

## 18. Maggio

### I misteri della depressione

*Prima di diagnosticarti depressione o bassa autostima, assicurati di non essere semplicemente circondato da stronzi.*  
William Gibson

L'anno scorso, una delle nostre idee più comuni sulla depressione è stata capovolta. "**Lo studio sugli antidepressivi mette in dubbio i farmaci assunti da 8 milioni di persone**", ha affermato il quotidiano *The Times* a luglio. Altre pubblicazioni riportavano titoli altrettanto allarmanti. Altre pubblicazioni riportavano titoli altrettanto allarmanti.

La depressione è uno dei maggiori problemi medici che le società di tutto il mondo devono affrontare, i trattamenti sono stati a lungo controversi ed ecco una ricerca che mostra che il Prozac e altri comuni antidepressivi si basano su un'ipotesi defunta su ciò che causa la condizione. Il ricercatore capo dello studio è arrivato addirittura a suggerire che eventuali benefici derivanti da tali medicinali derivano da un effetto placebo.

Si dice che la maggior parte dei farmaci antidepressivi agiscano ripristinando i livelli di una sostanza chimica che segnala il cervello chiamata serotonina, un'idea a volte nota come *l'ipotesi dello "squilibrio chimico" della depressione*. Ma lo studio ha scoperto che, contrariamente a quanto ci è stato detto per decenni, la depressione non è in realtà causata da un basso livello di serotonina.

Questo è stato un calcio nei denti per le molte persone che sentono di dipendere dagli antidepressivi. Solleva anche una domanda chiave: se un basso livello di serotonina non può spiegare la depressione, allora cosa può farlo? Questo non è l'unico mistero riguardante la condizione. Inoltre non sappiamo come funzionano le terapie parlati o elettroconvulsive, né comprendiamo l'impatto della genetica o dello stress sulla salute mentale. Eppure, nonostante tutta questa incertezza, si stanno facendo progressi sorprendenti. Due nuovi trattamenti sono recentemente diventati disponibili e altri in cantiere si dimostrano promettenti.



"Il livello scientifico è più avanzato di quanto questo articolo lascia intendere", afferma **Carmine Pariante** del King's College di Londra. "**Le cose non sono così cupe come sembrano.**"

Le due caratteristiche principali della depressione sono l'umore basso e la mancanza di capacità di trarre piacere dalle attività abituali. È spesso accompagnato da una serie di sintomi fisici, come perdita di appetito, affaticamento e insonnia. "È la sensazione di essere stanchi e sconfitti, di non voler essere qui", afferma **Rachel Roodhardt**, autrice di libri per bambini con sede a Folkestone, nel Regno Unito, che prende antidepressivi da due decenni. L'idea che ciò sia causato da uno

squilibrio chimico nel cervello è nata negli anni '60, dopo che si scoprì che un trattamento per abbassare la pressione sanguigna provocava un umore basso in alcune persone. **Si è scoperto che il farmaco riduce la serotonina e altre due sostanze chimiche del cervello, la noradrenalina e la dopamina.** Successivamente furono sviluppati antidepressivi che aumentavano una, due o tutte e tre queste sostanze. Uno dei primi è stato il Prozac, che blocca la rimozione della serotonina dalle sinapsi, le giunzioni tra le cellule cerebrali – da qui la sua descrizione come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, o SSRI.

### L'ascesa del Prozac

Il grande successo commerciale del Prozac negli anni '90 ha consolidato la reputazione della serotonina come “sostanza chimica del benessere”. Questa idea è stata rafforzata da prove genetiche della fine degli anni '90, che suggeriscono che le persone affette da depressione hanno maggiori probabilità di avere una variante genetica che produce una versione più efficiente di un enzima che rimuove la serotonina dalle sinapsi, lo stesso enzima che viene bloccato dagli SSRI. Sfortunatamente, non tutti i fatti rientrano perfettamente in questa narrazione. Man mano che le capacità di sequenziamento genetico si espandevano e venivano condotti studi più ampi e rigorosi, è emerso che la nostra propensione innata alla depressione è governata non da un gene, ma da più di 100 .

Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions

La cosa imbarazzante è che il gene responsabile dell'enzima che rimuove la serotonina non è nemmeno uno di questi. Il consenso ora è che non ha nulla a che fare con il rischio di depressione. Un altro duro colpo alla storia della serotonina è arrivato da diverse ampie rianalisi di tutti i dati degli studi clinici sugli antidepressivi. Già alla fine degli anni Novanta questi studi dimostravano che ***la differenza tra gli effetti dei medicinali e quelli del placebo era minima.***



Questo è il motivo per cui, dopo la pubblicazione dello studio fondamentale dell'anno scorso, la sua autrice principale, **Joanna Moncrieff dell'University College di Londra**, ha affermato che gli antidepressivi potrebbero essere solo una forma di placebo.

L'obiettivo principale dell'articolo di Moncrieff e dei suoi colleghi, tuttavia, era la mancanza di prove a sostegno dell'ipotesi dello squilibrio chimico. È difficile misurare la serotonina nel cervello, ma possiamo misurare i livelli nel liquido cerebrospinale di un composto in cui viene scomposto. Come riportato dal team, la maggior parte degli studi non rileva livelli più bassi di questo composto nelle persone affette da depressione . I risultati non furono una sorpresa per gli psichiatri.

Da alcuni anni, il sito web del *Royal College of Psychiatrists del Regno Unito* afferma che **la teoria dello squilibrio chimico della depressione è semplicistica** .

Tuttavia, alcune persone che assumono antidepressivi hanno trovato inquietante la copertura mediatica. *"Mi sentivo come se tutto quello che mi è stato detto nel corso degli anni fosse sbagliato", dice Roodhardt. Ora sta riducendo la dose con l'aiuto del suo medico, in parte innescato dall'analisi di Moncrieff.*



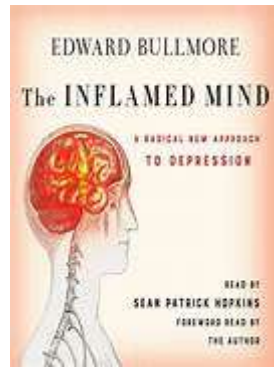
D'altra parte, a **Polly Arrowsmith**, una piccola imprenditrice di Londra, non interessa come funzionano gli antidepressivi. *"Mi fanno sentire molto meglio e più felice e mantengono stabile il mio umore. Mi aspetto di seguirli per tutta la vita", afferma.*

La gente non dovrebbe concludere che gli antidepressivi non funzionano, dice Pariente. Il consenso tra i medici è che, sebbene non siano una panacea, possono offrire un aiuto reale. Anche se, in media, gli effetti sono solo leggermente superiori a quelli osservati con le compresse placebo, ciò nasconde il fatto che alcune persone migliorano parecchio, mentre altre non ottengono alcun beneficio, **dice Pariente. E coloro che non vengono aiutati dal primo farmaco che provano, potrebbero esserlo dal secondo o dal terzo. "Il livello di evidenza sull'efficacia degli antidepressivi è schiacciante", afferma.**

Inoltre, ci sono ancora ragioni per pensare che la serotonina sia coinvolta in qualche modo nella depressione.

Ad esempio, se si abbassa artificialmente la serotonina in persone che sono state precedentemente depresse, si può innescare un umore basso temporaneo .

Non c'è dubbio inoltre che gli SSRI aumentino rapidamente i livelli di serotonina all'interno delle sinapsi. Forse questo porta a ulteriori cambiamenti a valle nel cervello che aiutano ad alleviare la depressione, anche se bassi livelli di quel neurotrasmettitore non erano il fattore scatenante iniziale dei sintomi, **dice Pariente. "Gli antidepressivi potrebbero ancora cambiare la funzione del cervello modificando la serotonina."**



Tuttavia, è troppo presto per riporre tutte le nostre speranze nell'infiammazione. Solo circa 1 persona depressa su 3 ha livelli di PCR più elevati, afferma **Edward Bullmore dell'Università di Cambridge**, che ha scritto un libro sull'argomento intitolato ***The Inflamed Mind***.

Tuttavia, queste persone potrebbero potenzialmente trarre beneficio dai farmaci antinfiammatori già in uso per altre malattie. Finora, gli studi su tali farmaci per la depressione hanno dato risultati contrastanti. Ma nessuno studio ha ancora reclutato solo persone con livelli elevati di CRP, che rappresenterebbe il test chiave. ***"Vuoi uno studio in cui si somministra un farmaco antinfiammatorio a persone che soffrono di depressione e infiammazione, e per loro è antidepressivo"***, afferma Bullmore.



