

MODELLI TEORICI ESPLICATIVI DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE:

ASPETTI GENETICI E NEUROBIOLOGICI

Salvatore Blanco e Mario A. Reda

Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento, Scuola di Specializzazione in Psicologia Clinica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Siena

“Si raffiguri l'anima come la potenza d'insieme di una pariglia alata e di un auriga. Ora tutti i corsieri degli dèi e i loro aurighi sono buoni e di buona razza, ma quelli degli altri esseri sono un po' sì e un po' no. Innanzitutto, per noi uomini, l'auriga conduce la pariglia; poi dei due corsieri uno è nobile e buono, e di buona razza, mentre l'altro è tutto il contrario ed è di razza opposta. Di qui consegue che, nel nostro caso, il compito di tal guida è davvero difficile e penoso”
(Platone, Fedro, 246 AC)

“Non è solo che alcune patologie hanno a che fare con una distorsione dell'evoluzione della personalità o che altre hanno le loro radici in traumi fisici o empirici nell'infanzia o che altre ancora implicano un'interferenza col normale processo evolutivo geneticamente determinato o che alcune durano così a lungo che diventa inevitabile prendere in considerazione cause evolutive e conseguenze. Il fatto è piuttosto che il processo evolutivo costituisce il legame cruciale tra determinanti genetiche e variabili ambientali, tra sociologia e psicologia individuale, tra cause fisiogene e psicogene. L'evoluzione, quindi, non comprende solo le radici del comportamento nella maturazione antecedente, nelle influenze fisiche interne e esterne e nei residui di esperienze infantili, ma anche le modulazioni di quel comportamento dovute alle circostanze del presente”.
(Rutter M., 1978)

INTRODUZIONE

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) hanno costituito per lungo tempo e tuttora rappresentano un terreno ideale per interpretazioni genetiche, neurobiologiche, psicologiche e sociologiche, o per affermazioni non suscettibili né di smentita, né di verifiche scientifiche. Con il recente confrontarsi della psicopatologia con le neuroscienze, ed in particolare con le indagini genetiche e neurobiologiche, con i modelli sperimentali animali ed con la farmacologia, si è sviluppato un nuovo interesse per la ricerca dei meccanismi neurofisiologici e della eziopatogenesi delle alterazioni della condotta alimentare.

Lo sviluppo tecnologico e i rapidi sviluppi nella ricerca scientifica ci stimolano domande quali: “le indagini neurobiologiche e sul genoma umano ci permetterà, in un prossimo futuro, di prevedere, accanto alla probabilità di avere un cancro o un infarto, anche quella di avere un cattivo carattere, di essere aggressivi, oppure molto intelligenti, o, magari, di poter sviluppare particolari quadri psicopatologici?”

Con strumenti diversi, i **genetisti del comportamento** cercano di tracciare correlazioni tra geni, eventi biochimici a livello del neurone, fisiologia e comportamenti diversi. Il compor-

tamento, "normale" o "patologico" che esso sia, viene perciò considerato come un fenotipo, un tratto simile ad altri che derivano dall'azione di uno o più geni un particolare ambiente.

Le ricerche di ingegneria genetica hanno dato origine anche a implicazioni di natura etica: alcuni anni or sono, il filosofo inglese Johnatan Glover, nel suo pamphlet dal titolo "*What sort of people should there be*" caldeggiò la legittimità di modificare corpo o mente per conseguire un miglioramento fisico o psicologico di un individuo. Si era appena agli inizi delle polemiche sull'ingegneria genetica e il filosofo prese posizione a favore di quegli interventi che, in futuro, avrebbero potuto rendere una persona più bella, più sana e più felice. Oggi la genetica e le neuroscienze, hanno ormai raggiunto alcune delle tappe precognizzate da Glover e lasciano intravedere un futuro aperto a una serie di interventi che puntano alla riparazione e al miglioramento di alcune funzioni del nostro organismo, a una concezione diversa della malattia, della salute, della stessa esistenza umana.

Il futuro sembra riservarci un crescente numero di interventi biotecnologici che contribuiranno a promuovere una concezione della vita sempre più plasmata dagli esseri umani, anche se è ben difficile, e sarebbe illusorio ipotizzare il contrario, che queste innovazioni possano realmente incidere sul significato profondo della vita e della morte, dei desideri e delle paure. Resta il fatto che man mano che aumentano le conoscenze sul genoma umano e che i neuroscienziati conoscono sempre più a fondo i meccanismi fisiologici e patologici del cervello umano, si fa strada una concezione più "biologica" del cervello e della mente, concezione che può suscitare interrogativi sui limiti del libero arbitrio e della volontà individuale. Il campo della genetica del comportamento è tra quelli che sono più al centro di questi interrogativi e discussioni.

La ricerca delle basi genetiche e biologiche del comportamento ha una lunga storia che può permetterci di comprendere meglio quali sono le prospettive future.

NOTE E RIFLESSIONI STORICHE

Subito dopo la comparsa, intorno all'inizio del '900, del primo test per misurare l'intelligenza in termini di Q. I., si sono susseguiti innumerevoli studi che hanno affermato che l'ereditabilità del Q.I. è elevata.

L'indice di ereditabilità è una misura basata sul grado di somiglianza di un carattere tra consanguinei che condividono quantità note di patrimonio genetico: si tratta generalmente di coppie di gemelli monozigoti e dizigoti. Una stretta correlazione tra il grado di somiglianza ed il grado di parentela indica una elevata ereditabilità, e cioè che la variabilità osservata nel campione è interamente spiegabile con la diversità tra geni. Al contrario, una bassa ereditabilità si otterrà quando le variazioni osservate sono indipendenti dalla distanza genetica.

Molti dei caratteri comportamentali umani risultano avere una ereditabilità elevata, inclusi quelli patologici come la schizofrenia. Nelle ultime decadi queste stime dell'ereditabilità hanno costituito la giustificazione per cospicui investimenti nella ricerca neurobiologica e genetica su diverse anomalie comportamentali.

Tuttavia non si sono registrati in quest'ambito gli stessi successi ottenuti per altri tipi di malattie ereditarie. Il quadro dei risultati appare deludente e pieno di dati contraddittori. Questo insuccesso è stato attribuito a cause tecniche che potrebbero essere superate utilizzando l'avvenuto sequenziamento del genoma e nuovi approcci all'analisi genetica dei caratteri cosiddetti complessi. Ma a guardare più in dettaglio alle premesse su cui si fonda la genetica del comportamento, può sorgere il dubbio che il problema non sia meramente tecnico, ma di sostanza.

Innanzitutto è stato da più parti rilevato che l'indice di ereditabilità può condurre a conclusioni errate circa la quota di variabilità genetica, quando è usato al di fuori del contesto agricolo o zootecnico per il quale è stato ideato. Nel caso del comportamento umano, in particolare, eredità culturale ed eredità genetica tendono a influire congiuntamente sulla somiglianza tra parenti, senza che vi sia la possibilità di effettuare specifici incroci in ambienti rigidamente controllati, che potrebbero permettere di separare le due componenti. D'altro canto, i tentativi di distinguere natura e cultura, mediante l'uso di gemelli separati alla nascita, si sono rivelati densi di insidie.

Un secondo problema è se il carattere che si vuole studiare abbia una sua base reale, oppure sia soltanto la reificazione arbitraria di una astrazione. I dibattiti attuali, spesso connotati da conflitti teorici fra ricercatori, sui costrutti di caratteristici tratti personologici e sulle classificazioni e riclassificazioni dei disturbi psicopatologici sembrano rafforzare questi dubbi metodologici. Sulle definizioni di intelligenza, ad esempio, sono corsi fiumi di inchiostro senza riuscire a trovare un accordo se l'intelligenza sia una caratteristica dell'individuo che sottende tutte le sue attività mentali, oppure una nostra categoria mentale che raggruppa funzioni tra loro diverse. E ancora, la schizofrenia è una unica entità nosologica, oppure sotto questo termine raggruppiamo arbitrariamente alterazioni mentali di diversa natura? Nonostante la grande innovazione determinata dall'avvento dei sistemi di classificazione, soprattutto ai fini della comunicazione scientifica, l'esperienza clinica evidenzia come spesso esista uno scarto consistente tra classificazione nosografica e presentazione psicopatologica, che, da un lato, limita la comprensione e la caratterizzazione di un vasto numero di pazienti, e dall'altro, non consente di cogliere la continuità tra gli aspetti nucleari della patologia e l'area più ampia delle caratteristiche psicopatologiche prodromiche, atipiche, o subcliniche. L'adozione di un concetto di "spettro" consente di concettualizzare e di valutare proprio questa area, la cui vastità è stata sino ad oggi sottostimata. Visualizzando l'area dei DCA come una piramide, possiamo quindi localizzare al suo vertice l'AN e la BN, ad un livello immediatamente sottostante, le forme incomplete di patologia e, mano a mano che ci si avvicina alla base, le forme subcliniche, e quegli aspetti che derivano, quasi esclusivamente, da condizionamenti culturali. Più precisamente, nel concetto di "spettro" è insito il dato che da ogni sintomo nucleare deriva un alone di segni, sintomi e comportamenti che, pur non costituendo criteri diagnostici, risultano quasi invariabilmente presenti nei pazienti con DCA, e ne connotano l'assetto cognitivo, personologico e comportamentale, oltre a costituire i potenziali indicatori di una vulnerabilità specifica allo sviluppo del disturbo conclamato, gli esiti di un disturbo pregresso, o manifestazione di una patologia attenuata ad esordio precoce.

Infine, un ultimo ma non secondario problema è costituito dal modello di rapporto tra mente e corpo che sottende le ricerche sulle basi biologiche e sulla genetica del comportamento. Sebbene vi sia un largo consenso sul fatto che esista un legame complesso tra geni (proteine) e comportamenti, fatto di interazioni tra molteplici geni e l'ambiente, è anche vero che uno dei requisiti per la identificazione dei geni coinvolti in un carattere complesso è che questi siano in numero limitato.

Ora, la maggior parte dei nostri comportamenti o delle nostre attività mentali sono atti di coscienza. La coscienza, secondo i modelli attuali, non può essere ascritta ad una specifica zona del cervello o a specifiche sostanze in esso contenute. Piuttosto, si tratta della integrazione tra le attività della maggior parte delle componenti cerebrali che coinvolge la conservazione e la elaborazione delle informazioni provenienti da tutte le parti del nostro organismo, al fine di costruire una immagine interiore di noi stessi e del mondo esterno lungo una continuità temporale. E' quindi assai probabile che ogni gene insieme alle sue complesse interazioni e retroazioni con altri geni e con il contesto ambientale ed esperien-

ziale, contribuisca alla variabilità dei caratteri comportamentali in una complessità di rapporto che difficilmente consentirà di identificare il contributo di un singolo o di pochi geni.

Le prime ricerche sistematiche su una base genetica delle psicopatologie risalgono agli anni Trenta del '900 quando Eliot Slater fondò un'unità di genetica del comportamento al Maudsley Hospital di Londra. Nel 1971 Slater pubblicò il primo trattato in materia, *Genetics of mental Disorder* e da allora le ricerche nel settore sono proliferate, sia pure in mezzo a diatribe ideologiche, anche violente, sulla preponderanza dei fattori ambientali su quelli genetici e viceversa. La maggior parte degli studi genetici sono legati alle forme schizofreniche. Inizialmente le analisi sono state centrate sul metodo familiare: mentre il rischio di sviluppare la schizofrenia è di circa l'1% nella popolazione generale, il rischio per i parenti degli schizofrenici aumenta proporzionalmente all'affinità genetica ed è rispettivamente del 9% e del 4% per gli affini di primo o di secondo grado. Altri studi indicano che quando uno dei due genitori è schizofrenico il rischio per i figli è elevato, nell'ordine del 13%: nel caso lo siano entrambi i genitori (anche se l'eventualità è rara) il rischio sale al 46%. Il problema metodologico che si presenta negli studi familiari sulla schizofrenia o su altri disturbi mentali è tuttavia serio: i bambini che crescono in un ambiente familiare in cui è presente un genitore malato, si trovano in un ambiente molto instabile ed è molto difficile separare i fattori genetici da quelli ambientali.

La maggior parte degli studi recenti si basa perciò su un altro approccio, quello gemellare: attraverso questo metodo è stato possibile ipotizzare che la schizofrenia potrebbe avere una componente genetica: infatti gli indici di correlazione tra i gemelli monozigotici variano tra il 41 e il 65% mentre se si considerano i gemelli dizigotici, la correlazione scende a valori che vanno tra lo 0 e il 28% a seconda delle ricerche. Come si vede la variabilità è decisamente elevata ma in tutti gli studi è stata osservata una correlazione più elevata nei gemelli veri rispetto a quelli falsi.

Un altro approccio si basa sull'adozione: in questo settore una delle ricerche più vaste è stata condotta in Danimarca su una popolazione di 5500 adottati di cui era possibile conoscere i genitori biologici in base alle norme del Danish Adoption Record. Poiché generalmente i bambini erano stati dati in adozione quando i loro genitori erano molto giovani, e la schizofrenia si sviluppa più tardivamente, era importante sapere se i genitori avevano sviluppato la schizofrenia quando i loro figli erano stati già dati in adozione. Attraverso questa ricerca il gruppo di Rosenthal, che ha condotto lo studio, ha identificato 44 genitori biologici che avevano sviluppato la schizofrenia dopo l'adozione dei loro figli e i loro figli adottati sono stati paragonati a 67 adottati i cui genitori non avevano sviluppato la schizofrenia: mentre il 7% degli adottati nati da genitori in seguito schizofrenici ha sviluppato la schizofrenia, nessuno degli adottati nati da genitori non schizofrenici è andato incontro alla malattia. Una seconda ricerca condotta negli anni Novanta da Kety e collaboratori in condizioni più rigorose rispetto alla precedente, è stato possibile stabilire che il 5% degli adottati che aveva sviluppato la malattia aveva un parente di primo grado colpito dalla schizofrenia, mentre nessuno degli adottati schizofrenici aveva un genitore adottivo schizofrenico. Malgrado diversi tentativi e saltuarie, ottimistiche affermazioni non è stato però finora possibile isolare un gene responsabile della malattia, vale a dire operare un linkage. Di recente è stato proposto che i polimorfismi di un recettore (DRD3) della dopamina (mediatore nervoso che sarebbe implicato nella schizofrenia) e di un recettore (5HT2a) della serotonina potrebbero essere connessi alla malattia, ma resta molto lavoro da fare per comprovare questi dati, così come l'ipotesi dopaminergica della malattia.

Risultati sostanzialmente analoghi, attraverso l'approccio familiare, gemellare e adottivo, sono stati ottenuti nel caso della sindrome maniaco-depressiva. Nel caso della depressione, le correlazioni di tipo genetico sono ancora più elevate. È stato proposto come gene

responsabile hSERT, responsabile del metabolismo della serotonina: mancano ancora evidenze definitive ma l'ipotesi è abbastanza ragionevole.

In conclusione, è indubbio che sia la schizofrenia, le sindromi maniaco-depressive e altri disturbi come l'autismo abbiano una componente genetica, anche se questa non minimizza il ruolo dell'ambiente e di eventi critici. In generale, malgrado qualche risultato interessante, non sono stati individuati geni che esercitino un ruolo critico su queste malattie, il che è probabilmente indicativo del fatto che questi disturbi abbiano una componente poligenica che si esprime in occasione di particolari ambienti o eventi traumatici.

LE DIFFERENZE INDIVIDUALI E I FATTORI EREDITARI

Gli individui della stessa specie, pur essendo caratterizzati da una notevole somiglianza comportamentale, presentano una notevole variabilità di modi di fare che dipendono dall'interazione tra un insieme di fattori genetici e ambientali.f

Alla nascita, tutti i neonati piangono, succhiano il latte, percepiscono alcuni stimoli visivi ed acustici, sono dotati di alcuni riflessi che permettono loro di rispondere agli stimoli ambientali ed imparano ad adattarsi con alcuni comportamenti al contesto ambientale. Tuttavia, sin dai primi giorni di vita, si differenziano per una serie di fattori fisici (quali l'altezza, il peso, la muscolatura o il colore degli occhi e dei capelli) e si distinguono per i loro atteggiamenti e i loro comportamenti (come le fasi di riposo e di attività, la forza ed il ritmo con cui succhiano, la maggiore o minore tendenza a piangere il tipo e la frequenza di esplorazione visiva dell'ambiente o il tipo di risposta a situazioni spiacevoli o che generano ansia).

Pur suggerendo questi aspetti l'esistenza di notevoli variazioni individuali nelle forme spontanee di condotta, vi sono rilevanti differenze nel comportamento provocato. Per esempio, nel condizionare dei neonati a voltare la testa verso un poppatoio per ricevere il latte, alcuni di loro necessitano di un grande numero di prove per associare al suono del campanello la presenza di un biberon e per voltarsi verso di esso; altri, invece, impiegano un tempo molto più breve. Come è possibile spiegare queste differenze? Sono legate alla costituzione genetica? E in caso affermativo, I fattori ereditari possono anche spiegare le differenze che sono osservabili nell'adulto?

Un aspetto del comportamento precoce che e' stato particolarmente studiato riguarda le differenze individuali del temperamento. Queste differenze sono evidenti sin dalla prima infanzia: vi sono infatti dei lattanti e dei bambini che tendono ad essere più decisi e estroversi mentre altri sono più retratti ed altri ancora decisamente timidi. Alcuni si dimostrano timorosi in situazioni che generalmente non dovrebbe suscitare ansia o paura e spesso, da adulti, presenteranno spesso dei disturbi dell'emotività, una maggior tendenza all'isolamento e una minore autostima. Insomma, si direbbe che i lattanti e i bambini che si mostrano intorpiditi continuano in seguito a dimostrare una maggior vulnerabilità emotiva.

L'esistenza di notevoli differenze individuali a partire dalla primissima infanzia ha spinto i biologi a teorizzare sin dai tempi lontani che esse potessero dipendere da fattori innati, cioè di tipo genetico. Uno dei primi tentativi di spiegare le differenze individuali in termini ereditari è stato fatto da Francis Galton intorno alla seconda metà dell'Ottocento: nella sua opera *Hereditary genius* (L'ereditarietà della genialità). Galton sostenne l'esistenza di una forte componente familiare negli uomini di successo che egli attribuì esclusivamente a fattori biologici, senza tenere in alcun conto i fattori ambientali, ad esempio il livello culturale della famiglia, le facilitazioni sociali ecc. L'opera di Galton, che ha ormai soltanto un significato storico, rimanda ad una dei possibili approcci metodologici nell'ambito della psicogenetica umana, quello di tipo familiare: oltre a questo approccio vi è quello basato sui raffronti tra gemelli (metodo gemellare) e quello basato sulle adozioni.

Il metodo familiare si basa sui paragoni fra individui tra loro apparentati (genitori e figli, fratelli, fratelli-gemelli, cugini) per riconoscere eventuali somiglianze. Poiché genitori, figli, fratelli e gemelli dizigotici hanno tra di loro in comune la metà del patrimonio genetico (correlazione = 0,5), mentre i gemelli monozigotici hanno un patrimonio genetico identico (correlazione = 1), se un comportamento ha basi genetiche c'è da attendersi che tra i membri della stessa famiglia ci siano più somiglianze che non tra persone non unite da legami genetici e che la somiglianza sia massima (uguale a 1) tra gemelli monozigotici, intermedia tra genitori e figli o tra fratelli (uguale a 0,5), più bassa tra fratelli e nonni (0,25) e tra cugini primi (0,125), minima tra persone non apparentate (uguale o tendente a zero).

Il metodo gemellare è in qualche modo correlato a quello familiare e si basa sulla maggior affinità genetica che esiste tra gemelli monozigotici o "veri" (MZ) (coefficiente di somiglianza genetica del 100% pari a un indice di correlazione di 1,0) piuttosto che tra gemelli dizigotici o "falsi" (DZ, coefficiente di somiglianza genetica del 50%, pari a un indice di correlazione di 0,5). Sia le coppie gemellari monozigotiche che quelle dizigotiche presentano un indice di correlazione genetica coi genitori naturali del 50%. Un aspetto importante del metodo gemellare consiste nel fatto che sia la coppia di gemelli MZ che DZ ha condiviso lo stesso ambiente a partire dalla gestazione, anche se nell'utero materno le placente dei gemelli DZ possono essere impiantate in modo diverso, favorendo eventualmente l'apporto di sangue ad uno dei due gemelli. L'ambiente postnatale si presenta comunque in modo più omogeneo nel caso delle coppie gemellari che nel caso dei fratelli, che vivono a distanza di tempo ed hanno tra loro dinamiche diverse. In alcuni casi una coppia di gemelli MZ o DZ viene data in adozione a genitori adottivi diversi e in tal modo si verificano delle differenze ambientali che possono chiarire quale sia il ruolo dell'ambiente e quello dei fattori genetici in rapporto ad alcuni comportamenti. Gli studi sull'adozione in coppie (separate) di gemelli MZ e DZ hanno fornito importanti risultati per quanto riguarda alcuni comportamenti psicopatologici, soprattutto la schizofrenia.

