

DEPRESSIONE

6. TEORIE EZIOPATOGENETICHE

N. Lalli © 1989 – 2006 su web

Ultima revisione: 30 maggio 2007

Nella spiegazione dell'eziologia della depressione tre sono i filoni fondamentali: quello genetico, quello biochimico e quello psicologico.

I fattori genetici

Rappresentano una importante linea di ricerca: è sicuro, infatti, che i fattori genetici giocano un ruolo non secondario nella depressione endogena e nella psicosi maniaco-depressiva.

Bisogna però estrapolare, dalle numerose e spesso contraddittorie ricerche, quei dati sicuramente accertati, tenendo sempre presente che in ogni malattia, ma in quelle psichiatriche in particolare, *numerosi fattori sociali, individuali, biologici possono condizionare la penetranza genetica e rendere quindi la sindrome più o meno evidente*. Molti studi sono falsati appunto dalla pretesa di una corrispondenza, genotipo-fenotipo, diretta ed univoca, senza tener conto di tutti gli altri fattori che possono essere concause, altrettanto importanti, nella manifestazione patologica.

Perché una sindrome possa definirsi su base genetica, è necessario che siano presenti e confermati perlomeno i seguenti dati:

1) familiarità: ovverosia che nei consanguinei del probando la sindrome compaia in percentuale elevata e statisticamente significativa rispetto alla media generale. Se si tiene conto che la media dei disturbi depressivi è del 5% è evidente che nella famiglia del probando debbono comparire casi di depressione perlomeno doppi;

2) concordanza molto elevata in gemelli MZ. Questo dato assume un significato particolare quando i gemelli MZ sono allevati, fin da piccoli, in situazioni ambientati diverse: perché è evidente che in questo caso i fattori ambientali, come possibile fattore causale, sono da escludersi. Oppure concordanza in soggetti che, nati da genitori affetti dalla sindrome, sono stati allevati precocemente in situazioni ambientali diverse.

Rispetto a questi due parametri possiamo dire che i dati significativi diversificano per la depressione endogena e per la psicosi maniaco- depressiva.

Nella psicosi maniaco-depressiva l'incidenza, che nella media è dell'1,5, sale al 15-35% nelle famiglie ove c'è un soggetto affetto da tale disturbo. Nei gemelli MZ, Mendlewicz (1974) ha

osservato una concordanza che oscilla tra il 50% ed il 95 %. Price, studiando 12 coppie di gemelli MZ, allevati fin da piccoli in situazioni ambientali diverse e dei quali uno si era ammalato di psicosi maniaco-depressiva, ha riscontrato una concordanza in ben 8 coppie. Il che farebbe pensare che la sindrome si esprime geneticamente ed è scarsamente condizionata da fattori ambientali.

Inoltre molte ricerche hanno messo in evidenza la possibilità di poter anche evidenziare il cromosoma portatore dell'anomalia. Uno studio pubblicato nel 1987 è stato condotto su di un gruppo altamente omogeneo, gli Amish, comunità abitante in Pennsylvania, geneticamente omogenea perché discendente da un ceppo europeo, emigrato negli Usa nel XVIII secolo. In questo gruppo si è riscontrata una elevata incidenza di psicosi maniaco-depressiva e si è evidenziato un linkage nel cromosoma 11. Questo studio, come quello successivo, è basato sulla possibile associazione (*linkage*) tra un gene sicuramente conosciuto, e quello *probabile* della psicosi affettiva.

Molti altri autori invece ritengono che la trasmissione avvenga attraverso un gene localizzato nel cromosoma X. Questo dato sarebbe confortato da alcuni elementi. L'alta concordanza tra psicosi maniaco-depressiva e la cecità ai colori (che è trasmessa dal cromosoma X), la significativa prevalenza nel sesso femminile con una percentuale del 59% ed il fatto che, mentre è frequente la trasmissione madre-figlio, non sono mai state osservate trasmissioni padre-figlio.

Diversa è la situazione per la *depressione endogena monopolare*, ove esiste una familiarità meno frequente che si può esprimere con modalità diverse, tanto che alcuni Autori l'hanno suddivisa in due gruppi (Zimmermann et al.):

1) il D.S.D. (*Depressive Spectrum Disease*): gruppo più affine, per sintomatologia, alla distimia e che si associa, a livello familiare, frequentemente con disturbi della personalità, soprattutto alcolismo.

2) il F.P.D.D. (*Familial Pure Depressive Disease*): gruppo più puro e più simile alla depressione endogena che si esprime con una familiarità elevata, ma minore rispetto a quello della psicosi maniaco-depressiva.

Dai dati sopra descritti sembra emergere che sicuramente, sul piano genetico, c'è una differenza tra depressione endogena e psicosi maniaco-depressiva.

