

Le variabili biologiche della predizione della risposta farmacologica nelle schizofrenie

A. CARLO ALTAMURA, CATERINA BURRAI, RICCARDO CURRELI

INTRODUZIONE

La sempre maggiore (anche se lenta) chiarificazione dei complessi aspetti clinici e biologici delle sindromi schizofreniche spinge parallelamente verso l'identificazione di indici atti alla predizione della risposta al trattamento neurolettico, con valore pertanto prognostico.

Tutto ciò riveste un particolare rilievo alla luce di due aspetti peculiari del disturbo schizofrenico: l'alta frequenza di resistenza al trattamento (oscillante tra il 25 ed il 33%) (Davis *et al.*, 1983) e l'altrettanto alta frequenza di recidive.

Si possono a tale scopo individuare, in base ai dati della letteratura, due ordini di fattori predittivi: da un lato fattori di tipo clinico-anamnestico; dall'altro *markers* di tipo biologico-farmacologico. Il nostro lavoro verterà su quelli appartenenti a questo secondo gruppo nell'ambito del quale distinguiamo quelli: Neurochimici; Neuroendocrini; Farmacocinetici; Immunogenetici ed Immunologici; Neuromorfologici.

(i) FATTORI NEUROCHIMICI

a) Acido Omovanillico.

L'ipotesi che i neurolettici agiscano attraverso l'inibizione della trasmissione dopaminergica nel SNC è supportata dalla significativa correlazione tra la potenza antipsicotica di questi composti e la loro af-

finità per i recettori alla dopamina non adenilciclasidipendenti (D2), sia nell'animale che nell'uomo. Un'apparente debolezza di questa ipotesi è costituita dal fatto che il blocco avviene entro ore dall'inizio del trattamento mentre l'attività terapeutica inizia dopo 7-15 giorni. Per spiegare questo fenomeno è stato studiato il *turn-over* della dopamina (DA) ed è stato dimostrato come vi sia, nel SNC, un rapido aumento della concentrazione del suo principale metabolita, l'acido omovanillico (HVA), seguito da un ritorno ai livelli di controllo durante il trattamento a lungo termine (Oucjar *et al.*, 1986). Il sistema dopaminergico si adatta all'iniziale incremento dell'attività indotta dal neurolettico con una successiva riduzione di tipo compensatorio (Davila *et al.*, 1988). Questi dati confermano ulteriormente come la plasticità del sistema dopaminergico giochi un ruolo essenziale nel determinare la risposta antipsicotica.

L'interesse della ricerca si è quindi focalizzato sulle variazioni dell'attività dei sistemi dopaminergico e noradrenergico, valutando la possibilità che esse possano costituire validi fattori di predizione della risposta alla terapia. In tal senso Van Kammen (1991) ha sottolineato che una maggiore attività di questi sistemi prima del trattamento con neurolettici in pazienti in fase acuta rispetto ai controlli, è associata ad una risposta più favorevole al trattamento stesso. Egli ha ipotizzato che la risposta ai farmaci possa variare nel tempo a causa delle modificazioni nel rilascio delle catecolamine, a sua volta sotto l'influenza di fattori ambientali.

Quale indice dell'attività dei sistemi dopaminergico ed adrenergico, l'HVA è stato sottoposto ad attenti studi, che hanno indagato in modo particolare il variare della sua concentrazione nel liquor e nel plasma, in relazione alle diverse fasi della malattia e del trattamento farmacologico. In uno dei primi studi di Van Praag & Korf (1975) i pazienti che rispondevano meglio alla terapia neurolettica mostravano

Indirizzo per la corrispondenza: Professor A.C. Altamura, Istituto di Psichiatria, Università di Cagliari, Via Liguria 13, 09127 Cagliari.
Fax (+39) 070-496.295.

un metabolismo dopaminergico più elevato rispetto ai *non responders*. Sedvall *et al.* (1976) analogamente riportavano come la risposta ai neurolettici fosse associata ad un incremento notevole di HVA nel liquor. Bowers (1974) ha osservato per contro come la mancata tolleranza all'aumento del *turn-over* nel liquor fosse associata ad una scarsa risposta antipsicotica. I dati di Bacopoulos *et al.* (1979) suggeriscono che il ritorno a valori pretrattamento di HVA in pazienti *responders* rappresenta una stabilizzazione del rilascio di DA corticale, con una diminuzione del metabolismo della DA a livello striatale.

