



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***Dalla patogenesi alla terapia di una delle patologie più in espansione della nostra
società: la depressione***

Relatore

Prof. Fallarini Silvia

Candidato

Biancaccio Filomena

Anno Accademico 2023/2024

SESSIONE STRAORDINARIA

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

- DDM: disturbo depressivo maggiore
- DSM-5: manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali
- OMS: organizzazione Mondiale della Sanità
- PASSI: progressioni delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia
- PSMB4: proteasoma subunità beta tipo 4
- TBX21: fattore di trascrizione T-box (detto anche T-bet)
- CD3E: subunità epsilon del complesso CD3 del recettore delle cellule T
- PRKCH: chinasi proteica C eta.
- PSMD9: subunità 9 del dominio regolatorio del proteasoma
- STAT3: fattore di trascrizione 3 attivato dalla segnalazione di citochine
- UCN3: urocortina 3
- SLC6A15: trasportatore di sodio e cloro 6A15
- HPA: ipotalamo-ipofisi-surrene
- DPP: disturbo depressivo persistente
- ISS: istituto nazionale della sanità
- ICD: classificazione internazionale delle malattie
- DASS: Depression Anxiety Stress Scales
- CBT: psicoterapia cognitivo-comportamentale
- DPP: depressione post-partum
- EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale
- AND: depressione prenatale
- ACTH: ormone adrenocorticotropo
- BDNF: fattore neurotrofico cerebrale
- SNC: sistema nervoso centrale
- PDSS: post-partum Depression Scale
- PAPA: paternity Adjustment and Paternal Attitudes Questionnaire
- GMDS: gotland Male Depression Scale
- DID: disturbo dissociativo dell'identità
- DOC: disturbo ossessivo-compulsivo
- DB: disturbo bipolare

- DB-1: disturbo bipolare tipo 1
- DB-2: disturbo bipolare tipo 2
- ICD-10: decima revisione delle malattie
- ICD-11: undicesima revisione delle malattie
- BDNF: fattore neurotrofico derivato dal cervello
- NGF: fattore di crescita nervoso
- NT-3: neurotrofina 3
- NT-4: neurotrofina 4
- NICE: istituto nazionale per l'eccellenza nella sanità e nell'assistenza
- CINP: collegio internazionale di neuropsicofarmacologia
- CANMAT: rete canadese per il trattamento dei disturbi dell'umore e d'ansia
- ISBD: società internazionale per i disturbi bipolari
- TEC: terapia elettroconvulsiva
- DBP: disturbo borderline di personalità
- ADHD: disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività
- SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
- SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina
- SERT: trasportatore della serotonina
- TCA: antidepressivi triciclici
- MAOI: inibitori delle monoamminossidasi
- TMS: stimolazione magnetica transcranica
- DBS: stimolazione cerebrale profonda
- IPT: terapia interpersonale
- GABA: acido gamma-amminobutirrico
- CAM: terapia complementare e alternativa
- CHR: ormone di rilascio della corticotropina
- RCT: studi clinici randomizzati controllati
- EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing
- PTSD: disturbo da stress post-traumatico
- AIP: elaborazione adattiva dell'informazione
- MADRS: montgomery-Asberg Depression Rating Scale
- HAM-D: hamilton Rating for Depression

- 5HT_{2C}: sottotipo di recettore della serotonina

INDICE

INTRODUZIONE: LA DEPRESSIONE	1
CAPITOLO 1: LA DEPRESSIONE MAGGIORE	3
Epidemiologia	3
Prevalenza per età e genere.....	4
Fattori di rischio.....	4
Comorbidità.....	5
Modello dei sistemi dinamici complessi	5
Fattori infiammatori	7
Diagnosi differenziale	10
Prognosi.....	11
CAPITOLO 2: DISTURBO DEPRESSIVO PERSISTENTE (DISTIMIA)	13
Caratteristiche Cliniche	13
Diagnosi	13
Manifestazione del DDP	15
Cause del DDP	16
CAPITOLO 3: DEPRESSIONE CON CARATTERISTICHE ANSIOSE	18
Cause psicologiche	19
Diagnosi	19
Valutazioni dei risultati e approccio terapeutico	20
Tecniche di rilassamento e mindfulness	21
Ruolo del microbiota nella depressione ansiosa.....	21
CAPITOLO 4: DEPRESSIONE POST PARTUM	24
Fattori che influenzano la DPP	27
DPP e uomini	28
CAPITOLO 5: DEPRESSIONE REATTIVA	30
Mobbing e depressione reattiva	31
Sintomi depressione reattiva	31
CAPITOLO 6: DEPRESSIONE PSICOTICA	33
Tipi di Depressione Psicotica	34
Depressione Psicotica e Schizofrenia	34

Sintomi cognitivi della schizofrenia	36
CAPITOLO 7: LA DEPRESSIONE BIPOLARE	40
Diagnosi e valutazione clinica.....	42
Valutazione.....	42
Definizione di episodio maniacale.....	44
Definizione di esordio ipomaniacale	45
Trattamento dell'episodio maniacale	47
Trattamento della depressione bipolare acuta.....	48
Trattamento di mantenimento	48
Diagnosi Differenziale.....	49
Deterrenza ed educazione del paziente.....	50
CAPITOLO 8: IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE	52
Depressione maggiore (DDM).....	52
Disturbo depressivo persistente (Distimia).....	56
Trattamento per la depressione con caratteristiche ansiose	58
Trattamento per la depressione post partum.....	60
Trattamento per la depressione reattiva	63
Trattamento per la depressione psicotica	66
CONCLUSIONI:	68
BIBLIOGRAFIA:	70

INTRODUZIONE

LA DEPRESSIONE

La depressione è un disturbo dell'umore che influisce sulle funzioni psicologiche essenziali per la vita quotidiana. Normalmente, l'umore della persona varia in base alle esperienze vissute: le situazioni piacevoli lo rendono più positivo, mentre quelle spiacevoli lo influenzano negativamente. Tuttavia, chi soffre di depressione non sperimenta questa naturale alternanza, ma vive costantemente in uno stato emotivo negativo, indipendentemente dagli eventi esterni.

Le persone con depressione manifestano frequentemente sintomi caratteristici, come una persistente sensazione di insoddisfazione e tristezza, oltre alla difficoltà nel provare piacere nelle attività quotidiane. Questa condizione è accompagnata da una visione pessimistica di sé stessi, degli altri e del futuro.

La depressione non si limita a un semplice squilibrio dell'umore, esistono diversi aspetti di questo disturbo che lo rendono più complesso. In alcuni casi, chi ne soffre può non avere momenti di umore stabile. Tra gli elementi distintivi della depressione rientrano diversi fattori che influenzano il benessere psicologico e la percezione della realtà. In generale il disturbo è caratterizzato da:

1. una modificazione dell'umore: solitudine, apatia, tristezza;
2. un concetto negativo su sé stesso associato a rimproveri e auto-colpa;
3. desideri peggiorativi e auto-punitivi: desideri di scappare, auto lesionarsi o morire;
4. cambiamenti vegetativi: disturbi dell'alimentazione, insonnia, perdita del desiderio sessuale;
5. cambiamento nel livello di attività: ritardo, agitazione, confusione e poca concentrazione.

A livello soggettivo la depressione può essere paragonata a guardare il mondo attraverso lenti scure dove ogni cosa appare più difficile e priva di luce persino compiere gesti quotidiani come alzarsi dal letto, fare una doccia o uscire per una passeggiata. Inoltre molte persone depresse sentono che gli altri non riescono a comprendere pienamente il loro stato d'animo e che tendono a essere eccessivamente ottimisti rispetto alla loro condizione.

