dall'*NO* dipendono dall'attivazione di un enzima *guanilato-ciclastasi* che produce *3-5 Guanosin Monofosfato ciclico (cGMP)*, da cui deriva la cascata di eventi responsabile della riduzione del calcio libero intracellulare. L'*NO* agisce come un importante messaggero intra- ed intercellulare regolando numerosissime funzioni.^[9] A livello circolatorio esplica la sua funzione riducendo l'aggregazione piastrinica e l'adesione dei leucociti alle pareti dei vasi sanguigni, e determinando il rilascio della muscolatura liscia vascolare.

All'*NO* è stato inoltre riconosciuto un ruolo di mediatore biochimico in numerose funzioni: funge da neuromodulatore nel sistema nervoso centrale (*rilascio di dopamina, noradrenalina e serotonina*), agisce nei plessi nervosi periferici *non-adrenergici-non-colinergici* dell'albero bronchiale (*modulazione del tono della muscolatura liscia bronchiale*); agisce a livello del tratto

gastrointestinale (*modulazione delle secrezioni e della motilità*) e renale (*autoregolazione del flusso ematico*).³ All'NO in quanto radicale è stata attribuita una funzione di difesa nei confronti di infezioni batteriche e probabilmente anche nel controllo della crescita di alcuni tumori. È una molecola abbastanza instabile che viene ossidata a nitriti e nitrati qualche secondo dopo la stessa produzione, pertanto il dosaggio dei livelli di ossido nitrico (*per gli studi in vivo ed in vitro*) viene ricavato indirettamente dai livelli plasmatici di nitriti e nitrati.^[3,6,7]

L'evidenza sempre crescente che l'espressione dell'enzima NOS-I possa essere dinamicamente regolata da diverse condizioni patologiche (oltre che fisiologiche),^[8] ha portato numerosi ricercatori ad investigare le eventuali correlazioni con le patologie d'interesse psichiatrico. S. S. Zoroglu et al.^[3] in uno studio su 82 pazienti schizofrenici e 21 soggetti sani in cui si valutavano le

correlazioni tra la malattia ed i livelli di *NO*, hanno trovato una differenza statisticamente significativa dei livelli plasmatici dei nitriti totali, significativamente più elevati nei pazienti schizofrenici rispetto ai controlli sani ($p=0.03$). Tutti i pazienti erano stabilmente in trattamento antipsicotico (*aloperidolo, clorpromazina, tioridazina, flufenazina, zuclopentixolo*). Sono state usate sia la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, per la valutazione del quadro psicopatologico generale e degli eventuali cambiamenti, che le scale per la valutazione della sintomatologia positiva e negativa della schizofrenia (*SAPS e SANS*). I risultati hanno inoltre messo in evidenza come anche i livelli di adrenomedullina (*AM*), un peptide di 52 aminoacidi che mostra un coinvolgimento nella regolazione delle funzioni cardiovascolari e nel mantenimento dell'omeostasi dei liquidi corporei, erano

significativamente più elevati nel gruppo dei pazienti in studio.

L'adrenomedullina difatti induce vasodilatazione attraverso l'attivazione di un'adenilato ciclastasi che favorisce il rilascio di *NO*. Secondo gli autori il frequente riscontro di disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nei pazienti psichiatrici sarebbe un indice indiretto del coinvolgimento dell'*NO* e dell'*AM* nella schizofrenia. È stata inoltre segnalata una correlazione tra elevati livelli di *AM* e punteggi alti nelle sottoscale relative a "comportamento bizzarro" e "delirio".

Alcuni studiosi spiegano come tale aumento possa rappresentare la conseguenza di un'attivazione cronica di un meccanismo protettivo. La riduzione dell'*NO* è stata infatti associata ad una maggiore stimolazione della fosforilazione ossidativa e conseguente aumento dell'ossigeno periferico disponibile.^[10] L'aumentata produzione di *NO* nella schizofrenia potrebbe quindi avere

significato protettivo nei confronti della tossicità cellulare causata dai radicali liberi dell'ossigeno, sebbene il sistema porterebbe ad un circolo vizioso in quanto l'ossido nitrico in eccesso (*reagendo con gli stessi radicali liberi*) verrebbe ossidato in perossido nitrico, responsabile di neurotossicità a livello cerebrale.^[11]

L'attenta riconsiderazione del ruolo dell'*NO* nei disturbi psichiatrici ha pertanto aperto sempre più nuovi scenari ed altrettante implicazioni. In animali da esperimento gli inibitori dell'ossido nitrico sintetasi hanno mostrato di possedere proprietà antidepressive. *Suzuki et al.*^[12] hanno trovato livelli plasmatici di nitrati significativamente più alti nei pazienti in fase depressiva rispetto a quelli che si trovavano in fase di recupero. Gli stessi autori dimostravano altresì come gli effetti della *fenciclidina*, sostanza ampiamente utilizzata nell'animale da esperimento per

simulare un modello di schizofrenia, possono essere bloccati dagli inibitori dell'*NOS*.