In un recente lavoro di Sharma *et al.* (1993) è stata misurata la concentrazione nel liquor dell'HVA prima e dopo 4 settimane di trattamento neurolettico in 15 pazienti schizofrenici e schizoaffettivi. Il trattamento neurolettico ha indotto un incremento non significativo nella concentrazione media nel liquor di HVA. Non sono state individuate correlazioni tra concentrazioni pre-trattamento dell'HVA e parametri clinici, nè tra le variazioni dell'HVA e la risposta clinica. Nel tentativo di ricavare più utili informazioni il campione è stato diviso in due sottogruppi *tolleranti e non tolleranti*. Il primo sottogruppo era costituito da pazienti che mostravano un calo della concentrazione dell'HVA post-trattamento al di sotto dei valori basali, il secondo invece era costituito da quelli che mostravano un aumento della concentrazione di HVA post-trattamento al di sopra di quella precedente al trattamento. I pazienti non tolleranti hanno mostrato una risposta clinica qualitativamente inferiore rispetto ai tolleranti. Oltre a ciò, per quanto i due gruppi non abbiano manifestato differenze nella concentrazione di HVA pre-trattamento, in essi i profili clinici erano significativamente differenti. Inoltre i pazienti non tolleranti mostravano una più precoce età d'esordio della malattia ed un maggior numero di ospedalizzazioni.

Pickar *et al.* (1992) hanno esaminato la risposta al trattamento con clozapina in 21 pazienti affetti da schizofrenia refrattaria. Essi hanno evidenziato una significativa correlazione tra buona risposta alla clozapina e le seguenti variabili: più gravi effetti collaterali di tipo extrapiramidale e maggiore loro riduzione durante il trattamento; maggiore età d'esordio; basso rapporto tra HVA e acido idrossiindolacetico nel liquor.

Per quanto riguarda invece dati più recenti sull'utilizzo della concentrazioni plasmatiche di HVA (pHVA), più semplici da ottenere delle misurazioni liquorali, occorre precisare quanto segue: la quota di HVA cerebrale che si ritrova nel plasma è compresa

nell'uomo intorno al 50% (Van Kammen & Schooler, 1990). Esso aumenterebbe nelle fasi iniziali di trattamento neurolettico, e questa quota originerebbe fondamentalmente dal SNC. È bene premettere però che la quantità di HVA presente nel plasma è influenzata, a differenza di quella liquorale, da una serie di fattori complessi e non del tutto prevedibili.

È stato descritto come negli schizofrenici vi sia un aumento delle concentrazioni di pHVA entro poche ore e fino a tre giorni dall'inizio del trattamento neurolettico (Davidson *et al.*, 1987). Sebbene vi sia un accordo generale su questo aumento di pHVA, non tutti i gruppi l'hanno riscontrato in fase così precoce.

Studi effettuati in doppio cieco tra pazienti in terapia neurolettica e pazienti trattati con placebo hanno confermato una diminuzione del pHVA nei pazienti trattati ed un aumento della quota plasmatica al momento della sospensione della terapia (Bowers *et al.*, 1986). Particolarmente interessante si rivela il fatto che i cambiamenti indotti dal neurolettico sui livelli di pHVA si possano considerare possibili *markers* dei suoi effetti antipsicotici (Pickar, 1986). In tal senso le variazioni individuali di pHVA misurate nell'arco di 5 settimane di trattamento, sono risultate predittive della risposta al neurolettico (Oucjar *et al.*, 1986). Infatti elevati livelli di pHVA pre-trattamento, con diminuzione dei suddetti livelli durante la prima settimana di terapia con aloperidolo (HL), erano in grado di predire una buona risposta a breve termine (Brown & Laughren, 1981). Altri autori però non hanno confermato questi dati. Anche la presenza di elevati livelli di pHVA nella prima settimana di trattamento con flufenazina sarebbero indice predittivo di buona risposta a breve termine (Van Putten *et al.*, 1989).

Uno studio su un campione di 23 schizofrenici cronici ha evidenziato che nei pazienti che si scompensavano dopo sospensione neurolettica si sarebbero osservate concentrazioni più elevate di pHVA rispetto ai pazienti clinicamente stabili, e che in essi il picco di elevazione del pHVA era correlato con il peggioramento del punteggio alla BPRS. Da ciò si potrebbe ipotizzare che in alcuni schizofrenici le ricadute dopo sospensione del trattamento neurolettico si associno ad aumento del metabolismo della DA (Davidson *et al.*, 1991).

