

Cultura, mercato, farmacologia. I volti della depressione

Stefano Canali

Professore a contratto di Storia della Medicina e Bioetica
Università degli Studi di Cassino

Concetto di confine, nozione proteiforme, cangiante, dalla semantica indefinita, la depressione si caratterizza non solo per la varietà delle cause, delle strutture biologiche implicate nella sua fisiopatologia e delle alterazioni del comportamento che produce, ma anche per i domini concettuali che chiama in causa e su cui si rappresenta.

La nozione di depressione è infatti riferibile a una vasta ed eterogenea gamma di disturbi, definiti in funzione delle ipotesi etiopatogenetiche (ad esempio, endogena, reattiva, ovvero primaria e secondaria), della gravità, delle condizioni di esordio, della durata e del decorso, del criterio di fase e polarità (esclusivamente unipolare oppure bipolare maniaco-depressiva), dell'asse diagnostico cui viene riferita e quindi se considerata parte di un disturbo clinico o di un disturbo di personalità ed infine caratterizzata eventualmente in relazione alla diagnosi di concomitanti patologie somatiche, come ad esempio neoplasie, i disturbi cardiovascolari, il morbo di Parkinson, l'epilessia.

Il tentativo di afferrare questa complessità ha prodotto negli ultimi venti anni una impressionante moltiplicazione delle dimensioni nosologiche relative alla nozione di depressione, una inarrestabile inflazione del suo significato.

Nel *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM-IV), la depressione caratterizza l'episodio depressivo maggiore (vedi box "Criteri per la diagnosi di episodio depressivo maggiore") e il disturbo depressivo ricorrente, rappresenta una fase del disturbo bipolare, e definisce ovviamente la depressione unipolare, sta con l'ansia nei quadri di comorbidità dei disturbi affettivi, la ritroviamo associata a un disturbo dell'adattamento, si esprime in forma attenuata ma cronica nella distimia e in modo periodico nella ciclotimia, impronta la personalità depressiva. In questo stesso periodo la soglia con cui si distingue la normale tristezza dalla depressione lieve si è costantemente abbassata. E così il dominio della patologia ha finito per inglobare porzioni sempre più vaste della naturale modulazione dell'umore, delle fluttuazioni delle tonalità emozionali da sempre ritenute adattative.

L'eterogeneità clinica della depressione continua tuttavia a eludere una soddisfacente sistemazione nelle strutture tassonomiche standardizzate. A testimonianza di ciò, l'introduzione e l'estensione di insiemi diagnostici residui, nei quali vengono contemplati, ad hoc, "disturbi depressivi non altrimenti specificati", come nel DSM-IV e alcune "sindromi affettive specificate e non specificate", come invece proposto dall'*International Classification of Diseases* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ICD-10) e l'elaborazione di appendici aggiuntive del DSM-IV, che prospettano criteri diagnostici alternativi per i Disturbi Distimici, Depressivi Minori, Depressione Breve Ricorrente e Disturbo Misto Ansioso-Depressivo.

Questa incongrua espansione nosografica della depressione sta ormai producendo una dissoluzione dei suoi canoni definatori, tanto da rendere lecito supporre che l'unico dato costante nella concettualizzazione della depressione sia la risposta ad uno qualunque dei farmaci antidepressivi per uno qualunque dei sintomi inclusi nelle diverse sindromi depressive. Occorre ricordare che i disturbi depressivi, come tutti i disturbi mentali descritti nel DSM-IV, sono in realtà delle sindromi. Sono cioè complessi codificati di sintomi che caratterizzano un determinato quadro clinico di cui, a differenza di una malattia, non si conoscono l'eziologia, la patogenesi e non si possiede un preciso quadro delle modalità di espressione. Sul piano pratico, concepire un'entità morbosa come sindrome non produce alcuna differenza, in quanto le sindromi finiscono per essere considerate e trattate come malattie.