Un percorso di ricerca ancora più fruttuoso riguarda la **ketamina**, un anestetico che a volte viene utilizzato anche a scopo ricreativo. Come gli SSRI, influenza la segnalazione di un neurotrasmettitore, ma diverso, chiamato glutammato. ***"Il glutammato è il meccanismo di segnalazione più comune nel cervello"***, afferma John Krystal dell'Università di Yale.

La sua idea di testare la **ketamina** come antidepressivo è venuta da un lavoro che dimostrava che altri farmaci che si legano ai normali recettori del glutammato sembravano ridurre il malumore negli animali. Prove su persone hanno dimostrato che un'infusione di ketamina agisce rapidamente per ridurre i sintomi della depressione. La maggior parte delle persone necessita quindi di ripetere i trattamenti ogni una o due settimane.

### **Terapia psichedelica**

Anche alcune terapie parlanti potrebbero adattarsi alla spiegazione della neuroplasticità. La terapia cognitivo comportamentale, ad esempio, incoraggia esplicitamente le persone ad apprendere nuovi modelli di comportamento in risposta a situazioni stressanti e a disimparare

quelli dannosi. Ciò spiegherebbe perché i farmaci e le terapie parlate spesso funzionano meglio insieme: gli antidepressivi rendono il cervello più neuroplastico, mentre la persona apprende schemi di pensiero più utili.

Le droghe psichedeliche, come la **psilocibina** contenuta nei funghi magici, hanno mostrato alcuni segni di successo contro la depressione in piccoli studi in fase iniziale sugli esseri umani – e sembrano innescare anche la neuroplasticità, almeno negli animali. Inoltre stimolano direttamente un sottotipo di recettore della serotonina, oltre a causare un aumento dei livelli di dopamina. Quindi questi farmaci sembrano avere molteplici effetti e non è chiaro quale sia il più importante.



Ciò non riguarda tutti. "Come clinico, non mi preoccupo troppo di come funzionano le cose, di più se funzionano", afferma **James Rucker del King's College di Londra**, che sta aiutando a testare una forma sintetica di psilocibina.

### **Quindi, la neuroplasticità è la nuova grande teoria della depressione?**

Pariante pensa di no. Invece, vede la depressione come uno stato complesso che rappresenta disturbi in molteplici sostanze chimiche e circuiti neurali del cervello, con aspetti diversi che predominano in persone diverse. Ciò spiegherebbe perché vari trattamenti aiutano alcune persone, ma non altre. "Ci sono più passaggi in cui puoi intervenire", afferma.

Ma significa anche che abbiamo bisogno di test – o "biomarcatori" – per identificare quali farmaci e terapie siano più appropriati per i singoli individui. Si stanno già studiando gli esami del sangue per l'infiammazione come un modo per guidare la scelta degli antidepressivi da parte degli psichiatri e se combinarli con farmaci antinfiammatori. Altri biomarcatori possono provenire da elettroencefalogrammi o scansioni cerebrali, nonché dal comportamento di tracciamento dei dati degli smartphone.

Il **National Institute of Mental Health** degli Stati Uniti, che è uno dei maggiori finanziatori della ricerca sulla salute mentale nel mondo, sta pianificando studi che mettono a confronto questi diversi test sui biomarcatori. "**Chiediamo agli investigatori di prendere idee che abbiano una buona prova accademica e di metterle al vaglio**", dice Joshua Gordon, direttore dell'istituto. "**Penso che possiamo fare meglio con i trattamenti che abbiamo ora, senza comprenderne i meccanismi**".

Questo potrebbe non essere di grande conforto per chiunque stia attualmente lottando con la depressione. Al momento, i medici tendono a offrire una serie di farmaci attraverso un processo di tentativi ed errori, e possono essere necessari fino a due mesi per verificare se ciascun trattamento funziona o meno.

Ma in futuro, i biomarcatori potrebbero essere utilizzati per diagnosticare le persone con sottotipi di depressione che rispondono meglio a determinati trattamenti.

E i medici avranno solo l'imbarazzo della scelta se alcuni dei promettenti farmaci sperimentali raggiungeranno la clinica. ***"Potrebbe non esistere il 'meccanismo biologico definitivo' della depressione", afferma Pariente. Il lato positivo è che questo ci offre molte più opzioni di trattamento. "È complicato, ma tutta la medicina è complicata", dice.***