La depressione viene suddivisa in macro gruppi in base alla durata, intensità e cause dei sintomi; le categorie principali includono:

1. depressione maggiore classica: sintomi predominanti sono tristezza profonda, perdita di interesse o piacere, disturbi del sonno, eccessivo senso di colpa, fino a pensieri autolesionisti o suicidari;

2. disturbo depressivo persistente (distimia): dove ho la forma cronica della depressione, meno grave della maggiore, ma più duratura;
3. depressione con caratteristiche ansiose: con presenza di ansia marcata, agitazione e difficoltà a concentrarsi, associati a sintomi depressivi;
4. depressione post partum: colpisce le donne che hanno avuto un figlio, può interferire significativamente con la capacità di prendersi cura di sé e del neonato;
5. depressione reattiva: può essere definita come una risposta eccessiva e prolungata ad un evento traumatico, quindi diversa dalla depressione maggiore dove sono preponderanti i fattori genetici e biologici, nella forma reattiva prevalgono motivazioni di tipo ambientale e vulnerabilità psicologiche preesistenti;
6. depressione psicotica: questa è una forma specifica di depressione maggiore. In questi soggetti i sintomi sono molto marcati e compaiono disturbi di tipo psicotico, soprattutto sotto forma di deliri, più raramente anche sotto forma di allucinazioni congrue al tono deflesso dell'umore. I deliri più frequenti sono quelli di rovina, di colpa o di malattia;
7. depressione bipolare: rappresenta insieme alla depressione maggiore la forma più importante di disturbo dell'umore. In questa forma si alternano episodi depressivi ed episodi di attivazione (mania) durante i quali l'umore può essere euforico, cioè felice, o disfórico cioè più incline alla reattività e all'irritabilità. Tra un episodio depressivo e un episodio di euforia solitamente il paziente sperimenta periodi di benessere definiti eutimia. La ciclicità con cui si presentano gli episodi è variabile da caso a caso.

CAPITOLO 1

LA DEPRESSIONE MAGGIORE

La depressione maggiore chiamata anche disturbo depressivo maggiore (DDM), è un disturbo psichiatrico caratterizzato da uno stato d'animo di persistente depressione e dalla perdita di interesse o piacere per le attività quotidiane. Secondo il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM)- 5, per diagnosticare il DDM è necessario che il paziente presenti almeno 5 sintomi per un periodo minimo di due settimane, tra cui almeno uno deve essere umore depresso o anedonia, gli altri sintomi includono:

- umore depresso per gran parte della giornata;
- riduzione significativa dell'interesse o del piacere in quasi tutte le attività;
- variazioni di peso rilevanti non legate ad una dieta o alterazioni dell'appetito;
- disturbi del sonno come insonnia o ipersonnia, quasi quotidiani;
- agitazione o rallentamento psicomotorio percepibile dagli altri;
- sensazione di fatica o perdita di energia frequente;
- sentimenti di inutilità o colpa eccessiva o inappropriata;
- pensieri ricorrenti sulla morte, ideazione suicidaria senza un piano preciso o tentativi di suicidio.

Per confermare la diagnosi, è essenziale escludere la presenza di episodi maniacali o ipomaniacali. Nei bambini e negli adolescenti, l'umore depresso può manifestarsi principalmente sotto forma di irritabilità.

Epidemiologia

La DDM è anche una delle principali cause di disabilità a livello globale. Le ricerche epidemiologiche indicano che circa il 20% della popolazione può sperimentare almeno un episodio di depressione maggiore nel corso della vita. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) oltre 300 milioni di persone in tutto il mondo sono colpite dalla depressione, pari a circa il 4,4% della popolazione mondiale. La prevalenza di questo disturbo varia da paese a paese e da regione a regione ed è influenzata da fattori socio economici, culturali e ambientali.

La depressione può manifestarsi in una qualsiasi fase della vita, ma la sua incidenza è più comune tra i venti e i trent'anni e colpisce leggermente più le donne che gli uomini. La sua eziologia è

complessa e multifattoriale, coinvolge un'interazione tra aspetti genetici, neurobiologici, ambientali e psicologici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati modelli innovativi per una migliore comprensione delle dinamiche della DDM.

Per analizzare i fattori determinanti della depressione, sono stati creati diversi approcci epidemiologici. Uno studio condotto nel Regno Unito ha utilizzato i dati della banca UK Biobank per sviluppare algoritmi predittivi per la depressione e l'ansia con una proiezione a 10 anni, sulla base di informazioni digitali. Questa strategia mira a identificare gli individui ad alto rischio, consentendo interventi preventivi più efficaci.

Un altro modello rilevante è il cosiddetto modello dei sintomi dinamici complessi, che interpreta la depressione come il risultato di un'interazione alterata tra diversi sintomi all'interno di una rete interconnessa. In questo concetto, l'intensità del legame tra i sintomi può aumentare la vulnerabilità di un individuo al disturbo. Ad esempio, una forte associazione tra insonnia e stanchezza può innescare un effetto a catena, aumentando la probabilità di uno stato depressivo.

Prevalenza per età e genere

La depressione maggiore può manifestarsi in qualsiasi fase della vita, ma è più frequente durante l'adolescenza o la prima età adulta.

Gli studi epidemiologici indicano che le donne hanno un rischio circa doppio di sviluppare la depressione rispetto agli uomini. Questa maggiore vulnerabilità può essere correlata alle variazioni ormonali durante il ciclo mestruale, la gravidanza, il periodo post partum e alla menopausa, fattori che influenzano l'umore e aumentano la predisposizione al disturbo.

La differenza di prevalenza tra i generi è legata a complesse interazioni tra fattori biologici, ormonali, psicologici e sociali. Inoltre, questioni come la violenza domestica e le disuguaglianze di genere svolgono un ruolo significativo nell'aumento del rischio della depressione tra le donne.

Fattori di rischio

diversi fattori possono aumentare il rischio di sviluppare una depressione maggiore, tra cui:

- storia familiare: la predisposizione genetica può influenzare la vulnerabilità al disturbo;
- eventi stressanti: esperienze traumatiche, perdite significative o un'esposizione prolungata allo stress;

- condizioni mediche: malattie croniche come il diabete, malattie cardiovascolari e cancro;
- fattori socioeconomici: situazioni come la povertà, la disoccupazione e l'isolamento sociale.

Comorbidità

La depressione maggiore si verifica spesso in concomitanza con altri disturbi mentali, come l'ansia, oltre ad essere associata a condizioni mediche croniche. Questa comorbidità può rendere il quadro clinico più complesso e avere un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. Pertanto, è fondamentale adottare un approccio diagnostico e terapeutico integrato per una gestione più efficace della malattia.

Tendenze temporali all'analisi di come un fenomeno varia nel tempo

Negli ultimi decenni, diversi studi hanno evidenziato un aumento del numero di diagnosi di depressione, soprattutto nei paesi ad alto reddito. Questa crescita può essere correlata sia a una maggiore consapevolezza e riconoscimento del disturbo, sia a cambiamenti nei fattori ambientali e sociali che influenzano il rischio della malattia.

In Italia, ad esempio, il sistema di sorveglianza Progressioni delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) utilizza strumenti come il PHQ-2, un breve questionario composto da due domande che valutano la frequenza dei sintomi depressivi nelle ultime due settimane.

Questo metodo consente di monitorare la prevalenza dei sintomi nella popolazione nel tempo, consentendo di identificare i gruppi a maggior rischio e le variazioni territoriali e temporali.

Modello dei sistemi dinamici complessi

Un modello emergente nella comprensione della depressione maggiore la interpreta come un sistema dinamico complesso. In questo approccio sintomi come l'insonnia, la stanchezza e la tristezza non sono considerati elementi isolati, ma parti interconnesse all'interno di una rete. Il modo in cui questi sintomi si relazionano determina il modo in cui l'attivazione di uno può influenzare gli altri.

In questo modo, la depressione non è vista solo come un insieme di sintomi derivanti da un'unica causa, ma piuttosto come un sistema in cui gli elementi si influenzano a vicenda. Ad esempio,

l'insonnia può portare all'affaticamento, che a sua volta può causare difficoltà di concentrazione, creando un ciclo che perpetua o aggrava la depressione.

Questo modello suggerisce che le persone i cui sintomi mostrano connessioni più forti tra loro sono più vulnerabili alla depressione quando esposti a eventi stressanti. Al contrario le reti con connessioni più deboli tendono a favorire il recupero o il mantenimento della salute mentale, riducendo la probabilità che un sintomo isolato inneschi un episodio depressivo.

