

L'olanzapina nel trattamento di adolescenti con anoressia nervosa restrittiva: la riduzione dell'iperattività come moderatore dell'efficacia

Olanzapine in adolescents with anorexia nervosa: the reduction of hyperactivity as moderator of efficacy

C. LEGGERO, E. BRUNORI, S. CALDERONI, R. CARISSIMO, S. MAESTRO, F. MURATORI

Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo, IRCCS Stella Maris, Università di Pisa

PAROLE CHIAVE. – Adolescenza - Anoressia Nervosa - Olanzapina - Iperattività
KEY WORDS. – Adolescence - Anorexia Nervosa - Olanzapine - Hyperactivity

Summary

Objective. *To evaluate the contribution of olanzapine in the treatment of adolescents with Anorexia Nervosa (AN).*

Aim and methods. *A sample of 13 adolescents (mean age: 13,7 years) in multidisciplinary treatment for Restrictive Anorexic Syndrome has been evaluated at the beginning (T0) and after 6 months (T2) of olanzapine therapy. Responders and Non-Responders groups have been formed on the basis of hyperactivity levels at T2. Groups were compared by using t test.*

Results. *During the 6 months of treatment subjects displayed significant improvements, not dependent by pharmacological dose, on weight, social function, eating and anxious-depressive symptoms and hyperactivity. A positive correlation between hyperactivity decrease and weight gain results from comparison between Responder and Non-Responder.*

Conclusions. *These data suggest that olanzapine can be useful as adjunctive treatment of adolescent AN; we hypothesize that its efficacy is dependent on hyperactivity reduction.*

Introduzione

L'anoressia nervosa restrittiva (AN-r) è un disturbo psichiatrico gravemente disabilitante e potenzialmente letale, caratterizzato da alterazioni psicologiche, comportamentali e fisiche, la cui patogenesi è di tipo multifattoriale. Secondo il DSM-IV-TR⁴, i criteri diagnostici per l'AN-r comprendono il rifiuto di mantenere il peso corporeo al livello minimo previsto in base all'età e alla statura; un'intensa paura di aumentare di peso; una distorsione nella percezione della propria immagine corporea e, nelle femmine postpuberi, amenorrea con assenza di almeno tre cicli mestruali consecutivi. Oltre a questi sintomi, un elevato livello di attività fisica costituisce una caratteristica che frequentemente si associa al quadro anoressico^{10 14 27 29 32 37 46 49 52 62 63 64} e che aggrava il già compromesso stato nutrizionale; tuttavia, solo recentemente tale sintomo è stato oggetto di studi sistematici⁴².

Per iperattività si intende un'attività fisica eccessiva, ma la soglia quantitativa per considerarla tale varia nei diversi lavori presenti in letteratura^{13 18 28}. La mancanza di una definizione univoca di "iperattività" comporta una notevole discordanza riguardo alla sua prevalenza, che è compresa tra il 31% e l'80% a seconda degli studi^{18 19 28 51}. Dati consistenti indicano che al di là del dispendio calorico e della riduzione dell'ansia connessa all'ossessione dell'introito alimentare²², vari altri fattori sono implicati nel mantenimento dell'iperattività; essa infatti comporta: modulazione del tono dell'umore²¹, controllo dello stato di stress^{20 70}, senso di benessere e gratificazione⁵⁰. L'aumentata secrezione di β -endorfine, secondaria all'esercizio fisico, sarebbe alla base del mantenimento di questo sintomo: questi oppioidi endogeni sono infatti in grado di attivare il sistema dopaminergico mesolimbico⁶⁷, coinvolto nei meccanismi di rinforzo positivo (piacere legato all'attività) e di rinforzo negativo (evitamento dei sintomi di astinenza)⁷². L'esercizio eccessivo potrebbe quindi essere l'espressione di un comportamento di dipendenza dagli oppioidi endogeni (*addictive behaviour*).

L'iperattività, oltre a contrastare fino a neutralizzare il recupero ponderale dei pazienti, è associata a una maggiore gravità del disturbo alimentare e ad un outcome peggiore⁴⁴: nei soggetti iperattivi, rispetto ai non-iperattivi, è infatti presente una più grave insoddisfazione per la propria immagine corporea¹⁰, una più elevata comorbidità con tratti di personalità ossessivo-compulsivi¹⁹, con sintomi depressivi quali l'anedonia²¹ e con sintomi ansiosi⁴⁵, oltre che minori percentuali di guarigione e alti tassi di ricadute^{11 71}. Per questo motivo sono state proposte varie terapie che hanno come bersaglio il sintomo iperattività: alcuni autori hanno preso in considerazione interventi comportamentali^{7 39}; altri, sulla base di un modello animale di 'anoressia-basata-sull'attività' o ABA, hanno proposto trattamenti farmacologici, quali la somministrazione di leptina²⁷, di olanzapina⁴³, di antagonisti del fattore di rilascio della corticotropina⁴⁸ e dell'inibitore della trasmissione serotoninergica 8-OH-DPAT⁵.

