- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

Psichiatria Futura: un "Pensatoio" per la Psichiatria italiana

Future Psychiatry: a "Think Tank" for the Italian Psychiatry

GIUSEPPE BERSANI

Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO. Il Progetto Psichiatria Futura nasce con l'obiettivo di tentare di affrontare le criticità del rapporto ricerca/formazione/clinica. In una serie di incontri periodici, ognuno dedicato a un tema clinico specifico, verranno analizzati in modo integrato e multidisciplinare i dati e i modelli più avanzati relativi all'area clinica in questione e verranno valutate le possibilità reali di estensione alla clinica e alla terapia dello sviluppo e delle prospettive degli avanzamenti scientifici. L'obiettivo metodologico primario degli incontri di Psichiatria Futura è rappresentato dal superamento della comune modalità formativa a tipo di didattica frontale docente/discente, sia pure articolata nelle diverse possibilità offerte dalle varie tipologie di incontri residenziali e a distanza. La struttura è quella dell'incontro informale, con caratteristiche seminariali intensive e modalità suggerite di migliore interazione. L'obiettivo è il "Pensatoio", uno spazio comune di studio e di scambio delle conoscenze, delle esperienze, delle opinioni e delle aspettative, finalizzato a produrre un risultato dinamico integrato e condiviso, in grado di fornire un reale punto di riferimento sia per i partecipanti sia per tutti i ricercatori e clinici impegnati nel miglioramento del proprio livello di aggiornamento e operatività. Il primo incontro di Psichiatria Futura si è svolto a Sermoneta (Latina) nelle sale del Castello Caetani dal 16 al 18 settembre 2010. Il tema prescelto è stato "Il futuro della depressione: lo sviluppo delle conoscenze, l'evoluzione delle terapie". I dati attuali più avanzati della ricerca sono stati presentati, elaborati e discussi per giungere a modelli condivisi della complessità eziopatogenetica della depressione e costituire un riferimento per l'esperienza clinica. Sono state delineate le principali direttive attuali della ricerca e le principali prospettive di sviluppo di questa nel campo della depressione, anche in rapporto all'evoluzione attuale e alle prevedibili evoluzioni future dei modelli e degli strumenti delle terapie. Bisogni e aspettative degli psichiatri clinici davanti all'evoluzione delle conoscenze scientifiche sono stati analizzati in rapporto alla prospettiva traslazionale di una migliore applicazione di queste nella pratica clinica della cura presente e futura della depressione.

PAROLE CHIAVE: depressione, modelli eziopatogenetici, evoluzione dei trattamenti.

SUMMARY. The Future Psychiatry Project was founded with the goal to address the critical ratio of research/training / clinic. In a series of regular meetings, each devoted to a specific clinical topic, data and more advanced models for the clinical area in question will be analyzed in an integrated and multidisciplinary approach and the real possibility of extension of development and prospects of scientific advances to the clinic and therapy will be evaluated. The primary methodological objective of the Future Psychiatry meetings is the training method to overcome the common type of teacher/learner classroom teaching, albeit divided into the various possibilities offered by different types of educational meetings. The structure is informal, with features of intensive seminars and suggested modes for better interaction. The objective is the "Think Tank", a common space for study and exchange of knowledge, experiences, opinions and expectations, aimed at producing an integrated and shared dynamic result, that can provide a real reference point for participants and for all researchers and clinicians engaged in improving their level of updating and best clinical activity. The first Future Psychiatry meeting was held in Sermoneta (Latina) in the halls of the Castello Caetani on September 16th to 18th 2010. The chosen topic was "The Future of Depression: the development of knowledge, the evolution of therapies". The currently most advanced data of research were discussed and developed in their potential to reach a shared model taking into account the etiological complexity of Depression and to be a real reference to the possibility of application to real clinical experience. The main guidelines of the current research and major prospects for development of this in the field Depression have been outlined, also in relation to the ongoing evolution and the future outlook of the models and tools of therapy. Psychiatrists' clinical needs and expectations in front of the development of scientific knowledge were analyzed in relation to the translational prospect of a better application of these in the clinical practice of present and future care of Depression.

KEY WORDS: depression, etiopathogenetic models, evolution of treatment.

E-mail: giuseppe.bersani@uniroma1.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

IL PROGETTO PSICHIATRIA FUTURA

Una delle caratteristiche dello stato presente della ricerca psichiatrica è rappresentata dall'abbondanza dei dati riferiti a evidenze sperimentali e nello stesso tempo alla frequente dispersione, contraddittorietà e difficoltà di questi nell'essere inclusi in modelli conoscitivi coerenti e verificabili.

Nello stesso tempo, una quantità imponente di offerta formativa, sia di tipo residenziale (convegni, corsi, etc.) sia, ancora in misura minore, fondata su metodiche innovative utilizzanti modalità di comunicazione on line, non va nella maggioranza dei casi oltre la tipologia della comunicazione unidirezionale da docente a discente, con inevitabile insufficiente contributo alla reale diffusione, elaborazione e assimilazione delle informazioni.