Vulnerabilità e transizioni di stato

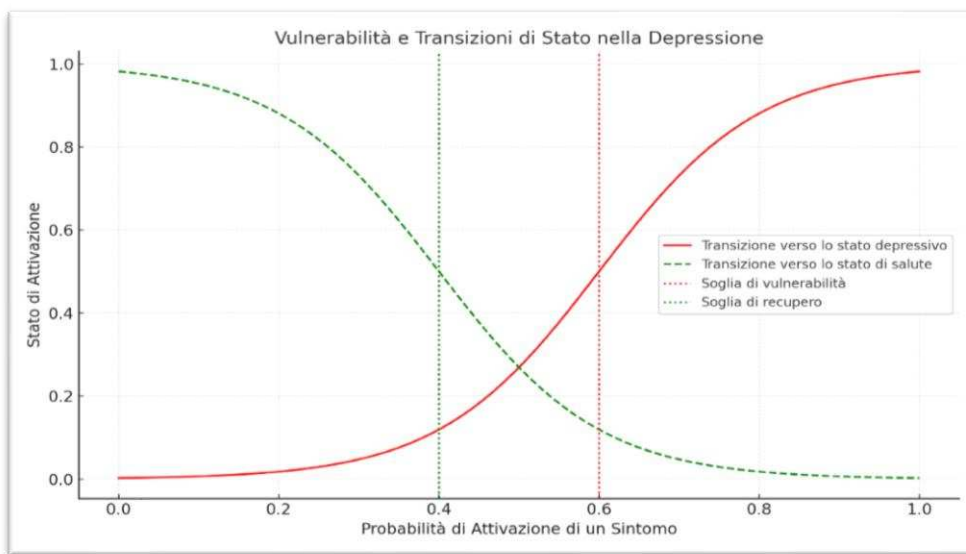


Fig 1: il modello proposto si fonda sui principi della teoria dei sistemi dinamici complessi applicati alla psicopatologia. Un contributo essenziale in questo ambito è rappresentato dal lavoro di Borsboom e collaboratori, i quali hanno approfondito l'uso delle reti sintomatiche nello studio della DM.

Di Borsboom, D. 2017 "A network theory of mental disorder"

Il grafico in figura 1 mostra le transizioni di stato legate alla vulnerabilità nella depressione maggiore. La curva rossa rappresenta la transizione verso la depressione che si verifica quando l'intensità dei sintomi supera un valore soglia critico. Mentre la curva verde rappresenta la transizione verso lo stato di salute quando i sintomi si riducono sotto la soglia di attivazione.

La soglia di vulnerabilità (relativa alla curva rossa) e quella di recupero (relativa alla curva verde) sono visualizzate come linee tratteggiate verticali. Questo modello aiuta a visualizzare come piccoli cambiamenti nei sintomi possano portare a stati significativamente diversi in un sistema dinamico complesso.

L'interpretazione della depressione dal punto di vista dei sistemi dinamici complessi ha importanti implicazioni per la diagnosi e il trattamento. L'analisi della rete sintomatica di un individuo può aiutare a identificare la persona a maggior rischio di sviluppare la depressione e a personalizzare le strategie terapeutiche.

Ad esempio, gli interventi volti a indebolire le connessioni specifiche tra i sintomi possono prevenire sia l'insorgenza che la ricorrenza del disturbo.

In campo farmacologico, alcuni farmaci epigenetici hanno dimostrato di influenzare i meccanismi molecolari coinvolti nella depressione. L'imipramina e amitriptilina, ad esempio, possono alterare l'acetilazione degli istoni, mentre la fluoxetina influisce sia sull'acetilazione che sulla metilazione del DNA. Queste modifiche epigenetiche possono essere correlate all'efficacia terapeutica di questi farmaci.

Inoltre, questo modello può fornire una spiegazione per fenomeni clinici come la remissione spontanea, in cui la rete sintomatica di un individuo ritorna naturalmente a uno stato sano, senza la necessità di un intervento esterno.

Fattori epigenetici

Oltre ai fattori genetici, l'epigenetica riveste un ruolo fondamentale nell'eziologia della DM. Modifiche epigenetiche, come la metilazione del DNA, sono particolarmente rilevanti poiché influenzano l'espressione genica, inibendo o reprimendo la trascrizione di specifici geni.

Anche le modificazioni degli istoni possono incidere sull'attività genica senza alterare la sequenza del DNA, rispondendo a stimoli esterni quali fattori ambientali, stress o traumi. Questi cambiamenti possono influenzare il funzionamento dei circuiti neuronali responsabili della regolazione dell'umore, aumentando la vulnerabilità alla depressione. Ad esempio, si è osservata un'alterazione nell'espressione del gene *Shf* (coinvolto nella formazione di strutture cerebrali come ippocampo, amigdala, midollo spinale e cervelletto, aree legate alla regolazione emotiva e ai processi neurobiologici) in individui affetti da DM.

Fattori infiammatori

Ricerche recenti hanno evidenziato un legame tra i processi infiammatori e la depressione. In particolare, livelli elevati di citochine pro-infiammatorie sono stati riscontrati in persone con DM, suggerendo che un'inflammatione sistemica possa contribuire all'insorgenza dei sintomi depressivi.

Questo processo può influenzare la neurotrasmissione e la neuroplasticità provocando alterazione nei circuiti cerebrali associati all'umore e al comportamento.

Sono stati identificati alcuni polimorfismi genetici correlati all'infiammazione che incidono sia sulla predisposizione alla DM sia sulla risposta ai trattamenti antidepressivi. Ad esempio, varianti nei geni PSMB4 e TBX21, coinvolti nella funzione delle cellule T, sono state associate a maggiore rischio di sviluppare la malattia. Altri polimorfismi, presenti nei geni CD3E, PRKCH, PSMD9, STAT3 e UCN3, sono stati invece correlati alla risposta ai farmaci antidepressivi.

Questi risultati sottolineano l'importanza del ruolo dei processi infiammatori nella DM e suggeriscono che la modulazione del sistema immunitario potrebbe rappresentare una potenziale strategia terapeutica.

Fattori psicosociali

Esperienze di vita stressanti, come la perdita di una persona cara, difficoltà economiche o relazioni conflittuali, possono fungere da fattori scatenanti della DM in soggetti predisposti. L'isolamento sociale e la mancanza di un adeguato supporto emotivo possono aggravare i sintomi depressivi, mentre una rete di sostegno solida può agire come fattore positivo.

I fattori psicosociali giocano un ruolo determinante nello sviluppo e nel mantenimento della depressione maggiore, in quanto influenzano la salute mentale attraverso esperienze personali, dinamiche relazionali e contesti sociali.

Tra gli elementi più rilevanti si possono citare:

- stress cronico: esperienze di stress prolungato, come problemi lavorativi, difficoltà economiche o conflitti familiari;
- traumi e abusi: eventi traumatici, come abusi fisici, sessuali o psicologici, sia nell'infanzia sia in età adulta possono influenzare la percezione di sé e delle relazioni interpersonali;
- supporto sociale inadeguato: la mancanza di una rete di supporto affettivo può aumentare il senso di solitudine e disperazione;
- relazioni disfunzionali: dinamiche familiari problematiche, comunicazione inefficace o relazioni conflittuali possono intensificare sentimenti di tristezza e impotenza;
- eventi di vita significativi: cambiamenti importanti, come la perdita di una persona cara, un cambio di carriera o un trasferimento, possono avere un ruolo specialmente se accompagnati da sentimenti di insicurezza o frustrazione;

- stigma e discriminazione: discriminazioni legate a razza, genere, orientamento sessuale, disabilità o altre caratteristiche sociali possono generare stress emotivo;
- modelli di attaccamento: esperienze precoci con i genitori e modalità di attaccamento possono influenzare la resilienza emotiva e la capacità di gestire lo stress. Un attaccamento insicuro o disfunzionale può rendere più difficili la gestione delle emozioni e delle relazioni;
- schemi di pensiero disfunzionali: le persone con depressione tendono ad avere un modo di pensare negativo e catastrofico, che può essere rinforzato da esperienze di vita difficili e influenzare la percezione della realtà, contribuendo a sentimenti di impotenza e disperazione

Affrontare questi fattori attraverso il supporto sociale, la terapia psicologica, come la terapia cognitivo-comportamentale, e altri interventi mirati può essere essenziale per il trattamento e la prevenzione della depressione maggiore.