In generale una panoramica sugli studi familiari indica che per quanto riguarda i comportamenti e l'intelligenza dei membri di una stessa famiglia vi sia una maggiore correlazione tra gemelli monozigotici, una correlazione meno forte tra gemelli dizigotici ed una vicina a 0,5 tra fratelli o genitori e figli. Malgrado queste indicazioni il significato delle buone correlazioni evidenti tra individui geneticamente affini è oscurato dal fatto che i soggetti legati da vincoli di parentela hanno anche ambienti di vita parzialmente simili: l'ambiente economico culturale, le abitudini di vita e di pensiero sono fattori che contribuiscono a determinare delle somiglianze negli individui che vivono insieme. Ad esempio nella celebre famiglia Bach che contava numerosi musicisti l'abilità musicale era essenzialmente frutto di una predisposizione basata su fattori genetici o il trovarsi in un ambiente di musicisti rappresenta una spinta ed un aiuto potente nell'indirizzare un bambino verso la musica? I genetisti hanno inoltre osservato che, soprattutto quando si considera l'intelligenza, le carenze ambientali di vario tipo hanno un effetto negativo sul suo sviluppo: inoltre, gli indici di ereditabilità (h^2) sono più bassi nei bambini che provengono da ambienti deprivati, il che indica non soltanto che l'ambiente esercita un effetto importante sullo sviluppo dell'intelligenza ma anche che, quando le ricerche si riferiscono alla cosiddetta intelligenza generale, la capacità globale di un individuo misurabile attraverso il cosiddetto Quoziente di intelligenza o QI, vi possono essere numerosi punti deboli in quanto gli indici di intelligenza generali sono più sensibili agli effetti negativi -ma anche a quelli stimolanti- dell'ambiente. Gli studi condotti sui vari fattori dell'intelligenza sono più prudenti ed equilibrati di quelli che si basano sui test di intelligenza generale e dimostrano che il patrimonio genetico può esercitare i suoi effetti su alcuni fattori specifici quali l'abilità numerica, la fluidità verbale, il tipo di ragionamento e i processi percettivi: questo approccio appare più realistico in quanto è possibile che dei processi e dei fattori mentali più specifici rispondano a delle basi nervose

ben determinate e siano modulati maggiormente del patrimonio genetico dell'individuo. Tuttavia, poiché l'intelligenza è formata da un insieme di fattori o poiché esistono, come indica Gardner (1987), varie forme di intelligenza un ambiente di vita più o meno stimolante potrà compensare alcuni lati carenti ed accentuare o oscurare le differenze individuali legate a cause genetiche.

ASPETTI GENETICI

Gli studi familiari e sui gemelli suggeriscono che la predisposizione allo sviluppo di un disturbo della condotta alimentare sia geneticamente determinata. Rimane il problema della natura del fattore ereditabile ed il rapporto con i fattori culturali e familiari non genetici. È stata ipotizzata la presenza di una debolezza nei meccanismi ipotalamici di omeostasi che assicurano il recupero del corretto peso corporeo dopo un calo ponderale. L'esordio del disturbo preminentemente in epoca puberale e nel sesso femminile potrebbe essere collegato alla accelerata crescita ed ai cambiamenti della costituzione corporea connessi allo sviluppo puberale e ad una difficoltà di adattamento cognitivo dell'immagine corporea come rappresentazione centrale. Nella società moderna occidentale la causa principale di perdita di peso è la restrizione dietetica motivata dal desiderio di adeguarsi ai modelli proposti dai mass media. In questa ottica la dieta e quindi il calo ponderale sono incoraggiati ed è quindi più probabile che i soggetti geneticamente predisposti sviluppino il disturbo, che rimarrebbe latente in un ambiente più "protettivo". Probabilmente i fattori familiari, quindi, esercitano un ruolo sia nella trasmissione genetica della vulnerabilità, sia nell'incapacità, anch'essa geneticamente determinata, di riconoscere e correggere precocemente il comportamento alimentare anormale.

Nell'ambito della popolazione generale assume maggior rilevanza il ruolo dei fattori genetici nel determinismo del peso corporeo; studi sui gemelli hanno evidenziato tassi di concordanza maggiori tra i gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti per quanto riguarda il peso e lo spessore della cute. Anche gli studi sugli adottivi consentono di evidenziare che il peso e la costituzione corporea sono geneticamente determinati a diversi livelli, dalla estrema magrezza all'obesità. Gli studi familiari sui gemelli e sull'associazione con il sistema degli antigeni di istocompatibilità e con patologie di riconosciuta origine genetica non hanno consentito comunque di identificare quale sia il fattore ereditabile. Recentemente, tuttavia, sono state messe a punto tecniche di analisi rapida ed affidabile dell'intero DNA, che consentono di operare uno screening dei pazienti e dei loro familiari con la ricerca di mutazioni associate alla patologia. Peraltro, mancano tuttora evidenze di alterazioni neurochimiche responsabili della malattia, che consentano di mirare l'indagine del genoma stesso (geni che codificano i recettori o gli enzimi di sintesi o degradazione dei neurotrasmettitori).

Si è rilevato che nei familiari dei pazienti con disturbi della condotta alimentare si riscontra un aumentato rischio di sviluppare lo stesso quadro morboso. La prevalenza dell'Anoressia Nervosa (AN) nei familiari di probandi è stata confrontata con quella riscontrata nei familiari di controlli sani o appartenenti alla popolazione generale; in questi studi è stato riscontrato, nei familiari di probandi con AN, una prevalenza di anoressia pari al 2% contro l'assenza nei familiari dei controlli, e di Bulimia Nervosa (BN) pari al 4,4% contro l'1,3%. Nei familiari di pazienti anoressiche si è osservata una prevalenza pari rispettivamente al 4,1% e al 2,6% per AN e BN. Altri Autori hanno riportato tassi di prevalenza del 2,2% per l'AN e del 9,6% per la BN nei familiari dei probandi, contro, rispettivamente, lo 0% e il 3% nei familiari di controlli sani.

Sia l'AN (in particolare il sottotipo Con Abbuffate/Condotte di Eliminazione) che la BN sono frequentemente associati con i Disturbi dell'Umore e con l'Abuso di Alcool. I dati relativi alla familiarità sembrano confortare questo rilievo: studi controllati hanno infatti dimostrato

che nei familiari di soggetti con AN o BN, il rischio di sviluppare un Disturbo dell'Umore è superiore rispetto ai familiari dei controlli senza un DCA: il rischio relativo è infatti da 2 a 3 volte maggiore nei familiari di pazienti con AN, e da 1 a 3 volte maggiore nei familiari di pazienti con BN.

Non è stata provata una biunivocità in questa predisposizione familiare: infatti sembra non esservi un aumentato rischio di DCA nei familiari di pazienti con Disturbi dell'Umore. L'elevato rischio di Disturbi dell'Umore si mantiene indipendentemente dalla comorbilità nel probando per depressione [Walters, Kendler, 1995] a sostegno dell'ipotesi di una reale ereditarietà crociata dei due disturbi.

A causa della relativa rarità delle due condizioni (gemellarità e DCA), i dati disponibili sono assai scarsi. Nonostante questi limiti, per l'AN è stata riscontrata una concordanza del 55% nei monozigoti, contro il 7% nei dizigoti, e per la BN dell'83% contro il 27% nei mono-zigoti, e del 33% contro lo 0% nei dizigoti; un unico studio ha rilevato tassi di concordanza significativamente inferiori nei monozigoti (35% versus 29%). Anche in caso di discordanza, il gemello sano tende a presentare una significativa riduzione del peso corporeo, proporzionale al livello di gravità del gemello affetto. Nello studio effettuato su un campione di pazienti affette da BN o da sindromi dello spettro bulimico, sono stati evidenziati tassi di concordanza maggiori nei monozigoti rispetto ai dizigoti sia per le forme franche di malattia che per quelle attenuate. È stato quindi ipotizzato un modello di trasmissione a soglie multiple in cui una variazione nel grado di espressione del gene può condurre a differenti livelli di vulnerabilità alla malattia, cui corrisponde sul piano clinico la validità dell'adozione di un modello di spettro dei DCA.

Il limite degli studi condotti nei gemelli monozigoti è costituito dalla condivisione, oltre che del patrimonio genetico, anche degli stessi fattori esterni socioculturali ed ambientali; non sono noti studi che abbiano valutato gemelli separati in età precoce per verificare il reale ruolo dei fattori ambientali.

Studi recenti sulla presenza di alterazioni cromosomiche in pazienti con AN hanno condotto a risultati non dirimenti: non sono state infatti riscontrate alterazioni nel numero o nella struttura dei cromosomi, né alterazioni a carico della cromatina sessuale.

Vengono riportati casi di concomitanza di AN con patologie riconducibili ad una alterazione del numero o della struttura dei cromosomi o comunque geneticamente determinate quali la sindrome di Turner (45X, 46XX/45X), la sindrome di Down (trisomia 21), la sindrome di Klinefelter (XXY), la sindrome di Morris (femminizzazione testicolare), e la disgenesi gonadica con cariotipo XY. Le alterazioni somatiche di questi soggetti sono tali da non consentire un'analisi affidabile e completa dei criteri diagnostici: il criterio dell'amenorrea, ad esempio, non è applicabile a soggetti con sindrome di Turner a causa dell'insufficiente sviluppo delle gonadi né ai soggetti con sindrome di Morris: questi pazienti, infatti sono genotipicamente maschi ed hanno un fenotipo femminile a causa della resistenza recettoriale al testosterone; oppure il criterio del sottopeso nel caso di pazienti con disgenesi gonadica XY, che a causa dell'habitus euconoide presentano una riduzione del peso corporeo. I casi più numerosi in letteratura (21 casi), sono quelli di associazione di AN con sindrome di Turner: vi è un fattore costante in tutti i casi clinici riportati e cioè l'insorgenza dell'AN in rapporto temporale con l'inizio della terapia ormonale intrapresa per indurre lo sviluppo puberale; è ipotizzabile che la terapia praticata, ricreando un assetto ormonale femminile, renda questi soggetti a rischio nella misura delle donne non affette e quindi conferisca loro la stessa vulnerabilità. Malgrado la prevalenza del sesso femminile nei DCA abbia suggerito il coinvolgimento dei cromosomi sessuali (in particolare del cromosoma X) nella genesi di tali patologie, non esistono evidenze a supporto di tale ipotesi. Associazione con gli an-

tigeni di istocompatibilità Sembra che si possa escludere un coinvolgimento degli antigeni di istocompatibilità nella suscettibilità allo sviluppo dei DCA.

Un approccio alla ricerca di una base genetica delle forme morbose è dato dall'analisi diretta del DNA, attraverso l'identificazione di mutazioni correlate ad uno specifico fenotipo clinico; questo tipo di analisi si basa sulla ricerca di mutazioni a carico di geni che in teoria possono essere messi in relazione con la patogenesi di un determinato disturbo psichiatrico (geni candidati). Nel caso dei DCA i geni candidati sarebbero, ad esempio, quelli che codificano le varie proteine del sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico (recettori, enzimi, proteine di trasporto), che sembra essere il principale mediatore interessato nella genesi dei DCA.

Una volta localizzata una sequenza mutata, lo screening del DNA può essere esteso ai familiari dei pazienti, allo scopo di definire il tipo di trasmissione della mutazione; seguendo la distribuzione in ambito familiare si può verificare se la mutazione è associata alla patologia (conclamata o subclinica) o meno.

Son e coll. [1994] hanno condotto uno studio su ceppi di topi con una mutazione genetica localizzata sul cromosoma 2, tale da determinare una riduzione funzionale, e non organica, della capacità di alimentarsi, associata ad anomalie motorie assimilabili a quelle indotte dagli agonisti della serotonina (tremori, incoordinazione nel movimento, ecc.); le alterazioni si riducevano sensibilmente con l'uso di farmaci antagonisti della serotonina, consentendo la sopravvivenza dei topi, altrimenti destinati a morire. Lo studio anatomo-patologico degli animali dimostrava che la mutazione genetica era associata ad una proliferazione delle sole fibre serotoninergiche, relativamente alle aree normalmente innervate dal sistema serotoninergico (ad es. bulbo olfattorio, corteccia frontale, ippocampo, ecc.), il che consentiva di collegare l'alterazione del sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico a comportamenti anoressico- simili.

IPOTESI EZIOPATOGENETICHE DEI DCA

Studi condotti su famiglie e gemelli, nonché indagini di biologia molecolare, hanno avvalorato la convinzione secondo la quale almeno il 50% della varianza nell'insorgenza dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) debba essere attribuito a fattori genetici. Negli ultimi anni sono stati diffusamente studiati alcuni polimorfismi propri dei geni deputati alla codifica dei recettori per la serotonina (5-HT) 1. A differenza di quanto riguarda l'Anoressia Nervosa (AN) e la Bulimia Nervosa (BN), finora è stato condotto un solo studio finalizzato alla valutazione dell'eventuale ruolo svolto da polimorfismi di geni che codificano per i recettori del sistema 5-HT in soggetti affetti da Disturbo da Alimentazione Incontrollata (BED) 2. Scopo del presente lavoro è stata la analisi della distribuzione del polimorfismo (-1438 G/A) nel promotore del gene per il recettore 5-HT_{2A} in una popolazione di soggetti affetti da AN, BN, BED, in obesi non BED e in controlli sani.

420 soggetti sono stati valutati applicando i criteri del DSM IV per i DCA. 74 pazienti affetti da AN Restricting Type (ANr) [BMI $13,8 \pm 2,5$ m², età media 19,2 anni, sd = 1,8]; 74 pazienti affetti da AN binge/purging Type (ANp) [BMI $15,6 \pm 2,1$ kg/m², età media 21,8 anni, sd = 4,0]; 86 pazienti affetti da BN binge/purging Type (BNp) [BMI $20,2 \pm 2,7$ kg/m², età media 23,8 anni, sd = 3,9]; 54 pazienti affetti da BED [BMI $38,5 \pm 6,1$ kg/m², età media 39,5 anni, sd = 13,76]; 132 soggetti obesi [BMI $37,7 \pm 4,9$ kg/m², età media 43,3 anni, sd = 12,75] con anamnesi negativa per AN, BN o BED. Inoltre sono stati studiati per il medesimo polimorfismo 115 controlli negativi all'assessment psichiatrico [età media 26,25 anni, sd = 6,1]. Le frequenze del polimorfismo -1438G/A sono state analizzate mediante test chi quadro.

I soggetti ANr presentano una frequenza maggiore del genotipo-1438 A/A (35,13% vs. 10,43%; $p < 0,0001$) e della frequenza allelica -1438A rispetto ai controlli, mentre i soggetti Anp non si differenziano significativamente rispetto ai controlli. I soggetti BNp mostrano un genotipo A/A (25,28% vs. 10,43%, $p = 0,02$) e una frequenza allelica -1438A ($p < 0,0001$) significativamente superiore ai controlli. Riguardo ai soggetti BED, essi presentano una rappresentazione dell'allele A (0,509 vs 0,361) e del genotipo A/A (24,07% vs. 10,43%) superiore rispetto ai controlli ma in misura non significativa. Allo stesso modo, non vi sono differenze significative nel confronto tra soggetti BED e obesi non-BED.

In conclusione, tali dati suggeriscono un possibile ruolo del polimorfismo oggetto del nostro studio nella patogenesi dei DCA ed indicano anche come lo stesso polimorfismo non consenta di distinguere, da un punto di vista genetico, tra soggetti obesi BED e obesi non-BED.

Studi neurochimici hanno riscontrato, in campioni di pazienti con diagnosi di AN, elevati livelli liquorali dell'acido 5-idrossi-indoloacetico (5-HIAA, il principale metabolita della serotonina) peraltro maggiori nelle anoressiche restricters, che sembra persistere anche dopo molto tempo che il peso si è ristabilito [Kaye et al., 1991]. Visto il ruolo della 5-HT nella regolazione della condotta alimentare è stata ipotizzata come fattore concausale dell'AN l'iperattività del sistema serotoninergico.

Nelle pazienti con AN è stata evidenziata una tendenza all'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, come confermato dal rilievo di aumentate concentrazioni liquorali di CRF, di elevati valori mattutini di cortisolo, e dalla mancata soppressione al test con desametasone. Come per tutte le alterazioni endocrine manifestate da queste pazienti, si pone il problema del rapporto causale o meno con la malnutrizione, se cioè queste alterazioni siano primarie o secondarie allo scadimento delle condizioni fisiche. Se, come alcuni Autori suggeriscono, il CRF è coinvolto nella genesi del senso di sazietà, si può supporre che l'iperincretione di CRF rappresenti un marker del disturbo.

Il CRF somministrato centralmente riduce l'apporto di cibo, soprattutto di carboidrati, e promuove le attività di grooming. Questo effetto si mantiene anche negli animali ipofisectomizzati, e sembra esercitarsi a livello del nucleo paraventricolare ipotalamico. Questo è il nucleo ove la noradrenalina esplica il suo effetto di stimolo sull'alimentazione, soprattutto sulla ingestione di carboidrati, e la serotonina al contrario la riduce. La noradrenalina sembra agire inibendo il release di un fattore di sazietà che, secondo Morley et al. [1988], potrebbe essere il CRF. La serotonina potrebbe invece indurre il suo effetto di sazietà stimolando la liberazione di CRF. Il CRF potrebbe inoltre facilitare la perdita di peso. La β -lipotropina infatti produce lipolisi nell'animale, calo ponderale ed aumento degli acidi grassi liberi circolanti (NEFA). L'aumento dei NEFA potrebbe incrementare la sintesi di prostaglandine, che hanno un'azione anoressizzante e che potrebbero potenziare l'effetto del CRF riducendo ulteriormente l'apporto di cibo. In una visione integrata, visti i rapporti di interazione reciproca, l'eccesso di serotonina attraverso l'increzione di CRF, potrebbe generare i diversi aspetti fenomenici del disturbo: da una parte il progressivo calo ponderale, dall'altra i quadri amenorroici che in una elevata percentuale di pazienti sono antecedenti al decremento del peso. Quest'ultima azione sarebbe da attribuirsi ad una iperincrezione di oppioidi endogeni per stimolazione del CRF stesso sul nucleo arcuato.

Margules [1981] ha suggerito, per quanto attiene l'Anoressia Nervosa, una iperattività κ o δ centrale, che spingerebbe le pazienti verso l'instancabile iperattività sul versante comportamentale e verso la spesa energetica, associata ad un deficit della attività ϵ periferica, che accumula ed immagazzina riserve caloriche. Molto suggestivo è il parallelismo tra i comportamenti delle pazienti anoressiche ed il processo animale della migrazione, che sembrerebbe mediato proprio da questo tipo di recettori. L'iperattività fisica delle anoressiche che spesso contrasta con il grave deperimento fisico, sembra avere con questa molti punti in comune.

Nelle pazienti anoressiche è stato dimostrato un aumento dell'attività degli oppioidi liquorali che potrebbe essere secondario alla stimolazione del CRF sul nucleo arcuato e che in alcune anoressiche potrebbe spiegare il verificarsi di episodi bulimici. D'altro lato l'eccesso di peptidi oppioidi potrebbe contribuire al prodursi dell'amenorrea, poiché un aumento dell'attività oppioide del nucleo arcuato inibisce il release di Gn-RH, che a sua volta riduce l'increzione di LH. Tale ipotesi potrebbe applicarsi soprattutto ai casi in cui l'amenorrea insorge prima della perdita ponderale. L'eccesso di oppioidi potrebbe inoltre spiegare la presenza dei disturbi della termoregolazione presenti nell'Anoressia.

Non esistono ad oggi dati certi circa l'eziopatogenesi della BN. Particolare rilievo assumono i fattori culturali, che nella società occidentale enfatizzano il valore della magrezza, proponendo, come garanzia di successo e di autoaffermazione, un'immagine sottile ed androgina a cui alcune donne, nella tarda adolescenza o all'inizio dell'età adulta, periodo in cui è massima la competizione sul piano lavorativo ed affettivo, possono essere particolarmente vulnerabili.

Ciò può tuttavia risultare in contrasto con le esigenze biologiche e costituzionali del singolo soggetto, provocando talvolta comportamenti reattivi di tipo bulimico. Da un punto di vista comportamentale, indipendentemente dalle modalità di esordio, la condotta bulimica tende facilmente ad automantenersi: la sensazione piacevole che deriva dall'ingestione di cibo viene infatti a costituire un rinforzo positivo al comportamento bulimico, mentre il sollievo da ansia, tensione, depressione e disforia si associa ad esso come rinforzo negativo. Il vomito, consentendo l'ingestione di cibi calorici senza che questo comporti un aumento di peso, costituisce un ulteriore rinforzo negativo.

Secondo l'Addiction Model (o modello della dipendenza dal cibo) la condotta bulimica potrebbe rappresentare l'espressione di una generica predisposizione all'abuso di sostanze. Il frequente riscontro anamnestico o attuale di alcolismo e di abuso di sostanze e le analogie sul piano sintomatologico e comportamentale tra questi disturbi, sembrano confortare tale ipotesi eziopatogenetica: comuni ai due disturbi sembrano infatti la ricerca compulsiva della sostanza (cibo, alcool, stupefacenti), la perdita di controllo sulla sua assunzione, la segretezza che caratterizza questi comportamenti, il ritiro sociale e la compromissione funzionale che ne derivano. È stata infine sottolineata la stretta parentela con i Disturbi dell'Umore, supportata dall'alto carico individuale e familiare di tale patologia, dalla analogia dei riscontri neuroendocrini e dalla risposta agli antidepressivi.

L'attenzione dei ricercatori negli ultimi anni si è focalizzata sul ruolo dei neuromediatori, ed in particolare della dopamina, degli oppioidi endogeni e della serotonina, nella genesi delle condotte bulimiche.