Inoltre, rimane ancora spesso molto ampio il divario tra il livello di avanzamento delle conoscenze scientifiche nel campo dell'origine e dei processi patogenetici dei disturbi mentali e la possibilità reale di utilizzare tali avanzamenti in una traslazione che ne consenta l'applicazione nella realtà della pratica clinica.

Infine, appare oggi imprescindibile il tentativo di creare uno spazio di connessione e di scambio tra le diverse anime della Psichiatria, principalmente quella scientifica e quella clinica, che consenta di valutare lo stato presente di entrambe alla luce della sua proiezione in un futuro in cui i dati della ricerca, nel loro crescente sviluppo, possano essere organizzati in modelli più articolati e comprensivi di quelli attuali e integrarsi con le necessità di recezione e trasposizione nella dimensione clinica, nella ormai ineludibile finalità di appaiare il livello dell'intervento terapeutico a quello dello sviluppo della ricerca sia clinica sia di base.

Il Progetto Psichiatria Futura nasce con l'obiettivo di tentare di affrontare queste criticità del rapporto ricerca/formazione/clinica.

In una serie di incontri periodici, ognuno dedicato a un tema clinico specifico, verranno analizzati in modo integrato e multidisciplinare i dati e i modelli più avanzati relativi all'area clinica in questione e verranno valutate le possibilità reali di estensione alla clinica e alla terapia dello sviluppo e delle prospettive degli avanzamenti scientifici.

GLI INCONTRI DI PSICHIATRIA FUTURA

L'obiettivo metodologico primario degli incontri di Psichiatria Futura è rappresentato dal superamento della comune modalità formativa a tipo di didattica frontale docente/discente, sia pure articolata nelle diverse possibilità offerte dalle varie tipologie di incontri residenziali e a distanza.

La struttura è quella dell'incontro informale, con caratteristiche seminariali intensive, in cui un numero ristretto di esperti in aree multidisciplinari della ricerca scientifica in Psichiatria espone in modo sintetico il livello attuale più avanzato di evidenze e modelli sperimentali e lo offre al commento immediato e interattivo di un numero ristretto di altri ricercatori, di psichiatri clinici esperti e di medici di recente specializzazione in Psichiatria.

L'obiettivo è il "Pensatoio", uno spazio comune di studio e di scambio delle conoscenze, delle esperienze, delle opinioni e delle aspettative, finalizzato a produrre un risultato dinamico integrato e condiviso, in grado di fornire un reale punto di riferimento sia per i partecipanti sia per tutti i ricercatori e clinici impegnati nel miglioramento del proprio livello di aggiornamento e operatività.

L'impiego di metodiche interattive strutturate derivate da contesti di ricerca comunicativa aggiunge potenzialità innovative rispetto a quelle degli eventi scientifici e formativi tradizionali.

IL PRIMO INCONTRO DI PSICHIATRIA FUTURA

Il primo incontro di Psichiatria Futura si è svolto a Sermoneta (Latina) nelle sale del Castello Caetani dal 16 al 18 settembre 2010.

Il tema prescelto è stato *Il futuro della depressione: lo sviluppo delle conoscenze, l'evoluzione delle terapie.* Coordinatore Scientifico dell'incontro è stato Giuseppe Bersani.

Hanno partecipato all'incontro 11 Ricercatori che hanno portato alla valutazione generale il contributo della propria specifica competenza, e cioè:

- Maria Del Zompo (Università di Cagliari) sul tema della "Genetica";
- Alfonso Troisi (Università Tor Vergata di Roma) sul tema di "Evoluzione e comportamento";
- Donatella Marazziti (Università di Pisa) sul tema dei "Meccanismi epigenetici";
- Palmiero Monteleone (Università di Napoli) sul tema "Neurobiologia";
- Francesco Benedetti (Università Vita e Salute di Milano) sul tema "Cronobiologia";
- Alessandro Rossi (Università dell'Aquila) sul tema "Neuroimaging e alterazioni cognitive";
- Giovanni Biggio (Università di Cagliari) sul tema "Farmacologia";

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

- Andrea De Bartolomeis (Università di Napoli) sul tema "Psicosi e Depressione";
- Stefano Pallanti (Università di Firenze) sul tema "Clinica e terapie fisiche";
- Adele De Pascale (Sapienza Università di Roma) sul tema "Psicoterapia";
- Giuseppe Bersani (Sapienza Università di Roma) sul tema "Nuovi obiettivi dei trattamenti".

Hanno anche partecipato 8 psichiatri clinici esperti, che hanno valutato i dati della ricerca scientifica in rapporto alla propria esperienza clinica, e cioè:

- Isabella Bersani (Roma);
- Giancarlo Boncompagni (Bologna);
- Roberto Brugnoli (Roma);
- Guido Di Sciascio (Bari);
- Giuseppe Ducci (Roma);
- Franco Garonna (Venezia);
- Francesca Pacitti (L'Aquila);
- Francesco Valeriani (Frosinone).