Mazure *et al.* (1991) hanno valutato la relazione tra HVA libero plasmatico e metossi-idrossi-fenil-glicole ed esito a breve termine. Alti livelli di pHVA nella fase precedente all'inizio del trattamento erano correlati a migliori risposte al trattamento a breve

termine, mentre i livelli pre-trattamento di MHPG non erano correlabili alla risposta al trattamento misurata con la BPRS. Come corollario è stato notato che una mancanza di diminuzione dei livelli di MHPG durante il trattamento era associata a più gravi sintomi extrapiramidali. Gli autori concludono che i livelli pre-trattamento di HVA possono essere utili come predittori clinici della risposta al trattamento in pazienti psicotici selezionati. Essi hanno notato che questi risultati non sono estendibili ai pazienti nei quali il decorso ha assunto maggiori caratteri di gravità e di cronicità, e che sono meno sensibili alla terapia.

In un recente studio di Koreen *et al.* (1994) sono stati esaminati i livelli basali di pHVA ogni settimana per 6 settimane in 41 schizofrenici al primo episodio. Lo stato psicopatologico è stato valutato con la CGI Scale, con la SANS e con la SADS.

Non sono state osservate differenze tra i pazienti ed i controlli. Non c'è stata correlazione tra stato psicopatologico e livelli basali di pHVA; si è però riscontrata una correlazione con il lasso di tempo necessario per la remissione.

I pazienti *responders* hanno mostrato livelli basali più alti di pHVA dei *non responders*.

Gli autori concludono che i livelli di pHVA hanno un significato prognostico in termini di risposta al trattamento e di tempo necessario al verificarsi della remissione sintomatologica. Inoltre le differenze quantitative e qualitative in questi livelli tra pazienti al primo episodio psicotico e pazienti cronici, dimostrano che la concentrazione di pHVA subisce modificazioni sia per l'effetto della terapia neurolettica, sia in relazione al progredire della malattia.

b) Noradrenalina (NA)

Il trattamento di pazienti schizofrenici con pimozone ha evidenziato una più netta diminuzione dei livelli di NA nel liquor dei pazienti che hanno avuto una migliore risposta clinica (Sternberg *et al.*, 1981).

Il livello liquorale della NA sarebbe utile anche come indice predittivo delle eventuali ricadute cliniche dopo sospensione del trattamento: una riduzione della concentrazione liquorale di NA sarebbe associata ad un più basso numero di ricadute dopo sospensione della terapia con HL (Davidson *et al.*, 1991).

c) Metossi-Idrossi-Fenil-Glicole (MHPG)

Per ciò che riguarda il dosaggio plasmatico del MHPG, maggior metabolita della NA, è stato osservato come i pazienti che rispondevano precocemente

alla terapia neurolettica (entro 10 gg.) avrebbero mostrato livelli plasmatici di MHPG più elevati rispetto ai pazienti che rispondevano in tempi più lunghi o che non rispondevano affatto (Bowers *et al.*, 1987).

d) Dopamina- β -idrossilasi (DBH)

Valori più bassi di DBH nel liquor di pazienti con episodi psicotici acuti sarebbero indice di una migliore risposta al trattamento neurolettico (Sternberg *et al.*, 1982; 1983).

(ii) FATTORI NEUROENDOCRINI

a) Test di Soppressione al Desametazone (DST)

Numerosi studi di neuroendocrinologia hanno evidenziato il valore diagnostico del DST in vari disturbi mentali come depressione maggiore, demenza ed anoressia nervosa (Coppen *et al.*, 1983). Per quanto riguarda i disturbi schizofrenici (Schlesser *et al.*, 1980; Castro *et al.*, 1983; Aleem *et al.*, 1988), vi sarebbe una percentuale variabile di pazienti cronici non soppressori (NS) pari al 30%. In una nostra ricerca (Altamura *et al.*, 1989) condotta su 55 pazienti schizofrenici, suddivisi in base ai criteri dell'Andreasen in sottotipi positivi e negativi, è emerso un significativo incremento della cortisolemia degli schizofrenici rispetto ai controlli, con il 40% di non soppressori. Di rilievo la percentuale di pazienti non soppressori nel sottogruppo dei soggetti con sintomatologia negativa: 62,5%.

Nello studio di Holsboer-Trachsler *et al.* (1987) è stata riportata una percentuale pari al 48% di NS al DST (pazienti schizofrenici in fase acuta testati almeno 4 gg. dopo l'ospedalizzazione) ed il ritorno della normale soppressione al test di 12 pazienti dopo 4 settimane di trattamento con neurolettici.