La dopamina avrebbe un ruolo nel determinare la risposta edonica al pasto. Una riduzione dell'attività delle vie dopaminergiche mesolimbiche potrebbe motivare la spiccata preferenza delle pazienti bulimiche per soluzioni zuccherine altamente concentrate.

Ipotesi recenti, chiamano in causa, per la BN, una disfunzione del sistema serotonergico: è stato riferito un appiattimento della risposta della prolattina alla somministrazione sia di l-triptofano, precursore della serotonina, sia di m-clorofenilpiperazina, agonista dei recettori serotonergici postsinaptici, suggerendo che le pazienti bulimiche potrebbero avere una ridotta attività serotonergica. Nei soggetti normali l'ingestione di carboidrati conduce ad un aumento dell'uptake cerebrale di triptofano, precursore della serotonina e le abbuffate potrebbero aumentare la sintesi di serotonina indotta dalla dieta, compensando così il ridotto tono serotonergico. La serotonina risulta infatti essere in concentrazioni minori nel liquor delle pazienti con un maggior numero di abbuffate. L'ipotesi serotonergica consentirebbe di spiegare altri aspetti psicopatologici che frequentemente si associano al disturbo della condotta alimentare, quali ad esempio il discontrollo degli impulsi (che si estrinseca in condotte autolesive, gesti cleptomani, abuso di alcool e di sostanze), le alterazioni della sfera timica (demoralizzazione secondaria per la perdita di controllo sull'alimentazione,

episodi depressivi maggiori, temperamenti affettivi), le caratteristiche ossessivo-compulsive come l'estrema preoccupazione legata alle proporzioni corporee, la polarizzazione ideativa sul cibo, la "ritualizzazione" della crisi bulimica.

Un ulteriore supporto all'ipotesi serotoninergica sulla genesi del binge-eating proviene da studi farmacologici effettuati su pazienti affetti da BN e pazienti con Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC); questi studi sembrano evidenziare una disfunzione del sistema serotoninergico in entrambi i disturbi: è noto infatti che il DOC risponde selettivamente agli inibitori del reuptake della serotonina, che hanno mostrato effetti antibulimici.

Il modello proposto teorizza che alla base del DOC e della BN esista una aumentata sensibilità recettoriale alla serotonina; il trattamento con inibitori del reuptake della stessa indurrebbe una down-regulation dei recettori, normalizzando il tono serotoninergico.

Un ruolo interessante sembrano rivestire gli oppioidi endogeni, correlati oltre che alla condotta alimentare, anche all'umore e ad alcuni parametri neuroendocrini. Le pazienti bulimiche e depresse sembrano presentare una riduzione dei livelli di β -endorfine nel plasma e nel liquor, correlata in modo inversamente proporzionale alla gravità della sintomatologia depressiva.

Inoltre sembra che il sistema degli oppioidi possa avere una doppia funzione a seconda dei recettori su cui agisce; in particolare alla periferia, dove sono maggiormente rappresentati i recettori di tipo ϵ , il sistema agirebbe favorendo l'immagazzinamento di energia, mentre l'azione a livello centrale, dove sono più rappresentati i recettori δ e κ , consentirebbe le attività ad elevato consumo energetico [Margules, 1981].

Si può ipotizzare che nei soggetti geneticamente predisposti all'obesità esista una compromissione dei meccanismi di regolazione del sistema degli oppioidi endogeni. L'obesità individuale e familiare potrebbe costituire un fattore di rischio per la comparsa di condotte bulimiche: dai risultati di alcuni studi, infatti, emergerebbe una correlazione fra obesità, restrizioni dietetiche e crisi bulimiche; molte pazienti bulimiche sono sovrappeso durante l'adolescenza e iniziano a presentare crisi bulimiche in concomitanza o subito dopo un periodo di dieta.

Mentre per la Bulimia Nervosa è accettata la stretta relazione tra restrizioni alimentari e abbuffate nel senso che un regime marcatamente o immotivatamente ipocalorico predisponga genericamente all'insorgenza di crisi bulimiche, questo aspetto è più controverso per quanto riguarda il BED.

Appare infatti incerto il ruolo della restrizione dell'apporto dietetico, ad esempio in rapporto ad un programma di dimagrimento, nel provocare il passaggio di soggetti obesi da BED negativi a BED positivi. Sembra infatti che l'insorgenza delle crisi bulimiche nei pazienti con BED sia precedente (49%) o contemporanea (13%) all'adozione di un regime ipocalorico nella maggior parte dei soggetti, e che non necessariamente si associ ad una condizione di preesistente sovrappeso: in uno studio di Mussel e coll. [1995] la maggioranza dei soggetti affetti da BED era obesa e l'inizio del disturbo si collocava nell'adolescenza, periodo nel quale la maggior parte era normopeso. Inoltre, a differenza di quanto avviene nelle bulimiche normopeso, la dieta ipocalorica non sembra peggiorare i sintomi nelle pazienti obese affette da BED, mentre non si hanno dati circa l'influenza della perdita di peso in sé. Sembra comunque che nei pazienti BED il decremento ponderale determini un miglioramento sia della frequenza che della gravità delle abbuffate, anche in presenza di ulteriori restrizioni del regime alimentare. Quindi se una più elevata adiposità potrebbe costituire un fattore predisponente alle abbuffate, una riduzione di questa sembra essere una tappa necessaria nel controllo del disturbo.

Per quanto riguarda la relazione con i Disturbi dell'Umore, di cui la Bulimia Nervosa è stata considerata una variante, questi sembrano essere più frequenti nei pazienti obesi BED-positivi, rispetto ai BED-negativi, anche se rimane da accertare la relazione che lega le due patologie: gli studi disponibili sono infatti retrospettivi e non chiariscono se il quadro

distimico rappresenti un fattore causale, secondario, o non correlato. Molti pazienti peraltro riferiscono che gli episodi di discontrollo alimentare sono favoriti da stati d'animo come di sfioria, senso di noia, tristezza, rabbia.

Tuttora molto controverso è il parallelo tra comportamenti bulimici e di dipendenza da sostanze. Se da una parte è vero che spesso i cibi preferiti nell'abbuffata sono quelli ricchi di carboidrati che aumentano i livelli di serotonina, ed hanno quindi un effetto psicotropo, dall'altra bisogna ricordare che questi sono anche i più palatabili.

Non tutti i dati supportano la teoria del craving per i carboidrati come trigger per l'abbuffata ed inoltre i cibi ricchi di lipidi vengono consumati in eguale o maggior proporzione. Gli studi attualmente disponibili, peraltro, hanno fornito risultati non univoci per quanto riguarda la comorbilità per comportamenti di abuso nei pazienti con il BED: a fronte di 65.

Nella Bulimia Nervosa è ormai dimostrato come i farmaci antidepressivi, in particolare desimipramina, imipramina, fenelzina e fluoxetina abbiano un effetto positivo sia sulle abbuffate che sulle condotte di neutralizzazione, per lo meno a breve termine.

Studi controllati hanno valutato l'utilizzo di questi farmaci nel BED in termini di: a) riduzione delle abbuffate; b) calo ponderale; c) maggior efficacia negli obesi con binge-eating rispetto a quelli senza. La desimipramina, al dosaggio medio di 188 mg/die per 12 settimane, in pazienti sovrappeso bulimici senza condotte di eliminazione, con quadri clinici sovrapponibili al BED, si è dimostrata nettamente superiore al placebo in termini di frequenza dei giorni di abbuffata: riduzione del 63%, contro un aumento del 16%. Al termine delle 12 settimane di trattamento il binge-eating era scomparso nel 60% dei pazienti trattati con il principio attivo contro il 15% dei pazienti in placebo; alla sospensione del farmaco si assisteva ad una ricomparsa della sintomatologia.

Durante lo studio i soggetti trattati con desimipramina avevano perso in media 3,5 kg, risultato però non significativamente diverso rispetto al gruppo in placebo. Uno studio controllato sull'efficacia dell'imipramina (sino a 200 mg/die) versus placebo della durata di 8 settimane, risultava in una significativa riduzione dell'entità, ma non della frequenza del binge-eating in pazienti bulimici normopeso ed obesi con binge-eating. Nello stesso studio, un terzo gruppo in terapia con 100 mg/die di naltrexone non mostrava alcun miglioramento.

Per ciò che concerne l'utilizzo degli inibitori del reuptake della serotonina ed in particolare della fluoxetina, appare logico attendersi nel BED un effetto favorevole sulla base delle analogie con la Bulimia Nervosa e dell'effetto anoressizzante del farmaco. La fluoxetina (60 mg/die per 1 anno) determina una significativa riduzione del peso corporeo rispetto al placebo in pazienti obesi con binge-eating; tuttavia l'effetto positivo del farmaco sembra limitarsi alle prime 20 settimane di trattamento e nel follow-up i pazienti tendono a recuperare il peso perduto una volta sospeso il farmaco. La mancata riduzione del punteggio alla sottoscala Bulimia dell'Eating Disorder Inventory indicherebbe una azione diretta del farmaco sulla perdita di peso non mediata dalla riduzione del binge-eating.

Parallelamente non è stato evidenziato un effetto specifico in pazienti obesi con binge-eating trattati con fluvoxamina (100 mg/die per 1 anno) sia in termini di controllo delle abbuffate, che di riduzione del peso. Sino a pochi anni fa era di frequente riscontro l'utilizzo di farmaci anoressizzanti ad azione dopaminergica come metilamfetamina e fentermina nella terapia dell'obesità; il loro uso è attualmente sconsigliato per gli effetti psicostimolanti, l'induzione di tolleranza e l'effetto rebound sul peso alla sospensione.

Farmaci anoressizzanti ad azione serotoninergica come fenfluramina e dexfenfluramina, impiegati con discreti risultati sia nel trattamento della bulimia nervosa che dell'obesità resistente ad altri trattamenti, sono stati recentemente ritirati dal commercio poiché il loro uso sembra associarsi ad una maggior incidenza di disturbi cardiocircolatori, in particolare ipertensione polmonare.

Sono in corso studi per valutare l'efficacia della sibutramina, inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina, nel trattamento dell'obesità. In conclusione, nonostante i risultati non univoci circa l'efficacia della terapia farmacologica nel BED, emerge l'indicazione al suo utilizzo, sia in associazione alla terapia cognitivo-comportamentale, sia in presenza di comorbidità psichiatrica, in particolare sintomi depressivi, e quando non si ottengano significativi miglioramenti.

Nella scelta del farmaco è necessario privilegiare le molecole prive di effetti sull'appetito o con azione iporessizzante, per favorire la compliance al trattamento (ad es. fluoxetina, citalopram, moclobemide).

RUOLO DEI SISTEMI NEUROCHIMICI E NEUROPEPTIDICI NELLA REGOLAZIONE DELLA CONDOTTA ALIMENTARE

L'obiettivo degli studi nell'animale è quello di determinare se gli stessi sistemi ormonali e neurochimici agiscano anche nell'uomo, e se le alterazioni di questi sistemi contribuiscano alla genesi e al mantenimento dei disturbi dell'alimentazione e del peso corporeo. Risposte analoghe ad agenti farmacologici che alterano il processo alimentare ed il peso corporeo, sono rilevabili nell'uomo e nei mammiferi inferiori. Ciò appare confortato dal rilievo che i farmaci attualmente in uso per il trattamento dell'obesità, dell'Anoressia Nervosa e della Bulimia Nervosa, agiscono primariamente modulando il bilanciamento tra alcune monoamine, in particolare, noradrenalina, serotonina e dopamina.

È stato ipotizzato che, nell'uomo, alterazioni dei sistemi neurochimici cerebrali, associate ad alterazioni dei sistemi neuroendocrini, contribuiscano allo sviluppo di condotte alimentari anomale e all'incremento di peso: ad esempio, alterati livelli liquorali di amine e neuropeptidi sono stati rilevati, non solo in casi di anoressia o di bulimia, ma anche in presenza di problemi alimentari più comuni, come, ad esempio, l'iperfagia correlata allo stress.

I meccanismi neurotrasmettitoriali (ipotesi neurochimiche) potenzialmente in grado di modificare la condotta alimentare, vengono valutati attraverso gli effetti della somministrazione di sostanze agoniste ed antagoniste dei diversi neurotrasmettitori. Tuttavia, l'effetto comportamentale di ciascun neurotrasmettitore è altamente dipendente dal sito anatomico e/o recettoriale in corrispondenza del quale viene rilasciato. Altri aspetti che rendono problematico assegnare un ruolo preciso e definito ai vari neurotrasmettitori sono rappresentati dalla specificità di effetto e dalla diversità di specie. Inoltre, la maggior parte degli studi volti ad indagare gli effetti dei neurotrasmettitori sull'alimentazione è di natura farmacologica, e ciò rende discutibile l'assegnazione, ad un singolo neurotrasmettitore, dell'effetto fisiologico corrispondente. Facciamo seguire, a questo punto, un elenco delle sostanze implicate nella regolazione della condotta alimentare, con la descrizione degli studi che hanno permesso di individuarne l'azione.

Noradrenalina (NA) La NA, iniettata nel nucleo paraventricolare (ipotalamo mediale) induce, mediante l'interazione con gli α_2 recettori, un forte aumento dell'introduzione di cibo, caratterizzato da un aumento della quantità di cibo per pasto (meal size) anziché da un aumento della frequenza dei pasti, e dalla spiccata preferenza per i carboidrati. Le stesse modificazioni si osservano anche a seguito della somministrazione di clonidina e degli antidepressivi triciclici.

È stato ipotizzato che questa azione sia mediata da un meccanismo inibitorio: infatti la lesione del nucleo paraventricolare attenua l'iperfagia indotta dalla noradrenalina, ma aumenta l'apporto di cibo. L'iperfagia da noradrenalina potrebbe quindi essere secondaria alla inibizione del rilascio di un fattore di sazietà a livello del nucleo paraventricolare (NPV). Questo meccanismo richiede l'integrità del nervo vago, è modulato dal corticosterone circolante ed ha un preciso ritmo circadiano. Il CRF ha un'azione inibitoria sullo stimolo dell'appetito indotto dalla noradrenalina ed è stato ipotizzato che proprio il CRF sia la sostanza che la norepinefrina blocca per favorire la condotta alimentare. Secondo alcuni Au-

tori, l'aumento del turnover della noradrenalina endogena e la down-regulation dei recettori -adrenergici nel nucleo paraventricolare associate con l'assunzione di cibo, suggeriscono che la noradrenalina abbia un ruolo fisiologico nella regolazione della condotta alimentare. È stato dimostrato che l'infusione di nutrienti nel duodeno inibisce il release di noradrenalina a livello delle sinapsi dell'ipotalamo mediale.

L'osservazione che la noradrenalina, iniettata nell'ipotalamo laterale, diminuisce l'assunzione di cibo, e che lesioni del fascicolo ventrale noradrenergico provocano iperfagia, ha suggerito l'esistenza di un sistema -adrenergico della sazietà nella zona del fascicolo perifornicale. L'ipotesi è supportata dalla constatazione che l'infusione di nutrienti nel duodeno aumenta il release sinaptico di noradrenalina a livello dell'ipotalamo laterale. Serotonina (5-HT) Molti studi sembrano suggerire che la serotonina possa costituire un segnale fisiologico di sazietà.

Gli agonisti serotoninergici diretti ed indiretti (ad es., la fenfluramina) riducono l'alimentazione, mentre gli antagonisti serotoninergici hanno l'effetto opposto. I farmaci che aumentano il release o che bloccano l'uptake della serotonina producono modificazioni specifiche sullo svolgimento e sulle caratteristiche del pasto, riducendo, sia la quantità di cibo per pasto (meal size) senza alterarne l'inizio o la frequenza, sia l'ingestione di carboidrati e/o l'apporto calorico, risparmiando o potenziando la quota proteica. La serotonina inibisce l'assunzione di cibo indotta da noradrenalina e sembra esercitare il suo ruolo fisiologico sia nel nucleo paraventricolare che nell'ipotalamo ventromediale. La soppressione del comportamento alimentare indotta da un aumento della trasmissione serotoninergica è apparentemente mediata da recettori 5-HT₂ e 5-HT_{1A}, mentre i recettori 5-HT_{1B} hanno l'azione opposta. Dopamina (DA) La dopamina sembra esercitare un'azione difasica sulla condotta alimentare: a basse dosi stimolerebbe l'appetito, mentre a dosi maggiori lo inibirebbe; questa azione sarebbe legata all'interazione con i recettori D₂, a livello del nucleo paraventricolare, come suggerito dall'azione della somministrazione centrale della bromocriptina, agonista selettivo dei recettori D₂. Le sostanze ad azione anoressizzante, quali la fenilettilamina e l'amfetamina, agirebbero inducendo la sintesi ed il release di catecolamine, ed in particolare della DA nella zona dell'ipotalamo laterale.

La somministrazione sistemica di DA-agonisti riduce la quantità di cibo ingerito, mentre gli antagonisti ed i bloccanti dei recettori DAergici, come i neurolettici, stimolano l'appetito, inducono l'assunzione di cibo e promuovono l'aumento di peso. Il sito specifico di azione della dopamina sarebbe la regione perifornicale laterale ipotalamica, dove è rilevabile un'elevata presenza di recettori e fibre dopaminergiche. Al contrario, in zone extraipotalamiche, ed in particolare nel neostriato, la dopamina appare avere un'influenza attivante generale su tutti i comportamenti motivati, compreso quello alimentare.

Fenilettilamina e amfetamina L'amfetamina da un lato riduce l'assunzione di cibo, dall'altro provoca l'insorgenza di iperattività e di stereotipie. L'azione anoressizzante dell'amfetamina sarebbe localizzata principalmente nell'ipotalamo laterale, e sarebbe mediata dal release di catecolamine, noradrenalina e dopamina in particolare, nella zona perifornicale, e quindi dalla stimolazione del sistema -adrenergico della sazietà. Anche la somministrazione periferica di alte dosi di fenilettilamina inibisce l'alimentazione, ma la specificità di tale azione è tutt'ora controversa. Sembra dimostrata l'esistenza nel SNC di recettori altamente specifici per l'amfetamina, di cui la fenilettilamina costituirebbe il "ligando endogeno". L'effetto anoressizzante dei derivati della fenilettilamina appare correlata alla capacità di legame con i recettori della fenilettilamina. Acido -amino-butirrico (GABA) Il GABA sembra avere un duplice effetto sull'assunzione di cibo. La somministrazione centrale o microiniezioni locali di GABA o del suo analogo muscimolo nel nucleo del rafe dorsale, nel nucleo paraventricolare e nel nucleo ventro-mediale, promuovono l'assunzione di cibo. Al contrario, gli antagonisti del GABA inibiscono l'assunzione di cibo indotta da noradrenalina;

è stato pertanto ipotizzato che il sistema α -adrenergico della fame agisca stimolando il release di GABA, che a sua volta inibirebbe il release di un fattore di sazietà. Tuttavia, se iniettato nel tratto nigro-striatale, il GABA ha un effetto inibitorio sull'alimentazione, forse mediato dalla riduzione della trasmissione dopaminergica dalla sostanza nigra.