Di contro è stato anche osservato che in seguito ad inibizione genetica o farmacologica dell'*NOS* si registra un aumento dell'aggressività nei ratti maschi.^[13,14]

In uno studio^[15] condotto su 83 pazienti depressi, di cui 39 ricoverati per tentato suicidio (*TS*) e 70 controlli sani, è stata messa in evidenza una significativa correlazione tra il comportamento suicidario e gli elevati livelli plasmatici di nitriti, sebbene questi ultimi si correlassero ad una minore severità del quadro psicopatologico e ad una più bassa letalità dei gesti suicidali. I dati non trovano riscontro unanime, in quanto altrove viene riportato un basso livello di *NOS neuronale* nei soggetti depressi.^[17]

Secondo alcuni ricercatori anche nei disturbi del comportamento alimentare (*DCA*) si troverebbe una diretta correlazione con le variazioni dei livelli ematici di *NO*.^[18] Questa

ricerca ha incluso 50 pazienti con *DCA* (25 con anoressia nervosa, *AN*; 25 con bulimia nervosa, *BN*) e 20 controlli sani (*C*). I livelli di nitriti e cGMP plasmatici erano significativamente più alti nei pazienti con *DCA* rispetto ai controlli.

I livelli di nitriti e cGMP erano inversamente proporzionali al BMI nelle pazienti anoressiche, ma non nelle pazienti bulimiche. In quest'ultime le correlazioni significative riguardavano il livello dei nitriti, la frequenza delle abbuffate, e la maggiore severità del quadro psicopatologico, come assegnato attraverso l'uso dell'*Eating Disorder Examination (EDE)*.

Correlazioni con l'ossido nitrico sono state evidenziate anche nel disturbo bipolare.^[19]

Quanto descritto sembra ben supportare un importante coinvolgimento dell'NO nella genesi e nel decorso di differenti patologie d'interesse psichiatrico, sebbene ad oggi non siano state ancora ben chiarite le modalità

secondo cui attribuire valore diagnostico, e conseguentemente terapeutico, al riscontro di tali alterazioni dell'NO nell'ambito della malattia mentale.

D'altra parte bisogna prendere in considerazione tutti gli altri dati scientifici che non evidenziano nessuna correlazione significativa dell'NO nei disturbi psichiatrici.

Già negli anni '90 *Das et al.*^[1] trovavano in pazienti schizofrenici elevati livelli plasmatici di *ADMA* (*asymmetrical dimethylarginine*), un inibitore endogeno dell'ossido nitrico sintetasi, responsabile di bassi livelli circolanti di NO nel campione studiato.

In anni più recenti *Bernstein et al.*^[16] hanno evidenziato come l'NO ed i suoi metaboliti, pur rivestendo un importante ruolo patogenetico nella schizofrenia, non possano essere considerati *markers* specifici. Gli stessi autori riportavano inoltre dati controversi sui risultati derivati dall'analisi biochimica

dell'espressione di n-NOS nella neocorteccia di pazienti schizofrenici, in cui alcuni evidenziavano una diminuzione dell'attività, mentre altri riportavano un aumento dei livelli di mRNA. Dal momento che i campioni venivano prelevati dalla stessa regione cerebrale (corteccia prefrontale) ne risulta una difficoltosa interpretazione.

Nessuna correlazione viene evidenziata da *Ramirez et al.* ^[21] i quali riportano bassi livelli di NO e dei suoi metaboliti, nitriti e nitrati, nel liquido cerebrospinale di pazienti schizofrenici.

L'eterogeneità delle evidenze presenti in letteratura ha esitato nella necessità di esplorare altre variabili da correlare alla disomogeneità dei dati attualmente disponibili, tra le quali i trattamenti farmacologici rivestono primaria importanza.

Lee & Kim, ^[20] a tal proposito hanno infatti esaminato i livelli plasmatici dei metaboliti dell'NO in pazienti schizofrenici e controlli

sani. Lo studio ha coinvolto 55 pazienti affetti da schizofrenia e 55 controlli sani. Ai soggetti considerati idonei a partecipare alla ricerca sono stati misurati i livelli plasmatici di NO. Solamente i pazienti schizofrenici si sono sottoposti ad una doppia valutazione, prima e dopo il trattamento psicofarmacologico, che riguardava la somministrazione per 6 settimane di risperidone, con dosaggi relativi al quadro psicopatologico (*range compreso tra 3 ed 11 mg/die; media \pm DS: 5,7 \pm 2,1*), valutato attraverso la somministrazione della PANSS (*positive and negative syndrome scale*). I risultati hanno evidenziato come i livelli plasmatici di NO nei pazienti schizofrenici risultassero più bassi rispetto ai controlli sani, sia prima ($p < 0.01$) che dopo il trattamento con psicofarmaci ($p < 0.01$), con differenze non significative tra i livelli plasmatici di NO prima e dopo il trattamento per 6 settimane ($p = 0.056$).