Tandon *et al.* (1991) hanno sottoposto 44 pazienti al DST all'inizio ed alla fine del loro studio. Di essi 17 si sono rivelati NS in fase di pre-trattamento, ma solo 5 sono rimasti tali dopo 4 settimane. È emersa una correlazione significativa tra i livelli di cortisolo post-desametazone ed i sintomi negativi basali, ma non dopo 4 settimane di trattamento. I pazienti persistentemente NS hanno mostrato un esito peggiore, ma i livelli post-desametazone all'inizio dello studio non sono stati correlabili con l'esito a 4 settimane e ad un anno.

b) TRH

Langer *et al.* (1986) e Beasley *et al.* (1988) hanno

osservato che una riduzione della risposta del TSH dopo stimolazione con TRH si associava ad una migliore risposta al trattamento neurolettico. Una ridotta attivazione di TSH in seguito a stimolazione con TRH può essere dovuta a diversi fattori. Un aumento dell'ormone tiroideo circolante sembrerebbe da escludersi dal momento che non vi sono evidenze nella schizofrenia cronica di un aumento di T3 e T4. Più interessante, invece, è l'ipotesi di una iperattività del sistema dopaminergico (dal momento che la DA inibisce il rilascio di TRH e la secrezione di TSH). Infine Beasley *et al.* (1987) suggeriscono che un aumento dei livelli di somatostatina, che influenza il rilascio di DA e NA, potrebbe essere coinvolto nella ridotta risposta alla stimolazione con TRH. Una ridotta increzione di TSH dopo stimolazione con TRH sarebbe associata ad una migliore risposta al trattamento con farmaci neurolettici.

c) Prolattina (PRL)

Van Putten & Marder (1991) hanno mostrato che il livello di PRL può essere utilizzato come fattore di predizione per l'esito della malattia schizofrenica. Essi hanno trovato una debole correlazione tra livello di PRL e risposta clinica all'aloiperidolo con dosaggi compresi tra i 5 e i 20 mg/die. Questa relazione tuttavia era maggiore per i pazienti che assumevano 5 mg. Così gli autori concludevano asserendo che il livello di PRL può essere con vantaggio utilizzato per individuare la dose minima efficace. Livelli plasmatici di PRL superiori a 30 ng/ml non sono sembrati essere correlabili ad un significativo miglioramento della risposta clinica. Un'ulteriore importante osservazione è stata che in 4 pazienti (su un totale di 73) con Discinesia Tardiva sono stati evidenziati livelli di PRL molto bassi rispetto alla media del campione.

Comunque esistono diversi fattori in grado di modificare i livelli di PRL e questo può pregiudicare l'uso come fattore di predizione della risposta clinica ai neurolettici.

I risultati di questo studio indicano che i livelli di PRL possono essere correlati con la risposta clinica ai neurolettici se questi sono dosati in modo tale che la concentrazione della PRL non superi il valore massimo sul tratto lineare della curva dose/risposta.

Lieberman *et al.* (1990) hanno esaminato la risposta prolattinica alla somministrazione acuta per via parenterale di aloiperidolo, in pazienti ambulatoriali in trattamento stabile con neurolettici. Essi hanno trovato che minori picchi di prolattinemia in risposta alla somministrazione di aloiperidolo erano

associati con maggiore rischio di ricaduta. Essi suggeriscono che questa minore risposta dell'increzione di prolattina può riflettere una *up-regulation* dei recettori D2 nell'ipofisi anteriore, e che questo fenomeno rappresenta il correlato neuroendocrinologico di ciò che avviene a livello striatale nella Discinesia Tardiva.

(iii) FATTORI FARMACOCINETICI

Assumendo che esista un range terapeutico per gli antipsicotici, potrebbe essere particolarmente utile dal punto di vista clinico la determinazione dei livelli salivari di farmaco.

Van Putten *et al.* (1984) hanno evidenziato che i livelli salivari di CPZ a 2 e a 4 ore erano correlati significativamente al miglioramento clinico (BPRS, MACC). Gli AA hanno anche evidenziato che i livelli plasmatici di CPZ a 24 ore erano correlati significativamente con il miglioramento clinico (BPRS), così come lo erano i livelli salivari. Essi hanno pertanto ipotizzato che i livelli salivari e plasmatici a 24 ore dopo dose da carico di CPZ, possono essere d'aiuto nella predizione della risposta al farmaco. Nella nostra esperienza particolare interesse in termini predittivi è apparso avere il principale metabolita dell'aloiperidolo (HL), l'idrossi-aloiperidolo.