La depressione è il disturbo psichiatrico la cui diffusione ha subito la crescita più rilevante negli ultimi anni. Corrispondentemente, tra gli psicofarmaci, il consumo di antidepressivi è uno di quelli che ha conosciuto l'incremento maggiore. Il successo e la voga della depressione come malattia vanno ricercati senza dubbio nell'ampliamento delle possibilità di diagnosi. Ma è altrettanto certo che questo fenomeno è stato sostenuto dai profondi mutamenti culturali degli ultimi 20-25 anni, dai giganteschi interessi economici che ruotano intorno ai nuovi farmaci per la terapia dei disturbi dell'umore, dalla stessa tipologia degli effetti di queste sostanze.

È mutato radicalmente lo scenario sociale e culturale in cui si muove il soggetto. L'atomizzazione sociale, l'evoluzione dei modelli culturali di riferimento e le trasformazioni del mercato del lavoro chiedono oggi al soggetto livelli di responsabilità individuali, di iniziativa personale, di rapidità d'azione, di energia, duttilità, flessibilità, adattabilità, resistenza nelle *performance* che facilmente esorbitano le capacità medie degli individui. Di qui l'insufficienza, la fatica, il rallentamento psicomotorio, l'inibizione dell'azione, in una parola, ormai desueta ma precisa nella descrizione, l'esaurimento nervoso. Non a caso questi tratti disegnano il nuovo volto della depressione nella cultura popolare e nella pratica medica, in particolare nella medicina generale. La tristezza e il dolore morale diventano sempre meno importanti nella diagnosi di depressione mentre al centro del multiforme paesaggio dei disturbi depressivi viene posta l'incapacità di agire, le difficoltà nell'azione, il rallentamento psicomotorio. Questa trasformazione concettuale trova conforto negli effetti degli antidepressivi, attivi nelle forme depressive caratterizzate soprattutto dall'inibizione dell'azione e dalla fatica, relativamente efficaci dove predominano la tristezza, l'angoscia, il dolore; utili invece e, anche, in numerosi contesti estranei alla nosografia depressiva in cui è in gioco una qualche forma di inibizione o interferenza nell'azione, come il disturbo ossessivo-compulsivo, le fobie, gli attacchi di panico, il disturbo da stress post-traumatico, i disturbi dell'impulsività.

In un pericoloso corto circuito, l'uso transnosografico degli antidepressivi è sorretto dall'impostazione sindromica della classificazione delle patologie mentali e allo stesso tempo ne promuove e ne rafforza l'affermazione. Si prescrive l'antidepressivo per il suo effetto su una costellazione di sintomi e non in accordo alla conoscenza di come questo agisce sulle traiettorie patogenetiche. Poco importa che si stia trattando una condizione ansiosa, fobica, depressiva, ossessiva, in quanto i sintomi su cui agiscono gli antidepressivi ricorrono variamente in tutti questi quadri sindromici. Tale approccio alla cura è stato entusiasticamente accolto in medicina generale, dove è naturale vengano a palesarsi e siano prioritari i segni clinici obiettivi: l'inibizione dell'azione, l'astenia, piuttosto che la tristezza e il senso di colpa; e dove preme il sollievo dei sintomi, indipendentemente dall'individuazione delle cause e dalla diagnosi fine.

Nella natura sindromica dei disturbi depressivi si nasconde non solo il pericolo di una deriva inflattiva nell'inventario dei sintomi da annoverare nei disturbi depressivi ovvero per la creazione della patologia depressiva, ma anche inquietanti minacce sul versante della pratica clinica.

In primo luogo, il fatto che i disturbi depressivi siano entità sindromiche rende estremamente facile spostare in avanti la soglia clinica proponendo condizioni morbose nuove attraverso la riduzione dei sintomi necessari alla diagnosi. È quello che si sta facendo ad esempio con la diffusione del concetto di distimia come depressione lieve ma cronica, di depressione minore, di depressione sottosoglia. Dobbiamo tuttavia considerare che alcuni sintomi depressivi hanno un valore adattativo: informativo e motivazionale. Essi possono comunicare che c'è una discrepanza in atto tra aspettative o investimenti e risultati, oppure segnalare una dissonanza profonda tra la personalità e la condizione in cui il soggetto vive. Possono indurre il soggetto a interrompere l'investimento, ad abbandonare la situazione ad arrestarsi per recuperare ed elaborare una nuova strategia.