Fattori genetici

La ricerca genetica ha evidenziato diversi geni potenzialmente implicati nel rischio di sviluppare il disturbo depressivo maggiore. In particolare, varianti del gene SLC6A15 sono state associate a un aumento della vulnerabilità alla depressione. Tuttavia, molte di queste correlazioni non hanno trovato conferma in studi successivi, evidenziando la complessità dell'influenza genetica su questo disturbo.

Fattori neurobiologici

Numerose ricerche hanno indicato che alterazioni nei sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare quelli che coinvolgono serotonina, norepinefrina e dopamina, giocano un ruolo chiave nella patofisiologia della DDM. Inoltre, anomalie nel funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e cambiamenti nei processi neuroplastici del cervello sono stati osservati in individui affetti da depressione.

Fattori ambientali e psicologici

Esperienze stressanti, come traumi infantili, la perdita di una persona cara o difficoltà economiche, possono scatenare o aggravare episodi depressivi in persone predisposte. Anche alcune caratteristiche di personalità, come il perfezionismo e bassa autostima, sono state associate a un aumento del rischio di sviluppare il disturbo.

Manifestazioni cliniche

Oltre ai sintomi descritti nei criteri diagnostici, le persone con DDM possono presentare deficit cognitivi, che includono difficoltà nelle funzioni esecutive, nella memoria e nell'elaborazione delle emozioni. Questi deficit possono avere un impatto negativo sulle interazioni sociali e compromettere la qualità della vita.

Diagnosi differenziale

Distinguere il disturbo depressivo maggiore da altri disturbi dell'umore e da condizioni mediche o neurologiche che possono presentare sintomi depressivi è un passaggio fondamentale nella valutazione clinica. Per una diagnosi accurata, è necessaria un'analisi approfondita che includa un'anamnesi dettagliata, un esame obiettivo per escludere altre possibili cause dei sintomi.

Tra le condizioni da differenziare dal DDM ci sono:

- distimia (disturbo depressivo persistente), caratterizzata da una sintomatologia depressiva cronica, ma meno grave rispetto alla DDM;
- disturbo dell'adattamento con umore depressivo che si manifesta in risposta a eventi stressanti e presenta sintomi depressivi che, pur significativi, non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore;
- disturbo bipolare, caratterizzato da episodi depressivi alternati a episodi di mania o ipomania;
- disturbo schizoaffettivo che combina sintomi dell'umore (depressivi o maniacali) con sintomi psicotici, come allucinazioni e deliri.

Un'attenta valutazione differenziale è cruciale per garantire una diagnosi corretta e, di conseguenza, per impostare un trattamento adeguato alle specifiche esigenze del paziente.

Il trattamento ideale è integrato all'approccio farmacologico, è necessario collegare anche un approccio psicoterapeutico che permetta alla persona di prendere coscienza dei fattori scatenanti e le permetta di identificare e modificare schemi di pensiero che sostengono e favoriscono la

depressione. In alcuni casi è necessario affiancare anche un intervento psicosociale volto a far capire al soggetto come un isolamento sociale possa favorire lo sviluppo di depressione e ad aiutarlo a ripristinare/creare una rete di supporto positiva.

Prognosi

L'evoluzione del disturbo depressivo maggiore varia da persona a persona ed è influenzata da diversi fattori, tra cui la gravità dei sintomi, la presenza di eventuali comorbidità e la risposta alle terapie. Sebbene molti pazienti traggano beneficio dai trattamenti, una percentuale significativa può sperimentare ricadute o sviluppare una forma cronica della malattia.

Tra i principali fattori che influenzano la prognosi troviamo:

- fattori prognostici positivi:
 - intervento precoce: una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato migliorano la risposta terapeutica e riducono il rischio di cronicizzazione;
 - adesione al trattamento: seguire con costanza le terapie prescritte, siano esse farmacologiche o psicologiche, aumenta le probabilità di successo;
 - supporto sociale: disporre di una solida rete di sostegno familiare e sociale aiuta il recupero, fornendo risorse emotive preziose;
- fattori prognostici negativi:
 - comorbidità psichiatriche: la presenza di altri disturbi, come l'ansia o abuso di sostanze, può complicare il decorso clinico e rendere il trattamento meno efficace;
 - episodi depressivi precedenti: una storia di depressione ricorrente è associata a un rischio maggiore di future ricadute;
 - durata dell'episodio: episodi depressivi prolungati tendono a essere più difficili da trattare e sono spesso associati a una prognosi meno favorevole.

Ricaduta/cronicizzazione

Nonostante un trattamento adeguato, molte persone con DDM possono sperimentare ricadute. Studi longitudinali indicano che circa il 50% di coloro che hanno avuto un episodio depressivo ne manifesterà un secondo, e il rischio aumenta con il numero di episodi pregressi.

In alcuni casi, la depressione assume un decorso cronico, con sintomi persistenti per due anni o più. La cronicizzazione è spesso correlata a una risposta meno favorevole alle terapie standard e può richiedere interventi terapeutici più intensivi e prolungati.

Il disturbo depressivo maggiore può influenzare in modo significativo la qualità della vita, interferendo con le capacità lavorative, le relazioni interpersonali e il funzionamento sociale. Tuttavia, grazie a trattamenti adeguati e a un supporto continuativo, molti pazienti riescono a raggiungere una remissione completa e a ripristinare un buon livello di benessere e autonomia.

CAPITOLO 2

DISTURBO DEPRESSIVO PERSISTENTE (DISTIMIA)

Il disturbo depressivo persistente (DDP), noto anche come distimia, è una forma cronica di depressione che si manifesta con sintomi meno intensi rispetto al disturbo depressivo maggiore, ma che perdurano per un periodo più lungo. Questa condizione può incidere profondamente sulla qualità della vita, influenzando le attività quotidiane, le relazioni interpersonali e la produttività lavorativa.

Caratteristiche Cliniche

Le persone affette da DDP sperimentano un umore depresso per la maggior parte della giornata, quasi ogni giorno, per almeno due anni negli adulti e un anno nei bambini e negli adolescenti.

Tra i sintomi più comuni troviamo:

- alterazioni dell'appetito che possono manifestarsi con perdita di appetito o iperfagia;
- disturbi del sonno, come insonnia o ipersonnia;
- ridotta energia o affaticamento persistente;
- bassa autostima;
- difficoltà di concentrazione o indecisione;
- sentimenti di disperazione.

Questi sintomi possono condurre a una progressiva perdita di interesse nelle attività quotidiane, a sensazioni di inadeguatezza e a una prospettiva negativa sul futuro. Inoltre, è frequente che le persone con distimia sviluppino un atteggiamento critico nei confronti di sé stessi e degli altri, manifestando un costante senso di insoddisfazione.

Diagnosi

La diagnosi del DDP si basa sui criteri stabiliti dal DSM-5. Per essere confermata, è necessario che l'umore depresso sia presente per la maggior parte della giornata, nella maggior parte dei giorni, per almeno due anni negli adulti (un anno nei bambini e negli adolescenti), accompagnato da almeno due dei sintomi sotto elencati. Inoltre, non devono esserci periodi di remissione dei sintomi superiori a due mesi consecutivi.

È fondamentale escludere che i sintomi siano causati dall'uso di sostanze o da condizioni mediche generali che possono provocare un disagio clinicamente significativo o compromettere il funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti della vita.

Un'accurata diagnosi differenziale è essenziale per distinguere il DDP da altri disturbi dell'umore, come il DDM e il disturbo bipolare. Un'approfondita valutazione clinica, che includa l'anamnesi del paziente, l'osservazione clinica e, se necessario, l'uso di strumenti di valutazione standardizzati, è fondamentale per formulare una diagnosi precisa e approfondita.