Infatti dosando i livelli plasmatici di HL e di idrossi-aloiperidolo (aloiperidolo ridotto-RHL), suo unico metabolita scarsamente attivo, è stato osservato che un basso rapporto RHL/HL si associa ad una risposta clinica favorevole. Questo risultato può essere attribuito al fatto che l'RHL avrebbe una minore attività antipsicotica per la sua minore affinità per i recettori D2. Di conseguenza i pazienti in grado di metabolizzare il farmaco più rapidamente sono verosimilmente soggetti con minor possibilità di risposta alla terapia (Altamura *et al.*, 1989; Ereshevski & Davis, 1984).

(iv) FATTORI IMMUNOGENETICI ED IMMUNOLOGICI

Nell'ambito dei disturbi psichiatrici, ed in particolare per ciò che concerne la schizofrenia, è stato osservato che i soggetti sottoposti a terapia neurolettica

tica con clorpromazina possono essere divisi in due gruppi: maggiormente responsivi e scarsamente responsivi. La successiva determinazione dell'HLA ha evidenziato nel primo gruppo la presenza dell'HLA-A1, nel secondo dell'HLA-A2. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è data dalla presenza sulla membrana cellulare dell'HLA-A 1, il quale potrebbe essere responsabile di un più valido legame del neurolettico allo specifico recettore sulla cellula bersaglio (Smeraldi *et al.*, 1976; Cazzullo & Smeraldi, 1979). La presenza di questi due antigeni potrebbe quindi rappresentare un possibile fattore predittivo della risposta ai neurolettici, anche se questi dati necessitano di ulteriore conferma.

Negli schizofrenici la produzione di Interleuchina-2 (IL-2) nei leucociti sarebbe ridotta particolarmente nei soggetti che presentano recidive (Ganguli *et al.*, 1989). Tuttavia i livelli basali liquorali e plasmatici di IL-2 non differirebbero negli schizofrenici rispetto ai controlli. Inoltre la sintesi di IL-2 sarebbe ridotta nel corso di ricadute senza cambiamento dei livelli globali (Ganguli *et al.*, 1992).

Dati assai recenti di Mc Allister *et al.* (1994, in stampa) avrebbero individuato come un aumento della IL-2 sarebbe indice di una rapida ricaduta. Ed ancora secondo Van Kammen *et al.* (1994, in stampa) l'aumento della IL-2 liquorale è in grado di predire la recidiva entro 6 settimane dalla sospensione dell'aloperidolo, al pari del HVA e del MHPG (indici di funzionalità dopaminergica e noradrenergica).

(v) FATTORI NEUROMORFOLOGICI

Nell'ultimo decennio l'attenzione si è focalizzata sulla valutazione di eventuali alterazioni neuromorfologiche nei disturbi mentali e particolarmente in quelli schizofrenici. I dati ottenuti per mezzo della TAC documentano situazioni di aumento del volume ventricolare (sia ventricoli laterali che 3° ventricolo, con alterazione del rapporto tra parenchima cerebrale e sistema ventricolare) e di atrofia cerebrale. Inoltre, variazioni nel metabolismo glucidico frontoparietale, visualizzate con la PET, rivelano in queste sedi un aumento del metabolismo di questo substrato nei pazienti schizofrenici (Cleghorn *et al.*, 1989). Questi dati suggeriscono che le strutture interessate dalla dilatazione dei ventricoli laterali e del 3° ventricolo possono essere coinvolte nella mediazione dell'effetto terapeutico degli antipsicotici. La dilata-

zione ventricolare e la scarsa risposta al trattamento potrebbero quindi derivare da un processo parologico comune.

In generale, alcuni dati confermerebbero come i pazienti con anomalie neuromorfologiche rispondano meno efficacemente ai trattamenti acuti e cronici con i neurolettici (Weinberger *et al.*, 1980; Tandon *et al.*, 1992).

A questo proposito Friedman *et al.* (1991) hanno riscontrato come i pazienti *non responders* alla clozapina presentino frequentemente una marcata atrofia prefrontale. In uno studio recente i pazienti con ampliamento ventricolare, e non soppressori al test con DST, erano caratterizzati da una maggiore variabilità al punteggio finale alla BPRS dopo 4 settimane di trattamento con aloperidolo e da una prognosi più imprevedibile dei soggetti con normale VBR e soppressori al DST (Mauri *et al.*, 1994).