Dieci medici di recente specializzazione in Psichiatria hanno partecipato attivamente ai lavori. La metodologia della comunicazione è stata proposta e guidata da una ricercatrice esperta in dinamiche comunicative (Giovanna Franzese, Roma), che ha introdotto e verificati modi e finalità dell'interazione.

Gli obiettivi dell'incontro si sono quindi così articolati:

- *metodo*: definizione delle modalità della comunicazione interattiva;
- *contenuto*: l'aggiornamento integrato sui temi dei singoli relatori;
- *riscontro clinico*: l'individuazione dei bisogni e la definizione delle aspettative;
- *risultato*: la sintesi condivisa e la risposta alle attese della clinica;
- *prospettive*: la delineazione del presente e le previsioni di sviluppo futuro della ricerca e delle potenzialità di traslazione nella clinica e nella terapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

"Il futuro della Depressione: lo sviluppo delle conoscenze, l'evoluzione delle terapie"

LA SINTESI SCIENTIFICA

Genetica ed epigenetica

I dati della genetica tradizionale hanno costantemente fornito l'indicazione di un ruolo rilevante dell'influenza genetica nell'origine dei disturbi depressivi, senza peraltro mai giungere all'individuazione di specifici geni determinanti, soggetti a modalità di trasmissione rispondenti ai classici modelli mendeliani.

Lo sviluppo di nuovi concetti e la disponibilità di tecnologie avanzate di ricerca consentono attualmente di riformulare dati, termini e finalità della ricerca genetica sulla depressione.

L'assenza di geni direttamente determinanti sottolinea necessariamente l'esistenza di geni di suscettibilità. Si intende per gene di suscettibilità un gene che conferisce un rischio alterato per una specifica malattia, ma usualmente non è sufficiente da solo a causare la malattia. Differenti alleli (genotipi) di suscettibilità sono associati a vari livelli di rischio o suscettibilità. Questo comporta che ciascun gene di suscettibilità è molto più comune della malattia. La maggior parte delle persone che posseggono il gene non sviluppa la malattia. Si ipotizza che possa essere altissimo, anche dell'ordine di centinaia o più, il numero di geni in grado di svolgere un potenziale ruolo di suscettibilità rispetto allo sviluppo di patologia depressiva clinicamente rilevante.

La ricerca attuale è quindi rivolta all'impiego delle nuove potenzialità di studio, quali i Genome-Wide Association Studies (GWAS), l'analisi delle mutazioni alleliche (Single Nucleotide Polimorphisms, SNIPs), lo studio delle associazioni di geni candidati con sottotipi fenotipici o con endofenotipi, gli studi di farmacogenetica, lo studio del rapporto gene/ambiente e gene/gene. Le potenzialità di diverse metodologie possono essere utilizzati, come nella Convergent functional genomics, con un approccio di integrazione di dati molecolari provenienti da diverse piattaforme e tessuti (cerebrale e sangue periferico), quali studi di associazione *genome wide*, studi di *linkage*, studi di espressione *genome wide*, *s*tudi di espressione su geni candidati, *s*tudi di espressione su tessuto cerebrale di ratto.

Alcuni GWAS hanno individuato alcuni geni associati alla depressione maggiore ricorrente, come il gene per il recettore GluR7 (GRIK3), recettore ionotropico del glutammico, il gene MTHFR sul cromosoma1, il gene ATP6V1B2, il gene SP4, etc.

Studi sui SNPs hanno indicato in diversi studi geni associati alla depressione, come nella regione Homer1, o, in studi di farmacogenetica, alla risposta a singoli farmaci antidepressivi.

La variabilità delle associazioni tra geni e disturbi depressivi ha stimolato la ricerca di associazioni con fenotipi clinici; esistono dati di maggiore espressione di alcuni geni in pazienti con esordio precoce, con decorso cronico, etc. La ricerca sulle associazioni con endofenotipi suggerisce preliminarmente una maggiore significatività rispetto a endofenotipi attinenti al profilo cognitivo.

L'acquisizione delle diverse potenzialità di espressione dei geni ha stimolato lo sviluppo degli studi di epigenetica. L'epigenetica è un fenomeno che si riferisce a modificazioni nell'espressione genica provocata da cambiamenti ereditati ma potenzialmente reversibili nei fenomeni di metilazione del DNA e/o nella conformazione della cromatina. Si intende quindi per epigenotipo un'informazione ereditabile in grado di influire sul fenotipo senza che vi sia cambiamento di sequenza del DNA.

Il meccanismo epigenetico meglio conosciuto è la metilazione del DNA. La metilazione di una regione genomica viene considerata un indicatore di inattivazione.

Nei vertebrati la metilazione interessa solamente la citosina: l'enzima citosina metiltransferasi aggiunge un gruppo metile al C5 della citosina: il risultato è la 5-metilcitosina.

Metilazione del DNA e acetilazione degli istoni contribuiscono in modo complementare al silenziamento trascrizionale del programma genetico.