Le persone con distimia tendono a perdere interesse nelle attività quotidiane, si sentono frequentemente scoraggiate e prive di speranza. Sul piano lavorativo, ciò può tradursi in una riduzione dell'efficienza e della produttività, oltre a una persistente bassa autostima e un senso di inadeguatezza.

Definizione di distimia

Sebbene il termine "depressione" sia ampiamente diffuso, la parola "distimia" è meno conosciuta, pur essendo una condizione clinicamente rilevante all'interno dei disturbi dell'umore. La distimia, anche definita disturbo distimico, è una forma di depressione cronica. Tuttavia, con l'introduzione del DSM-5, il termine è stato sostituito con "disturbo depressivo persistente", sottolineando la natura prolungata e continua della sintomatologia. Questa nuova classificazione diagnostica comprende sia il disturbo depressivo maggiore cronico che il precedente disturbo distimico.

I sintomi della distimia sono generalmente meno gravi rispetto alla DDM. A causa della persistenza dei sintomi nel tempo, sia la persona affetta che chi la circonda possono confondere la sintomatologia con tratti caratteriali, il che spesso ritarda la richiesta di aiuto e l'accesso a un trattamento adeguato.

I sintomi del DDP

Per la diagnosi di DDP è fondamentale valutare la durata e la continuità dei sintomi. Come in altri disturbi dell'umore, questi possono essere sia di natura psicologica che somatica, influenzando significativamente il funzionamento sociale e lavorativo della persona.

Devono manifestarsi almeno due dei seguenti sintomi:

- alterazione dell'appetito;

- disturbi del sonno;
- affaticamento persistente o riduzione delle energie;
- sentimenti di disperazione;
- difficoltà di concentrazione o indecisione.

Sebbene nella distimia non siano tipicamente presenti pensieri suicidari, la persona può sperimentare una marcata sensazione di inefficacia, pensieri negativi su sé stessa e sul futuro, difficoltà nel provare piacere e nel gestire le sfide quotidiane. Per confermare la diagnosi, è essenziale escludere che i sintomi siano causati dall'uso di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche.

Manifestazione del DDP

Le persone con distimia tendono a perdere interesse nelle attività quotidiane, si sentono spesso scoraggiate e prive di speranza. Sul piano lavorativo, questo si traduce in un calo della produttività e dell'efficienza, accompagnato da una persistente bassa autostima e una sensazione di inadeguatezza. È comune una ridotta capacità di provare emozioni positive, una visione negativa delle situazioni e una frequente inclinazione alla lamentela. Inoltre, le persone con distimia possono apparire eccessivamente critiche verso sé stesse e gli altri.

Come in altri disturbi depressivi, la distimia si caratterizza per un abbassamento del tono dell'umore e una riduzione dell'interesse o del piacere nelle attività di tutti i giorni, compreso il desiderio sessuale.

Possono emergere sentimenti di tristezza, rabbia, apatia o ansia, con facilità al pianto e pensieri ricorrenti di autosvalutazione e colpa. Il pessimismo, la bassa autostima e la difficoltà a trovare motivazione sono aspetti centrali della sintomatologia.

Dal punto di vista fisico, possono presentarsi affaticamento, ridotta energia, alterazioni del sonno e dell'appetito. La persona può avvertire una costante stanchezza, difficoltà di concentrazione e indecisione, rendendo faticoso affrontare anche le attività più semplici. A livello cognitivo, è comune una tendenza alla ruminazione e al rimuginio.

La distimia, a differenza del disturbo bipolare, non prevede episodi maniacali o ipomaniacali nella storia clinica del paziente.

Sul piano sociale e lavorativo chi soffre di distimia può sviluppare comportamenti di evitamento, vivendo con disagio le situazioni quotidiane. Questo porta a circoli viziosi tra isolamento e bassa autostima, aggravando la sintomatologia e le sue conseguenze sulla qualità della vita.

Insorgenza e comorbidità della distimia

Il DDP può manifestarsi in diverse fasi della vita, si distingue tra esordio precoce, quando i sintomi compaiono prima dei 21 anni, ed esordio tardivo, se la patologia si sviluppa dopo quest'età. La prevalenza del disturbo nel corso della vita è stimata inferiore al 6%, con una maggiore incidenza tra le donne rispetto agli uomini.

Poiché i sintomi della distimia non sempre sono facilmente riconoscibili, può accadere che il disturbo rimanga non diagnosticato e non trattato, soprattutto nei casi in cui si verifica una remissione spontanea senza una cronicizzazione nel tempo. Inoltre, la sintomatologia distimica è spesso confusa con tratti caratteriali di pessimismo, negatività e chiusura emotiva, portando la persona e chi la circonda a non percepire la necessità di un consulto specialistico. Tuttavia, pur essendo spesso sottovalutata, la distimia rappresenta una condizione che può generare un significativo disagio soggettivo, ma che oggi può essere efficacemente identificata, diagnostica e trattata.

La distimia è frequentemente associata ad altri disturbi, tra cui i disturbi d'ansia, i disturbi di personalità, i disturbi del comportamento alimentare e l'abuso di sostanze. In alcuni casi, può precedere o seguire un episodio di DDM. Quando non riconosciuta e non trattata, la distimia può aumentare il rischio di sviluppare altri disturbi dell'umore, compresa la DM.

Cause del DDP

L'eziologia della distimia è complessa e multifattoriale, coinvolge una combinazione di elementi genetici, biologici, ambientali e psicologici che possono fungere sia da fattori di rischio sia da elementi protettivi per l'insorgenza e il mantenimento del disturbo.

Dal punto di vista biologico, sebbene non sia possibile stabilire un legame diretto tra l'umore e un singolo neurotrasmettitore, diversi studi hanno evidenziato che eventi stressanti prolungati possono influenzare negativamente l'equilibrio neurochimico. In particolare, lo stress cronico può ridurre i livelli di neurotrasmettitori come la serotonina e la noradrenalina, oltre a iperattivare l'asse

ipotalamo-ipofisi-surrene, portando a un aumento del cortisolo nel sangue e a conseguenze sulla regolazione dell'umore.

I fattori ambientali e psicologici giocano anch'essi un ruolo cruciale nello sviluppo della distimia. L'esperienza soggettiva di ogni individuo, così come le modalità di regolazione emotiva e le dinamiche relazionali apprese sin dall'infanzia, possono influenzare la vulnerabilità alla depressione. In particolare, esperienze precoci negative possono aumentare la possibilità di sviluppare una visione pessimistica della vita e una sensazione di impotenza rispetto al futuro.

Tra i fattori psicologici, un ruolo chiave è rivestito dal modo in cui la persona interpreta gli eventi e mobilita le proprie risorse per affrontarli. Alcuni elementi possono aumentare il rischio di sviluppare la distimia o un disturbo depressivo ricorrente, tra cui:

- la presenza di un familiare di primo grado con disturbi dell'umore;
- l'esposizione a eventi di vita altamente stressanti o traumatici;
- una storia clinica che includa altri disturbi mentali, come disturbi di personalità.

Trattamento della distimia

Il DDP può essere trattato efficacemente attraverso un approccio psicoterapeutico e/o farmacologico. È importante sottolineare che i disturbi depressivi non riconosciuti o non trattati possono avere conseguenze significative sulla qualità della vita della persona, portando a inefficienza lavorativa, apatia, isolamento sociale, e un peggioramento generale della sintomatologia. Per questo motivo, è fondamentale riconoscere i segnali del disturbo e rivolgersi a uno psicoterapeuta o a uno psichiatra, così da prevenire la cronicizzazione e le possibili complicanze. Secondo gli studi scientifici, il trattamento più efficace per la distimia consiste nella combinazione tra terapia farmacologica e psicoterapia cognitivo-comportamentale. La scelta della strategia terapeutica più adatta viene valutata dallo specialista in base alla gravità del quadro clinico. In alcuni casi, il trattamento psicoterapeutico può risultare sufficiente, mentre in altri è necessario integrare anche l'intervento farmacologico.