Il GABA potrebbe quindi aumentare l'appetito inibendo il sistema della sazietà, e ridurre l'assunzione di cibo inibendo il sistema dopaminergico dell'ipotalamo laterale. Oppioidi endogeni Iniezioni di β -endorfina nell'ipotalamo ventro-mediale danno inizio alla assunzione di cibo, mentre gli antagonisti degli oppioidi riducono l'alimentazione in molte specie, incluso l'uomo. Gli antagonisti degli oppioidi ridurrebbero preferenzialmente l'apporto lipidico. Anche le encefaline sembrano stimolare l'ingestione di cibo: la dinorfina, legando dei recettori κ , iniettata a livello cerebrale stimola potentemente l'appetito, mentre il naloxone, antagonista degli oppioidi, provoca l'effetto opposto. Sembra che i livelli centrali di dinorfina mostrino variazioni in rapporto alle condizioni nutrizionali dell'animale. Il sistema degli oppioidi, in parallelo con quello dopaminergico, interverrebbe nella scelta di cibi "palatabili" e di elevato contenuto lipidico. Margules [1981] ha proposto una duplice ed articolata funzione del sistema degli oppioidi: alla periferia il sistema 2508 IV. Clinica Menù di navigazione avrebbe la funzione di conservare ed immagazzinare energia, mediata dai recettori ϵ ; a livello centrale il sistema oppioide parteciperebbe alla regolazione delle attività di maggiore spesa energetica (negli animali il risveglio dal letargo, la migrazione, la riproduzione) agendo sui recettori κ e δ . Di fronte ad una stagionale riduzione della disponibilità di cibo, un organismo vivente può reagire con vari meccanismi. Gli animali a sangue freddo conservano energia divenendo stuporosi alle basse temperature, ed hanno sviluppato un meccanismo di risveglio che assorbe calore dall'ambiente esterno anziché produrlo dall'interno. Gli animali a sangue caldo attuano due strategie comportamentali: letargo e migrazione. Il letargo è un meccanismo più primitivo di risparmio energetico, che sembra coinvolgere i recettori E: questi stessi recettori sarebbero implicati anche in altre forme di conservazione dell'energia, come il sonno e lo stato psicologico di arresto noto come "impotenza appresa". È interessante notare che la morfina e la β -endorfina nell'uomo provocano di norma effetti che ricordano uno stato di letargo: rallentano la frequenza ed il volume respiratorio, abbassano la temperatura corporea, riducono l'attività motoria, inducono stipsi e passività, abbassano la reattività agli stimoli sensoriali di arousal, come il dolore, e quella agli stimoli sessuali. Se tuttavia nell'animale insieme alla morfina viene somministrato anche un antagonista degli oppioidi che non supera la barriera ematoencefalica, si rivelano effetti opposti: l'azione centrale della morfina sui recettori κ promuove un incremento della spesa energetica dose-correlata, con riduzione del peso corporeo. Stimolando selettivamente i recettori κ centrali si aumenta la reattività al dolore e si facilita la perdita di peso metabolica; i recettori κ potrebbero quindi essere coinvolti nel promuovere il risveglio dal letargo, e nel consentire attività che comportano una ingente spesa calorica, come i comportamenti di corteggiamento e di riproduzione. La migrazione è un processo attivo di adattamento alla mancanza di cibo. Molto più complesso e sofisticato, richiede una estesa capacità di coordinazione degli stimoli sensoriali, di mantenimento dell'orientamento ed infine implica una massiccia spesa energetica: la migrazione rappresenta infatti uno degli stati di consumo calorico più prolungati che si conoscano. Deve essere inoltre sostenuto da una componente di euforia per evitare che gli animali si distruggano e non riescano a perseverare. È inoltre un'attività che, al contrario del letargo, riunisce spesso gli animali in gruppo, e che richiede la capacità di formare legami sociali. È stato ipotizzato che la metencefalina e altri peptidi contenenti la sequenza metencefalina partecipino al processo di spinta motivazionale e di sostegno nel tempo all'attività migratoria; la metencefalina sarebbe inoltre coinvolta in stati meno intensi e meno prolungati di spesa energetica come ad esempio il risveglio dal sonno. Sulla base di osservazioni sperimentali e della ipotesi sul ruolo del sistema degli oppioidi nella modulazione del bilancio energetico, Margules

suggerisce di considerare l'obesità genetica come risultante di un deficit centrale dei messaggi κ e δ , che promuovono la spesa energetica e/o di una eccessiva attività e periferica, tesa alla conservazione dell'energia. Questa teoria potrebbe essere in accordo con gli studi che mostrano nei topi obesi una quantità di dinorfina (κ -agonista) in eccesso nell'ipofisi, probabilmente per un ridotto release sinaptico dai granuli di accumulo. Ciò si accorda inoltre con la ben nota supersensibilità dei topi obesi sia verso i κ -antagonisti centrali che provocano riduzione dell'apporto di cibo e dimagrimento, che verso i κ -agonisti centrali. Nei roditori geneticamente obesi è possibile evidenziare già dopo poche settimane di vita un eccesso dei precursori dei peptidi oppioidi (opiomelanocortina, proencefalina, prodinorfina) accumulati nell'ipofisi ed un eccesso di β -endorfina nel sangue circolante che si mantengono stabili per tutta la loro vita. Neuropeptidi Le ricerche più recenti suggeriscono un ruolo nella regolazione della condotta alimentare di peptidi come il CRF, il neuropeptide Y, la bombesina, il CCK, la calcitonina. Il neuropeptide Y sembra essere il più potente composto con attività di stimolo sulla alimentazione finora conosciuto. Si ritrova anche in alcuni neuroni noradrenergici e produce un aumento specifico dell'ingestione di carboidrati. La sua somministrazione centrale cronica induce incremento di peso, probabilmente attraverso l'aumentata secrezione di insulina e glucocorticoidi, che a loro volta determinano l'accumulo di adipe [Rhoner-Jeanrenaud, 1995]. È stato pertanto suggerito che il neuropeptide Y possa avere un ruolo patogenetico nella Bulimia Nervosa. Recentemente è stato ipotizzato che la secrezione di neuropeptide Y sia regolata da una proteina, la leptina (dal greco $\lambda\epsilon\pi\tau\omicron\varsigma$, leggero), che viene prodotta nel tessuto adiposo, attraverso un meccanismo di regolazione a feedback. Nei topi geneticamente obesi (ob/ob), la leptina non è presente a causa di una mutazione del gene preposto alla sintesi, con la conseguente iperproduzione ipotalamica di neuropeptide Y. Nell'uomo obeso, tuttavia, la concentrazione di leptina risulta normale o superiore alla norma, e sembra incrementarsi proporzionalmente all'aumento del tessuto adiposo: è stato pertanto ipotizzato che l'obesità nell'uomo sia determinata da una resistenza all'azione della leptina [Considine et al., 1996]. Il CRF ha suscitato particolare interesse: è stato ipotizzato infatti che esso rappresenti il "fattore di sazietà" a livello del NPV: secondo tale ipotesi, la noradrenalina e la serotonina esplicherebbero il loro effetto attraverso, rispettivamente, l'inibizione e la stimolazione del release del CRF a livello del NPV. Ad eccezione del neuropeptide e degli oppioidi, la maggior parte dei neuropeptidi sembra esercitare un ruolo inibente sull'assunzione di cibo e contribuire alla formazione del segnale fisiologico di sazietà. La gastrina non sembra avere effetti determinanti in questo tipo di regolazione. La bombesina è un peptide molto rappresentato nel tratto gastrointestinale, ed in particolare nello stomaco. La somministrazione ematica di tale sostanza produce una potente inibizione (dose-dipendente) dell'assunzione di cibo, ed innesca una serie di comportamenti che fanno seguito alla sazietà (grooming, esplorazione, sonno, riduzione della motilità e della secrezione gastrica). La somministrazione centrale produce un effetto analogo agendo probabilmente sull'ipotalamo laterale. La colecistochinina (CCK) è un peptide che viene rilasciato in circolo proporzionalmente alla quantità di cibo che entra nel duodeno, e sopprime l'ingestione di alimenti; glucagone e somatostatina indurrebbero risposte simili. Il meccanismo di azione mediante il quale il messaggio ormonale si traduce nella sensazione di sazietà è tuttora sconosciuto: dato che la CCK non attraversa la barriera ematoencefalica, ne è stato ipotizzato un effetto periferico, che peraltro richiede l'integrità del nervo vago, e che si estrinsecerebbe indirettamente attraverso l'inibizione dello svuotamento gastrico. Secondo un'ipotesi alternativa, una "copia centrale" del segnale di sazietà della CCK giungerebbe al cervello attraverso la via afferente vagale e determinerebbe la liberazione di CCK nel nucleo paraventricolare. A supporto di questa ipotesi viene riferito come lesioni bilaterali di tale zona ipotalamica blocchino l'effetto sazietà determinato dalla somministrazione di CCK, e come iniezioni intraipotalamiche di questa sostanza

sopprimano l'ingestione di cibo. La bombesina invece sembra sopprimere l'ingestione di cibo indipendentemente dalla vagotomia addominale. L'effetto di inibizione dell'alimentazione della calcitonina (sommministrata centralmente) sembra essere mediato dall'inibizione dell'uptake del calcio a livello ipotalamico. La somministrazione centrale dell'insulina riduce il consumo di cibo nel babbuino, mentre l'aumenta se somministrata perifericamente, forse attraverso l'induzione di ipoglicemia. Benzodiazepine (BDZ) e purine Nel ratto le BDZ aumentano l'ingestione di cibo, forse attraverso l'interazione con meccanismi serotoninergici, oppioidi e GABAergici. La base purinica inosina inibisce l'iperfagia indotta da diazepam. Altre purine, in grado di legarsi al recettore per le BDZ, riducono l'introduzione di cibo indotta da digiuno, mentre la 7-metil-inosina, che non si lega a tale sito recettoriale, non ha alcun effetto. È stato ipotizzato che le purine endogene siano in grado di regolare l'assunzione di cibo interagendo con il recettore delle BDZ. Tuttavia l'adenosina, pur non essendo in grado di legarsi al recettore per le BDZ, sembra inibire consistentemente l'alimentazione, facendo supporre che la regolazione purinergica centrale dell'appetito sia indipendente dal legame con il recettore per le BDZ.

Il razionale per l'utilizzazione di SSRI nell'anoressia nervosa (AN) si basa sul fatto che l'attività serotoninergica sembra essere ridotta sia in studi che valutano le concentrazioni liquorali di acido 5-idrossindolacetico (Kaye et al., 1998), sia in studi funzionali che utilizzano le risposte secretorie di GH, cortisolo e prolattina alla somministrazione acuta di L-triptofano, m-clorofenilpiperazina e fenfluramina (Monteleone et al., 2000).

È stato ipotizzato che la ridotta funzionalità serotoninergica riscontrata nell'AN in fase acuta possa essere un effetto secondario della restrizione alimentare elevata e, conseguentemente, della ridotta disponibilità di triptofano; questa ipotesi non è stata confermata da un recente studio svolto a Padova (Favaro et al., 2000).

Interessanti sono anche le osservazioni nelle pazienti in fase di remissione della malattia. Alcuni studi hanno infatti osservato concentrazioni elevate di acido 5-idrossindolacetico nel liquor di pazienti anoressiche guarite da molto tempo (Kaye et al., 1998). Sia nelle pazienti guarite da AN che da BN sembrano permanere alcuni tratti di personalità (in particolare il perfezionismo) indicativi di una persistente alterazione del sistema serotoninergico (Kaye et al., 1998), facendo ipotizzare che queste alterazioni possano essere alla base della patogenesi del disturbo dell'alimentazione.

La letteratura internazionale concorda sul fatto che gli psicofarmaci giochino un ruolo marginale nel trattamento dell'AN. Tuttavia, alcuni studi sembrano evidenziare un possibile ruolo dei farmaci SSRI in alcune fasi del trattamento dell'AN e nella prevenzione delle ricadute (Kaye et al., 1998). Purtroppo gli studi controllati in questo ambito sono ancora pochi e presentano numerose limitazioni: quasi tutti sono stati effettuati su pazienti ricoverati che svolgevano un trattamento riabilitativo e quindi in un ambito che è già stato dimostrato essere di per sé efficace nel trattamento dell'AN. Una carenza ancora più rilevante è che mancano studi che valutino le differenze nella risposta al trattamento farmacologico tra i diversi sottogruppi diagnostici dell'AN che, per le diverse caratteristiche cliniche evidenziate, potrebbero rispondere diversamente ai farmaci utilizzati.

Poiché i farmaci SSRI risultano efficaci sia per il trattamento dei disturbi depressivi che del disturbo ossessivo-compulsivo, il loro uso sembra promettente per la comune presenza di sintomi di entrambi gli spettri nell'AN. Esistono solo tre studi controllati sull'efficacia degli SSRI nell'AN, di cui uno in doppio cieco, controllato con placebo (Attia et al., 1998), e altri due, che sono stati effettuati in aperto (Strober et al., 1999; Santonastaso et al., 2001).

Lo studio di Attia et al. (1998) e quello di Strober et al. (1999) svolti in ambito ospedaliero non hanno riscontrato alcun beneficio nell'associare fluoxetina al trattamento riabilitativo. Risultati più incoraggianti sono stati ottenuti nello studio svolto a Padova su un gruppo di pazienti con AN di tipo restrittivo trattate con terapia cognitivo-comportamentale a livello ambulatoriale: sebbene l'uso del farmaco non apportasse un beneficio rilevante

nell'incremento di peso, le pazienti trattate con sertralina mostravano una diminuzione significativamente maggiore dei sintomi depressivi, dei sintomi ossessivo-compulsivi e della paura di ingrassare. Questa osservazione fa pensare che l'uso degli SSRI potrebbe essere più utile nelle terapie ambulatoriali, per aiutare i pazienti che abbiano una sufficiente motivazione a superare le difficoltà legate ai vissuti depressivi e alle ossessioni su cibo e peso corporeo.

È importante fornire ai pazienti corrette informazioni sull'uso dei farmaci SSRI per cercare di prevenire una precoce e brusca sospensione della terapia che può portare alla cosiddetta «sindrome da sospensione da SSRI» (Favaro et al., 2001).

Psicofarmacoterapia dell'anoressia nervosa

In considerazione di quanto detto e dei limiti inerenti gli studi di farmacoterapia dell'AN, l'utilizzo dei soli farmaci psicotropi, allo stato attuale, non sembrerebbe poter determinare un miglioramento definitivo dei principali sintomi dell'anoressia.

La letteratura internazionale (13) concorda, infatti, sulla mancanza di evidenze chiare rispetto all'utilizzo di psicofarmaci in pazienti gravemente denutriti (17). Inoltre, come chiaramente emerso dal trial clinico di Bergh (18), un utilizzo di questi farmaci durante la fase acuta sembrerebbe aumentare l'incidenza di effetti collaterali e conseguentemente il rischio di drop-out.

In base alle recenti linee guida dell'APA, la farmacoterapia andrebbe utilizzata successivamente al recupero ponderale, al fine di prevenire le ricadute o di trattare una sintomatologia residua di tipo depressivo, ansioso o ossessivo-compulsivo.

Farmaci antidepressivi

La presenza di sintomi di tipo depressivo e di pensieri ossessivi in relazione al peso ed all'alimentazione, rappresenta la principale indicazione all'utilizzo di farmaci antidepressivi nell'anoressia nervosa.

Studi controllati su pazienti anoressiche gravemente malnutrite, trattate con clomipramina (19) e amitriptilina (20) hanno dimostrato una scarsa efficacia degli antidepressivi triciclici nella fase di ripristino del peso.

Allo stato attuale il loro utilizzo in fase acuta è sconsigliato per la possibilità di un aumento del rischio di ipotensione, aritmie e problemi di conduzione cardiaca (13).

Una classe farmacologica di più recente introduzione è rappresentata dagli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) tra i quali la fluoxetina è la molecola per la quale esistono le maggiori evidenze di efficacia ottenute dall'applicazione di metodiche di studio appropriate.

Un recente studio in doppio cieco controllato con placebo (21) ha testato l'utilizzo della fluoxetina a dosaggi di 60 mg/die per un periodo di sette settimane su un gruppo di 31 pazienti anoressiche ricoverate. Non sono emerse differenze significative di esito rispetto al gruppo di controllo.

Evidenze più incoraggianti sembrano riguardare l'impiego della fluoxetina nella fase successiva al recupero ponderale con tassi di ricaduta significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (22).

Sono noti pochi studi controllati testanti l'efficacia di altri SSRI nel trattamento dell'AN.

Un recente studio in aperto (18) su pazienti anoressiche ambulatoriali ha evidenziato una perdita ponderale maggiore nel gruppo trattato con psicoterapia associata alla somministrazione di citalopram rispetto al gruppo sottoposto alla sola psicoterapia.

La stessa molecola è stata utilizzata con risultati più promettenti in uno studio randomizzato controllato su un gruppo di pazienti anoressiche "restricters" che, dopo tre mesi di terapia, hanno mostrato miglioramenti significativi dei sintomi depressivi, di quelli ossessivo-compulsivi e dei tratti legati all'impulsività e alla rabbia, rispetto al gruppo di controllo (23).

Uno studio preliminare controllato in aperto (24) ha mostrato analoghe evidenze per la sertralina utilizzata nel trattamento di 11 pazienti anoressiche "restricters" per un periodo di 14 settimane. Tali risultati sono stati mantenuti fino alla sessantaquattresima settimana di follow-up.

L'efficacia della venlafaxina (75 mg/die) nel trattamento di pazienti ambulatoriali con diagnosi di anoressia nervosa atipica è stata comparata a quella della fluoxetina (40 mg/die) in uno studio clinico controllato (25). L'incremento del body mass index (BMI) ed i risultati dei test utilizzati, ottenuti dopo sei mesi di trattamento, hanno dimostrato un'analoga efficacia dei due farmaci nel trattamento di queste pazienti in associazione ad una terapia cognitivo-comportamentale.

La ciproptadina, un antagonista serotoninergico ed istaminergico, è stata oggetto di interesse per le sue peculiari proprietà di stimolatore dell'appetito, ma al momento non pare offrire un ausilio significativo. Dallo studio controllato di Vigersky e Loriaux (26), condotto su 24 pazienti per 8 settimane con un dosaggio medio di ciproptadina di 12 mg/die, è emerso che le pazienti anoressiche "restricters" possono avere un ripristino ponderale significativo. Parrebbe comunque, dallo stesso studio, che la ciproptadina sia di aiuto solo nel gruppo di pazienti anoressiche "restricters", ma non in quelle che fanno uso di lassativi o vomitano (27).

Altri farmaci psicotropi

I neurolettici sono attualmente considerati inefficaci ed eventualmente dannosi, sebbene l'ausilio di modiche quantità di fenotiazine possa ridurre l'angoscia provocata da una distorsione dell'immagine corporea importante (28).

Cassano et al. (29) hanno testato l'efficacia di un trattamento con aloperidolo su 30 pazienti anoressiche resistenti a precedenti trattamenti, attraverso uno studio in aperto della durata di sei mesi. Basse dosi di aloperidolo, aggiunte ad un trattamento standard, hanno evidenziato un miglioramento significativo nei risultati testistici e nel BMI rispetto ai valori di base.

La descrizione di alcuni casi di anoressia nervosa trattati con successo con olanzapina costituisce un importante motivo di approfondimento per l'utilizzo degli antipsicotici di nuova generazione nel trattamento dei disturbi alimentari (30)-(33).

Il naloxone si è rivelato efficace nello stimolare l'appetito, ma la necessità di somministrazione endovena ed altre complicazioni ne sconsigliano l'utilizzo (34).

Altri trials con litio, tetraidrocannabinolo, bromocriptina, levodopa, benzodiazepine, sono stati tentati con scarso successo.

In particolare, Gross et al. (35) hanno sottoposto 16 pazienti anoressiche ad una sperimentazione controllata di 4 settimane con litio carbonato, mantenendone i livelli intorno a 0,9-1,4 mg/dl; vi è stato un migliore ripristino ponderale nei soggetti trattati con sostanza attiva rispetto al placebo, ma la necessità di monitorare accuratamente il litio per evitare pericolose fluttuazioni ematiche in pazienti defecate, rende il suo utilizzo poco maneggevole.

Sulla base dell'analogia tra le manifestazioni cliniche di pazienti anoressiche e quelle presenti in soggetti con deficit di zinco, diversi studi clinici controllati hanno testato l'effetto di una terapia supplementare con zinco nel trattamento dell'AN, rilevando una riduzione dei tassi di ricovero e un significativo miglioramento dei livelli di ansia e depressione (36).

Psicofarmacoterapia della bulimia nervosa

L'approccio farmacoterapico nel caso di pazienti con bulimia nervosa si è dimostrato molto più promettente rispetto all'utilizzo di farmaci nel trattamento dell'anoressia nervosa. I fattori che hanno contribuito al rilevamento di questa differenza comprendono sia la presenza di tassi di prevalenza più elevati per le pazienti bulimiche e quindi una maggiore facilità di reclutamento dei soggetti, sia la minore gravità delle condizioni cliniche generali, che con-

sente ad un maggior numero di pazienti di essere seguite mediante approccio ambulatoriale con conseguente riduzione dei costi (44).

Farmaci antidepressivi

Gli antidepressivi tricyclici sono stati estensivamente studiati e sia imipramina che desipramina e amitriptilina hanno determinato una riduzione del comportamento di abbuffate, con un aumento del tono dell'umore (20) (45) (46).

Studi di follow-up fino ad un anno hanno dimostrato la validità di questo approccio. Due studi hanno selezionato appositamente pazienti non depresse e il miglioramento in termini di riduzione delle abbuffate è stato del 91% (46) (47). L'ipotesi che si voleva verificare è che vi fosse un disturbo neurotrasmettitoriale, indipendente dal disturbo del tono dell'umore.

Gli SSRI, per la loro maggiore tollerabilità, sembrerebbero attualmente più indicati. Numerosi trials con fluoxetina nel trattamento della bulimia nervosa hanno evidenziato un dosaggio ottimale di circa 60 mg/die, con risultati soddisfacenti (67% circa) (47). Il miglioramento si ottiene in verità anche con dosaggi più bassi, sebbene risulti meno significativo. Gli effetti antiabbuffate si manifestano dopo circa una settimana, evidenziando come, l'azione antibulimica degli SSRI potrebbe essere distinta da quella di innalzamento del tono dell'umore (48) (49).

Un trial clinico randomizzato, controllato a placebo e della durata di 16 settimane (50) ha dimostrato l'efficacia della sola fluoxetina o dell'associazione del farmaco con un manuale di auto-aiuto, su un totale di 91 donne bulimiche.

Altri SSRI sono stati sperimentati nel trattamento delle pazienti bulimiche con analoghi risultati. Fluvoxamina, sertralina, paroxetina, ipsapirone (agonista parziale 5-HT_{1A}), ondansetron (agonista 5-HT₃), bupropione, trazodone, fenelzina, brofaromina hanno dimostrato in misura significativa, miglioramenti soprattutto del comportamento compulsivo. Solo mianserina non ha evidenziato differenze rispetto al placebo (51)-(60).

Un trial clinico randomizzato condotto su pazienti con BN ha confermato l'utilità di una terapia antidepressiva con fluvoxamina durante la fase di mantenimento (61).

Il fatto che farmaci come la desipramina e la reboxetina, che hanno poca influenza sulla trasmissione serotonergica, abbiano una significativa efficacia, parrebbe dimostrare come l'effetto serotonergico di per sé non sia sufficiente da solo (62).