Il peso dei meccanismi epigenetici nella depressione è ancora incerto ma esistono dati molto suggestivi, che rinviano a regolazione precoce e stabile dell'espressione di geni coinvolti. Per esempio, il ruolo delle cure materne nell'infanzia contribuisce a ridurre la metilazione del DNA e incrementare l'acetilazione degli istoni nel gene per i recettori dei glucocorticoidi, aumentandone quindi l'espressione, specificamente a livello ippocampale, potenziando nella vita adulta le capacità di risposta allo stress e riducendo conseguentemente il rischio di depressione.

L'applicazione dell'epigenetica alla ricerca e, ancora di più, alla clinica della depressione è ancora alle fasi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

preliminari, ma appaiono estremamente suggestive le potenzialità di tale area di ricerca nel contribuire a chiarire il rapporto tra geni e ambiente nella patofisiologia della malattia depressiva.

Significato disadattativo del comportamento depressivo

Una visione dei sintomi della depressione che tenga conto dell'interazione tra suscettibilità genetica ed esperienza ambientale può sottolineare anche in un'ottica evoluzionistica il valore adattativo o maladattativo di molti di questi. Del resto, la valenza patogenetica dello stress, inteso nella sua accezione più ampia e nelle sue polimorfe modalità di origine, deve essere necessariamente messa in rapporto, nella sua estrema variabilità, alle caratteristiche individuali di storia personale, esperienze passate e presenti, realtà relazionale e sociale, etc. Il successo o l'insuccesso nel raggiungimento di un obiettivo psicobiologico o psicosociale, a breve o lungo termine, possono in questa ottica rappresentare un fattore in grado di condizionare in modo centrale l'intensità dell'esperienza di stress.

In questa visione, le emozioni positive (gioia, euforia, soddisfazione) segnalano il successo nel raggiungimento di uno scopo a breve termine; le emozioni negative (depressione, ansia, rabbia) segnalano il fallimento della strategia finalizzata al raggiungimento di uno scopo a breve termine e il dolore mentale, nelle sue varie forme, svolge quindi un ruolo adattativo analogo a quello del dolore fisico.

I sintomi e i segni di malattia possono essere quindi distinti in due categorie: *sintomi disfunzionali*, espressione diretta del processo morboso e privi di uno specifico scopo biologico, e *sintomi adattativi*, finalizzati allo scopo di combattere il processo di malattia e a loro volta risultato di processi di selezione naturale.

Il non raggiungimento di uno scopo a breve termine esiterebbe quindi in fallimento funzionale e maladattamento biologico e, successivamente, nella disregolazione fisiologica e nella depressione, espressione di un fattore eziologico alla base sia del comportamento maladattativo sia degli stessi processi somatici implicati nella depressione.

Su tale base interpretativa, alla depressione può essere attribuito il significato di reazione a eventi maladattativi già accaduti, di rinforzo negativo, di strategia di uscita dalla situazione disadattiva e di inibizione di comportamenti potenzialmente peggiorativi, di comunicazione sociale.

L'impatto depressogeno degli eventi stressanti è modulato da differenze sessuali psicologiche e comportamentali che sono il risultato di processi evolutivi e l'importanza relativa degli scopi a breve termine varia quindi con il sesso e l'età: più lo scopo è importante, maggiore è l'impatto depressogeno dell'evento stressante che interferisce con il suo raggiungimento.

Considerazioni evoluzionistiche di questo tipo forniscono una possibile spiegazione della differente vulnerabilità depressiva delle donne e degli uomini agli stessi eventi stressanti, quali eventi negativi di natura interpersonale, eventi stressanti che colpiscono le persone della stessa rete sociale (perdita di un figlio in età perinatale, infertilità, etc.), fattori a cui le donne risultano nella propria reattività depressiva nettamente più sensibili degli uomini.

È evidente come adattamento e comportamento nella depressione siano stati oggetto di innumerevoli modelli interpretativi di tipo psicologico e, conseguentemente, anche di innumerevoli approcci di tipo psicoterapeutico.

Viene delineata, quale struttura psicologica di vulnerabilità alla risposta affettiva patologica, una organizzazione di significato personale di tipo depressivo, caratterizzata principalmente da una propensione a rispondere con disperazione e rabbia a eventi affettivamente significativi anche minimi, che si prestano a essere percepiti (come risultato di un'attiva organizzazione autoreferenziale di questi stessi eventi) da parte del bambino in termini di perdita e delusione e/o rifiuto, siano essi dovuti alla perdita reale di un genitore o all'impossibilità di ottenere un attaccamento sicuro nei confronti di genitori rifiutanti e/o noncuranti.

Lo sviluppo dell'identità viene anche considerato in rapporto all'esperienza di perdita (per es., per lutti o separazioni o per strategie parentali basate sul controllo privo di affetto), caratterizzata dalla costante oscillazione emotiva tra disperazione e rabbia.