In termini generali la terapia dell'AN è di tipo multidisciplinare, con obiettivi e approcci differenziati per i singoli soggetti. Le linee-guida suggeriscono che

gli psicofarmaci non dovrebbero costituire la terapia di prima scelta in bambini e adolescenti con AN⁶⁰ e che il loro utilizzo andrebbe riservato al trattamento delle patologie psichiatriche associate. I farmaci utilizzati con maggiore frequenza nell'AN sono gli antidepressivi (soprattutto SSRI) e gli antipsicotici; in particolare, un numero crescente di studi riporta l'impiego di questi ultimi nella terapia dell'AN adolescenziale^{8 24 61 68}. Nonostante una recente revisione della letteratura concluda che la loro efficacia nell'AN sia ancora poco documentata¹⁶, gli antipsicotici vengono somministrati nella pratica clinica perché in grado di ridurre l'ansia, l'agitazione, le ruminazioni ossessive e i pensieri deliranti riguardanti il peso e l'immagine corporea. L'avvento degli antipsicotici atipici ha progressivamente ridotto la prescrizione di quelli classici in quanto essi hanno minori effetti collaterali di tipo extrapiramidale e un miglior profilo di tollerabilità^{23 55}, riconducibili alla ridotta attività di blocco dei recettori D2 della via nigro-striatale e all'effetto antagonista sui recettori 5-HT₂ postsinaptici.

Tra gli antipsicotici atipici, alcuni studi hanno indagato l'efficacia dell'olanzapina nel trattamento dei soggetti con AN^{6 9 25 54}. Questo farmaco agisce su vari sistemi neurotrasmettitoriali (dopaminergico, serotoninergico, istaminergico, noradrenergico) determinando effetti antipsicotici, migliorando il tono dell'umore e la sintomatologia ansiosa. È stato ipotizzato che nei pazienti con AN alcuni effetti collaterali dell'olanzapina quali l'aumento di appetito e la sedazione, possano contribuire al miglioramento del quadro clinico. In studi su piccoli campioni, l'olanzapina sembrerebbe agire sul nucleo psicopatologico del disturbo alimentare, riducendo l'ideazione delirante riguardo all'immagine corporea, al peso, al cibo e alle calorie^{9 47 54 65}. Inoltre, l'olanzapina sarebbe in grado di interferire sulla psicopatologia associata. Caratteristiche di personalità come la rigidità e la coartazione emotiva migliorerebbero con tale terapia farmacologica^{41 56}, contribuendo in tal modo ad una migliore compliance al trattamento dei pazienti.

Il nostro studio si propone di valutare il contributo della terapia con olanzapina in un gruppo di adolescenti di età inferiore ai 18 anni affette da AN e trattate secondo una modalità multidisciplinare, ponendo particolare attenzione agli effetti di tale farmaco sull'iperattività.

Materiali e metodi

Soggetti

Lo studio ha preso in considerazione un campione composto da 13 pazienti, tutte di sesso femminile) giunte presso l'Unità Operativa di Psichiatria dello Sviluppo del Dipartimento di Neuroscienze dell'IRCCS "Stella Maris" - Università di Pisa, nel periodo 2000-2006, per un disturbo della condotta alimentare con caratteristiche restrittive. Dal campione sono stati esclusi i soggetti con disturbo psicotico, con ritardo intellettivo o con disturbo internistico accertato. Le caratteristiche generali e cliniche del campione sono riportate in Tabella I.

Tab. I. Caratteristiche generali e cliniche del campione.

Genere (F:M)	13:0
Età media (DS; range)	13,7 (2,3; 9,6-16,3)
Prepuberi	3
Amenorrea	10/13
BMI medio (DS; range)	13,7 (1,5; 10-15,4)
Sindrome Completa/Parziale	10/3
Età media esordio (DS; range)	12,5 (1,90; 9-15)
Δt (mesi) esordio-T0 (DS; range)	15,5 (10,3; 2-31)
Comorbidità Asse I	
Dist. depressivo	5
Dist. depr. + dist.ansia	6
Assenza di comorbidità in Asse I	2
Comorbidità Asse II	
Cluster B+C	1
Cluster C	2
Assenza di comorbidità in Asse II	10

Strumenti

Tutti i soggetti sono stati valutati al momento del ricovero attraverso una visita psichiatrica, un esame fisico ed esami basali di laboratorio. In fase iniziale sono inoltre state somministrate due interviste strutturate per ottenere una diagnosi secondo i criteri del DSM-IV⁴: una per la diagnosi in Asse I: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children* (Kiddie-SADS)³, ed una per la diagnosi di disturbo di personalità in Asse II: *Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis II*, (SCID-II)³². La valutazione ha inoltre previsto la somministrazione dei seguenti strumenti: *Children Global Assessment Scale*, C-GAS⁶⁷ per la valutazione del funzionamento globale secondo un punteggio da 1 a 100 dove un punteggio < 70 indica una riduzione significativa del funzionamento globale del soggetto; *Eating Attitude Test*, EAT-26^{34 35 59} che valuta i sintomi e le preoccupazioni caratteristiche del disturbo alimentare attraverso un questionario a 26 item e fornisce un punteggio globale (che indica la patologia se supera il cut-off di 20) e tre punteggi relativi al Controllo Orale, alla Dieta e alla Bulimia; *Eating Disorder Inventory*, EDI-2³⁶, che è uno strumento di autovalutazione costituito da 91 item relativi al disturbo alimentare e che fornisce punteggi relativi a 11 sottoscale, clinicamente rilevanti per i disturbi dell'alimentazione; *Child Behavior Checklist* (CBCL)¹ e *Youth Self Report* (YSR)² sono scale che permettono di valutare le competenze sociali e le caratteristiche comportamentali di soggetti di età compresa tra i 4 e i 18 anni. La CBCL viene compilata dai genitori, mentre la YSR è la versione compilata dal paziente. Di entrambe le Checklist abbiamo considerato i punteggi totali e i punteggi delle scale internalizzante ed esternalizzante (tali

punteggi rientrano nel range patologico se superiori a 63). È stata infine somministrata la sezione relativa alla iperattività della *Structured Inventory for Anorexic and Bulimic Syndromes* – SIAB-EX³⁰. La SIAB è un'intervista semi-strutturata articolata in 62 items che permette anche di stabilire il livello di iperattività su una scala da 1 a 5 sulla base delle risposte del paziente e dei genitori.