L'osservazione di alcune manifestazioni in comune tra la bulimia nervosa e la depressione atipica (perdita di controllo, impulsività, ipersensibilità al rifiuto) sembra motivare, inoltre, l'utilizzo di IMAO nei pazienti bulimici.

Dopo un primo studio in aperto (63) che evidenziava un miglioramento della sintomatologia bulimica e del tono dell'umore nei pazienti che assumevano fenelzina e tranilcipromina, gli stessi autori hanno condotto uno studio in doppio cieco controllato a placebo che ha confermato l'efficacia della fenelzina nel ridurre la sintomatologia bulimica (57).

L'efficacia della moclobemide, un inibitore selettivo e reversibile della monoamino ossidasi di tipo A, nel trattamento della bulimia nervosa è stata valutata attraverso uno studio clinico controllato di sei settimane (64). Il farmaco, somministrato al dosaggio di 600 mg/die, non ha mostrato un'efficacia superiore al placebo.

Non bisogna comunque trascurare che l'utilizzo di IMAO nei disturbi alimentari può risultare pericoloso per il rischio di interazioni con particolari alimenti che le pazienti bulimiche potrebbero assumere in grande quantità.

Bacaltchuk (65), attraverso una recente review, ha esaminato 16 trials clinici controllati a placebo per determinare se l'utilizzo di antidepressivi dia risultati clinicamente significativi per il trattamento della BN. La somministrazione di singole molecole di antidepressivi ha dimostrato un'efficacia clinica maggiore, ma è risultata associata a più alti tassi di drop-out. Dall'analisi non è emersa alcuna differenza significativa relativamente all'efficacia e alla tollerabilità tra le diverse classi di farmaci considerati.

Attualmente si considera che la somministrazione di antidepressivi a pazienti con disturbi alimentari costituisca solo una parte del progetto terapeutico, ritenendo opportuno associare ad essa una forma di psicoterapia.

A tal proposito, lo studio in aperto di Calandra et al. (66) ha dimostrato l'efficacia di un trattamento integrato di psicoterapia e farmacoterapia con citalopram (20 mg/die) su 18 pazienti, 12 delle quali soddisfacevano i criteri per la BN e 6 quelli per l'AN. Dopo sole otto settimane di trattamento, la riduzione dei punteggi in diverse sottoscale dell'EDI e la frequenza minore di episodi di abbuffate hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di questa molecola nel trattamento dei DCA.

Altri farmaci psicotropi

Come già affermato nel caso delle pazienti anoressiche, il naloxone ha dimostrato analoga efficacia nel ridurre il comportamento di abbuffate nelle pazienti bulimiche, regolandone l'apporto alimentare, ma i limiti legati alla somministrazione endovenosa ne sconsigliano un uso estensivo.

Più promettente è risultato l'utilizzo di naltrexone, somministrabile oralmente. È stato studiato a fondo nelle pazienti bulimiche con alterni risultati, per lo più favorevoli. Uno studio controllato su quattro gruppi di pazienti (placebo, fluoxetina, naltrexone, fluoxetina 60 mg + naltrexone 150 mg) ha dimostrato a 6 mesi un'efficacia significativamente maggiore nel gruppo fluoxetina + naltrexone rispetto ai gruppi rimanenti (67) (68).

Il naltrexone può produrre danni epatici ed è perciò usato con una qualche cautela.

Nalmefene, un nuovo antagonista degli oppiacei a lunga emivita, con un profilo di tollerabilità molto superiore e una potenza più elevata, è attualmente fonte d'interesse (69).

Psicofarmacoterapia del binge-eating disorder

Il numero di trials clinici controllati per il trattamento del BED è ancora limitato ed i risultati sull'efficacia dei farmaci psicotropi appaiono per il momento molto controversi considerata l'alta percentuale di risposta riscontrata nei pazienti arruolati che venivano randomizzati nel gruppo trattato con placebo (fino al 70%) (13).

Evidenze preliminari sono emerse per l'utilizzo di antidepressivi serotoninergici in questo tipo di disturbo. In particolare la fluoxetina e la fentermina sono state utilizzate in un trial clinico in aperto (76) in associazione ad una psicoterapia cognitivo-comportamentale, dimostrando un'efficacia maggiore nel breve termine rispetto al solo approccio psicoterapeutico. Lo studio controllato di Arnold et al. (77) ha confermato analoghi risultati dopo sei settimane di trattamento con fluoxetina a dose flessibile. Risultati contrastanti sono emersi dallo studio di Ricca et al. (78) nel quale l'aggiunta di fluoxetina (60 mg/die) non sembra fornire un evidente vantaggio rispetto alla sola terapia cognitivo-comportamentale che, viceversa, si è dimostrata più efficace se associata ad una terapia con fluvoxamina (300 mg/die).

Non esistono risultati definitivi di efficacia clinica nel lungo termine.

Due recenti studi clinici randomizzati, controllati a placebo, si riferiscono all'utilizzo della fluvoxamina a dosi flessibili (50-300 mg/die) in un gruppo di pazienti con BED (79) (80); di analoga efficacia si è dimostrato l'utilizzo della sertralina (81) con risultati promettenti per la riduzione degli episodi di abbuffate e la riduzione del peso corporeo.

Anche la venlafaxina, in monoterapia o in associazione ad altre molecole, si è rivelata efficace e ben tollerata nel trattamento di pazienti con BED associato ad una condizione di sovrappeso o di obesità (82).

I recenti risultati di uno studio clinico controllato sull'utilizzo di topiramato (83) hanno confermato l'efficacia di questo farmaco antiepilettico nel trattamento a breve termine del BED, già dimostrata in un precedente studio non controllato (84).

ANORESSIA NERVOSA

Il trattamento dell'anoressia mentale deve confrontarsi con la mancanza di insight e con la rigida negazione di malattia dei pazienti che rifiutano ostinatamente ogni approccio medico, che assumono atteggiamenti manipolativi o che collaborano solo in apparenza. Peraltro la gravità della malattia e l'elevata mortalità richiedono un intervento tempestivo. In particolare il medico di famiglia deve sensibilizzare sia la paziente che i familiari, spiegando loro i rischi insiti nel sottovalutare la malattia o nell'affrontarla senza la dovuta fermezza. Il trattamento, composito ed individualizzato, comprenderà misure internistiche, cure mediche, psicofarmacologiche ed interventi psicoterapeutici, così da adattarsi alla gravità delle condizioni generali, alla personalità al set cognitivo o relazionale del paziente. C'è oggi un accordo generale nel ritenere che il piano terapeutico debba prevedere tappe diverse con obiettivi ed approcci differenziati. 65. Disturbi dell'Alimentazione 2561 Menù di navigazione

Con il trattamento a breve termine, dopo una accurata valutazione internistica, si deve far fronte innanzitutto alle complicanze mediche, come la disidratazione e gli squilibri elettrolitici che rappresentano le più frequenti cause di morte in queste pazienti. È quindi necessario combattere il grave dimagrimento per ristabilire uno status nutrizionale accettabile. Il digiuno e le restrizioni caloriche sono responsabili infatti di parte della sintomatologia disforicodepressiva, dei disturbi del sonno, dell'irritabilità e della continua preoccupazione per il cibo, cosicché si ritiene che il ripristino dell'equilibrio fisico possa favorire un miglioramento delle condizioni psicologiche. In questa prima fase del trattamento è spesso consigliabile un ricovero in ambiente specialistico che consenta la miglior conduzione del programma terapeutico e la pronta disponibilità di una adeguata assistenza medica. L'ospedalizzazione è indispensabile nelle seguenti condizioni: – rifiuto o inefficacia del trattamento ambulatoriale nel condurre ad un aumento di peso; – calo ponderale superiore al 25% del peso ideale; – presenza di gravi complicanze mediche; – tendenza al suicidio; – necessità di allontanare la paziente da un ambiente familiare perturbato. Le pazienti colpite meno gravemente, che non vomitano, né abusano di lassativi o diuretici, ed i cui familiari siano disponibili alla cooperazione, possono iniziare con un trattamento ambulatoriale.

Neurolettici L'uso dei neurolettici bloccanti D1 e D2 nell'Anoressia Nervosa è stato inizialmente giustificato dall'evidenza che la dopamina è coinvolta nella biologia del comportamento alimentare; è stato ipotizzato che un aumento dell'attività dei recettori dopaminergici sia alla base di molti sintomi dell'Anoressia Nervosa. Sembra infatti che l'apomorfina, agonista dopaminergico, sia in grado di indurre, dopo somministrazione sistemica, comportamenti anoressici, provocando una riduzione della quantità di cibo consumato, oltre che della durata e della velocità del pasto. Questo effetto è antagonizzato dalla sulpiride e dalla pimozide. I farmaci anoressizzanti, come feniletilamina ed amfetamina agiscono inducendo la liberazione di DA nella zona dell'ipotalamo laterale. D'altra parte l'uso dei neurolettici è giustificato nella pratica clinica dalla connotazione spesso delirante del disturbo dell'immagine corporea: l'intervento sulla distorsione dell'immagine corporea è di primaria importanza per ridurre l'ansia associata all'aumento di peso, favorendo la compliance al trattamento e l'accettazione da parte della paziente del nuovo peso e del suo mantenimento. I neurolettici sembrano inoltre esercitare un effetto contenitivo sull'iperattività fisica compulsivamente praticata allo scopo di perdere peso, forse a causa sia della sedazione che degli effetti collaterali extrapiramidali. Da oltre trent'anni è stata suggerita l'utilità della clorpromazina nel trattamento dell'AN, per l'azione sedativa e per l'induzione dell'aumento di peso, tuttavia i pochi studi controllati hanno prodotto risultati controversi. Dally e coll. (1969) hanno descritto, per la prima volta e in maniera sistematica, un programma di trattamento farmacologico con clorpromazina (dose media 600 mg), ed insulina (60-80 UI sc), per indurre un rapido aumento di peso in pazienti con AN. Successivi studi di follow-up condotti dagli stessi Autori evidenziavano come i pazienti trattati con clorpromazina ed insulina mostrassero un più rapido incremento di peso ed una minor durata della degenza rispetto a quelli che non ricevevano lo stesso trattamento. Vandereycken e Pierloot nel

1982, utilizzando la pimozide in un gruppo di pazienti ospedalizzati, non osservavano differenze statisticamente significative tra placebo e pimozide nella rapidità dell'incremento di peso. La sulpiride è una benzamide-sostituita che agisce come antagonista selettivo della dopamina ad azione prevalentemente presinaptica. A basse dosi (150-600 mg/die) il farmaco esercita un potente effetto antiemetico ed un'azione disinibente nel trattamento della depressione; uno dei più conosciuti effetti secondari è rappresentato dall'elevazione dei livelli di prolattina sierica, con amenorrea e galattorea. Vandereycken [1984] ha effettuato uno studio in doppiociego (sulpiride a dosaggio medio di 300-400 mg/die contro placebo) in 18 pazienti ospedalizzate affette da AN: al termine del trattamento la sulpiride si dimostrava superiore al placebo nell'incremento giornaliero di peso, anche se in modo non statisticamente significativo, senza tuttavia modificare le caratteristiche psicopatologiche alla base del disturbo. Anche l'aloiperidolo ha fornito risultati incoraggianti, seppure manchino sufficienti dati sperimentali che ne confermino l'efficacia. Dai risultati degli studi fino ad oggi pubblicati non emerge una netta indicazione per l'impiego dei neurolettici nel trattamento di pazienti con Anoressia Nervosa. L'utilizzazione di questi farmaci è tuttavia giustificata dall'impressione clinica che essi producano un miglioramento della compliance ai trattamenti ed una diminuzione delle tematiche dimorfiche. Nello stabilirne la posologia si deve tener conto del rischio di crisi neurodislettiche, che è più elevato in queste pazienti in ragione della giovane età. Vanno inoltre somministrati con cautela per la riduzione di peso e quindi del volume di distribuzione. Anche le condizioni fisiche rese più precarie dall'ipotensione arteriosa, dalla bradicardia e dall'ipotermia impongono un'attenta sorveglianza degli effetti collaterali e l'adozione di uno schema terapeutico flessibile. Non va inoltre sottovalutato l'effetto dei neurolettici sulla secrezione di prolattina: il blocco dei recettori D2 determina un incremento della secrezione di prolattina poiché a livello ipofisario la dopamina rappresenta il fattore inibente il release della prolattina. L'iperprolattinemia, seppure transitoria per l'induzione di meccanismi di tolleranza può determinare alterazioni del ciclo mestruale e amenorrea. Questo pone dei problemi nelle pazienti con AN che frequentemente presentano amenorrea come parte del quadro clinico, spesso come conseguenza del calo ponderale, ma talora antecedente ad esso. Ciproeptadina La serotonina ha un ruolo fondamentale nella regolazione del comportamento alimentare. Un aumento della trasmissione serotoninergica nell'ipotalamo mediale induce una risposta di sazietà negli animali, la soppressione della trasmissione stimola l'appetito. La ciproeptadina è un potente antagonista serotoninergico e istaminico, ed è stata utilizzata per lungo tempo nel trattamento delle affezioni su base allergica. L'aumento ponderale che spesso provocava ha portato al suo impiego nelle pazienti con Anoressia Nervosa, con risultati non univoci, dal momento che gli studi effettuati non hanno rilevato differenze significative rispetto al placebo; la ciproeptadina sembra comunque maggiormente efficace in quei pazienti 2562 IV. Clinica Menù di navigazione che presentano un quadro sintomatologico più grave. Tuttavia, successivamente, Halmi e coll. [1986] hanno confrontato la ciproeptadina, impiegata ad alte dosi, con amitriptilina e placebo, dimostrando che le pazienti trattate con ciproeptadina e amitriptilina raggiungevano il peso indice in tempi significativamente più brevi rispetto al gruppo trattato con placebo. Gli studi disponibili sembrano indicare che la ciproeptadina ad alte dosi favorisca l'aumento di peso e la remissione della sintomatologia depressiva in alcune pazienti con Anoressia Nervosa. Lo spettro di azione è tuttavia limitato, ed i risultati migliori si otterrebbero nelle pazienti anoressiche restricter. Il farmaco è generalmente ben tollerato e l'effetto collaterale più frequente è rappresentato dalla sedazione. Questa, peraltro può costituire un vantaggio in quanto coopera a ridurre l'iperattività motoria tipica delle pazienti anoressiche. Antidepressivi La relazione tra Anoressia Nervosa e Disturbi dell'Umore è complessa e tuttora motivo di controversie. Alcuni Autori ipotizzano una stretta correlazione tra le due classi di disturbi basandosi su analogie cliniche, di risposta al trattamento e sulla familiarità. Queste analogie e la presenza di sintomi depres-

sivi nelle pazienti anoressiche hanno portato ad utilizzare gli antidepressivi nella terapia di questo disturbo. Gli antidepressivi triciclici e gli IMAO sembrano incrementare l'appetito probabilmente attraverso un'azione stimolante -adrenergica a livello del nucleo paraventricolare ipotalamico. È stato dimostrato che questo effetto dei triciclici è dose-correlato ed è indipendente dall'effetto antidepressivo. L'aumento dell'appetito è caratterizzato dalla spiccata ricerca ed assunzione dei carboidrati. Gli studi controllati che hanno utilizzato gli antidepressivi in pazienti anoressiche sono tuttora pochi e non esenti da critiche metodologiche. Lacey e Crisp [1980] hanno studiato l'efficacia della clomipramina comparativamente al placebo in un gruppo di 16 pazienti ospedalizzate con diagnosi di Anoressia Nervosa. Il farmaco è stato utilizzato ad una dose media giornaliera di 50 mg. Gli Autori non hanno riscontrato differenze significative nel decorso nei due gruppi. Biederman e coll. [1985] hanno condotto uno studio controllato utilizzando amitriptilina e placebo su un campione di 25 pazienti sia ambulatoriali che ricoverate, senza evidenziare particolari vantaggi del farmaco attivo rispetto al placebo. Halmi e coll. [1986] hanno confrontato l'amitriptilina, somministrata in dose di 160 mg/die, con la ciproeptadina ed il placebo. Questo studio, eseguito con un maggiore rigore metodologico rispetto ai precedenti, ha evidenziato una maggiore efficacia dell'amitriptilina rispetto al placebo. Da questi studi sembrerebbe non emergere una specifica indicazione per l'uso degli antidepressivi nell'Anoressia Nervosa. Va comunque evidenziato che in queste indagini gli antidepressivi sono stati utilizzati a dosaggi bassi, su campioni ristretti e per tempi troppo brevi. In letteratura inoltre si ritrovano numerose descrizioni di singoli casi clinici nei quali l'utilizzazione degli antidepressivi ha costituito un valido supporto terapeutico nel trattamento dell'Anoressia Nervosa. Queste pazienti mostrano spesso una maggiore sensibilità verso gli effetti collaterali di tipo anticolinergico, probabilmente imputabile alla ridotta massa corporea. In altri casi la scarsa compliance verso gli antidepressivi può ricondursi alla psicopatologia specifica ed in particolare alla fobia del peso e alla ritualizzazione ossessiva delle funzioni intestinali, per le quali la stipsi spesso provocata dai TCA diviene intollerabile. Per questo è consigliabile effettuare il trattamento sotto stretto controllo medico, aumentando gradualmente le dosi. Studi non controllati hanno suggerito che la fluoxetina potrebbe mostrarsi efficace a basso dosaggio in alcune pazienti sia nell'acquisizione di peso, sia nella fase di mantenimento del peso [Kaye et al., 1991]. Carbonato di litio L'aumento ponderale nel corso di trattamento con sali di litio è un fenomeno ben noto, ma non sufficientemente chiarito. Potrebbe essere correlato ad un aumento della sete con conseguente ingestione di liquidi ad alto contenuto calorico, ad un'azione sul metabolismo glicidico di tipo insulino simile, oppure ancora ad un'azione stimolante sulla sintesi dei trigliceridi. Vengono riferite alcune esperienze cliniche sull'impiego dei sali di litio in pazienti anoressiche, che ne incoraggiano l'impiego su campioni più ampi. Il primo studio controllato, eseguito da Gross e coll. [1981], sembra confermare questi dati, tuttavia l'esiguità del campione esaminato (16 pazienti ospedalizzate) invita ad ulteriori approfondimenti. L'alta tossicità potenziale che questo farmaco può avere in una popolazione spesso già compromessa sul piano somatico, impone una particolare attenzione al dosaggio degli elettroliti ed al monitoraggio elettrocardiografico, soprattutto nelle pazienti particolarmente defedate o nelle pazienti che usano frequentemente il vomito, l'abuso di lassativi o diuretici. Altri trattamenti In via sperimentale sono stati utilizzati un gran numero di composti farmacologici. Nessuno di questi studi ha fornito tuttora dati attendibili che incoraggino l'impiego di queste sostanze nella pratica clinica. Moore e coll. [1981] hanno impiegato il naloxone, composto ad azione selettiva sul sistema degli oppioidi, in infusione continua endovenosa per alcuni giorni consecutivi. Sono stati studiati inoltre gli effetti della L-Dopa e del tetraidrocannabinolo, del nandrolone, dell'ACTH e del cortisone, del glicerolo, e della fenossibenzamina. I risultati di questi studi sono di dubbia interpretazione per la metodologia spesso poco rigorosa, sia per l'esiguità dei campioni, sia per la mancanza di adeguati follow-up. La metoclopramide ed il domperidone sono sta-

ti impiegati come coadiuvanti nella terapia delle pazienti anoressiche con buoni risultati. Questi farmaci svolgono la loro azione aumentando la motilità gastrica, diminuiscono così il senso di peso addominale lamentato spesso da queste pazienti, favorendo l'assunzione e la ritenzione degli alimenti. **Sindrome da rialimentazione** Le alterazioni emodinamiche riscontrabili nelle pazienti anoressiche come conseguenza dello stato di malnutrizione possono essere responsabili della cosiddetta "sindrome da rialimentazione", descritta per la prima volta nei sopravvissuti ai campi di concentramento della seconda guerra mondiale. La sindrome è caratterizzata da uno squilibrio tra esigenze metaboliche e funzionalità cardiaca durante il trattamento iniziale dei pazienti gravemente malnutriti: l'aumento del volume circolatorio legato alla rialimentazione in una fase in cui la massa cardiaca è ancora ridotta. **Disturbi dell'Alimentazione** 2563 Menù di navigazione dotto può infatti portare al collasso cardiocircolatorio (cui contribuiscono anche il potenziamento dell'ipofosfatemia, dell'ipokaliemia e dell'ipomagnesemia da emodiluizione) e, talora, al decesso del paziente; il quadro microscopico è quello di una atrofia miocardica e di un edema interstiziale del miocardio. Si rende quindi necessario uno stretto controllo dei livelli sierici degli elettroliti, prima e durante la rialimentazione, sia orale che enterale o parenterale; inoltre un graduale incremento dell'assunzione calorica giornaliera (200-300 kcal ogni tre-quattro giorni) sino al raggiungimento dei livelli calorici adeguati, monitorando la funzione cardiaca con particolare attenzione all'insorgenza di tachicardia ed edemi periferici.