La correlazione tra NO schizofrenia e trattamenti farmacologici è stata indagata anche da *Taneli et al.*^[25] i quali hanno effettuato uno studio per evidenziare il cambiamento dei livelli plasmatici dei metaboliti dell'NO nei pazienti schizofrenici prima e dopo il trattamento psicofarmacologico. Lo studio è stato condotto su 20 pazienti schizofrenici, in trattamento per 6 settimane, e 20 controlli sani. Qui gli autori, pur non riportando nessuna variazione derivata dalla somministrazione del trattamento farmacologico, che prevedeva l'uso di risperidone in 15 pazienti (media \pm DS: 4,13 \pm 1,06 mg/die. Range 2-6), della clozapina per 2 pazienti (media \pm DS: 450,00 \pm 70,71 mg/die. Range 400-500) e dell'olanzapina per i rimanenti 3 pazienti (media \pm DS: 25,0 \pm 5,0 mg/die. Range 20-30), evidenziavano livelli plasmatici di NO più alti rispetto ai controlli, sia prima ($p=0.036$), che dopo il trattamento ($p=0.049$).

Diversamente altri autori, indagando gli effetti derivati dall'uso di psicofarmaci sulla produzione di ossido nitrico, hanno concluso che questi sono in grado di modulare l'espressione del gene che codifica l'ossido nitrico sintetasi di tipo II nel SNC e dunque la produzione di NO stesso.^[12]

Hou et al.^[22] hanno ulteriormente indagato tale correlazione, dimostrando con il loro studio come non sia possibile omologare i diversi trattamenti psicofarmacologici, in quanto secondo gli stessi autori vi sarebbero differenti interazioni con la produzione di NO: nello specifico si evidenzia una correlazione positiva tra l'olanzapina e la produzione di NO, che ne risulterebbe diminuita, differentemente da clozapina e aloperidolo, che non sembrerebbero in grado di modificarla.

Ikenouchi et al.^[23] hanno studiato nei ratti gli effetti del trattamento subcronico con il minalcipran (antidepressivo appartenente alla

famiglia degli SNRI) sui livelli di NO e BDNF. La somministrazione di minalcipran per 14 giorni determinava una significativa riduzione della concentrazione di nitriti e nitrati nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo (*attraverso la riduzione dell'attività dell'NOS*), ma non nel mesencefalo. Viceversa la stessa molecola avrebbe determinato un aumento dei livelli di BDNF nella corteccia cerebrale, suggerendo in tal modo un'azione bimodale di *down-regulation* dell'NO e *up-regulation* del BDNF.

Più recentemente *Selek et al.* ^[24] hanno misurato i livelli di NO e di super-ossido dismutasi (SOD) in 30 volontari sani e 30 pazienti con disturbo bipolare, questi ultimi valutati al momento del ricovero e dopo 30 giorni di trattamento. I livelli di NO al *baseline* risultavano significativamente più alti nei pazienti affetti da disturbo bipolare, mentre l'attività della *superossido dismutasi (SOD)* era significativamente più bassa ($p < 0.01$). A

30 giorni di trattamento (non omogeneo in quanto trattasi di studio naturalistico osservazionale, riguardava l'uso di *antidepressivi, stabilizzanti dell'umore, antipsicotici tipici ed atipici ed in alcuni casi la terapia elettroconvulsiva*) i livelli plasmatici di NO apparivano significativamente diminuiti ($p < 0.01$), sebbene l'attività della NOS risultasse significativamente aumentata pur non raggiungendo i livelli dei controlli sani ($p < 0.01$). Sulla base di tali evidenze abbiamo intrapreso la nostra ricerca, che si pone quale obiettivo primario la valutazione delle correlazioni che intercorrono tra i livelli di ossido nitrico e la schizofrenia, in considerazione dei diversi trattamenti praticati, e, secondariamente, la valutazione delle correlazioni con eventuali disturbi di personalità presenti in Asse II.

2. MATERIALI E METODI

Lo studio osservazionale naturalistico ha coinvolto 25 pazienti affetti da schizofrenia e 25 controlli sani, di entrambi i sessi. L'età dei soggetti inclusi nello studio era compresa tra 18 e 65 anni. Venivano esclusi dallo studio tutti quei soggetti che presentavano una storia d'abuso di sostanze, una malattia cronico-sistemica (*diabete mellito, ipertensione,..*) o un processo infiammatorio al momento della visita. I pazienti sono stati reclutati presso la U.O.P.I. di psichiatria dell'A.O.U. policlinico "*G.Rodolico*" di Catania.

2.1 Assessment diagnostico

La diagnosi veniva stabilita attraverso l'esame clinico-anamnestico ed una specifica valutazione psicometrica comprendente la *Structured Clinical Interview for DSM*

(*SCID-II*) per la valutazione della personalità e la *PANSS* (*positive and negative syndrome scale*) per la valutazione delle dimensioni positiva, negativa e della severità del quadro psicopatologico generale della schizofrenia.