Infine, abbiamo usato la *Clinical Global Impression Improvement Scale*, CGI-I⁴¹ che valuta i miglioramenti nel corso del tempo secondo criteri di valutazione soggettivi del clinico.

Tali strumenti sono stati somministrati al momento del ricovero (T0) e dopo 6 mesi di trattamento (T2); le scale SIAB-EX e C-GAS sono state somministrate anche dopo un mese di assunzione del farmaco (T1). Inoltre è stata effettuata una valutazione dell'Indice di Massa Corporea (BMI) al momento del ricovero, all'inizio della somministrazione della terapia farmacologica e ogni 2 settimane (T0a, T0b, T0c, T1) per un periodo di 2 mesi, ed è stato rivalutato a T2.

Questi dati sono presenti per tutte le pazienti tranne che per una, della quale non disponiamo dei valori a 6 mesi di CBCL, YSR, EAT ed EDI-2.

Farmacoterapia

Dopo una settimana dall'inizio della valutazione e quando le pazienti praticavano già un trattamento multidisciplinare comprendente un aiuto psicoeducativo e psicoterapico, e un costante controllo delle condizioni somatiche, i soggetti hanno iniziato la terapia con olanzapina. Nel periodo preso in considerazione, 8 pazienti (Gruppo 1) hanno assunto il farmaco con un dosaggio iniziale di 1,25 mg, portato dopo tre giorni a 2,5 mg, e 5 (Gruppo 2) hanno assunto fin dall'inizio un dosaggio di 2,5 mg che è stato poi aumentato nelle prime settimane fino al raggiungimento di un dosaggio medio di 4 mg (range 3,75-12,5 mg).

Gli effetti collaterali, consistenti in un'alterazione delle transaminasi, rilevati in due pazienti che assumevano olanzapina, si sono risolti con l'abbassamento del dosaggio. Trattandosi di soggetti minorenni, è stato richiesto e ottenuto il consenso dei genitori per la somministrazione del farmaco.

Analisi statistiche

Tutti i confronti statistici effettuati sono stati svolti con l'ausilio del programma SPSS Base per Windows. Il livello di significatività adottato è $p < 0,05$. Per tutti i confronti nei vari tempi a seconda degli strumenti applicati è stato utilizzato il t test per dati appaiati. Per il confronto tra Gruppo 1 (8 pazienti che hanno assunto il farmaco alla dose massima di 2,5 mg) e Gruppo 2 (5 pazienti che hanno assunto un dosaggio superiore a 2,5 mg) è stato utilizzato il t test per variabili indipendenti.

Tab. II. Modificazioni dei vari parametri dopo 6 mesi di terapia con olanzapina e confronto statistico.

Variabile	T0	T2	t	p
	Media (DS)	Media (DS)		
BMI	13,7 (1,5)	16,3 (1,4)	-8,566	0,000
C-GAS	50 (9,3)	69,6 (10,1)	-7,479	0,000
CGI-GM	6 (0,6)	4,69 (0,8)	7,479	0,000
CBCL tot	63,4 (97,4)	58(5,8)	2,218	0,048
int	67,2 (9,9)	60,9 (4,3)	2,255	0,046
ext	55,3 (8,2)	55,2 (6,7)	0,061	n.s.
ritiro	67,2 (10,6)	60,2 (5,1)	2,024	0,068
ansioso	71 (12,7)	63,2 (5,2)	2,087	0,061
pr.pensiero	68,3 (7,4)	61,9 (8)	2,044	0,066
prob.attent.	59,3 (10,2)	54,8 (5,3)	2,065	0,063
delinquenz.	55,8 (6,6)	52,1 (4,5)	2,378	0,037
YSR tot	57,8 (8,7)	54,2 (11,4)	0,814	n.s.
int	62,5 (11,5)	58,5 (12,7)	0,911	n.s.
ext	52 (7,3)	49,2 (10,4)	0,71	n.s.
EAT-26 tot	37,9 (19,2)	21,9 (14,4)	3,358	0,006
Dieting	20,2 (12,7)	12,3 (8,7)	2,634	0,023
Bulimia	5,2 (4,1)	2,1 (2,8)	2,537	0,028
Contr.Orale	12,6 (5,6)	7,5 (5,2)	3,367	0,006
EDI-2				
Cons.Enterocet	9,6 (5,4)	5,2 (3,4)	3,157	0,009
Impulsività	6,6 (3,8)	3,2 (2,8)	2,206	0,024
SIAB g	4,5 (0,7)	2,6 (1,5)	5,839	0,000
SIAB pz	3,3 (1,5)	2,8 (1,5)	1,102	n.s.