BULIMIA NERVOSA

Il trattamento farmacologico a lungo termine dei DCA non è tuttora documentato dalla letteratura sull'argomento, né peraltro esistono o vengono proposti protocolli terapeutici univoci e di comprovata efficacia. Molti studi sembrano evidenziare una favorevole risposta a breve termine degli antidepressivi, TCA e SSRI, nel controllo delle condotte bulimiche, ma altri studi riportano una riduzione dell'effetto terapeutico al follow-up. L'approccio farmacologico al trattamento della Bulimia si basa principalmente su due diverse concezioni del disturbo: studi condotti negli anni '70 mettevano in rilievo alcune somiglianze tra la Bulimia e l'epilessia, dal momento che le abbuffate venivano riferite dalle pazienti come "episodiche, egodistoniche ed incontrollabili", e che talora erano precedute da un'alterazione dello stato di coscienza assimilabile all'aura epilettica. Un modello alternativo, proposto all'inizio degli anni '80, ipotizza l'esistenza di una stretta relazione tra Bulimia e Disturbi dell'Umore: i soggetti affetti da Bulimia presentano infatti un alto carico individuale e familiare di patologia affettiva, alterazioni neuroendocrine simili a quelle mostrate nei soggetti depressi ed infine una buona risposta agli antidepressivi. Nonostante quindi sia ormai evidente la relazione tra Bulimia e Disturbi dell'Umore, non è ancora chiaro se la Bulimia rappresenti una particolare forma di depressione o se, al contrario, la depressione sia secondaria al Disturbo dell'Alimentazione. **Trattamento anticonvulsivante** Il modello della Bulimia come equivalente epilettico fu sviluppato da Rau e coll. [1979]: gli Autori sostenevano tale ipotesi con il rilievo di un'elevata frequenza (64% in un campione di 59 pazienti) di lievi alterazioni EEG nei pazienti con comportamento alimentare compulsivo; per tale motivo impiegarono un trattamento farmacologico anticonvulsivante nella Bulimia, rilevando un netto miglioramento della sintomatologia bulimica nel 57% di un gruppo di 47 pazienti trattate con fenitoina. Nel 1977 fu condotto uno studio crociato in doppio cieco su 20 pazienti, 10 delle quali presentavano un peso corporeo normale, 9 erano sovrappeso, mentre una era affetta da Anoressia Nervosa. La frequenza media delle abbuffate risultava di 3,7 volte per settimana. Dieci pazienti iniziarono il trattamento con fenilidantoina (300 mg/die) per 6 settimane, durante le quali fu osservata una significativa riduzione della frequenza delle abbuffate, ma contrariamente alle aspettative, tale frequenza non aumentava allorché il trattamento con il farmaco attivo veniva sostituito da placebo per l'ulteriore periodo di 6 settimane previsto dal protocollo. Nel gruppo di pazienti trattate con placebo nelle prime 6 settimane dello studio, non si osservava alcuna modificazione della frequenza delle abbuffate, mentre un notevole

le miglioramento era evidenziato nella seconda fase dello studio, allorché le pazienti venivano trattate con fenilidantoina. Tra le 19 pazienti che completarono lo studio, solo una cessò completamente la condotta bulimica e 6 pazienti risultarono notevolmente migliorate; la risposta farmacologica, tuttavia, non appariva correlata né ad anomalie EEG presenti prima del trattamento (peraltro rilevate solo in 3 delle 20 pazienti) né ai livelli plasmatici di fenilidantoina. Nello stesso anno (1977), uno studio su un campione di 7 pazienti obese, probabilmente affette da Bulimia, non rilevava anomalie EEGrafiche né miglioramento clinico degno di rilievo in seguito a somministrazione di fenilidantoina in uno studio crociato in doppio cieco contro placebo. Quelli sopra descritti sono, ad oggi, gli unici studi controllati sull'efficacia del trattamento della Bulimia Nervosa con fenilidantoina. Sebbene le implicazioni relative ai risultati dei suddetti studi appaiano limitate dai criteri di selezione e dalle esigue dimensioni del campione, esse sembrano tuttavia ridimensionare l'iniziale entusiasmo dimostrato dallo studio di Green e coll. Kaplan e coll. [1983] riportavano i risultati di uno studio controllato sull'efficacia di un altro farmaco anticomiziale, la carbamazepina, nel trattamento della Bulimia Nervosa. Lo studio prevedeva un periodo di trattamento della durata di 6 settimane con carbamazepina (CBZ) e placebo, somministrati in doppio cieco secondo uno schema placebo- CBZ-placebo, oppure CBZ-placebo-CBZ. Delle 6 pazienti reclutate, solamente una mostrava una risposta positiva alla CBZ, con ripresa della sintomatologia bulimica alla successiva somministrazione del placebo. La CBZ è un farmaco largamente utilizzato nel trattamento dell'epilessia, tuttavia la sua struttura chimica simile a quella degli antidepressivi triciclici e la sua efficacia nel trattamento del Disturbo Bipolare, consentono di spiegare la risposta positiva riportata da Kaplan con una possibile concomitanza di Bulimia Nervosa e disturbi affettivi, oltre che di Bulimia Nervosa ed epilessia. Dati controllati circa l'efficacia del sodio valproato nella Bulimia non sono disponibili: è stato suggerito che, come la CBZ, il valproato possa essere efficace in alcune pazienti bulimiche, ed in particolare, in quelle che manifestino sintomi riferibili ad un Disturbo Bipolare o Ciclotimico, rispetto a quelle in cui è presente una fenomenica esclusivamente depressiva. Non sono disponibili dati circa l'utilità della lamotrigina nel trattamento della BN: evidenze cliniche, tuttavia, suggeriscono che tale molecola potrebbe costituire un presidio terapeutico di notevole utilità: contrariamente agli altri antiepilettici, infatti, la lamotrigina offre il vantaggio di un'azione di riduzione dell'appetito e pertanto non favorisce l'incremento ponderale. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dall'assenza di effetto sedativo: la lamotrigina, al contrario, appare dotata di un effetto attivante. Antidepressivi triciclici, atipici e IMAO II rilievo che Disturbi dell'Umore, ed in particolare episodi depressivi maggiori e distimia, sono di frequente riscontro nelle pazienti affette da Bulimia, ha indotto a considerare i farmaci antidepressivi per il trattamento del disturbo della condotta alimentare. 2564 IV. Clinica

Menù di navigazione I primi risultati relativi a pazienti trattate con antidepressivi, sia triciclici che IMAO, risalgono al 1982; da allora sono stati condotti 11 studi controllati in doppio cieco con placebo ed antidepressivi: la maggior parte dei dati attualmente disponibili riguarda soggetti normopeso di sesso femminile affetti da Bulimia, secondo i criteri del DSM-III e del DSM-III-R. Il primo studio controllato in ordine di tempo valutava l'efficacia della mianserina (60 mg/die) rispetto al placebo, in pazienti con grado lieve di patologia. Le pazienti, trattate sia con mianserina che con placebo, non presentavano una riduzione del numero delle abbuffate [Sabine et al., 1983]. Horne e coll. [1988] hanno esaminato l'efficacia del bupropione (da 225 mg/die a 450 mg/die), rilevando una riduzione delle crisi bulimiche pari al 65%: tuttavia, l'elevata frequenza di crisi convulsive tonico-cloniche tra i soggetti in esame, rendeva sconsigliabile l'utilizzo del bupropione nelle pazienti con BN. Pope e coll. [1989] in uno studio controllato per valutare l'efficacia del trazodone nella BN, rilevavano come dosi variabili da 400 mg/die a 600 mg/die offrirono risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con i triciclici, con una riduzione nella frequenza delle crisi bulimiche pari al 50% e la scomparsa della sintomatologia nel 10% dei casi. Imipramina (200 mg/die) e de-

simipramina (200 mg/die) si sono dimostrate più efficaci del placebo nel ridurre il numero di abbuffate per settimana, in due studi di Pope e coll. [1983] e Hughes e coll. [1986]. Mitchell e Groat [1984] condussero uno studio utilizzando amitriptilina (150 mg/die) contro placebo, e non riscontrarono differenze tra i due gruppi, poiché anche le pazienti trattate con placebo presentavano un miglioramento della sintomatologia. Tuttavia, in questi tre studi le pazienti trattate con farmaco attivo raggiungevano una riduzione tra il 47 ed il 91% della frequenza delle abbuffate. La totale scomparsa della sintomatologia bulimica variava dallo 0 al 68%. Tra gli studi che hanno testato l'efficacia dei triciclici nel trattamento della BN, solo uno ha esaminato sistematicamente l'effetto a lungo termine del trattamento antidepressivo secondo un protocollo a tre fasi: la fase iniziale, della durata di 8 settimane, prevedeva il confronto in doppio cieco tra desipramina e placebo; i soggetti che mostravano una risposta favorevole alla desipramina erano inseriti in una fase di mantenimento di 16 settimane. Nella terza fase, di discontinuazione, i soggetti che avevano continuato a mostrare una buona risposta al trattamento precedente erano assegnate in modo randomizzato ad una fase di mantenimento di 6 mesi con desipramina o con placebo. La riduzione della frequenza delle crisi bulimiche durante la prima fase risultava pari al 47% nei pazienti in trattamento con il farmaco attivo, mentre tra i soggetti trattati con placebo la frequenza delle crisi aumentava del 7%; la scomparsa delle crisi si verificava nel 4,6% dei soggetti trattati con desipramina. Nel corso del trattamento la riduzione della frequenza delle crisi bulimiche persisteva, ma diveniva progressivamente meno significativa. Lo studio rendeva evidenti le difficoltà di mantenere un'adeguata compliance al trattamento a lungo termine da parte delle pazienti con BN, e confermava le già note difficoltà nell'ottenere dati sul decorso del disturbo e sulla prevenzione delle ricadute. Quattro degli studi citati riportavano i livelli ematici degli antidepressivi triciclici in studio: in tre di questi i livelli ematici risultavano inferiori a quelli ritenuti efficaci nel trattamento della depressione. Mitchell e Groat [1984] riferivano come apparentemente non fosse evidente una relazione tra livelli ematici del farmaco e percentuale di miglioramento; ciò veniva suffragato dall'osservazione di Hughes e coll. [1986], che riferivano come 4 su 10 pazienti che presentavano livelli ematici sub-terapeutici, avessero ottenuto una remissione sintomatologica completa. Tuttavia gli Autori notavano anche come i 6 pazienti rimasti sintomatici ottenessero un miglioramento significativo della sintomatologia con il raggiungimento di livelli ematici terapeutici. Uno studio rilevava come la percentuale di riduzione e di scomparsa della sintomatologia non fosse più elevata, al termine del trattamento, in quei soggetti che avevano mantenuto livelli ematici pari a 272 mg/L (livello ritenuto terapeutico nel trattamento della depressione) rispetto a quelli con livelli ematici inferiori. L'efficacia degli IMAO, fenelzina ed isocarbossazide, nel trattamento della Bulimia Nervosa è stata presa in esame in due studi controllati [Kennedy et al., 1985; 1988]. In entrambi, la riduzione della frequenza delle crisi bulimiche risultava sovrapponibile a quella rilevata negli studi con triciclici (59 e 22%, rispettivamente) e superiore a quella ottenuta con placebo; la scomparsa delle crisi bulimiche al termine delle otto settimane di trattamento previste risultava pari al 31%. Sebbene quindi vi siano sufficienti prove dell'efficacia a breve termine dei farmaci antidepressivi nel trattamento della BN, rimane da chiarire quale sia il ruolo di tali farmaci nel trattamento del disturbo della condotta alimentare. La presenza di sintomi riferibili ad un disturbo dell'umore in molte pazienti bulimiche potrebbe rappresentare una effettiva indicazione all'uso degli antidepressivi; tuttavia due degli studi controllati condotti contro placebo hanno evidenziato che la presenza di un disturbo dell'umore non si correla con la risposta al trattamento: sia Hughes e coll. [1986], che avevano utilizzato come criterio di esclusione la presenza di depressione maggiore in atto, sia Walsh e coll. (1988), che avevano incluso nello studio anche pazienti con depressione, rilevavano infatti la superiorità del farmaco antidepressivo rispetto al placebo anche nelle pazienti bulimiche non depresse. Il trattamento antidepressivo nella BN potrebbe esercitare un effetto ansiolitico: dal

momento che molte pazienti bulimiche riferiscono come momento precipitante le crisi sensazioni di ansia e di tensione, gli antidepressivi potrebbero avere la funzione di rimuovere il fattore scatenante l'abnorme comportamento alimentare. Gli esiti a lungo termine del trattamento farmacologico della BN non sono noti: dati preliminari sembrano comunque indicare che la sospensione del farmaco a seguito di un trattamento a breve termine è spesso seguita da una ricaduta; non è noto quanto la prosecuzione a lungo termine della terapia antidepressiva conduca ad una prolungata remissione del disturbo anche dopo l'interruzione dell'assunzione del farmaco, o se al contrario, questa sia ugualmente seguita dalla ripresa delle condotte bulimiche. La frequente presenza di depressione, unita alle caratteristiche di impulsività proprie di molte pazienti bulimiche, consigliano cautela nella programmazione di un trattamento farmacologico a base di antidepressivi: se da un lato, la potenziale letalità di una overdose da triciclici rende necessaria una attenta valutazione del rischio di suicidio, anche l'utilizzazione degli IMAO, per l'elevata frequenza di effetti collaterali e per l'esigenza di mantenere un regime dietetico privo di tiramina, può risultare problematica: la recente introduzione dei RIMA (Inibitori Reversibili delle MAO-A) potrebbe contribuire ad ovviare ai problemi posti dal trattamento con gli IMAO tradizionali: infatti queste sostanze non pongono particolari limitazioni dietetiche e nelle associazioni farmacologiche, e la quasi totale assenza di effetti collaterali e di tossicità epatica consentono di in-

65. Disturbi dell'Alimentazione 2565

Menù di navigazione dividuare questa categoria farmacologica come uno strumento promettente nel trattamento della BN, anche a fronte della apparente mancanza di effetto sul peso corporeo. Ad oggi, tuttavia, non sono disponibili studi farmacologici che comprovino la reale efficacia dei RIMA nel trattamento della BN.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina Evidenze farmacologiche e sperimentali hanno supportato l'ipotesi di un'alterazione della funzione serotoninergica cerebrale alla base della BN, ipotizzando una disfunzione dei neurotrasmettitori ipotalamici coinvolti nella regolazione della fame e della sazietà. Primariamente, la sintesi della serotonina è influenzata non solo dalla disponibilità del suo precursore, il triptofano, nella dieta, ma anche dalla proporzione delle proteine, rispetto ai carboidrati; nel ratto l'aumento della 5-HT cerebrale riduce l'assunzione di carboidrati, che viene al contrario aumentata dopo la somministrazione di metergolina, un bloccante serotoninergico. Ulteriori esperimenti nei ratti hanno dimostrato che l'ipotalamo mediale (in particolare il nucleo paraventricolare) è particolarmente sensibile alla stimolazione serotoninergica per la regolazione del termine del pasto. Nell'uomo è stato osservato che soggetti obesi presentano una ridotta concentrazione plasmatica di triptofano: ciò potrebbe implicare una ridotta capacità di sintetizzare sufficienti quantità di 5-HT cerebrale ed indurre un maggiore craving verso i carboidrati. È stato suggerito che i pazienti con BN presentino uno stato "iposerotoninergico" e che l'assunzione dei carboidrati serva come automedicamento. Nella BN è stato dimostrato un significativo appiattimento della risposta alla prolattina dopo somministrazione di agonisti 5-HT, come la meta-clorofenil-piperazina; inoltre la gravità dei sintomi bulimici appare correlata ad una riduzione dei livelli di acido 5-idrossi-indolacetico nel fluido cerebrospinale. Il ruolo della 5-HT nella regolazione dell'appetito, dimostrato anche nei volontari sani, e l'evidenza sperimentale di uno stato "iposerotoninergico" nella BN, hanno indotto a studiare la risposta clinica verso farmaci anoressizzanti agonisti serotoninergici, come la fenfluramina e la D-fenfluramina. La fenfluramina, strutturalmente simile all'amfetamina, ha come questa un effetto anoressizzante, con ridotti fenomeni di tolleranza e di dipendenza e senza dividerne le proprietà stimolanti: la sua azione sembra essere mediata dalle vie serotoninergiche. L'osservazione che la fenfluramina modifica perifericamente il metabolismo del glucosio accrescendone la captazione all'interno delle fibre muscolari scheletriche, ha fatto ipotizzare che l'effetto del farmaco a livello centrale (sedazione) si verifichi attraverso il coinvolgimento dell'ipotalamo; l'effetto periferico sul metabolismo sembra determinarsi secondariamente alle modificazioni neuroendocrine conseguenti al coinvolgimento ipotala-

mico. Successivamente, la fenfluramina è stata confrontata sia con il placebo, sia con la desipramina, in uno studio in doppio cieco condotto su pazienti bulimiche: ambedue le sostanze attive risultavano superiori al placebo, e la fenfluramina sembrava ottenere risposte positive in un numero maggiore di pazienti rispetto alla desipramina. La D-fenfluramina, isomero destrogiro della fenfluramina, è un potente agente serotoninergico che agisce con un duplice meccanismo d'azione: aumenta il release di serotonina dai sinaptosomi cerebrali ed inibisce l'uptake serotoninergico da parte della terminazione presinaptica, mentre non si lega ai recettori postsinaptici. La D-fenfluramina riduce selettivamente il consumo di carboidrati, senza modificare l'apporto proteico. Recentemente, tuttavia, il rilievo di effetti cardiotossici in rapporto all'uso prolungato di questi composti ne ha determinato la sospensione dal commercio, in attesa di ulteriori e definitive verifiche. Successivamente è stata valutata l'efficacia degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) nel trattamento dei DCA. La fluvoxamina, somministrata per 12 settimane ad un gruppo di pazienti obesi, alla dose massima di 200 mg/die, determinava una riduzione del peso corporeo superiore al placebo, a parità di apporto calorico. Uno studio condotto su pazienti depressi e obesi trattati con fluvoxamina, al dosaggio medio di 100 mg/die, evidenziava come i soggetti trattati non presentassero una variazione ponderale maggiore rispetto ai controlli, ma come la tendenza a perdere peso venisse mantenuta più a lungo nel tempo. Il trattamento con fluvoxamina (100-200 mg/die), in pazienti obese con iperfagia e pazienti affette da BN, evidenziava come le pazienti obese presentassero una riduzione di peso significativa, oltre alla diminuzione degli episodi iperfagici, e come quelle con BN manifestassero riduzione dell'appetito e della componente depressiva. Ayuso-Gutierrez e coll. [1994], valutando 20 pazienti affette da Bulimia Nervosa, trattate con fluvoxamina (50- 150 mg/die) per otto settimane, riscontravano una significativa riduzione degli episodi di abbuffata ed una modesta incidenza di effetti collaterali (sonnolenza diurna ed insonnia). La fluoxetina è un inibitore dell'uptake della serotonina più potente rispetto alla D-fenfluramina; l'osservazione che la metergolina (antagonista serotoninergico) nel ratto non inibisce l'azione iporessizzante, ha fatto ipotizzare un meccanismo d'azione di tipo dopaminergico, che si esplicherebbe sia nell'aumento del rilascio, sia nel blocco dell'uptake della dopamina. Gli studi condotti su gruppi di pazienti bulimiche normopeso con dosaggi di fluoxetina variabili tra 20 e 80 mg/die, hanno rilevato una significativa riduzione della sintomatologia depressiva, della frequenza degli episodi bulimici, del vomito autoindotto, e talora una remissione completa della sintomatologia, in una elevata percentuale dei soggetti trattati (sino al 47%), in un arco di tempo variabile tra 2 e 6 settimane. Uno studio multicentrico [Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992] condotto su 387 pazienti trattate per otto settimane con due diversi dosaggi di fluoxetina (20 mg/die e 60 mg/die), evidenziava come il dosaggio di 60 mg/die fosse significativamente più efficace rispetto sia al dosaggio di 20 mg/die sia al placebo, nel ridurre la frequenza delle abbuffate, del vomito autoindotto e l'intensità di alcune manifestazioni cliniche associate, quali la depressione del tono dell'umore ed il craving verso i carboidrati. Uno studio analogo [Goldstein et al., 1995], condotto per un arco di tempo superiore (16 settimane), confermava i risultati precedentemente ottenuti: la frequenza delle abbuffate risultava infatti ridotta del 50% nei soggetti trattati con 60 mg/die di fluoxetina, e solo del 18% in quelli che assumevano il placebo. Marcus et al. [1990] riscontravano che in un gruppo di soggetti obesi che presentavano abbuffate, il trattamento con fluoxetina induceva una riduzione di peso corporeo, soprattutto nelle prime 20 settimane di trattamento, significativamente superiore rispetto al placebo, non associato, tuttavia ad un pari decremento della frequenza degli episodi bulimici. Gli Autori notavano però una riduzione di tale effetto nel tempo. Hawthorne e Lacey [1992] suggerivano particolare cautela nell'utilizzo della fluoxetina nel trattamento di pazienti 2566 IV. Clinica Menù di navigazione con sintomi depressivi e discontrollo degli impulsi; tuttavia, uno studio in doppio cieco con fluoxetina contro placebo, effettua-