L'intervento sotto soglia di conseguenza può ostacolare o impedire l'elaborazione cognitiva del problema e quindi la ricerca di una soluzione adeguata. Allo stesso modo un uso improprio dei

farmaci può inibire le risposte funzionali e le spinte motivazionali a dar corso ai comportamenti più appropriati e contribuire così al mantenimento degli stimoli e della situazione patogena.

A ciò si lega un ulteriore problema dagli importanti risvolti psicologici e sociali. L'abuso di terapia può infatti forzare l'accomodamento degli individui a situazioni e contesti esistenziali oggettivamente penosi o comunque discrepanti rispetto ai profili caratteriali. Questa accettazione o acquiescenza indotta può avere gravi ripercussioni sull'individuo e sulla società. Sul primo continueranno ad agire cronicamente i fattori patogeni; mentre nella società verranno verosimilmente mantenute e riprodotte condizioni altrimenti inaccettabili.

La rapida inibizione dell'espressione delle emozioni legata alla somministrazione di alcuni farmaci per il trattamento dei disturbi dell'umore può far venir meno un importante strumento di interazione e di modificazione dell'ambiente esterno e del comportamento degli individui intorno al paziente, di induzione di prossimità e aiuto. In questo senso il trattamento potrebbe modificare o rendere meno efficaci alcuni dei fattori relazionali e sociali che normalmente sono di sostegno al recupero o alla promozione di una ricostruzione in senso funzionale dei rapporti affettivi e sociali.

Ragionamenti analoghi possono farsi per l'uso sempre più diffuso degli antidepressivi per modulare l'umore, per correggere gli "inestetismi del carattere" che portano a un tentativo di medicalizzare il carattere per adattarlo a un modello di riferimento, non diverso dal modello fisico di riferimento e dal conseguente fiorire della chirurgia estetica .

I rischi di generalizzazione del temperamento e di appiattimento delle differenze individuali legati alla crescita degli interventi per i sintomi sotto soglia, a fronte di disagi subclinici, sono associati ad altre incognite. L'attenuazione farmacologica delle differenze individuali caratterizzate da tratti melanconici potrebbe contribuire a ridurre la varietà dei tipi di personalità e degli stili di comportamento che costituisce una delle risorse fondamentali del successo e della straordinarie possibilità di adattamento e progresso culturale della specie umana. Inoltre, il temperamento come espressione genetica della personalità è fortemente predeterminato e quindi la sua alterazione *ex farmaco* produce delle potenti e potenzialmente patogene dissonanze tra il patrimonio genetico e il fenotipo che viene modificato chimicamente in assenza di malattia in atto.

Il secondo tipo di pericoli legato alla deriva nosografica dei disturbi depressivi e al loro essere mere sindromi va individuato nella natura necessariamente solo sintomatica, mai causale, degli interventi. Di qui sorgono una serie di altre questioni. Va rilevato innanzitutto il carattere provvisorio e labile degli effetti della terapia con antidepressivi sui (molti) disturbi depressivi a carattere cronico o recidivante; la conseguente tendenza a prolungare i trattamenti ovvero la giustificazione della possibilità di una correzione farmacologica permanente dell'umore o dei trattamenti profilattici antidepressivi. In questo caso, la questione più grave è rappresentata dalla liceità e dalle conseguenze di un intervento che verosimilmente interviene o finisce per intervenire sui tratti di personalità. Altra preoccupante questione è la sostanziale indipendenza del trattamento farmacologico dall'origine e dalla natura dei sintomi depressivi o dal loro legame con la personalità. Questione più rilevante dal punto di vista sanitario è infine la diffusione e la generalizzazione dell'uso degli antidepressivi a dispetto delle conoscenze estremamente scarse su come funzionano e su quali siano i loro effetti, soprattutto nel caso dell'uso a lungo termine.