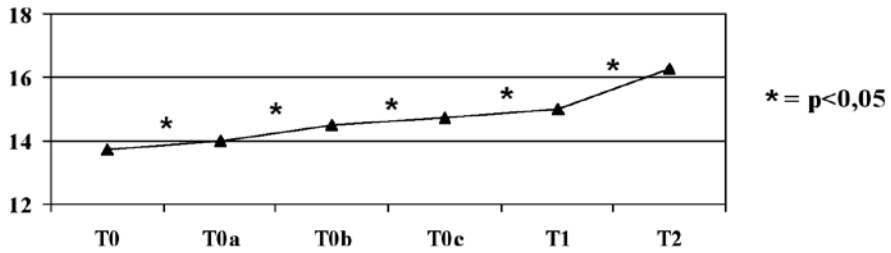
Risultati

La Tabella II mostra modificazioni significative da T0 a T2 nel BMI, C-GAS, CGI-I, EAT-26. Per quanto riguarda il BMI la Figura 1a mostra che il miglioramento è graduale e significativo durante tutto il periodo di assunzione del farmaco. I valori della C-GAS (Fig. 1b) aumentano in modo graduale e significativo tra T0 e T1 e tra T1 e T2. Alla CBCL si osserva un miglioramento significativo nel punteggio totale e nella scala internalizzante, che passano da valori clinici a valori non clinici; diverse altre scale (vedi Tab. II) mostrano cambiamenti con valori tendenti alla significatività ($p = 0,06$). Alla YSR non si evidenziano modificazioni significative. L'EDI-2 mostra modificazioni significative solo nelle scale relative alla Consapevolezza Enterocettiva e all'Impulsività.

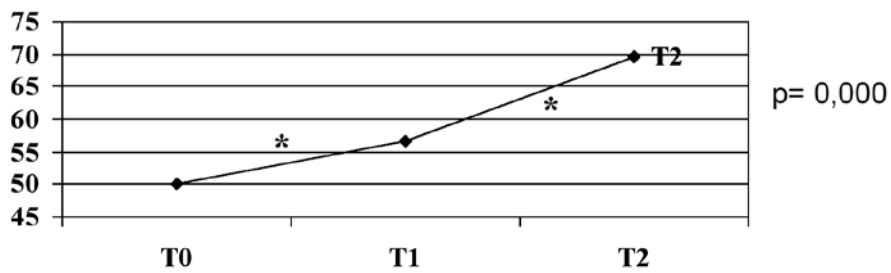
Relativamente alla SIAB-EX, si nota che, secondo la valutazione data dai genitori, l'iperattività si riduce in modo significativo e progressivo (Fig. 1c)

Fig. 1. Profili longitudinali da T0 a T2 delle modificazioni dei valori medi di BMI, C-GAS, e SIAB.

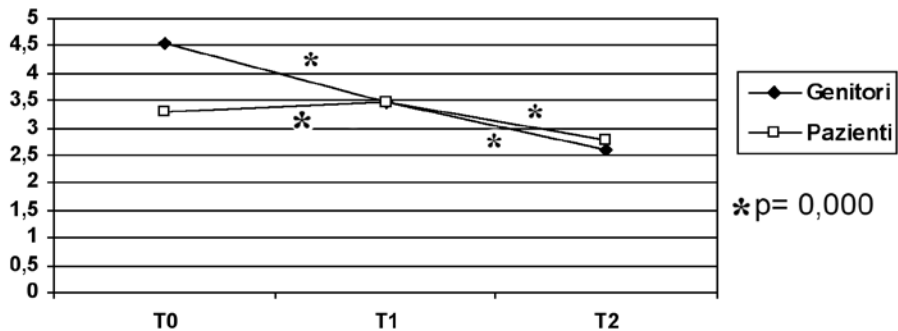
1a. Andamento BMI.



1b. Andamento C-GAS.



1c. Andamento SIAB.



durante tutto il periodo preso in considerazione; considerando le risposte delle ragazze, sono evidenti differenze significative solo tra T1 e T2, ma è da segnalare che la differenza statisticamente significativa tra le risposte fornite dai genitori e quelle fornite dai pazienti, che è presente a T0, scompare a T2.

Considerando i due gruppi suddivisi in base al dosaggio di olanzapina (Tab. III), l'unica differenza statisticamente significativa riguarda il BMI a 6 mesi, che a T2 è più elevato nelle pazienti che assumono una dose di farmaco superiore a 2,5 mg. Da notare tuttavia che già a T0 era presente una differenza tendente alla significatività tra i due gruppi.

Il confronto tra *Responders* e *Non-Responders* (definiti sulla base della riduzione dei punteggi della SIAB a valori non patologici a T2) non mostra differenze significative tra i due gruppi né a T0, né a T2. Da segnalare tuttavia che nel gruppo dei *Responders* il valore del BMI va a collocarsi a T2 sempre al di sopra 2° percentile (BMI medio: 16,8; DS: 1,8), mentre nei *Non-Responders* esso rimane al di sotto del 2° percentile (BMI medio: 15,7; DS: 0,3).

Discussione

Nel nostro studio ci siamo proposti di valutare l'utilità dell'olanzapina come trattamento aggiuntivo nell'anoressia nervosa e, in particolare, il suo ruolo nella riduzione dell'iperattività, un sintomo spesso trascurato, ma in realtà molto problematico nella cura dell'AN^{11 19 71}. Un punto di forza del nostro studio è l'aver preso in considerazione un campione di adolescenti di età inferiore ai 18 anni tutti con anoressia nervosa di tipo restrittivo. È infatti raro trovare in letteratura campioni omogenei per età, quadro clinico e psicopatologia, con conseguente perdita di fattori età-specifici^{6 9 25 57 58}. Da questo punto di vista i nostri dati sono relativi ai pazienti più giovani con AN; ciò è di particolare importanza anche in relazione

Tab. III. Confronto Gruppo 1 (olanzapina 2,5 mg) vs. Gruppo 2 (olanzapina > 2,5 mg).