CONCLUSIONI

A tutt'oggi non sembra sia stato individuato un fattore biologico incontrovertibilmente valido ed attendibile quale predittore della risposta alla terapia neurolettica, nella prevenzione delle ricadute sia a breve che a lungo termine. Ciò appare primariamente condizionato dalla *eterogeneità* della patologia schizofrenica o meglio delle sindromi schizofreniche. Inoltre la risposta al trattamento dipende da variabili biochimiche che si modificano, come l'attività dei sistemi dopaminergico e noradrenergico, nel corso della malattia e con l'età. Questo suggerisce che indagare sul livello di attività di questi due sistemi può rivelarsi, dal punto di vista delle predizioni della risposta, particolarmente importante. Ed infatti proprio quei fattori che di quest'attività costituiscono i più affidabili *markers*, sembrano dimostrare il maggior potenziale di predittività. Tra le variabili più promettenti sono le concentrazioni della PRL, dell'HVA plasmatico e liquorale, del DST e la IL-2. Equivalente importanza, nel campo della neuromorfologia, sembra avere la valutazione del VBR.

Vogliamo sottolineare come i dati più promettenti e significativi non derivino dall'utilizzazione dei singoli parametri, ma dal loro impiego sincrono in un ottica multidimensionale che meglio riflette l'eterogeneo polimorfismo biopatogenetico delle sindromi schizofreniche (Altamura, 1992).

L'ostacolo fondamentale all'utilizzazione di que-

sti fattori predittivi è dato dalla consistente sovrapposizione tra i dati provenienti dalle popolazioni patologiche e dai controlli sani. Così, per quanto i dati in nostro possesso su tali fattori siano essenziali per la comprensione della fisiopatologia dei disordini schizofrenici e per la loro suddivisione in sottotipi diagnostici, non sono sufficienti per il passaggio ad una applicazione pratica routinaria. Perché questo accada sarà necessario meglio definire l'ambito della variazione di questi parametri nella popolazione sana, per poter stabilire poi l'affidabilità del dato ottenuto dal paziente, come accade con i parametri radiologici, elettrofisiologici e di laboratorio nelle altre branche della medicina (Lieberman & Sobel., 1993). Da notare infine la carenza di lavori su campioni costituiti da pazienti *drug-free*, estremamente interessanti perché ci condurrebbero alla conoscenza delle modalità di risposta agli stimoli farmacologici di sistemi neuronal non condizionati da precedenti trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- Aleem A., Kurlani A. & Yergani V.K. (1988). DST, schizophrenia and movement disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 78 689-694.
- Altamura A.C. (1992). A multidimensional (pharmacokinetic and clinical-biological) approach to neuroleptic response in schizophrenia (with particular reference to drug resistance). *Schizophrenia Research* 8, 187-198.
- Altamura A.C., Cavallaro R. & Mauri M.C. (1989). Hydroxy HL and clinical outcome in schizophrenia. In *Clinical Pharmacology in Psychiatry* (ed. S.G. Dahal and L.F. Gram), pp. 263-268. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg.
- Altamura A.C., Guercetti G. & Percudani M. (1989). DST in positive and negative schizophrenia. *Psychiatry Research* 30, 69-75.
- Bacopoulos N.G., Spokes E.G., Bird E.D. & Roth R.H. (1979). Antipsychotic action in schizophrenic patients: effects on cortical dopamine metabolism after long-term treatment. *Science* 205, 1405-1407.
- Beasley C.M., Magnusson M. & Garver D.L. (1987). TSH response to TRH and haloperidol response in psychoses. *Biological Psychiatry* 24, 423-431.
- Bowers M.B. (1974). Central dopamine turnover in schizophrenic syndrome. *Archives of General Psychiatry* 31, 50-54.
- Bowers M.B., Swigar M.E., Jatlow P.L., Hoffman F. & Gocoechea N. (1986). Early neuroleptics response in psychotic men and women: correlation with plasma HVA and MHPG. *Comprehensive Psychiatry* 27, 181-185.
- Bowers M.B., Swigar M.E., Jatlow P.L., Hofmann F. & Gocoechea N. (1987). Early neuroleptics response: clinical profile and catecholamine metabolites. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 7, 83-86.
- Brown W.A. & Laughren T.P. (1981). Low serum PRL and early relapse following neuroleptic withdrawal. *Archives of General Psychiatry* 183, 237-239.
- Castro P., Kemaire M. & Toscano-Aguilar M. (1983). Abnormal DST result in patients with chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 140, 1261.
- Cazzullo C.L. & Smeraldi E. (1979). HLA system, psychiatry and psychopharmacology. *Progress in Neuropsychopharmacology* 3, 137-146.
- Cleghorn J.M., Garnett E.S., Nahmias C., Firnau G. & Brown J.M. (1989). Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. *Psychiatry Research* 28, 119-133.
- Coppen A., Abon-Aaleh M., Milln P., Metcalfe M., Harzood J. & Bailey J. (1983). DST in depression and other psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry* 142, 498-504.
- Davidson M., Keefe R.S.E. & Mohs R.C. (1987). L-DOPA challenge and relapse in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 144, 934-938.
- Davidson M., Kahn R.S., Powchik P., Waene P., Losonczy M.F. & Kaminsky R. (1991). Changes in pHVA concentrations in schizophrenic patients following neuroleptic discontinuation. *Archives of General Psychiatry* 48, 73-76.
- Davila R., Manero E. & Zumarraga M. (1988). Plasma HVA as a predictor of neuroleptics. *Archives of General Psychiatry* 44, 1117-1121.
- Davis J., Janicak P., Linden R., Moloney J. & Pavkovic I. (1983). Neuroleptics and psychotic disorders. In *Neuroleptics: Neurochemical, Behavioural and Clinical Perspectives* (ed. J.T. Coyle and S.J. Enna), pp. 15-64. Raven Press: New York.
- Ereshefski L. & Davis C.M. (1984). HL and reduced HL plasma levels in selected schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 4, 138-142.
- Friedman L., Knutson L., Shurall M. & Meltzer H.Y. (1991). Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 29, 865-877.
- Ganguli R., Rabin B.S. & Belle S.H. (1989). Decreased interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 26, 424-427.
- Ganguli R., Rabin B.S. & Brar J.S. (1992). Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 32, 735-738.
- Holsboer-Trachler E., Buol C. & Wiederman K. (1987). DST in severe schizophrenia illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 75, 608-613.
- Koreen A.R., Lieberman J., Alvir J., Mayerhoff D., Loebel A., Chakos M., Amin F. & Cooper T. (1994). Plasma homovanillic acid levels in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51, 473-483.
- Langer G., Koening G. & Hatzinger R. (1986). Response to thyrotropin-releasing hormone as predictor of outcome. *Archives of General Psychiatry* 43, 861-868.
- Lieberman A.J. & Sobel S. (1993). Predictors of treatment response and course of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 6, 63-69.
- Lieberman J., Kane J., Woerner M., Alvir J., Borenstein M. & Novacenko H. (1990). Prediction of relapse in schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology* 13, 434-35.
- Mauri M.C., Vita A., Giobbio G.M., Ferrara A., Dieci M., Bitetto A. & Altamura A.C. (1994). Prediction of response to haloperidol in schizophrenia: neuroendocrine, neuromorphological and clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology* 9, 3-7.