Le basi cerebrali della depressione

La conoscenza dei meccanismi patofisiologici cerebrali della depressione ha seguito nel corso dei decenni un'evoluzione legata allo sviluppo delle potenzialità di indagine sperimentale, che può essere schematicamente sintetizzata nei termini di una successione di diverse ipotesi di crescente complessità, quali:

- *ipotesi monoaminergica* (1960-1980), che vede la depressione causata da un deficit sinaptico di monoamine (serotonina, noradrenalina);
- *ipotesi recettoriale* (1980-1990), che vede la depressione causata da alterazioni della sensibilità dei recettori monoaminergici;
- *ipotesi post-recettoriale* (1990-2000), che vede la depressione causata da alterazioni dei sistemi di tra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

sduzione del segnale post-recettoriale e dell'espressione genica;
- *ipotesi neurotrofica* (>2000), che vede la depressione causata da alterazioni dei meccanismi che regolano la neuroplasticità e la resilienza neuronale verosimilmente in seguito all'azione di stressor ripetuti in individui geneticamente predisposti.

Il modello dell'effetto neurotossico a livello ippocampale da parte degli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (Asse HPA) cronicamente attivati dallo stress protratto è quello che riceve attualmente maggiori conferme sperimentali, nonostante alcuni aspetti di contraddittorietà.

È stata complessivamente osservata una riduzione media dell'8% del volume dell'ippocampo sinistro e del 10% del volume dell'ippocampo destro in pazienti depressi rispetto ai soggetti sani.

La riduzione volumetrica risulta associata in maniera esponenziale al ripetersi degli episodi depressivi, a una più lunga durata degli episodi affettivi nel corso della vita e a resistenza ai trattamenti farmacologici.

Alla base dell'alterazione volumetrica sono indicati meccanismi neuropatologici quali perdita delle ramificazioni dendritiche, perdita di cellule gliali, riduzione del numero dei neuroni del giro dentato, riduzione della densità delle cellule neuronali, soprattutto i neuroni piramidali di grosso diametro che corrisponderebbero ai neuroni glutamatergici eccitatori, e dei neuroni non piramidali sia ippocampali sia corticali. Tali evidenze appaiono connesse ad alterazione dei meccanismi che regolano la neuroplasticità e la resilienza cellulare, in particolare mediante riduzione della resilienza neuronale nell'ippocampo, con aumento della vulnerabilità cellulare agli effetti apoptotici dell'ischemia, dell'ipoglicemia, dell'eccitotossicità, riduzione del numero e della lunghezza dei dendriti apicali dei neuroni ippocampali e soprattutto inibizione della neurogenesi nell'ippocampo, direttamente connessa, anche nella sua potenziale reversibilità, alla durata della condizione di stress.

La vulnerabilità all'effetto depressogeno a lungo termine dello stress appare comunque soggetta a variabilità interindividuale, a sua volta connessa a caratteristiche genetiche, a modulazione epigenetica, a specifici profili di attività recettoriale; sembrerebbero svolgere un ruolo centrale in tal senso gli autorecettori presinaptici 5-HT1a.

Nonostante tali evidenze, tuttavia, non esiste completo accordo sul fatto che la condizione depressiva sia direttamente legata all'inibizione della neurogenesi. Per esempio, in modelli animali di depressione, solo animali geneticamente predisposti sviluppano condotte simil-depressive in rapporto a stress sperimentale, anche se anche quelli non predisposti presentano analoga riduzione della neurogenesi ippocampale.

Il ruolo di una ridotta espressione di fattori neurotrofici, principalmente il Brain-Derived Neurotrofic Factor (BDNF), viene indicato come centrale nell'inibizione della neurogenesi, ma esso è a sua volta connesso a regolazione della propria espressione sia in rapporto all'azione recettoriale e post-recettoriale dei neurotrasmettitori (principalmente serotonina, noradrenalina e glutammato), sia alla modulazione da parte di fattori nucleari di trascrizione, a loro volta modulati nella propria attività dalla sequenza intracellulare di eventi successivi alla stimolazione recettoriale.

In termini di sistemi funzionali, alterazioni della regolazione del sistema di dolore/evitamento, prevalentemente serotoninergico, e di motivazione/piacere, prevalentemente dopaminergico, appaiono prevalenti nella depressione, rinviando peraltro all'interazione con sistemi più direttamente implicati nel controllo di altri aspetti dell'emotività, quale quello noradrenergico nella regolazione dell'ansia.

Implicazioni morfofunzionali più estese, derivate dal grandissimo sviluppo degli studi di neuroimaging sia strutturale sia funzionale, confermano l'ipoattività metabolica della regione ippocampale nei pazienti depressi, ma anomalie deficitarie strutturali e metaboliche emergono anche a carico di altre aree, prevalentemente corticali, quali la corteccia prefrontale dorsomediale e anterolaterale e la corteccia cingolata anteriore, mentre il riscontro di iperattività metabolica, di verosimile natura compensatoria, emerge più spesso a carico della corteccia orbitale, prefrontale ventrolaterale e insulare e dell'amigdala.