Un ulteriore dato, però meno sicuro, è l'età di insorgenza: entro i 25 anni per la psicosi maniaco-depressiva, nel 3° decennio per la depressione endogena.

Questi dati vanno letti, però, nell'ottica della possibile incidenza di altri fattori, che possono essere una possibile identificazione o comunque dinamiche psicologiche complesse. Infatti si è

visto che la familiarità nella depressione endogena aumenta se il probando ha avuto il primo episodio precocemente, e soprattutto se c'è una ciclicità del disturbo.

Ora questo fenomeno può essere visto come causa, ma anche come effetto. Nel senso che possiamo pensare che, in questi casi, ci sia una penetranza genetica maggiore; ma possiamo anche pensare che l'insorgenza precoce e la ripetitività di episodi depressivi possano essere molto più patogene per i familiari e particolarmente per i figli.

Quest'ultima considerazione deve servire a tener presente che sicuramente il fattore genetico esiste, ma che esso può esprimersi con modalità diverse in relazione ad altre concause.

Possiamo comunque affermare che, mentre nella psicosi maniaco-depressiva sembra evidenziarsi una trasmissibilità della malattia più netta, invece per la depressione endogena sembra trattarsi più di una *vulnerabilità depressiva*.

I fattori biochimici

La scoperta dei farmaci antidepressivi è stata in parte casuale. L'iproniazide, che è stato il primo farmaco antidepressivo, era usato come antitubercolare, quando alcuni psichiatri, in particolare M. Kleine, notarono che aveva anche un effetto eccitante ed euforizzante: effetto collegato al blocco dell'enzima monoaminossidasi che degrada le amine biogene.

Pertanto questo farmaco, denominato IMAO (ovverosia inibitore delle monoaminossidasi), diventa il capostipite degli antidepressivi.

Successivamente fu messo a punto un modello animale, molto importante per la validazione degli antidepressivi, basato sulla somministrazione di reserpina. Questo farmaco, somministrato ai ratti, induce un rallentamento psicomotorio che può essere paragonabile a quello che osserviamo nell'uomo in caso di depressione endogena. Pertanto si potevano sperimentare negli animali vari farmaci ed individuare come antidepressivi quelli che riducevano o abolivano la sindrome indotta da reserpina.

Si era chiarito inoltre il meccanismo d'azione del rallentamento motorio dovuto alla reserpina che induce farmacologicamente lo svuotamento nel SNC delle amine (noradrenalina e serotonina) che sono fisiologicamente degradate da un enzima che è la monoaminoossidasi.

Seguirono ben presto altri farmaci della stessa classe. Successivamente fu evidenziato l'effetto antidepressivo di una molecola completamente diversa, l'imipramina, che diventerà il capostipite

di una nuova classe: i triciclici. La scoperta fu dovuta alla costanza di R. Kuhn, che sull'onda del successo della clorpromazina nella schizofrenia mise a punto nuove molecole derivate da questo farmaco. La clorpromazina è costituita da tre anelli benzenici (di qui la denominazione di

tricyclici) dei quali quello centrale ha un atomo di S e da una catena laterale aminica: l'imipramina fu ottenuta sostituendo l'atomo di S e mantenendo il resto. Kuhn provò a lungo questo farmaco negli schizofrenici (perché si prevedeva che, come derivato della clorpromazina, dovesse avere analogo spettro terapeutico), ma senza successo ed a volte con l'aggravamento della sintomatologia. Pertanto, vista l'inutilità, cominciò a provarlo nei depressi: la costanza che dimostrò nel continuare gli esperimenti (non sapeva infatti che i tricyclici hanno un tempo di latenza) fu premiata. Dopo una-due settimane si notarono notevoli miglioramenti nei depressi trattati con imipramina. Era nata così la famiglia dei tricyclici, a cui seguirono i tetracyclici e numerosi derivati.

Ma se l'effetto clinico era evidente ed incontestabile, meno chiaro era il meccanismo d'azione. Infatti, non solo questo farmaco non agiva, come si era presupposto, sulla monoaminossidasi, ma non aumentava nemmeno i livelli dei neurotrasmettitori nel cervello. Ulteriori ricerche portarono alle seguenti conclusioni.

Il livello di amine biogene nello spazio intersinaptico viene regolato da due meccanismi: uno è l'inattivazione mediante l'enzima monoaminossidasi, l'altro è una pompa (re-uptake) che riassorbe le molecole di amine nel neurone presinaptico.

La scoperta di questa pompa di ricaptazione spiegava molti aspetti dei tricyclici, ma non certamente un altro dato molto significativo. Cioè che tra l'inizio della somministrazione e la comparsa dei primi effetti clinici intercorre un periodo di tempo di 7-15 giorni, detto *tempo di latenza*.