Non esiste al momento una spiegazione adeguata e coerente dei meccanismi d'azione degli antidepressivi. Ciò dipende soltanto in piccola parte dalle difficoltà di indagine sulla farmacologia del sistema nervoso e sulle complesse interazioni tra farmaci e livelli funzionali del comportamento, dalla regolazione dei geni ai processi affettivi passando per il cervello, i neuroni, i loro recettori, i sistemi enzimatici correlati. L'assenza di teorie soddisfacenti su come agiscono gli antidepressivi è legata soprattutto al fatto che le condizioni depressive sono meri repertori di sintomi, pure estremamente vasti e variegati. Ciò può spiegare la ragione per cui chiamiamo indifferentemente antidepressivi farmaci con meccanismi e bersagli recettoriali d'azione molto diversi per tipologia e selettività.

Ad oggi, solo considerando i farmaci con riconoscibili azioni acute sui sistemi neuronali monoaminergici (serotonina, noradrenalina e dopamina) o sui loro enzimi vi sono almeno una decina di meccanismi d'azione farmacologica distinti e circa una trentina di antidepressivi. La gran parte degli antidepressivi inibisce la ricattura delle monoamine e tra questi i più usati sono gli inibitori selettivi della ricattura della serotonina, come la fluoxetina; alcuni bloccano i recettori presinaptici alfa2 frenando così la regolazione a feedback del rilascio di noradrenalina e aumentando conseguentemente la concentrazione sinaptica di questo trasmettitore nervoso; altri antidepressivi inibiscono l'enzima monoamino-ossidasi, riducendo la degradazione del trasmettitore e mantenendone quindi elevata la disponibilità per raggiungere lo spazio sinaptico. Alcuni antidepressivi hanno un'azione diretta su un solo sistema neuronale monoaminergico; altri agiscono direttamente su più sistemi; altri ancora coinvolgono sistemi neuronali non aminergici; tutti agiscono indirettamente su funzionalità endocrine. Difficile concepire che una sola classe di farmaci possa avere uno spettro d'azione così vasto e multiforme. Ancora più arduo pensare che la composita molteplicità degli antidepressivi possa trattare un identico disturbo. Non esiste, e oggi sembra a rigor di logica inconcepibile, una teoria capace di spiegare in che modo il potenziamento della trasmissione monoaminergica, di più sistemi o di uno solo, possa agire sulla depressione. I sistemi monoaminergici svolgono infatti non solo funzioni molto diverse tra loro ma si regolano mutuamente.

Denunciandone l'irriducibile multiformità d'azione, l'analisi farmacologica degli antidepressivi quindi ci riporta alla sostanziale indeterminatezza della nozione di depressione. Vaghezza e incoerenza che restano tali anche con la rinuncia alla centralità della sfuggente dimensione psicopatologica in favore della più tangibile sintomatologia legata all'azione. Costrutto impreciso e proteiforme, l'attuale concetto di depressione garantisce smisurate possibilità di diagnosi e prescrizioni. Ma forse il suo successo sta soprattutto nel compendiare l'incertezza di essere, la fatica e il male di vivere nel mondo d'oggi, nel legittimarne l'esistenza nella patologia, nel demandarne l'oblio all'apparente onnipotenza del farmaco.

Box “Criteri per la diagnosi di episodio depressivo maggiore”

Secondo il DSM-IV, si pone la diagnosi di "episodio depressivo maggiore quando sono soddisfatti i seguenti criteri:

A. cinque (o più) dei sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento. Uno o più dei sintomi deve essere costituito da "umore depresso" oppure "perdita di interesse o piacere". Non vanno inclusi i sintomi che sono evidentemente dovuti ad una condizione medica generale, oppure i deliri o le allucinazioni che siano incongrui all'umore.

1. umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (es., si sente triste o vuoto) o come osservato dagli altri (es., appare lamentoso). **Nota.** Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile.
2. marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato da altri).
3. significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento di peso (es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o

aumento dell'appetito quasi ogni giorno. **Nota.** Nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali.

4. insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno
5. agitazione o rallentamento psicomotorio, quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato)
6. affaticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno
7. sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi ogni giorno (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per essere ammalato)
8. ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata dagli altri)
9. pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.

B. i sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto.

C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo e compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti.

D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (es., una droga di abuso, un medicamento) o di una condizione medica generale (es., ipotiroidismo).

E. I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di due mesi, o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.