Il vastissimo numero di studi sul deficit cognitivo di pazienti depressi fornisce dati solo in parte concordanti con l'ipotesi di una coincidenza tra anomalie morfofunzionali e alterazioni cognitive. Riduzione della capacità di apprendimento e memoria risultano realmente associate sia al grado di atrofia ippocampale sia a intensità e durata dello stress a essa verosimilmente precedente, mentre deficit di funzioni esecutive, nelle loro variabili espressioni, appaiono più associati ad anomalie strutturali e funzionali delle aree prefrontali, più spesso preesistenti all'esordio clinico della patologia e soggetti a maggiore grado di influenza genetica. La ricerca di una corrispondenza di alterazioni di singole aree cerebrali con specifici deficit neurocognitivi fornisce al momento risultati solo parziali e spesso discordanti. Anche la ricerca del rapporto con modificazioni del tono di diversi sistemi di neurotrasmissione indica la possibilità di individuare funzioni cognitive sotto prevalente controllo di alcuni di essi, quali principalmente quello noradrenergico e quello dopaminergico,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

con la conseguente possibilità di individuare un rapporto tra specifici deficit cognitivi e modificazioni neurotrasmettitoriali. Esistono comunque ampie dimostrazioni cliniche della riduzione del rischio di ricadute depressive in rapporto al grado di riduzione del deficit cognitivo. Si tratta di un campo di studio in enorme sviluppo, in cui strumenti di indagine neuropsicologica vengono utilizzati in associazione a tecniche di neuroimaging funzionale, potenzialmente in grado di fornire informazioni complesse sui meccanismi generali di funzionamento cerebrale nella depressione.

Le alterazioni del livello funzionale dell'Asse HPA nella depressione, principalmente la sua iperattività, si associano d'altro lato anche alle anomalie e alla perdita del ritmo circadiano della secrezione dei relativi ormoni. Questo rinvia in modo diretto alle alterazioni complessive del sistema circadiano, che risulta costantemente alterato nella sua ritmicità. Le alterazioni nella depressione del principale bioritmo fisiologico e comportamentale, cioè l'alternanza sonno/veglia, sono in relazione ad alterazioni complesse della regolazione cerebrale del sistema di ritmicità circadiana, sincronizzato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo in risposta al fattore ambientale dell'alternanza di luce e buio. Il bioritmo di produzione epifisaria di melatonina viene indicato come il trasduttore della ritmicità circadiana dall'ipotalamo a tutte le altre regioni cerebrali, tra cui quelle implicate nella regolazione del ritmo del sonno, e ai sistemi di regolazione omeostatica dell'organismo, tra cui principalmente quello neuroendocrino.

Vulnerabilità alla depressione e capacità di remissione stabile dopo un episodio depressivo risultano direttamente connesse al livello di recuperata stabilità del sistema circadiano, espressione sia di specifica influenza genetica sia di adattamento precoce alla ritmicità ambientale sia fisica sia sociale.

L'evoluzione delle terapie

Lo stato attuale delle terapie farmacologiche della depressione è caratterizzato da alcune peculiari condizioni conoscitive, quali:

- la conferma della validità terapeutica dei farmaci agenti in base ai precedenti modelli monoaminergici, recettoriali e post-recettoriali, quali la maggior parte degli antidepressivi (TCA, SSRI, SNRI);
- l'aumento delle conoscenze circa le reali modalità di azione di tali farmaci, non limitate all'incremento della disponibilità dei neurotrasmettitori e della conseguente stimolazione post-sinaptica sia recettoriale sia intracellulare;
- la prospettiva di ottenere un'azione antidepressiva mediante influenza sui meccanismi di regolazione dell'espressione genica, sia mediante i farmaci attualmente in uso sia mediante altre molecole sviluppate con questa specifica finalità;
- la possibilità di individuare *a priori* specifici elementi del genotipo, particolarmente alleli polimorfici, in grado di predire la risposta individuale a singoli trattamenti, in accordo con lo sviluppo della farmaco genetica;
- la ricerca di nuove classi di agenti farmacologici in grado di agire sui meccanismi patogenetici a monte dell'alterazione dei sistemi monoaminergici.

Il dato più significativo è al momento rappresentato dalla dimostrazione che tutti i farmaci antidepressivi in grado di potenziare uno o l'altro dei neurotrasmettitori monoaminergici esplicano, mediante una serie complessa di eventi intracellulari prima citoplasmatici e poi nucleari, un'azione di stimolazione sui fattori di trascrizione genica, principalmente sul CREB, a sua volta in grado di favorire l'espressione genica alla base della sintesi di BDNF. Questo innescherebbe un processo di stimolazione della neurogenesi, almeno a livello ippocampale, in grado di contrastare l'inibizione di tale processo secondaria allo stress cronico e all'attivazione del'Asse HPA e di portare a un ripristino di un fisiologico livello di trofismo neuronale.

Esistono sufficienti evidenze sperimentali dell'incremento da parte di TCA, SSRI e SNRI delle cellule progenitrici neurali del giro dentato dell'ippocampo in pazienti depressi.

Il ripristino del trofismo neuronale precedente alla depressione, tanto più raggiungibile in rapporto alla precocità e all'adeguata durata del trattamento farmacologico, rappresenterebbe una condizione centrale in un'ottica preventiva di successive ricadute.