Questo dato trovò la spiegazione nella constatazione che l'uso prolungato dei tricyclici tende a diminuire il numero dei recettori postsinaptici. Quindi bisogna pensare che il meccanismo dei tricyclici e dei derivati si basa su due meccanismi:

- 1) aumento delle amine nello spazio intersinaptico per diminuzione o blocco del re-uptake;
- 2) diminuzione del numero di recettori per le amine.

È quindi necessario formulare la seguente ipotesi. *L'azione antidepressiva dei farmaci compare allorché tutti i siti recettoriali per le amine possono essere legati.* Questo spiega una duplice necessità: l'aumento delle amine nello spazio intersinaptico (o per diminuzione del re-uptake o per inibizione della MAO) e la contemporanea diminuzione dei recettori. E quindi da presupporre che nel SNC ci sia una complessa dinamica che comporta la necessità che tutti i siti recettoriali per le amine siano occupati per il mantenimento di un tono dell'umore stabile, nella complessa interazione tra stimoli endogeni ed esogeni. È inoltre da ritenere che l'alterazione di questo complesso meccanismo possa avvenire con modalità diverse, e quindi dar luogo a diverse forme cliniche della depressione (N. Lalli, 1989).

Dico diverse perché è evidente che noradrenalina e serotonina, pur accomunate nella eziopatogenesi della depressione, non hanno effetti uguali.

M. Asherg ha evidenziato che i pazienti che presentano una netta diminuzione della serotonina (evidenziabile dai livelli molto bassi di 5HIA, acido 5-idrossindolacetico, metabolita della serotonina) presentano anche clinicamente un quadro caratterizzato da intenso rallentamento psicomotorio, apatia e tendenza al suicidio.

La noradrenalina ha vari siti recettoriali ($\alpha 1$, $\alpha 2$ e β) che hanno funzioni diverse; quindi bisogna pensare che tutti questi fattori giocano un ruolo importante di interazione nelle varie manifestazioni della depressione. È ipotesi accettabile che la forma inibita sia prevalentemente correlata alla serotonina, quella ansiosa invece alla noradrenalina.

Bisogna infine tener presente che gli antidepressivi funzionano solo in soggetti depressi, mentre nelle persone con normale tono dell'umore possono indurre solamente disforia o sedazione.

Inoltre è da considerare che la maggior parte delle terminazioni dei neuroni contenenti noradrenalina e serotonina si riscontra nel sistema limbico. Se si tiene presente l'importanza del sistema limbico nella vita affettiva, è evidente che questo deve essere considerato il ponte che unisce i fattori psicologici con quelli biologici e viceversa.

Le ipotesi psicologiche: relazionali e cognitive

Accenno brevemente alle ipotesi relazionali e cognitive. M.B. Cohen (Cohen et al., 1954) nello studio sulla depressione prende in considerazione la psicologia della famiglia e i rapporti interpersonali. Questi studi evidenziano un contesto familiare assai rigido, socialmente isolato, che tende a valorizzare il bambino solo nella misura in cui conserva o accresce lo «status» della famiglia per riscattare la presunta inferiorità familiare.

Tutto ciò porta il bambino alla competizione e all'invidia verso gli altri, e all'intolleranza verso gli insuccessi. Il bambino, diventando così strumento per migliorare la posizione sociale, ha in seno alla famiglia una posizione privilegiata per la sua capacità di ottenere prestigio, ma viene continuamente svalutato come persona.

Egli si sente costantemente minacciato dalla perdita di amore familiare, se esprime un comportamento normale e spontaneo, inoltre egli cresce come un manipolatore, perché considera i rapporti umani come mezzi per raggiungere le proprie mete, poiché non riesce a vedere un'altra

persona indipendentemente dai propri bisogni. Diventato adulto questi utilizza la depressione come tentativo per riconquistare l'altro o per controllarlo.

Con la sua teoria cognitiva Beck (1970) considerale distorsioni cognitive quali pessimismo esagerato e autorimproveri non realistici, come la causa primaria della malattia.

Le specifiche distorsioni della depressione che Beck ha chiamato «triade cognitiva» sono:'

- 1) aspettative negative nei confronti dell'ambiente',
- 2) un'opinione negativa di sé;
- 3) aspettative negative per il futuro.

Queste caratteristiche distorsioni si discostano da ciò che la maggior parte degli individui considera un modo realistico di pensare o di interpretare la realtà.

Secondo Seligman (Seligman e Maier, 1967) la depressione si può spiegare con il modello dell'impotenza appresa: cioè il depresso non è stato capace di impadronirsi di tecniche adattive per affrontare situazioni dolorose, mentre ha appreso un atteggiamento d'impotenza. Pertanto secondo gli AA. il depresso ha una storia caratterizzata dall'incapacità di controllare le ricompense dell'ambiente e si deprime perché si sente impotente di fronte alle risposte ambientali e si ritiene incapace di modificare questo stato di cose.

Ultima revisione: 30 maggio 2007