		Gruppo 1 media (DS)	Gruppo 2 media (DS)	t	p
BMI	T0	13,1 (1,5)	14,6 (0,8)	2,118	0,058
	T2	15,7 (1,1)	17,3 (1,4)	2,427	0,034
SIAB	T0	4,7 (0,5)	4,2 (0,8)	-1,543	n.s.
	T2	3,1 (1,5)	1,8 (1,3)	-1,656	n.s.
C-GAS	T0	52,5 (6,5)	46 (12,4)	-1,247	n.s.
	T2	71,2 (7,4)	67 (14)	-0,724	n.s.
CBCL	T0	61,7 (6,4)	65,8 (8,1)	1,006	n.s.
	T2	57 (6,4)	60 (4,5)	0,833	n.s.
EAT-26	T0	36,1 (21,2)	43,8 (15,4)	0,697	n.s.
	T2	18,5 (13,2)	28,75 (16,1)	1,188	n.s.

all'abbassamento dell'età di insorgenza del disturbo^{16 27}. In secondo luogo essi sono riferibili alle sole forme anoressiche restrittive, che d'altronde sono le più frequenti a questa età.

Recentemente sono comparsi in letteratura alcuni open-trials ed alcuni case-reports riguardanti l'efficacia dell'olanzapina in adolescenti con AN^{6 55 58 66 69}. Rispetto a tali studi, il nostro studio copre un range temporale più lungo e descrive l'andamento dell'efficacia secondo tre tempi non limitandosi a considerare solo i cambiamenti tra inizio e fine del trattamento. È da segnalare che le pazienti del nostro campione non hanno mai riferito come effetto collaterale la sedazione, riportata invece in altri studi sull'AN^{25 68} e che l'adesione al trattamento è stata buona; nessuna delle pazienti infatti ha sospeso volontariamente l'assunzione del farmaco. In accordo con i risultati di altri studi^{6 54 55 69} l'incremento positivo del BMI, il miglioramento del funzionamento globale e la riduzione significativa dell'iperattività si osservano già nei primi due mesi di trattamento e continuano a migliorare ad ogni rilevazione fino al sesto mese di trattamento.

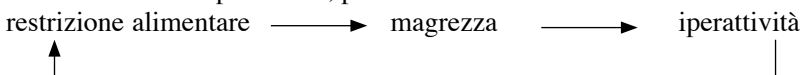
Uno degli scopi del nostro lavoro era quello di indagare in modo più approfondito l'andamento dell'iperattività nel corso del trattamento. Nella valutazione dei genitori l'iperattività si riduce nei primi due mesi e continua a diminuire nei mesi successivi fino a raggiungere livelli di normalità dopo 6 mesi. Secondo l'opinione delle pazienti il miglioramento compare solo a partire dal secondo mese fino ad assumere valori pressoché sovrapponibili a quelli dei genitori a 6 mesi. È possibile ipotizzare che ciò sia indice del raggiungimento di una maggiore obiettività nel giudicare il proprio sintomo da parte delle pazienti e di una riduzione della negazione della propria sintomatologia, caratteristica spesso presente nell'AN⁷². La riduzione dell'iperattività potrebbe essere correlata, come sostengono alcuni studi^{6 9 25 26 54 58}, all'aumento del BMI o alla riduzione dell'impulsività che nel nostro studio è messa in evidenza dalla riduzione significativa del punteggio alla sottoscala dell'Impulsività dell'EDI-2.

In letteratura diversi studi^{9 13 39 66} hanno evidenziato come la somministrazione di antipsicotici atipici in psichiatria produca come effetto collaterale un aumento di peso. Sulla base di ciò alcuni autori^{6 42 48 54 55} hanno iniziato a studiare gli effetti dell'olanzapina in pazienti affette da AN, ipotizzando che tale farmaco sia utile nell'incrementarne il BMI. Nel lavoro di Meheler-Wex⁵⁸ si ipotizza che l'aumento di peso sia solo facilitato dal farmaco, mentre un recente trial⁸ con somministrazione di olanzapina versus placebo mostra un maggiore e più rapido aumento del BMI nel gruppo trattato farmacologicamente. In un altro studio¹⁰, si afferma che l'olanzapina agisce più sui disordini emozionali che sui sintomi tipici dell'AN. Il nostro lavoro appare in linea con questi studi poiché le modificazioni del BMI avvengono di pari passo con i cambiamenti in varie aree psicopatologiche. Infatti migliorano in modo significativo sia le attitudini alimentari misurate con l'EAT-26 e con l'EDI-2 (limitatamente alla consapevolezza enterocettiva e all'impulsività) che i punteggi totali ed internalizzanti della CBCL. La riduzione

dei sintomi internalizzanti sta ad indicare un miglioramento della psicopatologia ansioso-depressiva che è ampiamente rappresentata nei disturbi anoressici ^{37 60}.

Il fatto che non siano emerse differenze significative correlate alla dose di olanzapina assunta, fa pensare che una dose più elevata di farmaco non si associ necessariamente a più ampi miglioramenti del peso o degli aspetti psicopatologici. Tale dato è confermato in letteratura da diversi studi nei quali è stata somministrata olanzapina a dosaggi compresi tra 2,5 mg e 12,5 mg e che concludono che il farmaco è ugualmente efficace anche a bassi dosaggi compresi tra 2,5 e 5 mg/die ⁵⁸.