2.2 Esami di laboratorio

I soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti a prelievo ematico, sul quale è stato effettuato il dosaggio dei nitriti e dei nitrati:

a) isolamento del siero:

il siero è stato isolato dal sangue dopo centrifuga a 2200 rpm per 20 minuti a 4°C ed è stato congelato a -80°C fino al dosaggio dei nitriti e nitrati;

b) dosaggio di nitriti e nitrati:

il dosaggio dei nitriti e dei nitrati è stato effettuato mediante un *kit Elisa* (*Sigma Aldrich*) in accordo alle istruzioni del fornitore. I campioni sono stati messi nella

piastra a 96 pozzetti insieme *al reattivo di Griess A*, e *reattivo di Griess B*. Dopo 10 minuti di incubazione la piastra è stata letta allo spettrofotometro a 540 nm per il dosaggio dei nitriti. La concentrazione è stata calcolata mediante il riferimento alla curva standard. In un'altra piastra a 96 pozzetti i campioni sono stati piastrati insieme *al reattivo di Griess A*, *Griess B*, una soluzione di nitrato riduttasi ed una soluzione di Enzima co-fattore. Dopo 10 minuti di incubazione la piastra è stata letta allo spettrofotometro a 540 nm per il dosaggio di nitriti + nitrati. La concentrazione di nitrati è stata calcolata sottraendo il valore della concentrazione dei nitriti a quello della somma nitriti + nitrati.

2.3 Trattamenti farmacologici

I pazienti arruolati erano tutti in trattamento farmacologico al momento del prelievo, non randomizzato in quanto trattasi di studio

osservazionale naturalistico: 9 pazienti in trattamento con olanzapina (OLA) (media \pm DS: 7,22 mg/die \pm 3,63 mg/die. Range 5-15 mg/die); 8 pazienti in trattamento con aloperidolo (media \pm DS: 5,87 mg/die \pm 2,74 mg/die. Range 3-10 mg/die); 8 pazienti in trattamento con risperidone (media \pm DS: 3,37 mg/die \pm 1,30 mg/die. Range 2-6 mg/die).

3. ANALISI STATISTICA

Per l'analisi descrittiva dei dati qualitativi sono stati utilizzati la *numerosità* e la *frequenza percentuale*; per i dati quantitativi il test *t-student unpaired*; per l'analisi dei dati quantitativi non distribuiti normalmente è stato adoperato il test di *Kruskal-Wallis* ed il test dei *confronti multipli di Dunn*.

4. RISULTATI

4.1 Risultati dei nitriti e nitrati ematici

Dall'analisi dei campioni ematici sono emerse differenze statisticamente significative ($p=0,025$) tra i livelli di nitrati misurati nei pazienti schizofrenici e nei controlli sani (*vedi fig.1-1a*). Dai risultati sono stati omessi i dati relativi ai livelli dei nitriti in quanto, non raggiungendo la soglia di sensibilità del Kit adoperato, facevano registrare un valore omogeneo nei pazienti e nei controlli $< 25 \mu M$ (*soglia sensibile*). I valori dei nitrati nei pazienti schizofrenici esibivano un valore medio di $30,92 \pm 6,05 \mu M$; nei controlli sani si registravano valori mediamente più bassi (*media $\pm DS$: $26,78 \pm 6,31 \mu M$*).

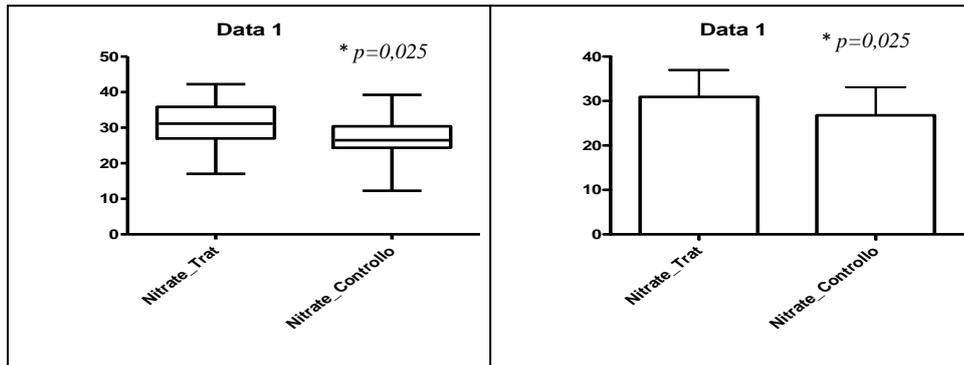


Fig. 1-1a: livelli ematici di nitrati nel gruppo di pazienti (N=25) e nei controlli (N=25).

Come sopra indicato, in relazione alla tipologia del trattamento antipsicotico adoperato, abbiamo suddiviso i pazienti schizofrenici in 3 gruppi in cui si evinceva una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$) nel confronto dei livelli ematici dei nitrati (vedi fig.2): pazienti in trattamento con aloperidolo: media \pm DS Nitrati μM : $38,9 \pm 2,77$; pazienti trattati con risperidone: media \pm DS Nitrati μM : $31 \pm 1,08$; pazienti trattati con olanzapina: media \pm DS Nitrati μM : $25,04 \pm 6,05 \mu\text{M}$.