- Mazure C.M., Nelson J.C., Jatlov P.I. & Bowers M.B. (1991). Plasma free HVA as a predictor of clinical response in acute psychosis. *Biological Psychiatry* 30, 475-482.
- McAllister C.G., Van Kammen D.P., Rehn T.J., Miller A.L., Gurklis J.A., Kelley M.E., Yao J.K. & Peters J.L. (1994). CSF and plasma interleukin IL-1 α and 2 in schizophrenia: effects of relapse and medication status. *American Journal of Psychiatry* (in stampa).
- Oucjar D., Labarca R., Doran A.R., Wolkowitz O.M., Roy A., Breier A., Linnoila M. & Paul S.M. (1986). Longitudinal measurement of plasma HVA levels in schizophrenic patients. Correlation with psychosis and response to neuroleptic treatment. *Archives of General Psychiatry* 43, 669-676.
- Pickar D. (1986). Neuroleptics, dopamine and schizophrenia. *Psychiatry Clinics of North America* 9, 35-48.
- Pickar D., Owen R.R., Litman R.E., Konicki P.E., Gutierrez R. & Rapaport M.H. (1992). Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: cross-over comparison with fluphenazine. *Archives of General Psychiatry* 49, 345-353.
- Schlesser M.A., Winokur G. & Sherman B.M. (1980). Hypothalamic pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. *Archives of General Psychiatry* 37, 737-743.
- Sedvall G., Alfreidsson G. & Bjerkenstedt L. (1976). Central biochemical correlates to antipsychotic drug action in man. In *The Impact of Biology in Modern Psychiatry* (ed. E.S. Gershon and R.H. Belmaker), pp. 41-54. Plenum Publishing: New York.
- Sharma R.P., Javaid J.I., Philip G., Davis J.M. & Faull K. (1993). HVA in the cerebrospinal fluid: patterns of response after four weeks of neuroleptic treatment. *Biological Psychiatry* 34, 128-134.
- Smeraldi E., Bellodi L. & Scorza Smeraldi R. (1976). HLA system and schizophrenia: statistical and genetic considerations. *Tissue Antigens* 8, 191.
- Sternberg D.E., Van Kammen D.P., Lerner P., Ballenger J.C., Marder S.R. & Bunney W.E. (1981). The effect of pimozide on CSF; norepinephrine in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 138, 1045-1051.
- Sternberg D.E., Van Kammen D.P., Lerner P. & Bunney W.E. (1982). Schizophrenia: dopamine beta-hydroxylase activity and treatment response. *Science* 216, 1423-1425.
- Sternberg D.E., Van Kammen D.P. & Lerner P. (1983). CSF dopamine beta-hydroxylase in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 40, 743-747.
- Tandon R., Mazzara C., De Quardo J, Craig C.A., Meador-Woodruff J.H., Goldman R. & Greden F.J. (1991). DST in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement and outcome. *Biological Psychiatry* 29, 953-64.
- Tandon R., Taylor S., Shipley J.E, Meador-Woodruff J.H., Ribeiro S.P.M. & De Quardo J.R. (1992). Biological predictors of one year outcome in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 31 (suppl.), 84A.
- Van Kammen D.P. (1991). The biochemical basis of relapse and drug response in schizophrenia: review and hypothesis. *Psychological Medicine* 21, 881-895.
- Van Kammen D.P. & Schooler N. (1990). Are biochemical markers for treatment-resistant schizophrenia state dependent or traits? *Clinical Neuropharmacology* 13, 16-28.
- Van Kammen D.P., McAllister C.G., Yao J.K, Kelley M.E., Gilbertson M.W., Gurklis J.A., Inosaka T. & Peters J.L. (1994). Interleukin 2 and psychosis predict early relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* (in stampa).
- Van Praag H.M. & Korf J. (1975). Neuroleptics, catecholamines and psychoses: a study of their interrelations. *Archives of General Psychiatry* 126, 593-597.
- Van Putten T. & Marder S.R. (1991). Serum PRL as a correlate of clinical response to HL. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 11, 357-361.
- Van Putten T., May P.R.A. & Marder S.R. (1984). Response to antipsychotic medication: the doctor's and consumer view. *American Journal of Psychiatry* 134, 123-131.
- Van Putten T., Marder S.R., Aravagiri M., Chabert N. & Mintz J. (1989). Plasma HVA as a predictor of response to fluphenazine treatment. *Psychopharmacology Bulletin* 1, 89-91.
- Weinberger D.R., Bigelow L.B. & Kleinman G.E. (1980). Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: association with a poor response to treatment. *Archives of General Psychiatry* 37, 11-13.