Il confronto tra *Responders* e *Non-Responders* in base alla riduzione dell'iperattività a valori non patologici, indica una certa correlazione di tale effetto con l'aumento del BMI che sale sopra il 2° percentile solo nei soggetti *Responders*. Ciò potrebbe indicare che l'aumento di peso sia dovuto principalmente alla riduzione dell'iperattività da parte del farmaco piuttosto che ad una azione diretta del farmaco sul peso. Ciò potrebbe essere di particolare importanza se si considera che secondo alcuni autori l'attività fisica eccessiva non è un semplice sintomo secondario dell'AN, e che esso giochi un ruolo importante anche nella sua patogenesi. Basandosi sulle apparenti similitudini tra coloro che fanno esercizio fisico eccessivo e i pazienti con AN, Yates ⁷⁴ ha concluso che il digiuno autoindotto e l'esercizio fisico sono "attività sorelle (sister activities)" nella patogenesi dell'AN e che un marcato impegno nell'uno è spesso accompagnato da un interessamento per l'altro, per cui nell'AN si viene a creare un circolo vizioso



Del tutto simile a quello che si crea nell'obesità dove si ha il circolo vizioso opposto iperfagia → obesità → inattività



Anche Davis considera l'iponutrizione e l'iperattività come comportamenti che si rinforzano l'un l'altro in quanto entrambi usati dai pazienti con AN per apparire fisicamente più attraenti ^{19 71}. Inoltre, secondo una recente ipotesi, il digiuno autoindotto e l'esercizio fisico eccessivo agiscono aumentando i livelli circolanti di oppioidi endogeni (soprattutto di β -endorfine) inducendo una dipendenza fisica simile a quella creata dagli oppioidi esogeni, come eroina e morfina, nelle tossicodipendenze ²¹.

In conclusione, i risultati del nostro studio suggeriscono che l'olanzapina possa essere un farmaco efficace nelle forme restrittive di AN dell'adolescenza e che la sua azione sia almeno parzialmente data dalla sua azione nella riduzione dell'iperattività. Va comunque considerato che i nostri soggetti praticavano tutti un trattamento multidimensionale all'interno del quale la somministrazione del farmaco si colloca come trattamento aggiuntivo e che quindi gli effetti evidenziati

siano solo in parte dovuti all'azione dell'olanzapina. L'assenza di un campione di controllo non permette al momento attuale di capire quanto i risultati ottenuti siano realmente dovuti all'effetto del farmaco e quanto ai trattamenti associati. Sarà pertanto opportuno effettuare studi clinici controllati e randomizzati per stabilire quale sia l'effettivo ruolo specifico dell'olanzapina nel trattamento dell'AN.

Riassunto

Obiettivi. Valutare il contributo dell'olanzapina nella terapia di adolescenti con anoressia nervosa (AN).

Materiali e metodi. Un campione di 13 adolescenti (età media: 13.7 anni) in trattamento multidisciplinare per Sindrome Anoressica Restrittiva è stato valutato all'inizio (T0) e dopo 6 mesi di assunzione di olanzapina (T2). In base al grado di riduzione dell'iperattività al T2 sono stati individuati soggetti *Responders* e *Non-Responders*. I confronti sono stati eseguiti utilizzando il t-test.

Risultati. Nei 6 mesi di trattamento si evidenzia un miglioramento, indipendente dalla dose di farmaco assunto, del BMI, del funzionamento sociale, dei sintomi alimentari, della psicopatologia ansioso-depressiva associata e dell'iperattività. Dal confronto tra *Responders* e *Non-Responders* emerge una correlazione positiva tra riduzione dell'iperattività e aumento del BMI.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia l'utilità dell'olanzapina all'interno di un trattamento multidisciplinare per l'AN in adolescenza; si ipotizza che la sua efficacia sia mediata dalla riduzione dell'iperattività.

Bibliografia

- ¹ Achenbach TM. *Manual for the Child behaviour Checklist/4-18 and 1991 profile*. Burlington: University of Vermont 1991.
- ² Achenbach TM. *Manual for the Youth self-Report and 1991 profile*. Burlington: University of Vermont 1991.
- ³ Ambrosini PJ. *Historical developmental and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS)*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:49-56.
- ⁴ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual for mental disorders*. Washington DC: APA Press 1994.
- ⁵ Atchley DP, Eckel LA. *Treatment with 8-OH-DPAT attenuates the weight loss associated with activity-based anorexia in female rats*. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;83:547-53.
- ⁶ Barbarich NC, McConaha CW, Gaskill J, La Via M, Frank GK, Achenbach S. *An open trial of olanzapina in anorexia nervosa*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1480-2.
- ⁷ Beumont PJ, Arthur B, Russell JD, Touyz SW. *Excessive physical activity in dieting disorder patients: proposals for a supervised exercise program*. *Int J Eat Disord* 1994;15:21-36.
- ⁸ Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. *Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. *Am J Psychiatry* 2008;165:1281-8.
- ⁹ Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. *Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: case reports*. *Int J Eat Disord* 2003;33:98-103.