L'individuazione di specifici alleli di loci genetici polimorfi connessi alla regolazione dell'espressione di fattori direttamente connessi alla risposta neuronale (come quelli del 5-HTTP, del BDNF, delle COMT, etc.) consente di predire il grado della risposta terapeutica individuale, così attribuendo alla farmacogenetica un potenziale ruolo centrale nello sviluppo e nelle applicazioni future della farmacoterapia della depressione.

D'altro lato, lo sviluppo recente di molecole esplicanti un effetto antidepressivo attraverso vie diverse da quelle legate al modello monoaminergico/recettoriale prelude alla possibilità di intervenire su livelli diversi del processo patogenetico della depressione.

È il caso per esempio dei farmaci in grado di agire sulla correzione delle alterazioni del sistema circadiano, per un'azione di stimolo dei recettori melatoninergici, sulla modulazione della sensitività dei recettori

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

neuronali dei glucocorticoidi, sede chiave nel meccanismo neurotossico indotto dallo stress, sulla regolazione di sistemi di neuromodulazione, quali quelli utilizzanti sostanza P, vasopressina o altri, sul potenziamento diretto delle funzioni cognitive.

È di notevole interesse il complesso delle evidenze sperimentali che indicano come anche le più diffuse ed efficaci tra le terapie fisiche della depressione dimostrino di esplicare la loro efficacia secondo modalità almeno in parte sovrapponibili a quelle dei trattamenti farmacologici.

La *terapia elettroconvulsivante* induce un potenziamento rapido della trasmissione monoaminergica associato a un'altrettanto rapida espressione di fattori neurotrofici, primo tra tutti il BDNF.

La *stimolazione magnetica transcranica* appare attiva nel ridurre l'ipometabolismo delle regioni frontocorticali in cui questo appare ridotto nella depressione.

La *fototerapia* risulta esplicare una potente azione di ripristino di una fisiologica ritmicità di tutte le componenti del sistema circadiano.

D'altro lato, numerose evidenze cliniche confortate dai dati di neuroimaging funzionale sostengono l'ipotesi che anche la psicoterapia modifichi le funzioni cerebrali secondo modalità in parte specifiche e in parte anche apparentemente sovrapponibili a quelle dei trattamenti farmacologici. Sono stati descritti in determinate aree cerebrali cambiamenti a livello morfofunzionale correlabili ai risultati di diversi tipi di psicoterapia.

Si delinea quindi nel complesso una situazione altamente dinamica, che lascia intravedere nel presente e prevedere in un futuro molto prossimo un'evoluzione sia delle conoscenze dei meccanismi patogenetici della depressione sia degli obiettivi stessi dei trattamenti, non più rivolti alla semplice correzione di alterazioni neurobiologiche in atto ma finalizzati soprattutto alla riduzione del rischio della loro comparsa e alla riduzione della loro entità, con l'obiettivo di una corrispondente diminuzione della severità delle manifestazioni psicopatologiche e comportamentali.

LA CONDIVISIONE DEI BISOGNI E DELLE ASPETTATIVE: DALLA RICERCA ALLA CLINICA

Nell'interazione diretta e informale tra "Ricercatori" e "Clinici", sia "esperti" sia "giovani", sono emersi alcuni elementi maggiormente meritevoli di riflessione, anche stimolati da un contesto comunicativo libero dallo stile della predefinita relazione tra docente e discente.

Prima tra tutti, è apparsa la frequente criticità del rapporto tra lo sviluppo tecnicistico delle singole competenze, quale anche delineato dal contenuto delle relazioni, e l'analisi dei bisogni dello Psichiatra, spesso in parte impossibilitato ad acquisire e ordinare in modo comprensibile e articolato la vastissima quantità di dati scientifici proposti dalle diverse discipline coinvolte nella ricerca sui disturbi mentali. Se questa è una situazione parzialmente condivisa da molte altre aree della medicina, essa è tuttavia particolarmente critica per la Psichiatria, in cui i dati della ricerca biologica avanzata non appaiono spesso di intuitivo riscontro nella pratica clinica ordinaria.

A livello conoscitivo, l'approfondimento di singoli risultati della ricerca nel campo della depressione può essere reso difficoltoso sia dal grado sempre maggiore di competenza tecnica necessaria alla comprensione dei dati sperimentali, sia anche, e forse in misura maggiore, dalla complessità e diversità dei dati proposti, raramente includibili in modo semplice in modelli eziopatogenetici o terapeutici. La dispersione delle informazioni, proposte in misura massiccia in riviste scientifiche nazionali o internazionali di livello necessariamente diverso, o in rete, spesso senza alcun controllo sulla qualità stessa dell'informazione, o in eventi formativi sovrabbondanti ma spesso scarsamente utili rispetto alla finalità del reale aumento o della fruibilità delle conoscenze, rende in realtà acuto, anche se a volte in realtà non del tutto chiaramente percepito, il bisogno di una informazione competente ma lineare, acquisibile in modo ordinato in rapporto alle reali potenzialità individuali di assimilazione ed elaborazione.

A livello clinico, questa situazione è emersa in modo molto chiaro nel corso della discussione comune come il principale bisogno dello psichiatra nello stesso tempo operante nella realtà clinica dei servizi psichiatrici e interessato agli avanzamenti delle conoscenze scientifiche.