to su 785 pazienti con BN, non riscontrava un aumentato rischio suicidario nel gruppo trattato con il farmaco attivo. Anche se la fluoxetina è ad oggi l'unico SSRI con una indicazione specifica per il trattamento della BN, altre molecole dello stesso gruppo, quali la sertralina ed il citalopram, mostrano caratteristiche farmacologiche tali da renderne ipotizzabile l'impiego nel trattamento dei disturbi della condotta alimentare. Altri tipi di terapia farmacologica Sono stati effettuati tentativi terapeutici anche con anoressizzanti di tipo dopaminergico, quale la metil-amfetamina, che agiscono principalmente a livello dell'ipotalamo laterale inibendo la sensazione di fame. La metil-amfetamina, somministrata per via endovenosa in uno studio controllato in doppio cieco con placebo, è risultata rapidamente efficace nel bloccare la sintomatologia bulimica. Tuttavia gli effetti psicostimolanti di questa categoria di composti (ridotta percezione della fatica, aumento delle capacità di performance), uniti a fenomeni di tolleranza e di dipendenza che compaiono rapidamente con l'uso prolungato, ne sconsigliano l'adozione terapeutica nella BN. È stata inoltre descritta la risposta favorevole di 12 pazienti bulimiche su un campione costituito da 14 pazienti trattate con litio carbonato. Successivamente è stato effettuato uno studio parallelo controllato con sali di litio e placebo, formando i due gruppi sulla base della comorbidità con un Episodio Depressivo Maggiore. Il litio (livello ematico medio pari a 0,62 mEq/L) risultava efficace nel ridurre la frequenza delle crisi bulimiche sia nel gruppo di pazienti depressi, sia nel gruppo senza tale comorbidità, tuttavia il placebo mostrava un'efficacia sovrapponibile ai sali di litio in entrambi i gruppi. In ogni caso la somministrazione dei sali di litio nella BN deve essere guidata da un attento monitoraggio dei livelli ematici del farmaco, dal momento che le condotte di eliminazione quali l'autoinduzione del vomito o l'abuso di lassativi, possono accrescere notevolmente il rischio di intossicazione da litio. Il ruolo del Sistema degli Opioidi Endogeni nella regolazione della condotta alimentare risulta evidente da numerosi studi condotti sull'animale. Il naloxone, in assenza di somministrazione di oppioidi esogeni, in animali affamati riduce l'ingestione di cibo indotta dal tail-pinching, e blocca l'introduzione di cibo indotta da diazepam o da 2-deossi-D-glucosio. In alcuni ceppi di ratti e di topi geneticamente obesi, l'ipofisi contiene livelli di peptidi oppioidi superiore ai ceppi non obesi. Questi ceppi inoltre hanno una elevata sensibilità all'effetto anoressizzante del naloxone. Ciò suggerisce che elevati livelli di oppioidi endogeni, talora forse determinati geneticamente, possano condurre ad alcuni tipi di obesità e di iperfagia. Nell'uomo la somministrazione di naloxone sembra essere in grado di ridurre l'assunzione di cibo senza alterare la percezione soggettiva di sazietà. Tali osservazioni hanno condotto alla valutazione clinica dell'efficacia del naloxone nell'obesità e nella BN. Sono stati condotti vari studi sistematici per valutare le risposte nell'obesità: nel loro insieme i risultati di tali studi, condotti con livelli terapeutici variabili di naltrexone (50 a 300 mg) non evidenziano una particolare efficacia del naltrexone nell'indurre una perdita di peso. Tuttavia sia il naloxone che il naltrexone hanno una scarsa affinità per il recettore κ . Nell'uomo sembra invece che il sistema dei recettori κ sia il più coinvolto nella stimolazione dell'appetito, ed i recettori κ sono presenti nelle zone cerebrali coinvolte nel controllo dell'appetito. Si può quindi ipotizzare che antagonisti più specifici del recettore κ abbiano un'efficacia maggiore nella riduzione dell'appetito nei pazienti obesi. Inoltre visto il loro effetto di soppressione dell'iperfagia da stress, gli antagonisti oppioidi potrebbero risultare particolarmente utili in alcuni sottogruppi di soggetti obesi. Uno studio cross-over con naltrexone (50 mg/die) e placebo, condotto su 18 pazienti con BN, non riportava differenze significative tra farmaco attivo e placebo, mentre la somministrazione di naltrexone al dosaggio di 200 mg/die per 6 settimane ha evidenziato una riduzione nella frequenza e nella durata degli episodi di binge dalla seconda settimana in poi. Tuttavia ogni dosaggio di naltrexone superiore a 50 mg/die richiede secondo la FDA statunitense, un monitoraggio della funzionalità epatica, data la possibile epatotossicità dose-dipendente. Recentemente, due ricercatori dell'Università di Goteborg [Bergman, Eriksson, 1996] hanno proposto l'uso di un antago-

nista recettoriale degli androgeni, la flutamide, per ridurre l'entità della sintomatologia bulimica: il rationale per l'uso di questa sostanza si fonda sul rilievo di elevate concentrazioni sieriche di testosterone libero in soggetti di sesso femminile affette da BN. Le due pazienti presentate dagli Autori erano state precedentemente trattate con fluvoxamina (a dosi superiori a 100 mg/die), ottenendo un miglioramento parziale della sintomatologia; dopo circa una settimana di trattamento con flutamide (dose iniziale di 250 mg/die, progressivamente incrementata a 500 mg/die), entrambe le pazienti riferivano una netta attenuazione o addirittura la scomparsa delle crisi bulimiche. La sospensione del trattamento con flutamide determinava la ripresa delle condotte bulimiche. Va rilevato, che il successo del trattamento con flutamide si verificava a prescindere dai livelli ematici iniziali di testosterone libero: il dosaggio sierico dell'androgeno in una delle pazienti, risultava infatti nei limiti della norma.

BIBLIOGRAFIA

- Ainsworth M.D.S., *Attachment as a related mother-infant interaction*, *Advanced. Study Behavioral*, 9, 1979.
- Amoni D., Caridi A., *Strategie di controllo sul partner affettivo in pazienti fobici e con disturbi alimentari in campo cognitivo*; in Chiari e Nuzzo (a cura di), *Le prospettive comportamentali e cognitive in psicoterapia*, Bulzoni Editore, Roma, 1982.
- Arciero G., *Studi e dialoghi sull'identità personale*, Boringhieri ed., Torino, 2002.
- Bell R. M., *La santa anoressia. Digiuno e misticismo dal Medioevo a oggi*, Laterza, Roma 1987.
- Bemporad J.R., *Self-starvation through the ages: reflections on the prehistory of anorexia nervosa*, *International Journal of Eating Disorders*, 19, 3:217-238, 1996.
- Berne E., *A che gioco giochiamo?*, Bompiani, Milano, 1972.
- Bhanh S., Newton V.B., *Richard Morton's account of "Nervous Consumption"*, *International Journal of Eating Disorders*, 4, 589-595, 1985.
- Binswanger L., *Il caso Ellen West e altri saggi*, Milano, Bompiani, 1973.
- Bischof D., *Considerations about the problem of interpsychic and intrapsychic splitting in anorectic patient*, *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 41:95-97, 1992.
- Blanco S. e Reda M.A., *Il Corpo: uno Specchio dell'Anima (un Approccio Psicofisio-logico ai Disturbi Alimentari Psicogeni)*, Salute Donna 2000, AME, Grafica Pistolessi, Siena, 1996
- Blanco S. e Reda M.A., *Qualità dell'informazione e prevenzione, Indagine sulle conoscenze relative all'anoressia in una popolazione scolastica*, *Rivista Italiana di Psicosomatica*, 2004.
- Blanco S., Benevento D., Raffagnino R., Reda M.A., *Differenze di genere e rapporto con il proprio corpo in un gruppo di adolescenti*, *Cibus*, 1, 3, International University Press, Rome, London, New York, Hong Kong, 1997.
- Blanco S., Benevento D., Reda M.A., *I disturbi alimentari psicogeni precoci, un'interferenza nello sviluppo del senso di sé?*. *Cibus*, IUP edizioni, Roma, 2000.
- Blanco S., Marchi E., Reda M.A., *Risposta paradossale dei pazienti agorafobici all'EMG-BFB training*, In Pancheri P. (a cura di): *Terapia in medicina comportamentale*, Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1984.
- Blanco S., *Oscillazioni cliniche di alcuni patterns psicofisiologici in soggetti psicotici*, *Complessità & Cambiamento*, II, 2, 70-77, 1993.
- Blanco S., Reda M.A., *Stabilità e cambiamento terapeutico: una prospettiva psicofisiologica*. In Reda M.A., Pilleri M.F., Canestri L. (a cura di), *Continuità e cambiamento in psicoterapia*, Cantagalli Ed., Siena, 2001.
- Bowlby J., *La costruzione e rottura dei legami affettivi*, Cortina ed., Milano, 1990.
- Bretherton I., *A Communication Perspective on Attachment Relationships and Internal Working Models*, *Monog. Soc. Res. Child Dev.*, 60, 2-3, 1995.
- Bruch H., *Eating Disorders, Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within*, Basic Books, New York, 1973, (trad. it. *Patologia del comportamento alimentare*, Feltrinelli, Milano, 1977).
- Brumberg J.J., *Fasting girls: the history of anorexia nervosa*, Penguin Books, New York, 1988.
- Bruner J., *Alla ricerca della mente*, Armando, Roma, 1994.
- Bruner J., *La ricerca del significato*, Bollati Boringhieri, Torino, 1992.
- Callieri B., *Un raro polimorfismo somatopsichico: anoressia tardiva e dismorfofobia*, *Informazione in Psicologia, Psicoterapia, Psichiatria*, 24-25, 3-8, Roma, 1996.
- Candelori C., Ciocca A., *Attachment and eating disorders*. In P. Bria, A. Ciocca, S. De Risio (a cura di), *Psychotherapeutic Issues on Eating Disorders: Models, Methods, and Results*, Società Editrice Universo, Roma, 139-153, 1998.
- Candelori C., Ciocca A., *Attachment and adult psychopathology: Anorexia and bulimia*, *Regional Meeting of the World Psychiatric Association*, Roma, Abstract Book, Th4, 1997.
- Cash T.F., Winstead B.A., and Janda L.H., *Body image survey report: The great American shape-up*, *Psychology Today*, 20, 30-44, 1986.
- Chatoor I., Dikson L., Schaefer S., Egan J., *A developmental classification of feeding disorders associated with failure to thrive: Diagnosis and treatment*, In Drotar D. (ed.), *New directions in failure to thrive: research and clinical practice*, Plenum Press New York, 235-58, 1985.
- Chatoor I., Egan J., Getson P., Menevielle E., O'Donnel R., *Mother infant interactions in infantile anorexia nervosa*, *Journal Academic Child Adolescent Psychiatry*, 27, 535-40, 1988.
- Chatoor I., Egan J., *Nonorganic failure to thrive and dwarfism due to food refusal: a separation disorder*, *Journal Academic Child Adolescent Psychiatry*, N° 22, pp. 294-301, 1983.
- Crittenden P., *Nuove prospettive sull'attaccamento*, Guerini, Milano 1994.
- Crittenden P., *Pericolo, sviluppo e adattamento*, Masson, Milano 1997.
- Deutsch H., *Anorexia nervosa*, *Bulletin Menninger Clinical*, 45: 502- 511, 1981.
- Devereux G., *Saggi di etnopsichiatria generale*, Armando, Roma, 1978.
- Di Pasquale R., Rivolta A., *Dai significati alle strutture contestuali: fobia e disturbi alimentari a confronto*, *Psicoterapia*, 26, 107-119, 2003.

- DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, IV Edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994 (tr. it. Masson, Milano, 1996).
- Eissler K.R., *Some psychiatric aspects of anorexia nervosa demonstrated by a case report*, *Psychoanalytic Review*, 30: 121-145, 1943.
- Feinman S. ed., *Social referencing and the social construction of Reality in Infancy*, Plenum Press, N.Y, 1992.
- Fichter M., *The anorexia Nervosa of Franz Kafka*, *International Journal of Eating Disorders*, 6, 3: 367-377, 1987.
- Freud S. (1889), *The origins of psychoanalysis*, Basic Books, New York, 1954.
- Fried R. e Vandereycken W., *The Peter Pan syndrome: was James M. Barrie Anorexic?*, *International Journal of Eating Disorders*, 38,3:369-376, 1989.
- Gard M.C.E. e Freeman C.P., *The dismantling of a myth: a review of eating disorders and socioeconomic status*, *International Journal of Eating Disorders*, 20, 1-12, 1996.
- Garfinkel P.E. e Garner, D.M., *Anorexia Nervosa: A Multidimensional Perspective*, Brunner-Mazel, New York, 1982.
- Garner D.M., Garfinkel P.E., *Perceptive and cognitive disturbances*, in Garfinkel P.E., Garner D.M. (eds.) *Anorexia nervosa: a multidimensional perspective*, New York, Brunner & Mazel, 1982.
- Gordon R.A., *Anoressia e bulimia. Anatomia di un'epidemia sociale*, Raffaello Cortina, Milano, 1991.
- Gordon R.A., *Concepts of eating disorders: A historical reflection*. In: *Neurobiology in the Treatment of Eating Disorders* (eds. H.W. Hoek, J.L. Treasure, and M.A. Katzman). Chichester: Wiley & Sons Ltd, 1998.
- Guidano V. F., *The self as a mediator of cognitive change in psychotherapy*, in Hartman L.M., Blankstein K.R. (eds.), *Perception of self in emotional disorders and psychotherapy*, Plenum Press, New York, 1986.
- Guidano V.F., *A system, process-oriented approach cognitive therapy*. In Dobson K. S. (Ed.) *Handbook of cognitive-behavioral therapies*, Guilford, New York, 1986a.
- Guidano V.F., *Il Sé nel suo divenire*, Bollati Boringhieri, Torino, 1992.
- Guidano V.F., *La complessità del Sé*. Bollati Boringhieri, Torino, 1988.
- Guidano V.F., *Lo sviluppo del Sé*, in Bara B. (a cura di) *Manuale di psicologia cognitiva*, Bollati Boringhieri Torino, 1996.
- Habermas T., *Zur Geeschichte der Magereucht. Eine Rekonstruktion*, Edizion Psychologische Frankfurt Piecher Taschenbuch Verlag, Frankfurt, 1994.
- Habermas, T., *Historical continuities and discontinuities between religious and medical interpretations of extreme eating. The background to Giovanni Brugnoli's description of two cases of anorexia nervosa in 1875*, *Journal of the History of Psychiatry*, 3, 431-455, 1992.
- Halmi K., *Images in Psychiatry. Princess Margaret of Hungary*, *American Journal of Psychiatry*, 151, 1216, 1994.
- Herzog D. B, Norman D. K, Gordon C., *Sexual conflict and eating disorder in 27 males*, *American Journal of Psychiatry*, 141, 989-990, 1984.
- Herzog D. B., Newman K. L. E Warshaw M., *Body image dissatisfaction in homosexual and heterosexual males*, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 356-359, 1991.
- Herzog D., Norman D., *Subtyping eating disorders*, *Compr. Psychiatry*, 26, 379-380, 1985.
- Iwasaki Y., Matsunaga H., Kiriike N., Tanaka H., Matsui T., *Comorbidity of Axis I Disorders Among Eating-Disordered Subjects in Japan*, *Comprehensive Psychiatry*, 6, 454-460, 2000.
- Izard C.E., e Buechler S., *Emotion expression and personality integration in infancy*, in C.E. Izard (Ed.), *Emotion in personality and psychopathology*, Plenum Press, New York, 1979.
- Izard C.E., *On the ontogenesis of emotion-cognition relationships in infancy*, in M. Lewis & A.L. Roseblum (Eds.), *The development of affect*, Plenum Press, New York, 1978.
- Lacey J.M., *Anorexia nervosa and a bearded female saint*, *British Medical Journal*, 285, 1816-1817, 1982.
- Lattimore P.J., Wagner, H.L., Gowers, S., *Conflict avoidance in anorexia nervosa: an observational study of mothers and daughters*. *European Eating Disorders Review*, 5, 355-368, 2000.
- Le Doux J., *Il cervello emotivo, alle origini delle emozioni*, Baldini e Castoldi editori, Milano, 1999.
- Lewis M. e Brooks-Gunn J., *Social Cognition and the Acquisition of Self*, Plenum, New York, 1979.
- Lewis M., *Il Sé a nudo. Alle origini della vergogna*, Giunti, Firenze 1995.
- Lewis M., *Myself and me*, in Taylor Parker S., Mitchell R.W. e Boccia M.M. (eds.), *Self Awareness in Animals and Humans*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1994.
- Lewis M., *The Emergence of Human Emotions*, in Lewis M. and Haviland J.M. (eds), *Handbook of Emotion*, Guilford, New York 1993.
- Liotti G., *L'anoressia mentale e la dimensione cognitivo-interpersonale dei disturbi psicogeni dell'alimentazione*, *Psicobiettivo*, 2, 25-36, 1988.
- Liotti G., *Le opere della coscienza*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 2001.
- Mahoney M.J., *Psychotherapy and human change process*, in American Psychological Association (ed.), *Psychotherapy research and behavior change*, A.P.A. Washington, 1985.

- Margules D.L., *Opioid and antiopioid actions in the survival and reproduction of individuals*, In: Cooper S.J. (Ed.): *Theory in Psychopharmacology*, Academic Press, New-York, 1981.
- Maturana H. e Varela F., *Autopoiesi e Cognizione*, Marsilio Editore, Padova, 1988.
- Maturana H. e Varela F., *L'albero della conoscenza*, Garzanti, Milano, 1987.
- Maturana H., *Biology and Self Consciousness*, in Trautner G. (ed.), *Consciousness: Distinction and Reflection*, Bibliopolis, 1995
- Meneghelli A., Adami G.F., Gandolfo P., Scopinaro N., "Body image" e peso corporeo nel paziente con obesità grave. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale*, 1, .1, 5-14, 1995.
- Montecchi F., *Diagnosi precoce e indicatori di rischio nelle anoressie mentali della adolescenza*, Informazione in Psicologia, Psicoterapia, Psichiatria, 24-25, 9-14, Roma, 1996.
- Nardi B., *Processi psichici e psicopatologia nell'approccio cognitivo*, Franco Angeli, Milano, 2001.
- Nicolle G., *Prepsychotic anorexia*, *Proceeding Research, Society Medical*, 32:153, 1939.
- Offman H. J. e Bradley S. J., *Body image of children and adolescent and its managements: an overview*, *Canadian Journal of Psychiatry*, 37,417-422, 1992.
- Palmer R.L., Jones M.S., *Anorexia nervosa as a manifestation of compulsion neurosis*, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 41, 856-861, 1938.
- Pancheri P., Cassano G.B. (Ed.), *Trattato italiano di Psichiatria*, Masson, Milano, 1999.
- Pennebaker J.W, Barger S.D., Tiebout J., *Disclose of Traums and Health Among Holocaust Survivors*, *Psychosomatic Medicine*, 51 pp. 577-589, 1989.
- Philippot P., Rime B., *Social and cognitive processing in emotion: an euristic for psychopathology*. In F.W. Flack Jr. & D.J. Laird (a cura di) *Emotions in Psychopathology*, N.Y. Oxford Un. Press, 1988.
- Pilleri M.F., Canestri L., Reda M.A., *Attaccamento e disturbi alimentari psicogeni*, Cibus, International University Press, 5, 3, 83-90, 2001.
- Pinhas-Hamiel L., Dolan L.M., Daniels S.R., Standiford D., Khoury P.R., Zeitler P., *Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among children and adolescents*, *Journal Pediatric*, 128:608-615, 1996.
- Pi-Sunyer F.X., *Medical hazards of obesity*, *Annuary International Medicine*, 119:655-660, 1993
- Reda M.A., Arciero G., Blanco S., *Organizzazioni cognitive, strutture psicofisiologiche e diagnosi di schizofrenia*, *Rivista di Psichiatria*, 21, 142-158, 1986.
- Reda M.A., Blanco S., Demontis D., *Problemi psicoterapeutici con pazienti psicotici: una ricerca sperimentale*, *Newtrends in Schizofrenia*, Ed. Fondazione "Centro Praxis", S. Maria a Vico (Caserta), 1990.
- Reda M.A., *L'organizzazione della conoscenza*. In Bara B. (a cura di), *Manuale di Psicoterapia Cognitiva*, Bollati Boringhieri, Torino, 1996a.
- Reda M.A., *La relazione terapeutica: un modello strutturalista*, In Sacco G., Isola L. (a cura di), *La Relazione terapeutica nelle terapie cognitive*, Melusina ed. Roma, 1992.
- Reda M.A., *Le basi emotive dello sviluppo cognitivo, considerazioni per la psicoterapia*, In d'Errico I., Menoni E., Sacco G. (a cura di), *Conoscenza ed etologia, la ricerca nelle Scienze Cognitive*, Melusina ed. Roma, 1996b.
- Reda M.A., Sacco G., *Anoressia e santità in S. Caterina da Siena*, *Informazione in psicologia, psicoterapia, psichiatria*, 26, Roma, 1996.
- Reda M.A., *Sistemi cognitivi complessi e psicoterapia*, Carocci Ed. Roma, 2001.
- Ricoeur P., *Dal testo all'azione*, Jaca Book, Milano, 1994.
- Ricoeur P., *Il conflitto delle interpretazioni*, Jaca Book, Milano, 1995.
- Ricoeur P., *Sé come un altro*, Jaca Book, Milano, 1993.
- Ricoeur P., *Tempo e racconto*, Jaca Book, Milano, 1986
- Rothenberg A., *Adolescenza e disturbi alimentari: la sindrome ossessivo-compulsiva*, *Adolescenza*, 4, 2:182-206, 1993.
- Rothenberg A., *Eating disorder as a modern obsessive-compulsive syndrome*, *Psychiatry*, 49:45-53, 1986.
- Russel M. A., *Culture, scripts and children's understanding of emotion*, In Saarni C., Harris P.L., *Children's understanding of emotion*, Cambridge Un. Press, 1989.
- Sacco G., *Psicoterapia e Sistemi Dinamici*, McGraw-Hill, Milano, 2003.
- Salzman J. P., *Primary Attachment in female adolescent: association with depression, self-esteem, and Maternal Identification*, *Psychiatry*, 59, 20-32, 1996.
- Santonastaso P. (a cura di), *Manuale di Psicoterapia*, Masson, Milano, 1993.
- Schneider J. A. e Agras W. S., *Bulimia in males: a matched comparison with females*. *International Journal of eating disorders*, n°6, pp. 235-242, 1987.
- Selvini Palazzoli M., *Self Starvation*, Chaucer, London, 1974, (trad. it. *L'anoressia mentale*, Feltrinelli, Milano, 1981).
- Shaver P. R., Hazan C., *L' attaccamento di coppia negli adulti: teoria ed evidenza empirica*. In Carli L. (a cura di), *Attaccamento e rapporto di coppia*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 1995.
- Siever H. D., *Sexual orientation and gender as factors in socioculturally acquired vulnerability to body dissatisfaction and eating disorders*, *Journal of Consulting and Clinical Psychiatry*, 62, 252-260, 1994.