- ¹⁰ Brambilla F, Segura Garcia C, Fassino S, Abbate Daga G, Favaro A, Santonaso P, et al. *Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:197-204.
- ¹¹ Brewerton TD, Stelfox EJ, Hibbs N, Hodges EL, Cochrane CE. *Comparison of eating disordered patients with and without compulsive exercising*. *Int J Eat Disord* 1995;17:413-6.
- ¹² Carter JC, Blackmore E, Sutandar-Pinnock K, Woodside DB. *Relapse in anorexia nervosa: a survival analysis*. *Psychol Med* 2004;4:671-9.
- ¹³ Casey DE. *Side effect profiles of new antipsychotic agents*, *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 11):40-52.
- ¹⁴ Casper RC, Jabine LN. *An eighth-year follow-up: Outcome from adolescent compared to adult onset anorexia nervosa*. *J Youth and Adol* 1996;25:499-517.
- ¹⁵ Casper RC. *Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa?* *Int J Eat Disord* 1998;24:381-93.
- ¹⁶ Cooper PJ, Watkins B, Bryant-Waugh R. *The nosological status of early onset anorexia nervosa*. *Psychol Med* 2002;32:873-80.
- ¹⁷ Court A, Mulder C, Hetrick SE, Purcell R, McGorry PD. *What is the scientific evidence for the use of antipsychotic medication in anorexia nervosa?* *Eat Disord* 2008;16:217-23.
- ¹⁸ Cristie D, Watkins B, Lask B. *Assessment*. In: Lask B, Bryant-Waugh R. *Anorexia nervosa and related eating disorders in childhood and adolescence*. UK: Psychology Press Ltd 2000, pp. 105-125.
- ¹⁹ Davis C, Katzman DK, Kaptein S. *The prevalence of high-level exercise in the eating disorders: aetiological implications*. *Compr Psychiatry* 1997;38:321-26.
- ²⁰ Davis C, Kaptein S, Kaplan AS, Olmsted MP, Woodside DB. *Obsessionality in anorexia nervosa: the moderating influence of exercise*. *Psychosom Med* 1998;60:192-97.
- ²¹ Davis C, Katzman DK, Kirsh C. *Compulsive physical activity in adolescents with anorexia nervosa: a psychobehavioral spiral of pathology*. *J Nerv Ment Dis* 1999;18:336-42.
- ²² Davis C, Woodside DB. *Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders*. *Compr Psychiatry* 2002;43:189-94.
- ²³ Davis C, Kaptein S. *Anorexia nervosa with excessive exercise: a phenotype with close links to obsessive-compulsive disorder*. *Psychiatry Res* 2006;142:209-17.
- ²⁴ Davis JM, Chen N, Glick ID. *A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- ²⁵ Dennis K, Le Grange D, Bremer J. *Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa*. *Eating Weight Disord* 2006;11:e53-e56.
- ²⁶ Dunican KC, DelDotto D. *The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa*. *Ann Pharmacother* 2007;41:111-5.
- ²⁷ Emans S.J. *Eating disorders in adolescent girls*. *Pediatr Int* 2000;42:1-7.
- ²⁸ Exner C, Hebebrand J, Remschmidt H, Wewetzer C, Ziegler A, Herpertz S, et al. *Leptin suppresses semi-starvation induced hyperactivity in rats: implications for anorexia nervosa*. *Mol Psychiatry* 2000;5:476-81.
- ²⁹ Favaro A, Caregato L, Burlina AB, Santonastaso P. *Tryptophan levels, excessive exercise, and nutritional status in anorexia nervosa*. *Psychosom Med* 2000;62:535-8.
- ³⁰ Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G, Munoz R. *Diagnostic criteria for use in psychiatric research*. *Arch. Gen Psychiatry* 1972;26:57-63.
- ³¹ Fichter MM, Herpertz S, Quadflieg N, Herpertz-Dahlmann B. *Structured Interview for anorexic and bulimic disorders for DSM-IV and ICD-10: updated (third) revision*. *Int J Eat Disord* 1998;24:227-49.
- ³² First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J, Benjamin L. *Structured clinical interview for DSM-IV, axis I disorders (SCID-II)*. Washington DC: American Psychiatric Press 1997.
- ³³ Fosson A, Knibbs J, Bryant-Waugh R, Lask B. *Early onset anorexia nervosa*. *Arch Dis Child* 1987;62:114-18.
- ³⁴ Garner DM, Garfinkel PE. *The Eating Attitude Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa*. *Psychol Med* 1979;9:273-79.
- ³⁵ Garner DM, Olmsted P, Bohr Y, Garfinkel P. *The Eating Attitudes Test: psychometric features and clinical correlates*. *Psychol Med* 1982;12:871-8.