A tale bisogno corrisponde l'aspettativa, più o meno esplicitamente avvertita, di una formazione/informazione efficace, in grado non solo di delineare dati sperimentali e costrutti teorici secondo modelli e linguaggio della ricerca, ma anche in grado di consentire l'applicazione di questi alle situazioni e ai problemi dell'esperienza clinica quotidiana.

Questa finalità di trasferimento di dati ed esperienza dai modelli della ricerca alla realtà della clinica, da includersi evidentemente nell'ottica oggi fortemente avvertita della medicina traslazionale, risulta in campo psichiatrico meno semplice che in altre aree mediche, dove diagnosi e terapia sono già più direttamente connesse all'impiego di modelli e mezzi di natura tecnologica. La natura stessa dei disturbi mentali, e specificamente della depressione, rende spesso obiettivamente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.181.52 Mon, 29 Apr 2024, 12:32:44

molto meno evidente il legame tra l'enorme variabilità interindividuale delle manifestazioni psicopatologiche e delle caratteristiche cliniche da una parte e la sofisticatezza tecnica dei dati sperimentali e la complessità dei modelli psicobiologici dall'altra, anche in considerazione peraltro del fatto che questi ultimi sono ancora in grado di spiegare i primi in modo solo molto parziale.

La risposta a tale aspettativa, di fatto ancora carente nell'applicazione dei dati scientifici alla realtà della clinica attuale, rappresenta, nella sua prospettiva traslazionale, la principale sfida nell'applicazione di questi alle prospettive future della clinica della depressione.

L'ANALISI DELLE DINAMICHE DI COMUNICAZIONE

La metodologia di comunicazione improntata sull'informalità ha consentito da un osservatorio esterno la rilevazione di vissuti e atteggiamenti differenziati tra i *sub-target* presenti nel "pensatoio".

La comprensione di tali differenziazioni, in termini di vissuti e atteggiamenti, potrebbe essere funzionale a rendere più proficue le dinamiche di comunicazione interdisciplinare, non solo all'interno del "pensatoio", ma, molto più ambiziosamente, anche nella gestione del lavoro scientifico e clinico in senso lato.

I vissuti emotivi dei sub-target nei confronti della depressione e del proprio ruolo di psichiatra

L'osservazione esterna ha consentito di evidenziare che gli atteggiamenti di scienziati, clinici e giovani specializzati appaiono sensibilmente differenziati a proposito dei vissuti emotivi attribuiti alla depressione e al ruolo di ciascuno rispetto a essa.

Gli scienziati sembrano evidenziare un atteggiamento "più tormentato". L'obiettivo primario, anche se mai espresso esplicitamente, sembra essere la guarigione del paziente. Il focus è sulla malattia ma la sua natura poliforme, la genesi ascrivibile a molteplici cause e non solo di ordine medico, il sapere parcellizzato restituiscono risultati che non si presentano quasi mai nell'immediato.

I clinici sembrano evidenziare un atteggiamento più "tranquillo" e soddisfatto. L'obiettivo primario è la cura del paziente: il paziente è un soggetto "concreto e vicino" (*versus* il paziente "remoto" degli scienziati), con disagi a volte molto gravi. Il focus è sul paziente. Emerge diffusamente la consapevolezza di offrire grande aiuto ai pazienti attraverso terapie che curano, forse non guariscono, ma alleviano molto il dolore dei pazienti, a volte salvano la vita di potenziali suicidi. I risultati si constatano quotidianamente e quotidianamente il lavoro del clinico offre gratificazioni.

I neo-specializzati sembrano avere un atteggiamento caratterizzato dall'entusiasmo ma anche, paradossalmente, più equilibrato. Emerge il bisogno di impegnarsi nella ricerca scientifica più pura, ma emerge anche soddisfazione per la propria personale capacità di aiutare persone "sofferenti" per la depressione.

Non sembra esistere un solo focus. C'è la ricerca scientifica, c'è il paziente, ma c'è anche la ricerca di una propria personale collocazione nel mondo della psichiatria.

L'individuazione di una bozza di modello comunicazionale interdisciplinare

Sarebbe utile individuare un modello di comunicazione tra scienziati, clinici e neo-specializzati, in cui l'oggetto sia quello di trasferire:

- *agli scienziati il paziente "concreto"*, sia in termini numerico-statistici, sia in termini clinici, ma anche in termini di capacità del paziente di costituirsi come "guida" e indirizzo di ricerca, verso strade il più concretamente possibili e utili;
- *ai clinici la malattia "teorica"*, nei suoi termini più polimorfi e incerti al fine di sollecitare il clinico a osservare i sintomi da nuovi punti di vista e poter quindi "restituire" un paziente più articolato e funzionale ai nuovi step di ricerca scientifica;
- *ai neo specializzati la possibilità di accedere sia alla malattia "teorica" sia al paziente "concreto"*, al fine di formare al meglio e secondo le proprie attitudini il proprio profilo professionale.