CAPITOLO 3

DEPRESSIONE CON CARATTERISTICHE ANSIOSE

Ansia e depressione sono due disturbi mentali strettamente legati, in grado di influenzare in modo significativo la salute ed il benessere delle persone. Secondo l'Istituto Nazionale della Sanità (ISS), la depressione è frequentemente associata a forme gravi di ansia cronica, configurando una condizione nota come disturbo ansioso-depressivo. Si stima che circa il 7% degli italiani con più di 14 anni, pari a circa 3,7 milioni di persone, abbia sperimentato questa sindrome nell'arco di un anno. Prima di analizzare le cause e le manifestazioni del disturbo ansioso-depressivo, è fondamentale comprendere il legame tra ansia e depressione, due condizioni psicopatologiche distinte che tuttavia condividono diversi aspetti.

L'ansia si manifesta come una sensazione di inquietudine e apprensione rispetto a un potenziale pericolo, reale o immaginario, che provoca una reazione negativa e sintomi sia fisici che psicologici, tra cui tensione e agitazione.

La depressione invece, è un disturbo dell'umore caratterizzato da sintomi quali tristezza persistente, angoscia e spossatezza, spesso accompagnati da disturbi fisici come affaticamento o disturbi gastrointestinali.

Sebbene si tratti di due disturbi distinti, entrambi sono accumulati da un'affettività negativa e dalla presenza di emozioni come tristezza, preoccupazione e rabbia, oltre ad alterazioni a livello del sistema nervoso centrale.

Tuttavia, si differenziano per la gestione delle emozioni positive: nella depressione si registra una riduzione dell'affettività positiva, mentre nell'ansia quest'ultima può essere preservata, sebbene sia accompagnata da livelli elevati di affettività negativa.

Per poter formulare una diagnosi, i sintomi devono persistere per almeno due settimane o un mese. È importante sottolineare che, pur presentando elementi comuni ai disturbi d'ansia e depressivi, la depressione ansiosa costituisce una condizione clinica autonoma.

I sintomi si dividono in due categorie:

- sintomi psicologici: bassa autostima, mancanza di energia, irritabilità, isolamento sociale, tristezza e pessimismo, pensieri suicidari, difficoltà di memoria e concentrazione, disturbi del sonno, preoccupazione eccessiva;
- sintomi fisici: tachicardia e palpitazioni, stanchezza, secchezza delle fauci, variazione dell'appetito, disturbi gastrici, dolori muscolo-scheletrici, crisi di pianto frequenti.

L'eziologia della depressione ansiosa è complessa e multifattoriale, potendo essere ricondotta a cause di natura biologica e psicologica.

Cause biologiche

diversi studi hanno evidenziato che alcune molecole, come la serotonina e la noradrenalina, giocano un ruolo fondamentale nei circuiti neurali del cervello, influenzando l'insorgenza e la severità dei sintomi depressivi e ansiosi. Di conseguenza, alcune persone possono avere una predisposizione genetica a sviluppare questa condizione. Inoltre, specifiche patologie, come l'ipertiroidismo, possono essere responsabili dell'emergere di sindromi depressive.

Cause psicologiche

Esistono diversi fattori psicologici che possono favorire l'insorgenza del disturbo ansioso-depressivo, tra cui:

- traumi emotivi, come abusi o esperienze di violenza subite;
- stress cronico persistente, derivante da situazioni lavorative, problematiche familiari irrisolte;
- malattie croniche, tra cui la sindrome da affaticamento cronico, il morbo di Parkinson e alcune patologie cardiache;
- isolamento sociale e mancanza di relazioni affettive.

Anche lo stile di vita può influenzare lo sviluppo della sindrome ansiosa-depressiva. Alcune abitudini poco salutari possono aggravare i sintomi tra cui:

- sedentarietà e assenza di attività fisica;
- alimentazione sbilanciata;
- consumo eccessivo di alcol.

Diagnosi

La diagnosi della depressione ansiosa deve essere formulata da un professionista della salute mentale, come uno psicologo, uno psicoterapeuta o uno psichiatra. Il processo diagnostico si basa su colloqui clinici, test psicologici e la valutazione dei criteri stabiliti dal DSM-5 o dalla Classificazione internazionale delle malattie (ICD).

Affinché si possa parlare di depressione ansiosa, i sintomi devono manifestarsi per almeno due settimane o per un periodo continuativo all'interno dello stesso mese. Inoltre, devono presentarsi in modo equilibrato, senza che quelli depressivi prevalgano su quelli ansiosi o viceversa, e non devono essere riconducibili ad altre condizioni mediche.

Test per la diagnosi del disturbo ansioso-depressivo

Uno degli strumenti principali per individuare e valutare la presenza del disturbo è la *Depression Anxiety Stress Scales* (DASS), un test di autovalutazione che aiuta a identificare la presenza della patologia, la natura dei sintomi e il loro grado di gravità.

Il test è composto da una serie di affermazioni, disponibili in due versioni: una più estesa da 42 domande e una ridotta da 21 domande. Attraverso queste valutazioni, vengono analizzati tre aspetti fondamentali:

- depressione: misura la presenza e l'intensità dei sintomi depressivi;
- ansia: valuta i livelli di ansia del soggetto;
- stress: rileva la tensione e il livello di stress percepito.

Valutazioni dei risultati e approccio terapeutico

Per determinare il punteggio finale della DASS, è necessario sommare i valori ottenuti nelle diverse scale di valutazione.

Tuttavia, l'interpretazione dei risultati e la diagnosi della depressione ansiosa devono essere sempre affidate a un medico specializzato, con il supporto di uno psicologo, psicoterapeuta o psichiatra.

Sebbene in alcuni casi possa essere utile una terapia farmacologica, trattare l'ansia e la depressione come se fossero un'unica patologia può portare ad un peggioramento del quadro clinico. Ad esempio, l'uso di antidepressivi per contrastare la depressione e i sintomi come l'apatia può indurre manifestazioni ansiose. Allo stesso modo, alcune terapie volte a ridurre l'ansia possono aggravare la sintomatologia depressiva, contribuendo a difficoltà cognitive e riduzione dell'affettività.

Uno dei trattamenti più efficaci per la gestione della sindrome ansioso-depressiva è la psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT), utilizzata sia come unica terapia che in combinazione con farmaci nei casi più complessi. Questo approccio aiuta a ridurre i sintomi depressivi e ansiosi attraverso strategie mirate, finalizzate a:

- motivare il paziente;

- correggere distorsioni cognitive;
- modificare schemi di pensiero disfunzionali;
- insegnare l'autoregolazione emotiva.

Anche la psicoterapia psicodinamica ha mostrato efficacia nel trattamento del disturbo, concentrandosi sull'analisi dei pensieri e delle emozioni inconsce che possono contribuire all'insorgenza di depressione e ansia.

Tecniche di rilassamento e mindfulness

Oltre alla psicoterapia, diverse tecniche di rilassamento e respirazione possono risultare utili nella gestione dei sintomi. Tra queste, le pratiche di mindfulness si sono rivelate particolarmente efficaci nel migliorare la gestione dello stress e favorire il benessere psicofisico.

La mindfulness aiuta a sviluppare una maggiore consapevolezza del momento presente, riducendo l'influenza di pensieri negativi e migliorando la regolazione emotiva.

Alcuni esercizi di meditazione comunemente utilizzati includono:

- meditazione di consapevolezza: focalizzarsi su un elemento specifico (respiro, sensazioni corporee) per aumentare la percezione del presente;
- body scan: portare attenzione a diverse parti del corpo per riconoscere tensioni e favorire il rilassamento;
- meditazione camminata: camminare lentamente concentrandosi sulle sensazioni del movimento e dell'ambiente circostante;
- meditazione sulla gratitudine: riflettere su aspetti positivi della propria vita per favorire il benessere e la soddisfazione personale;
- mindfulness informale: applicare la consapevolezza a gesti quotidiani, come mangiare o ascoltare attentamente.

Queste pratiche non solo favoriscono il rilassamento, ma contribuiscono anche alla riduzione dello stress e dell'ansia, insegnando al paziente strategie per gestire in modo più efficace gli stati emotivi negativi.