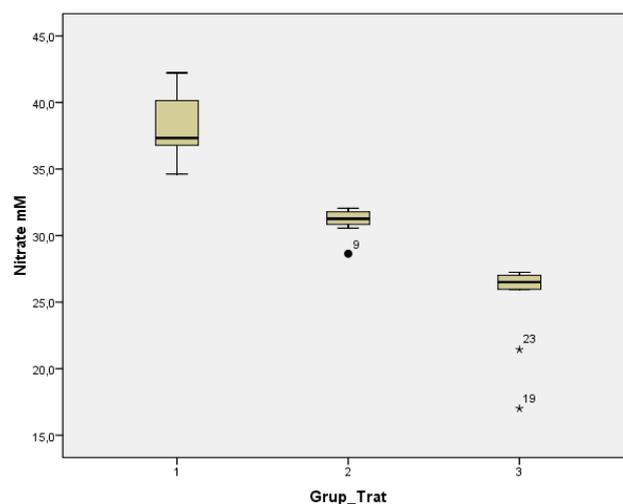


Fig.2: livelli ematici di nitrati nei 3 gruppi di trattamento ($p < 0,001$)

4.2 Risultati della PANSS

Le differenze nei livelli ematici di nitriti e nitrati trovano conferma nel diverso punteggio riscontrato alla *PANSS total Score* (vedi fig.3 a-d), che nel campione totale faceva registrare un valore medio di $109,040 \pm 14,9902$, suddiviso in: $26,60 \pm 4,311$ al *total positive symptoms*; $27,40 \pm 3,958$ al *total negative symptoms*; $55,04 \pm 8,919$ al *total general symptoms*.

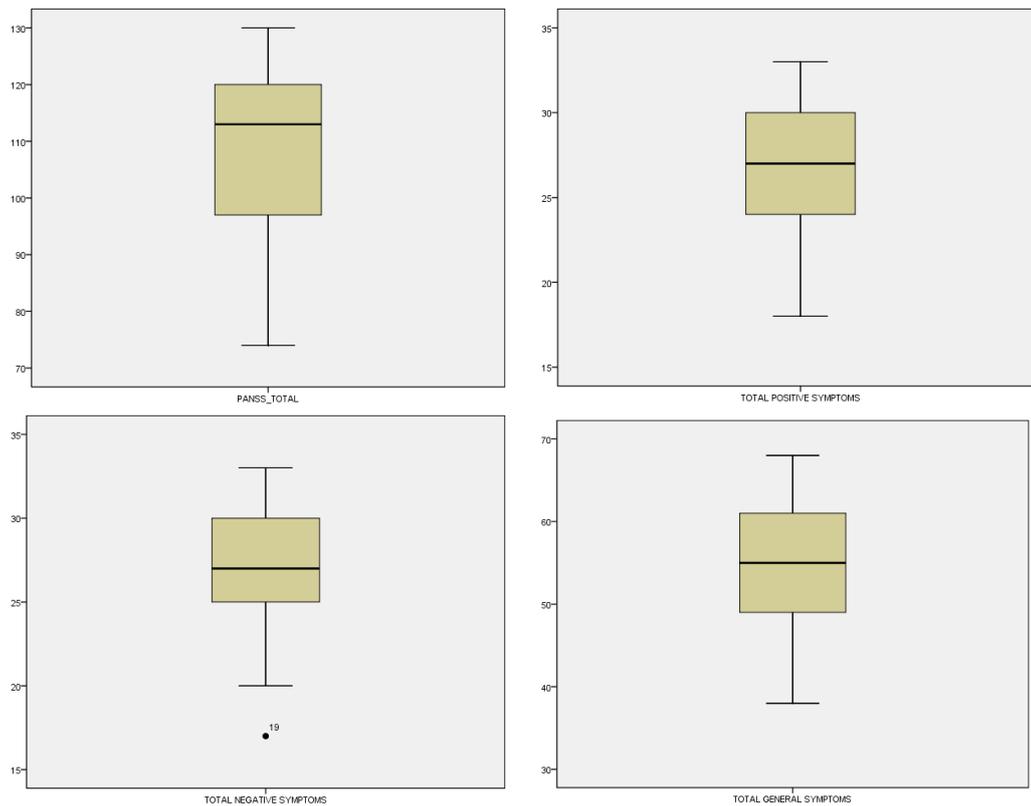


Fig.3 a-d: *Punteggio alla PANSS nel campione totale dei pazienti schizofrenici*

Nel confronto *intra-gruppi* i punteggi della PANSS erano così suddivisi (*vedi fig. 4 a-d*):

pz in trattamento con aloperidolo: 124,125 ± 4,1209 alla PANSS total Score; 30,75 ± 2,188 al total positive symptoms; 30,50 ± 2,673 al total negative symptoms; 62,88 ± 5,330 al total general symptoms;

pz in trattamento con risperidone: $112,875 \pm 4,155$ alla PANSS Total Score; $27,50 \pm 2,000$ al total positive symptom; $28,63 \pm 1,986$ al total negative symptoms; $56,75 \pm 5,946$ al total general symptoms;

pz in trattamento con olanzapina: $92,222 \pm 9,1485$ alla PANSS total Score; $22,11 \pm 2,713$ al total positive symptoms; $23,56 \pm 3,087$ al total negative symptoms; $46,56 \pm 6,126$ al total general symptoms. In riferimento dunque al valore registrato alla PANSS si evincono le seguenti differenze statisticamente significative:

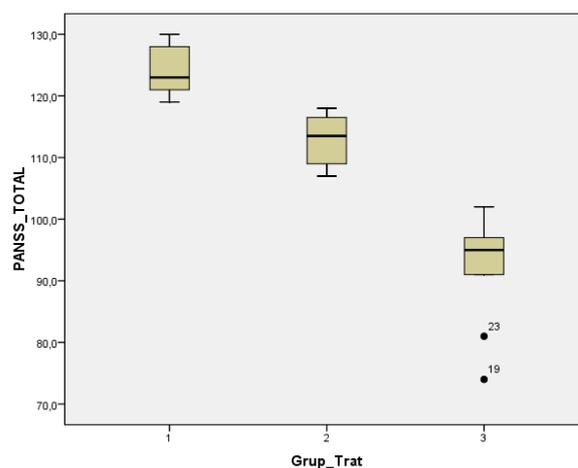


Fig. 4 a: PANSS Total:

ALO vs RSP: $p=0,006$; *ALO vs OLA*: $p<0,001$; *RSP vs OLA*: $p<0,001$.

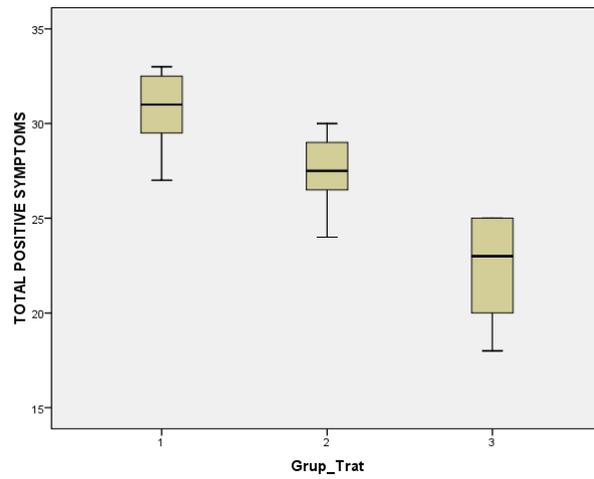


Fig. 4 b: PANSS Positive Symptoms:

ALO vs RSP: $p=0,028$; ALO vs OLA: $p<0,001$; RSP vs OLA: $p<0,001$.

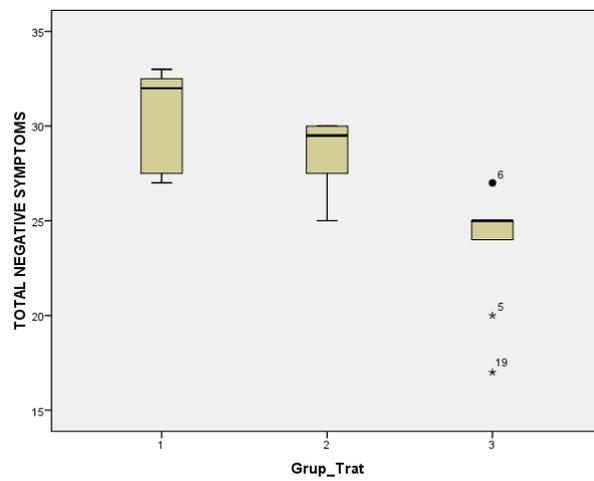


Fig. 4 c: PANSS Negative Symptoms:

ALO vs RSP: $p=0,350$; ALO vs OLA: $p<0,001$; RSP vs OLA: $p=0,002$.

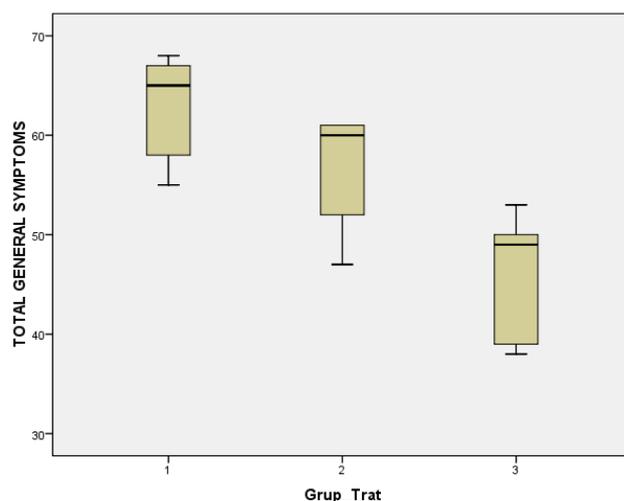


Fig. 4 d: PANSS General Symptoms:

ALO vs RSP: $p=0,112$; ALO vs OLA: $p<0,001$; RSP vs OLA: $p=0,004$

4.3 Risultati alla SCID-II

La valutazione della personalità non ha messo in evidenza nessuna correlazione significativa tra i livelli di ossido nitrico ed eventuali disturbi di personalità presenti in Asse II (*DSM-IV TR*). Nelle *tabelle 1a-c* sono riportate le percentuali di risposta relative ai 3 gruppi di trattamento:

SCID-II	PRESENZA DEL DP	TRATTI DEL DP	ASSENZA DEL DP
D. EVITANTE	12,5%	62,5 %	25%
D. DIPENDENTE	25%	50%	25%
D. OSS.-COMP.	37,5%	37,5%	25%
D. PASS.-AGGR.	12,5%	62,5 %	25%
D. DEPRESSIVO	12,5%	62,5 %	25%
D. PARANOIDE	37,5%	30%	12,5%
D. SCHIZOTIPICO	12,5%	87,5%	0%
D. SCHIZOIDE	25%	62,5%	12,5%
D. ISTRIONICO	37,5%	25%	37,5%
D. NARCISISTICO	12,5%	62,5 %	25%
D. BORDERLINE	25%	62,5 %	12,5%
D. ANTISOCIALE	25%	37,5%	37,5%

Tab. 1a: risultati della SCID-II in pz trattati con aloperidolo

SCID-II	PRESENZA DEL DP	TRATTI DEL DP	ASSENZA DEL DP
D. EVITANTE	12,5%	75%	12,5%
D. DIPENDENTE	25%	25%	50%
D. OSS.-COMP.	12,5%	87,5%	0%
D. PASS.-AGGR.	12,5%	75%	12,5%
D. DEPRESSIVO	12,5%	75%	12,5%
D. PARANOIDE	12,5%	62,5 %	25%
D. SCHIZOTIPICO	25%	62,5%	12,5%
D. SCHIZOIDE	25%	62,5%	12,5%
D. ISTRIONICO	0%	87,5%	12,5%
D. NARCISISTICO	37,5%	62,5 %	0%
D. BORDERLINE	12,5%	87,5%	0%
D. ANTISOCIALE	12,5%	75%	12,5%

Tab. 1b: risultati della SCID-II in pz trattati con risperidone

<i>SCID-II</i>	<i>PRESENZA DEL DP</i>	<i>TRATTI DEL DP</i>	<i>ASSENZA DEL DP</i>
<i>D. EVITANTE</i>	33,3%	44,4%	22,2%
<i>D. DIPENDENTE</i>	11,1%	77,8%	11,1%
<i>D. OSS.-COMP.</i>	11,1%	77,8%	11,1%
<i>D. PASS.-AGGR.</i>	33,3%	44,4%	22,2%
<i>D. DEPRESSIVO</i>	33,3%	44,4%	22,2%
<i>D. PARANOIDE</i>	44,4%	44,4%	11,1%
<i>D. SCHIZOTIPICO</i>	22,2%	55,6%	22,2%
<i>D. SCHIZOIDE</i>	11,1%	55,6%	33,3%
<i>D. ISTRIONICO</i>	11,1%	55,6%	33,3%
<i>D. NARCISISTICO</i>	11,1%	66,7 %	22,2%
<i>D. BORDERLINE</i>	22,2%	33,3%	44,4%
<i>D. ANTISOCIALE</i>	22,2%	66,7 %	11,1%

Tab. 1c: risultati della SCID-II in pz trattati con olanzapina

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nonostante le limitazioni del presente studio osservazionale naturalistico, relative al numero esiguo del campione in esame ed al mancato dosaggio dei livelli di NO nel pre-trattamento, i risultati della nostra ricerca permettono alcune importanti riflessioni. L'ipotesi che i livelli dell'ossido nitrico fossero positivamente

correlati alla presenza di schizofrenia è stata confermata dalla nostra ricerca che, nel confronto tra pazienti e controlli sani, ha messo in evidenza una differenza statisticamente significativa ($p=0,025$) dei livelli circolanti dei nitrati. L'analisi intra-gruppi ha inoltre permesso di differenziare i livelli di nitrati periferici in relazione al trattamento adoperato. A tal riguardo alcuni autori ^[22] indicano come la riduzione dei livelli circolanti di nitriti e nitrati possa addirittura rappresentare un parametro di efficacia della molecola utilizzata, con particolare riferimento all'olanzapina, che anche nella nostra ricerca ha fatto registrare un valore mediamente più basso dei livelli di nitrati, sia in rapporto ai pazienti in trattamento con risperidone, che con aloperidolo. A tal riguardo va precisato come, considerando la variabilità nella deviazione standard dei risultati della PANSS e dei nitrati nei gruppi in trattamento con OLA e RSP, i valori dei due campioni tendono ad

essere omogenei. Quello che possiamo certamente mettere in evidenza è la correlazione lineare tra la severità del quadro psicopatologico (PANSS) e l'espressione di nitrati, che potrebbe anche prescindere dal trattamento praticato.