Una novità del Pensiero Scientifico Editore

FREUD: PERCORSI DI LETTURA

di Peter Gay

(Professor of History, University of Yale; Member of the Guggenheim and Rockefeller Foundations, Cambridge College Fellow, autore di Freud: una biografia per il nostro tempo)

"La lettura degli otto capitoli del libro è addirittura appassionante; sono otto racconti polizieschi in cui Peter Gay raccoglie da una molteplicità di fonti indizi ed informazioni sul mondo di Freud che successivamente cerca di illuminare con una ricchezza sorprendente di riferimenti storici e psicoanalitici". *Dalla Presentazione di Massimo Ammaniti*

"Un libro vivace e di piacevole lettura". *New York Times*

"Un contributo di valore alla comprensione di un grande pensatore del Novecento". *New York Times Book Review*

"Un libro garbatissimo, spiritoso ed accattivante, in cui fiuto poliziesco, piacere della divagazione e solida documentazione si combinano assai felicemente". *La Stampa*

"La firma, alle volte, risulta un marchio affidabile. Sono infatti scritti degni della fama dell'autore: un viaggio godibilissimo tra i gusti e gli interessi del Professore viennese". *La Repubblica*

"Sulle tracce di Freud, alla ricerca dell'uomo che si nasconde dietro il rigore accademico e la neutralità dell'ascolto analitico". *L'Unità*

Un libro di 204 pagine, in libreria al prezzo di lire 35.000.

Per il lettori di questa rivista, prezzo speciale di lire 28.000
(effettuando l'ordine tramite la cedola allegata a questo quaderno della Rivista)

Il Pensiero Scientifico Editore

Via Bradano, 3/c - 00199 Roma

Tel. (06) 86207158-59-68-69

Fax (06) 86207160