Ruolo del microbiota nella depressione ansiosa

Recenti ricerche hanno evidenziato il ruolo del microbiota intestinale nella regolazione dell'asse intestino-cervello. Studi scientifici hanno dimostrato che persone affette da ansia e depressione

spesso presentano alterazioni nel microbiota intestinale e che l'integrazione di alcuni probiotici, come il *Bifidobacterium*, potrebbe apportare benefici nella gestione dei sintomi.

Per approfondire questa ipotesi, sono stati condotti esperimenti su modelli animali. In uno di questi studi, un gruppo di topi è stato suddiviso in:

- gruppo trattato con *Bifidobacterium adolescentis* per 21 giorni;
- un gruppo trattato con amitriptilina (un antidepressivo);
- un gruppo di controllo senza trattamento.

Un secondo esperimento ha valutato l'effetto del *B. adolescentis* su stress, ansia e depressione. I topi sono stati divisi in tre gruppi:

- trattati con acqua distillata;
- sottoposti a stress e poi trattati con acqua distillata;
- sottoposti a stress e successivamente trattati con *B. adolescentis*.

I gruppi così trattati sono stati sottoposti a test comportamentali e studi sul microbiota intestinale, oltre alla misurazione di biomarcatori legati all'infiammazione nell'ippocampo.

Nel primo esperimento, la somministrazione del probiotico *Bifidobacterium adolescentis* ha mostrato un effetto positivo sulla riduzione dei sintomi di depressione e ansia nei topi sani. In particolare, si è osservato un miglioramento nei parametri comportamentali misurati, con valori che si avvicinano a quelli ottenuti con l'antidepressivo amitriptilina, suggerendo un potenziale effetto benefico del probiotico nel modulare l'equilibrio emotivo.

Nel secondo esperimento, i topi sono stati sottoposti a stress indotto per valutare l'efficacia di *B. adolescentis* in condizioni di ansia e depressione. I risultati hanno confermato che il trattamento con probiotici ha determinato un miglioramento del comportamento ansioso nei soggetti stressati, suggerendo un possibile effetto protettivo contro alterazioni emotive causate dallo stress. Le analisi sulla composizione del microbiota ha rivelato che la colonizzazione da parte di *B. adolescentis* è stata in grado di incrementare la presenza di Firmicutes, la cui quantità risultava ridotta nei topi sottoposti a stress. Allo stesso tempo, il probiotico ha contribuito a diminuire i livelli di *Bacteroides*, riportando entrambi i valori a livelli simili a quelli osservati nei topi del gruppo di controllo, che non avevano subito stress.

Queste ricerche suggeriscono che l'equilibrio del microbiota possa influenzare lo stato emotivo e che specifici probiotici potrebbero rappresentare un valido supporto nel trattamento dell'ansia e della depressione. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questi effetti nell'uomo.

Inoltre, suggeriscono che l'effetto positivo di *B. adolescentis* su ansia e depressione potrebbe essere legato alla sua capacità di modulare la composizione del microbiota intestinale e ridurre l'infiammazione. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per comprendere con precisione il meccanismo d'azione alla base di questi effetti benefici.

CAPITOLO 4

DEPRESSIONE POST PARTUM

La depressione post partum è un disturbo dell'umore che può manifestarsi nel periodo prenatale, sia prima che dopo il parto, e comprende sintomi di ansia e depressione maggiore. È importante distinguerla dal "baby blues", una condizione transitoria caratterizzata da malinconia, tristezza e irritabilità nelle settimane successive al parto, dovuta ai cambiamenti ormonali e alla stanchezza fisica e mentale accumulata. Il "baby blues" raggiunge il suo apice dopo 3-4 giorni dal parto e tende a risolversi spontaneamente nel giro di pochi giorni.

Diversamente, la depressione post-partum presenta sintomi più intensi e persistenti, con un rischio maggiore per le donne che hanno già sofferto di ansia e depressione durante la gravidanza o che hanno una storia di disturbi psichiatrici. I sintomi principali, che devono persistere per almeno due settimane per una diagnosi, sono:

- senso di colpa;
- bassa autostima;
- disturbi del sonno;
- pensieri legati alla morte;
- difficoltà di concentrazione;
- iperattività o, al contrario, letargia.

Le donne affette da depressione post-partum possono sentirsi inadeguate nel prendersi cura del proprio bambino, sperimentando una sensazione di debolezza e vulnerabilità in un periodo che, idealmente, dovrebbe essere colmo di gioia. Questo può generare emozioni negative nei confronti del neonato, aumentando il senso di colpa e di incapacità. Inoltre, il parto stesso può rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza di disturbi mentali che potrebbero richiedere un trattamento psichiatrico.

La mancanza di un legame solido tra madre e figlio può avere ripercussioni sullo sviluppo del bambino, compromettendo le sue capacità cognitive, esecutive, linguistiche e intellettive. Nella madre, invece, la depressione può portare a pensieri estremi, come l'infanticidio, la negligenza nei confronti del bambino o, nei casi più gravi, al suicidio.

Storicamente, la depressione post-partum era considerata un disturbo distinto, associato a quadri deliranti, psicosi post-partum e febbre da latte. Tuttavia, con il progresso delle conoscenze, oggi viene classificata come un episodio di disturbo depressivo maggiore a esordio peri-partum, come

descritto nel DSM-V-TR. La distinzione tra depressione maggiore e depressione post-partum non è semplice: si stima che circa l'80% dei casi di DPP siano ricadute di disturbi depressivi maggiori. Tuttavia, nella depressione post-partum giocano un ruolo significativo i cambiamenti ormonali legati alla gravidanza e al parto, caratterizzati da un brusco calo degli ormoni dopo la nascita del bambino. Studi recenti suggeriscono che alcuni fattori eziologici della DPP e del disagio infantile derivano dall'esposizione materna allo stress. Ad esempio, la riduzione, indotta dallo stress, dell'allopregnanolone circolante alla nascita potrebbe influenzare la sua produzione nel cervello del neonato, con conseguenze a lungo termine sulla sua salute mentale. Allo stesso modo la brusca riduzione dei livelli nella madre può avere effetti sul suo stato mentale. La richiesta di prendersi cura del bambino e di rispondere ai suoi bisogni è spesso influenzata da fattori psicologici, sociali e biologici che, se non affrontati adeguatamente, possono aggravare la condizione della madre.

L'analisi qualitativa e quantitativa dell'influenza ormonale e non ormonale sulla depressione post-partum mediata dallo stress è particolarmente rilevante, poiché la capacità di adattamento allo stress e la resilienza influenzano la percezione degli eventi, distinguendo quelli incontrollabili da quelli che possono essere gestiti.

Secondo l'ipotesi psicosociale, la DPP è il risultato di un'eccessiva preoccupazione e di bruschi cambiamenti perinatali nell'immunità e nello stato fisiologico, derivanti dall'adattamento al nuovo ruolo materno e alla vita con un neonato. Chi si occupa degli aspetti psicosociali che influenzano la resilienza delle donne e il loro recupero mentale considera anche il ruolo di fattori genetici, come dimostrato da studi familiari. Queste ricerche hanno individuato geni associati agli episodi depressivi, evidenziando una predisposizione genetica alla DPP.

I geni coinvolti codificano per proteine diverse, tra cui ormoni, recettori, trasportatori e enzimi metabolici, tutti implicati nei cambiamenti comportamentali del post-partum. Alterazioni genetiche legate a estradiolo, ossitocina, glucocorticoidi e CRH, così come mutazioni nei recettori degli estrogeni e nei processi di espressione genica materna in specifiche aree cerebrali, sono state collegate alla DPP. Inoltre, anomalie nei trasportatori della serotonina, nella dopa decarbossilasi e nella proteina chinasi C di tipo beta giocano un ruolo chiave nella risposta agli eventi stressanti e nello sviluppo della depressione, inclusa la DPP.

Nonostante i progressi nella ricerca, la comprensione neurobiologica della depressione post-partum è ancora limitata e questo ostacola lo sviluppo di screening più efficaci e di nuove terapie farmacologiche. La DPP presenta un'eziologia distinta rispetto ad altri episodi depressivi, suggerendo la necessità di trattamenti specifici. Sebbene gli antidepressivi convenzionali siano

utilizzati, la loro efficacia potrebbe essere notevolmente migliorata attraverso terapie adiuvanti e psicoterapie. Tuttavia, l'assenza di analisi approfondite sulle fluttuazioni ormonali e non ormonali che si verificano nel periodo peri-partum riduce l'efficacia degli interventi farmacologici attuali.