- Silverman J.A., *Louis Victor Marcé, 1828-1864: Anorexia nervosa's forgotten man*, Psychological Medicine, 19:833-835, 1989.
- Striegel-Moore R., *Risk factors for eating disorders*, Annual NY Academic Science, 817, 98-109, 1997.
- Taylor C., *Le radici dell'io*, Feltrinelli, Milano, 1993
- Thompson J.K., Covert M.D., Richards K.J., Johnson S., and Cattarin J., *Development of body image, eating disturbance, and general psychological functioning in female adolescents; Covariance structure modeling and longitudinal investigations*, International Journal of Eating Disorders, 18, 221-236, 1995.
- Trevarthen C., *An infant motives for speaking and thinking in the culture*, in Wold A.M. (ed) *The dialogical alternative*, Scandinavian Un. Press, Oslo, 1992.
- Trevarthen C., *Empatia e biologia*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 1998.
- Vandereycken W., Van Deth R., *Dalle sane ascetiche alle ragazze anoressiche*, Cortina, Milano, 1995.
- Waller J.V., Kaufman R.M., Deutsch F., *Anorexia nervosa: a psychosomatic entity*, Psychosomatic Medicine, 2: 3-16, 1940.
- Wiseman C.V., Gray J.J., Mosimann J.E., and Ahren A.H., *Cultural expectations of thinness in women: An update*, International Journal of Eating Disorders, 11, 85-89, 1992.
- Witkin H.A., *Cognitive styles in personal and cultural adaptation*, The 1977 Heinz Werner Lectures, Clark University Press, Worcester, Mass., 1978.
- Witkin H.A., Goodenough D.R., *Field dependence and interpersonal behavior*, Psychological Bulletin, 84, 661-689, 1977
- Wolf P. e De Blassie R., *A comparison of holistic and behavioral group approaches in facilitating weight loss, personally change and self-concept change in adult women*, Journal of Obesity e Weight Regulation, 2, 195-202, 1983.
- World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, WHO, Geneva, 1998.
- Blum K. (1991) Alcohol, 8, 409-416,.
- Bowlby, J. (1979) *Costruzione e rottura dei legami affettivi*. Raffaello Cortina, Milano, 1982.
- Di Chiara G. e Imperato A. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 5274-5278,.
- Gardner, H. (1987) *Formae Mentis*, Feltrinelli, Milano.
- Glover, J. (1984) *What sort of people should there be?* Pelikan Books, Londra.
- Kety S.S., Wender P.H., Jacobsen B., Ingraham, L.J., Jansson L., Faber B. e Kinney D.K. (1994) *Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark*. Archives of General Psychiatry; 51: 442-455.
- Oliverio, A. (Ed) (1977) *Genetics, Environment and Intelligence*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 117-131.
- Oliverio A. (1983) *Genes and behavior: an evolutionary perspective*, Advances in the Study of Behavior, 13, 191-219.
- Oliverio A. , Cabib s. e Puglisi-Allegra S. (1992) J. Psychiatr. Res. 26, 367-382.
- Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P. (2001) *Genetica del comportamento*, Raffaello Cortina, Milano.
- Rosenthal D., Wender P.H., Kety S.S., Welner J. e Schulsinger F. (1971) *The adopted offspring of schizophrenics*. American Journal of Psychiatry; 128: 307-311.
- Skodak, M. e Skeel, H.M. (1949) *A final follow-up study of one-hundred adopted children*. J. Genet. Psychol. 75, 85-125.
- Uhl G.R., Persico A. e Smith S.S. (1992) Arch. Gen. Psychiatr. 49, 157-160.
- Hinney A, Remshmidt H, Hebebrand J. Candidate gene polymorphism in eating disorders. Eur J Pharmacology 2000;410:147-159.
- Burnet PW, Smith KA, Cowen PJ, et al. Allelic variation of the 5-HT2C receptor in bulimia nervosa and binge-eating disorder. Psychiatr Genet 1999;9:101-104.
- Attia E, Haiman C, Walsh T, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? American Journal of Psychiatry 1998;155:548-51.
- Favaro A, Friederici S, Santonastaso P. Predictors of sertraline discontinuation syndrome in anorexia nervosa. Journal of Clinical Psychopharmacology 2001;21:533-535.
- Favaro A, Caregaro L, Burlina AB, Santonastaso P. Tryptophan availability, excessive exercise and nutritional status in anorexia nervosa. Psychosomatic Medicine 2000;62:535-538.
- Kaye WH, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. Biological Psychiatry 1998;44:825-838.
- Santonastaso P, Friederici S, Favaro A. Sertraline in the treatment of anorexia nervosa. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2001;11:143-150.
- Strober M, Pataki C, Freeman R, De Antonio M. No effect of adjunctive fluoxetine on eating behavior or weight phobia during the inpatient treatment of anorexia nervosa: an historical case-control study. Jour-

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Edition. Am Psychiatr Ass Washington, D.C. 1994. (Trad. it. DSM-IV. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Masson 1996).
- 2 Szmukler G, Dare C, Treasure J. Handbook of eating disorders, theory, treatment and research. New York: Wiley 1995.
- 3 Cotrufo P, Barretta V, Monteleone P, Maj M. Full-syndrome, partial-syndrome and sub clinical eating disorders: an epidemiological study of female students in southern Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:112-5.
- 4 Stein D, Megeed S, Bar-Hanin T, Blank S, Elizur A, Weizman A. Partial Eating Disorders in Community Sample of Females Adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry* 1997;36:1116-23.
- 5 Mizes JS, Sloan DM. An Empirical Analysis of Eating Disorder Not Otherwise Specified: Preliminary Support for a Distinct Subgroup. *Intern J Eat Dis* 1998;23:233-42.
- 6 Nicholls D, Chater R, Lask B. Children into DSM don't go: a comparison of classification systems for eating disorders in childhood and early adolescence. *Intern J Eat Dis* 2000;28:317-24.
- 7 Santonastaso P, Zanetti T, Sala A, Favaretto G, Vidotto G, Favaro A. Prevalence of eating disorders in Italy: a survey on a sample of sixteen-years-old female students. *Psychoter Psychosom* 1996;65:158-62.
- 8 Garfinkel PE, Garner DM. Anorexia Nervosa: a multidimensional perspective. New York: Brunner & Mazel 1982.
- 9 Kaye WH, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998;44:825-38.
- 10 Garfinkel PE, Walsh T. Drug therapies. In: Garner DM, Garfinkel PE, eds. Handbook of treatment for eating disorders. Second Edition. New York: Guilford Press 1997:372-80.
- 11 Gillberg IC, Rastam M, Gillberg C. Anorexia nervosa outcome: six-year controlled longitudinal study of 51 cases including a population cohort. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1994;33:729-32.
- 12 Srinivasagam NM, Kaye WH, Plotnicov KH. Persistent perfectionism, symmetry and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1630-4.
- 13 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 1):1-39.
- 14 Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1073-4.
- 15 Sullivan PF, Bulik CM, Fear JL, Pickering A. Outcome of Anorexia Nervosa: A Case-Control Study. *Am J Psychiatry* 1998;155:939-46.
- 16 Steinhausen HC. The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-93.
- 17 Ferguson CP, La Via MC, Crossan PJ, Kaye WH. Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa? *Intern J Eat Dis* 1999;25:11-7.
- 18 Bergh C, Eriksson M, Lindberg G, Sodersten P. Selective serotonin reuptake inhibitors in anorexia. *Lancet* 1996;348:1459-60.
- 19 Lacey JH, Crisp AH. Hunger, food intake and weight: the impact of clomipramina on a refeeding anorexia nervosa population. *Postgraduate Med J* 1980;56(Suppl 1):79-85.
- 20 Biederman J, Herzog DB, Rivinus TM, Harper GP, Ferber RA, Rosenbaum JF, et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:10-6.
- 21 Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 1998;155:548-51.
- 22 Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LKG, Sokol MS, McConaha C, et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;49:644-52.
- 23 Fassino S, Leombruni P, Daga G, Brustolin A, Migliaretti G, Cavallo F, et al. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:453-9.
- 24 Santonastaso P, Friederici S, Favaro A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an controlled trial. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 2001;11:143-50.
- 25 Ricca V, Mannucci E, Paionni A, Di Bernardo M, Cellini M, Cabras PL, et al. Venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of atypical anorectic outpatients: a preliminary study. *Eating Weight Disord* 1999;4:10-4.
- 26 Vigersky RA, Loriaux DL. The effect of ciproheptadine in anorexia nervosa. In: Vigersky RA, ed. *Anorexia nervosa*. New York: Raven Press 1977:349-56.
- 27 Crisp AH. Some possible approaches to prevention of eating and body weight/shape disorders with particular reference to anorexia nervosa. *Intern J Eating Disord* 1988;7:1-17.
- 28 Lennkh C, DeZwaan M, Kasper S. New aspects of diagnosis and pharmacotherapy of eating disorders. *Intern J Psychiatry Clin Practice* 1997;1:21-3.
- 29 Cassano GB, Miniati M, Pini S, Rotondo A, Banti S, Borri C, et al. Six-month open trial of haloperidol as an adjunctive treatment for anorexia nervosa: a preliminary report. *Intern J Eating Disord* 2003;33:172-7.

- 30 Hansen L. Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa (letter). *Br J Psychiatry* 1999;175:592-ultima pagina.
- 31 Jensen VS, Mejlhede A. Anorexia nervosa: treatment with olanzapine. *Br J Psychiatry* 2000;177:87-ultima pagina.
- 32 Powers PS, Santana CA, Bannon VS. Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial. *Intern J Eating Disord* 2002;32:146-54.
- 33 Malina A, Gaskill J, McConaha C, Frank GK, LaVia M, Scholar L, et al. Olanzapine treatment of anorexia nervosa: A retrospective study. *Intern J Eating Disord* 2003; 33:234-7.
- 34 Moore R, Mills H. Naloxone in the treatment of anorexia nervosa. Effect on weight gain and lipolysis. *J R Soc Med* 1981;74:129-31.
- 35 Gross HA, Ebert MH, Faden VB. A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J Clin Pharmacol* 1981;8:376-81.
- 36 Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eating Weight Disord* 2002;7:20-2.
- 37 Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. Long-term outcome of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1998;56:63-9.
- 38 Fichter MM, Quadflieg N. Six-year course of bulimia nervosa. *Intern J Eating Disord* 1997;22:361-84.
- 39 Nakash-Eisikovitz O, Dierberg A, Western D. A multidimensional meta-analysis of pharmacotherapy for bulimia nervosa: summarizing the range of outcome in controlled clinical trials. *Harvard Rev Psychiatry* 2002;10:193-211.
- 40 Wilson GT, Fairburn CG, Agras WS. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. In: Garner DM, Garfinkel PE, eds. *Handbook of Treatment for Eating Disorders*. New York, NY: Guilford Press 1997:67-93.
- 41 Fairburn CG, Norman PA, Welch SL. A prospective study of outcome in bulimia nervosa and the long term effects of three psychological treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:304-12.
- 42 Walsh BT, Wilson GT, Loeb KL, Devlin MJ, Pike KM, Roose SP, et al. Medication and psychotherapy in the treatment of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1997;154:523-31.
- 43 Agras WS, Walsh T, Fairburn CG, Wilson GT, Kraemer HC. A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:459-66.
- 44 Mayer LES, Walsh BT. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 15):28-34.
- 45 Agras WS, Dorian B, Kirkley BG. Imipramine in the treatment of bulimia nervosa: a double-blind controlled study. *Intern J Eating Disord* 1987;6:29-38.
- 46 Hughes PL, Wells LA, Cunningham CJ, Ilstrup DM. Treating bulimia with desipramine: A double-blind, placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:182-6.
- 47 Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:139-47.
- 48 Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL. Long term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1995;166:660-6.
- 49 Goldstein DJ, Wilson MG, Ascroft RC, al-Banna M. Effectiveness of fluoxetine therapy in bulimia nervosa regardless of comorbid depression. *Intern J Eating Disord* 1999;25:19-27.
- 50 Mitchell JE, Fletcher L, Hanson K, Mussell MP, Seim H, Crosby R, et al. The relative efficacy of fluoxetine and manual-based self-help in the treatment of outpatients with bulimia nervosa. *J Clin Pharmacol* 2001;21:298-304.
- 51 Horne RL, Ferguson JM, Pope HG. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988;49:262-6.
- 52 Ayuso-Gutierrez JM, Palazon M, Ayuso-Mateos JL. Open trial of fluvoxamine in the treatment of bulimia nervosa. *Intern J Eating Disord* 1994;15:245-9.
- 53 Mizes JS, Denise MS, Stephen R. The efficacy of sertraline in bulimia nervosa patients. Pittsburgh, PA: *Proceed Eating Disord Res Soc Meeting* 1996 Nov 13-16.
- 54 Pigott TA, Sunderland BA, Horn L. A pilot study of paroxetine in the treatment of patients with bulimia nervosa. In: *New Research Program and Abstracts of the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; May 7, 1996; New York, NY. Abstract NR416: 181.
- 55 Geretsegger C, Greimel KV, Roed IS. Ipsapirone in the treatment of bulimia nervosa: an open pilot study. *Intern J Eating Disord* 1995;17:359-63.
- 56 Kim SW, Hartmann BK, Faris PL. Bulimia nervosa: effects of ondansetron on binge/vomiting sequences. *Proceedings of the 7th New York International Conference on Eating Disorders*; 1996 Apr 25-28, New York.
- 57 Faris PL, Kim SW, Meller WH, Goodale RL, Oakman SA, Hofbauer RD, et al. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2000;355:792-7.

- 58 Walsh BT, Gladis M, Roose SP, Stewart JW, Stetner F, Glassman AH. Phenzelzine vs placebo in 50 patients with bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:471-5.
- 59 Kennedy SH, Goldbloom DS, Raleveski E. Is there a role of selective monoamino oxydase inhibitor therapy in bulimia nervosa? A placebo controlled trial with brofaromine. *Intern J Psychopharmacol* 1993;3:415-22.
- 60 Pope Hg, Keck PE, McElroy SM, Hudson JI. A placebo controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:254-9.
- 61 Ficher MM, Kruger R, Rief W, Holland R, Dohne J. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:9-18.
- 62 El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Lennkh C, Schussler P, Strnad A, et al. Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *Intern Clin Psychopharmacol* 2000;15:351-6.
- 63 Walsh BT, Gladis M, Roose SP, Stewart JW, Glassman AH. A controlled trial of phenelzine in bulimia. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:49-51.
- 64 Carruba MO, Cuzzolaro M, Riva L, Bosello O, Liberti S, Castra R, et al. Efficacy and tolerability of moclobemide in bulimia nervosa: a placebo-controlled trial. *Intern Clin Psychopharmacol* 2001;16:27-32.
- 65 Bacaltchuk J, Hay P. Antidepressant versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database System Review* 2001;4:CD003391.
- 66 Calandra C, Gulino V, Inserra L, Giuffrida A. The use of citalopram in an integrated approach to the treatment of eating disorders: an open study. *Eating Weight Disord* 1999;4:207-10.
- 67 Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Psychopharmacol* 1995;10:163-70.
- 68 Bandecchi A. Fluoxetine plus naltrexone in the treatment of bulimia nervosa. *European Neuropsychopharmacology: J Europ Coll Neuropsychopharmacol* 1996;6(Suppl 3):70-3.
- 69 De Zwaan M, Mitchell JE. Opiate antagonists and eating behavior. *J Clin Pharmacol* 1992;32:1060-72.
- 70 Spitzer RL, Devlin MJ, Walsh BT. Binge eating disorder: a multisite field trial for the diagnostic criteria. *Intern J Eating Disord* 1992;11:191-203.
- 71 Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, Wing R, Marcus MD, Stunkard A, et al. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Intern J Eating Disord* 1993;13:137-53.
- 72 Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Norman P, O'Connor M. The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:659-65.
- 73 Goldfein JA, Walsh BT, LaChaussee JL, Kissileff HR, Devlin MJ. Eating behavior in binge eating disorder. *Intern J Eating Disord* 1993;14:427-31.
- 74 Herzog DB, Hopkins JD, Burns CD. A follow-up study of 33 subdiagnostic eating disordered women. *Intern J Eating Disord* 1993;14:261-7.
- 75 Wilson GT, Fairburn CC, Agras WS, Walsh BT, Kraemer H. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa: time course and mechanisms of change. *J Cons Clin Psychol* 2002;70:267-74.
- 76 Devlin MJ. Treatment of binge eating disorder with psychotherapy and medication. *Proceedings of the 7th International Conference on Eating Disorders: 1996, April 26-28, New York, NY.*
- 77 Arnold LM, McElroy SL, Hudson JL, Welge JA, Bennett AJ, Keck PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1028-33.
- 78 Ricca V, Mannucci E, Mezzani B, Moretti S, Di Bernardo M, Bertelli M, et al. Fluoxetine and fluvoxamina combined with individual cognitive behaviour therapy in binge eating disorder: a one-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2001;70:298-306.
- 79 Hudson JL, McElroy SL, Raymond NC, Crow S, Keck PE, Carter WP, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1756-62.
- 80 Hudson JL, McElroy SL, Raymond NC. Fluvoxamine treatment of binge-eating disorder: a multicenter, placebo-controlled trial. In: *New Research Program and Abstracts of the 147th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 26, 1994; Philadelphia, Pa.* Abstract NR620: 218
- 81 McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck PE, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1004-6.
- 82 Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxine treatment of binge eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:802-6.
- 83 McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 200;160:255-61.
- 84 Shapira NA, Goldsmith TD, McElroy SL. Treatment of binge eating disorder with Topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry* 2000;61:368-72
- 85 Pruzinsky T, Cash TF. Integrative themes in body images development, deviance, and change. In: *Cash TF, Pruzinsky T. Body images.* New-York: Guilford Press 1990.
- 86 Biasin E, Rocco PL. Distorsioni dell'immagine corporea nei disturbi del comportamento alimentare: una rassegna. *Psichiatria Generale dell'Età Evolutiva* 37, 2000.

- 87 Hsu LK, Sobkiewicz TA. Body image disturbance: time to abandon the concept for eating disorder? *Intern J Eating Disord* 1991;10:15-30.
- 88 Palmer RL. Weight concern should not be a necessary criterion for the eating disorders: a polemic. *Intern J Eating Disord* 1993;14:459-65.
- 89 Horne RL, Van-Vactor JC, Emerson S. Disturbed body image in patients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:211-5.
- 90 Rabe-Jablonska JJ, Sobow TM. The links between body dysmorphic disorder and eating disorders. *Europ Psychiatry* 2000;15:302-5.
- 91 Rabe-Jablonska JJ. Liaison between body dysmorphic disorder and eating disorders. *Psychiatria Polska* 1998;32:155-63.
- 92 Grant JE, Kim SW, Eckert ED. Body dysmorphic disorder in patients with anorexia nervosa: prevalence, clinical features, and delusional features of body image. *Intern J Eating Disord* 2002;32:291-300.
- 93 Rosen JC, Ramirez E. A comparison of eating disorders and body dysmorphic disorder on body image and psychological adjustment. *J Psychosom Res* 1998;44:441-9.
- 94 Perugi G, Giannotti D, Di Vaio S, Frare F, Saettoni M, Cassano GB. Fluvoxamina in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia). *Intern Clin Psychopharmacol* 1996;11:247-54.
- 95 Phillips KA. Body dysmorphic disorder: clinical aspects and treatment strategies. *Bull Menninger Clin* 1998;62:A33-A48.
- 96 Hollander E, Allen A, Kwon J, Aronowitz B, Schmeidler J, Wong C, et al. Clomipramine vs. Desipramine Crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1033-42.
- 97 Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:381-8.
- 98 Hadley SJ, Greenberg J, Hollander E. Diagnosis and treatment of body dysmorphic disorder in adolescents. *Current Psychiatry Report* 2002;4:108-13.
- 99 Rosen JC. Body image assessment and treatment in controlled studies of eating disorders. *Intern J Eating Disord* 1996;20:331-43.9