Sebbene ad oggi non sia ancora possibile definire con chiarezza il rapporto di causalità tra i livelli di NO e le diverse alterazioni osservate in psichiatria, bisogna comunque prendere in considerazione l'esistenza di tale correlazione per le possibili e rilevanti implicazioni. Difatti anche se tale dato potrebbe non essere strettamente correlato alla schizofrenia, e rappresentare invece in maniera molto più aspecifica una risposta biologica neuronale alle condizioni di stress,^[8] la possibilità di controllare un meccanismo potenzialmente neurotossico potrebbe non solo modificare il decorso della patologia, ma anche ottimizzare l'efficacia dei trattamenti farmacologici adoperati.

Sembrano dunque necessari successivi approfondimenti per una conoscenza maggiormente dettagliata di tali rapporti, che rappresentano un'ulteriore opportunità di integrazione tra la biologia, la clinica e la farmacologia dei disturbi psichiatrici.

BIBLIOGRAFIA

1. I. Das et al. Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neuroscience Letters* 215 (1996) 209-211.
2. I. Das et al. Elevated platelet calcium and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 212 (1995) 375-80.
3. S. S. Zoroglu et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 36 (2002) 309–31.
4. Akbarian S, Bunney Jr. WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Archives of General Psychiatry* 1993a;50:169–77.
5. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney Jr. WE, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Archives of General Psychiatry* 1993b;50:178–87.

6. *Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A, Uz E, Var A, Ozyurt H, et al.* Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urology Research* 2000;28:360–3.
7. *Totan, Y., Cekic, O., Borazan, M., Uz, E., Sogut, S., Akyol, O.* Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2001;85:1426–8.
8. *Förstermann U, Boissel J-P, Kleinert H.* Expressional control of the ‘constitutive’ isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J.* 1998. 12: 773–790.
9. *Brennan PA, Moncada S.* From pollutant gas to biological messenger: the diverse actions of nitric oxide in cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002. 84(2): 75-78.
10. *Shen W, Hintze TH, Wolin MS.* Nitric oxide. An important signaling mechanism between vascular endothelium and parenchymal cells in the regulation of oxygen consumption. *Circulation* 1995;92:3505–12.
11. *Deliconstantinos S, Villitou V.* NO synthase and xanthine oxidase activities of rabbit brain synaptosomes: peroxynitrite formation as a

causative factor of neurotoxicity. *Neurochemical Research* 1996;21: 51–6.

12. *Suzuki et al.* Antipsychotic, antidepressant, anxiolytic, and anticonvulsant drugs induce type II nitric oxide synthase mRNA in rat brain. *Neuroscience Letters* 333 (2002) 217–219.

13. *Silvana Chiavegatto and Randy J. Nelson.* Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Hormones and Behavior* 44 (2003) 233–241.

14. *Randy J. Nelson, Brian C. Trainor, Silvana Chiavegatto, Gregory E. Demas.* Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30 (2006) 346–355

15. *Yong-Ku Kim et al.* Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (2006) 1091–1096.

16. *Hans-Gert Bernstein, Bernhard Bogerts, Gerburg Keilhoff.* The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophrenia Research* 78 (2005) 69– 86.

17. *B. Karolewicz, K. Szebeni, C.A. Stockmeier, L. Konick, J.C. Overholser, G. Jurjus, B.L. Roth and G.A. Ordway.* Low nNOS protein in the locus

coeruleus in major depression. *Journal of Neurochemistry*, 2004, 91, 1057–1066.

18. A. Vannacci *et al.* Increased nitric oxide production in eating disorders. *Neuroscience Letters* 399 (2006) 230–233.

19. A.C. Andreazza *et al.* Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 111 (2008) 135–144.

20. Bun-Hee Lee, Yong-Ku Kim. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. *Schizophrenia research* 104 (2008) 36-43.

21. Ramirez, J., Garnica, R., Boll, M.-C., Montes, S., Rios, C., Low concentration of nitrite and nitrate in cerebrospinal fluid from schizophrenic patients; a pilot study. *Schizophr. Res.* 86 (2004) 357– 361.

22. Yue Hou *et al.* Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (2006) 1523-1528.

23. Atsuko Ikenouchi *et al.* Opposite effects of milnacipran, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, on the levels of nitric oxide and brain-

derived neurotrophic factor in mouse brain cortex. *Arch Pharmacol* (2009) 380. 479-486.

24. *Salih Selek , Haluk A. Savas , H. Serdar Gergerlioglu , Feridun Bulbul , Efkan Zu , Mehmet Yumru.* The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode *Journal Affective Disorders* 107 (2008) 89-94.

25. *Fatma Taneli, Sebnem Pirildar, Fisun Akdeniz, Bekir Sami Uyanik, Zeki Ari.* Serum Nitric Oxide Metabolite Levels and the Effect of Antipsychotic Therapy in Schizophrenia. *Archives of Medical Research.* 35 (2004) 401-405.