- ³⁶ Garner DM. *EDI-2, Eating Disorders Inventory-2. Professional Manual*. Florida: Psychological Assessment Resources Inc 1991.
- ³⁷ Godart NT, Perdereau F, Rein Z, Berthoz S, Wallier J, Jeammot Ph, et al. *Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature*. J Affect Disord 2007;97:37-49.
- ³⁸ Gull W. *Anorexia nervosa*. Lancet 1888;1:516-7.
- ³⁹ Gupta S, Droney T, Al-Samarrai S, Keller P, Frank B. *Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy*. J Clin Psychopharmacol 1999;19:273-5.
- ⁴⁰ Gutierrez E., Vazquez R., *Heat in the treatment of patients with anorexia nervosa*, Eat Weight Disord 2001;6:49-52.
- ⁴¹ Guy W. *Clinical Global Impressions*. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM) 76-338. Washington DC: National Institute of Mental Health; 1976:218-22.
- ⁴² Hansen L. *Olanzapine in the treatment of Anorexia Nervosa*. Br J Psychiatry 1999;175:592.
- ⁴³ Hebebrand J, Exnerb C, Hebebrand K, Holtkamp C, Casper RC, Remschmidt H, et al., *Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia*. Physiol Behav 2003;79:25-37.
- ⁴⁴ Hillebrand JJ, van Elburg AA, Kas MJ, van Engeland H, Adan RA. *Olanzapine reduces physical activity in rats exposed to activity-based anorexia: possible implications for treatment of anorexia nervosa?* Biol Psychiatry 2005;15;58:651-7.
- ⁴⁵ Hillebrand JJ, Kas MJ, van Elburg AA, Hoek HW, Adan RA. *Leptin's effect on hyperactivity: potential downstream effector mechanisms*. Physiol Behav 2008;94:689-95.
- ⁴⁶ Holtkamp K, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. *The contribution of anxiety and food restriction on physical activity levels in acute anorexia nervosa*. Int J Eat Disord 2004;36:163-71.
- ⁴⁷ Janet P. *Les névroses*. Paris: Bibliothèque de Philosophie scientifique 1927.
- ⁴⁸ Jensen VS, Mejlhede A. *Anorexia nervosa: treatment with olanzapine*. Br J Psychiatry 2000;177:87.
- ⁴⁹ Kawaguchi M, Scott KA, Moran TH, Bi S. *Dorsomedial hypothalamic corticotropin-releasing factor mediation of exercise-induced anorexia*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;288:R1800-5.
- ⁵⁰ King A. *Primary and secondary anorexia nervosa syndromes*. Br J Psychiatry 1963;109:470-9.
- ⁵¹ Klein DA, Bennett AS, Schebendach J, Foltin RW, Devlin MJ, Walsh BT. *Exercise "addiction" in anorexia nervosa: model development and pilot data*. CNS Spectr 2004;9:531-7.
- ⁵² Kron L, Katz JL, Gorzyski G, Weiner H. *Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature*. Compr Psychiatry 1978;19:433-40.
- ⁵³ Lasègue E. *De l'anorexie hystérique*. Arch Gén Méd 1873;1:385-403.
- ⁵⁴ LaVia MC, Gray N, Kaye WH. *Case reports of olanzapina treatment of anorexia nervosa*. Int J Eat Disord 2000;27:363-6.
- ⁵⁵ Malina A, Gaskill J, McConaha C, Frank G K, LaVia M, Scholar L, et al. *Olanzapine Treatment of anorexia nervosa: a retrospective study*. Int J Eat Disord 2003;33:234-7.
- ⁵⁶ McConville BJ, Sorter MT. *Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 6):20-9.
- ⁵⁷ Mehler-Wex C, Wewetzer Ch, Schulze U, Warnke A, Theisen F, Dittmann RW. *Olanzapine in children and adolescents with chronic Anorexia Nervosa. A study of five cases*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2001;10:151-7.
- ⁵⁸ Meheler-Wex C, Romanos M, Kirchheiner J, Schulze UME. *Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents-review and case reports*. Eur Eat Disorders Rev 2008;16:100-8.
- ⁵⁹ Mintz LB, O'Halloran MS. *The Eating Attitudes Test: validation with DSM-IV eating disorder criteria*. J Person Assessment 2000;74:489-503.
- ⁶⁰ Muratori F, Viglione V, Maestro S, Picchi L. *Internalizing and externalizing conditions in adolescent anorexia*. Psychopatologia 2004;37:92-7.
- ⁶¹ National Institute for Clinical Excellence. *Eating Disorders: core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders*. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.

- ⁶² Newman-Toker J. *Risperidone in anorexia nervosa*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:941-2.
- ⁶³ Palmer H, Jones M. *Anorexia nervosa as a manifestation of compulsion neurosis: a study of psychogenetic factors*. Arch Neurol Psychiatry 1939;41:856-61.
- ⁶⁴ Pardee I. *Cachexia (anorexia) nervosa*. Med Clin North Am 1941;25:755-73.
- ⁶⁵ Penas-Lledó E, Vaz Leal FJ, Waller G. *Excessive exercise in anorexia nervosa and bulimia nervosa: relation to eating characteristics and general psychopathology*. Int J Eat Disord 2002;31:370-5.
- ⁶⁶ Powers PS, Santana CA, Bannon YS. *Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial*. Int J Eat Disord 2002;32:146-54.
- ⁶⁷ Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. *Childrens Global Assessment Scale (CGAS)*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1228-31.
- ⁶⁸ Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. *Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway*. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:2046-50.
- ⁶⁹ Spettigue W, Buchholz A, Henderson K, Feder S, Moher D, Kourad, et al. *Evaluation of the efficacy and safety of olanzapina as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescent females: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. BMC Pediatrics 2008;8:4.
- ⁷⁰ Strober M, Freeman R, Morrell W. *The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study*. Int J Eat Disord 1997;22:339-60.
- ⁷¹ Vansteelandt K, Pieters G, Vandereycken W, Claes L, Probst M, Van Mechelen I. *Hyperactivity in anorexia nervosa: A case study using experience sampling methodology*. Eat Behav 2004;5:67-74.
- ⁷² Viglione V, Muratori F, Maestro S, Brunori E, Picchi L. *Denial of symptoms and psychopathology in adolescent anorexia nervosa*. Psychopathology 2006;39:255-60.
- ⁷³ Wise RA, Rompre PP. *Brain dopamine and reward*. Annu Rev Psychol 1989;40:191-225.
- ⁷⁴ Yates A, Shisslak CM, Allender J, Crago M, Leehey K. *Comparing obligatory and nonobligatory runners*. Psychosomatics 1992;33:180-9.