Identificare precocemente i mediatori della depressione post-partum e sviluppare strumenti di screening validati è essenziale per migliorare gli interventi terapeutici e facilitare lo sviluppo di nuovi farmaci mirati.

Nonostante vi siano evidenze del ruolo svolto dal dolore del parto nello sviluppo della depressione post partum la loro relazione è ancora poco compresa.

Uno studio di corte prospettico condotto da Ding et al (2008) ha seguito 214 donne in procinto di partorire con parto vaginale, di cui 107 hanno ricevuto analgesia epidurale durante il travaglio. I risultati hanno mostrato che la depressione post partum si è manifestata nel 14% delle donne che hanno ricevuto l'epidurale (15 su 107) mentre la percentuale è salita al 34,6% (37 donne su 107) tra coloro che non hanno ricevuto l'analgesia. Questa differenza, statisticamente significativa, suggerisce che l'uso dell'epidurale durante il travaglio possa essere associato a un minor rischio di sviluppare la depressione post-partum.

Tuttavia, una limitazione dello studio riguarda le donne con obesità (> 100kg), un fattore che potrebbe aver introdotto una distorsione sistematica (non abbiamo dati certi poiché lo studio aveva delle limitazioni) e ridotto la generalizzabilità dei risultati.

Altri studi, come quello di Suhutharan et al (2012), supportano l'esistenza di un'associazione tra l'uso dell'analgesia epidurale e una minore incidenza di depressione post-partum. Questo studio caso-controllo, condotto a Singapore, ha analizzato donne nel periodo post-partum tra novembre 2010 e ottobre 2013. Le partecipanti sono state valutate tramite la scala EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale), un test di screening per individuare il rischio di DPP, e successivamente sottoposte a valutazioni cliniche da parte di psichiatri secondo i criteri del DSM-5.

I risultati indicano che il 68,7% delle donne che avevano ricevuto analgesia epidurale presentava un rischio significativamente inferiore di sviluppare la depressione post partum rispetto a coloro che non avevano ricevuto l'epidurale. In quest'ultimo gruppo, il rischio di depressione post partum risultava quasi raddoppiato.

Nel complesso, le evidenze suggeriscono che l'analgesia epidurale non solo contribuisce a ridurre significativamente il dolore durante il travaglio, ma potrebbe anche avere un ruolo protettivo nei confronti della depressione post-partum.

Fattori che influenzano la DPP

La depressione post-partum e la depressione prenatale (AND) influenzano notevolmente la composizione della flora intestinale delle madri e dei neonati, a partire dalla vita intrauterina. Alterazioni del rapporto batterico possono avere un impatto significativo sul sistema immunitario, aumentando il rischio di disturbi potenzialmente gravi.

Una mini-revisione narrativa, che raccoglie studi pubblicati tra il 2018 e il 2022, ha analizzato i cambiamenti della microflora durante le tre fasi della gravidanza. Sono stati identificati 47 studi pertinenti, di cui solo 7 hanno esaminato il fenomeno delle traslocazioni batteriche e di questi solo 4 nell'uomo. Gli altri studi trattavano dell'influenza che l'allattamento al seno, la dieta, l'assunzione di antidepressivi, fattori di stress esterni e composti di origine vegetale influenzano in modo bidirezionale il comportamento e il microbiota. Alcuni ricercatori ipotizzano che anche il microbiota possa avere un ruolo sulla progressione della gravidanza e la salute fisica e mentale del nascituro e della madre.

La disbiosi intestinale, ovvero uno squilibrio della flora batterica, può essere dovuto a numerosi fattori tra cui la via del parto, l'uso di antibiotici, antidepressivi o l'alimentazione. Ad esempio l'allattamento al seno promuove un microbiota a favore dei batteri benefici, mentre l'uso di fluoxetina è associato ad una alterazione del microbiota.

Lo stress prenatale influenza in modo negativo la crescita e lo sviluppo neuronale attraverso alterazioni dei livelli di neurotrasmettitori, citochine e metaboliti del triptofano; è stato, inoltre, associato a deficit cognitivi, alterazioni del temperamento e tratti della personalità anomali che possono persistere fino ai due anni di età.

Studi condotti in modelli animali hanno evidenziato come una perturbazione del microbiota materno possa influenzare lo sviluppo del sistema immunitario del nascituro, ad esempio l'uso di antibiotici può alterare il bilancio dei microbi intestinali riducendo il numero di Bacteroidetes e Firmicutes e parallelamente favorendo lo sviluppo di Proteobacteria. Questo cambiamento va a generare problemi gastrointestinali associati ad un aumento dell'attività pro-infiammatoria delle cellule del sistema immunitario.

Uno dei primi studi condotti per evidenziare la presenza di una interazione tra il microbiota e lo sviluppo del sistema nervoso centrale è stato condotto in un modello animale in cui è stato paragonato lo sviluppo del SNC in animali con intestino colonizzato o senza colonizzazione batterica. I risultati hanno evidenziato come gli animali senza microbiota avessero elevati livelli di cortisolo plasmatico, un aumento dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e una ridotta espressione del

fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) nella corteccia e nell'ippocampo, rispetto ai soggetti con microbiota. Studi successivi hanno permesso di identificare dei metaboliti batterici in grado di oltrepassare la placenta e influenzare lo sviluppo prenatale e i batteri che hanno un ruolo positivo sullo sviluppo del SNC e quelli che invece lo influenzano in modo negativo.

Questi studi suggeriscono che il microbiota e la sua eubiosi influenzano lo stato di salute psicofisica della madre e allo stesso tempo lo sviluppo neuro-cognitivo del bambino.

Partendo da queste considerazioni è quindi stato ipotizzato di poter migliorare la salute psicofisica della madre, e di conseguenza del bambino, riportando il microbiota in disbiosi ad una condizione di eubiosi. Tra le diverse possibilità di intervento l'utilizzo dei probiotici è risultato non uniforme, mentre il trapianto di microbiota fecale, una tecnica che è stata perfezionata nel tempo ha mostrato benefici non solo per le patologie gastrointestinali, ma anche per altre condizioni di salute.

DPP e uomini

Sebbene la depressione post-partum colpisca principalmente le donne, negli ultimi anni è emerso che anche i padri possono esserne affetti, soprattutto in seguito al loro crescente coinvolgimento durante la gravidanza e il parto.

La partecipazione attiva del padre in questa fase della vita familiare ha effetti positivi sul benessere materno migliorando la salute mentale, fisica ed emotiva della madre.

Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato che i padri ricevono poco supporto, sia durante la transizione alla paternità che nei mesi successivi alla nascita del figlio. Permangono ancora forti barriere sociali che impediscono agli uomini di chiedere aiuto, spesso a causa di stereotipi che li vogliono sempre forti e privi di fragilità. Questo contesto rende la depressione post partum paterna una questione rilevante per la salute pubblica, poiché non solo incide sul benessere dei padri, ma ha ripercussioni anche sulla madre e sul bambino. È quindi essenziale sensibilizzare gli uomini su questo tema, affinché possano riconoscere i segnali della depressione e sentirsi legittimati a cercare aiuto.

Per valutare la DPP paterna vengono utilizzati strumenti diagnostici come Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) e il Post-partum Depression Scale (PDSS), inizialmente sviluppati per le donne ma ora applicati anche agli uomini grazie alla loro validità. Oltre a questi, esistono strumenti specifici per valutare la depressione nei padri come il Paternity Adjustment and Paternal Attitudes Questionnaire (PAPA) e il Gotland Male Depression Scale (GMDS).

Uno dei principali fattori di rischio per la depressione paterna è lo stress legato al ruolo di genere. Le norme sociali tradizionali impongono ancora l'idea dell'uomo come "capofamiglia", economicamente responsabile della casa. La difficoltà nel rispondere a queste aspettative può generare ansia e, in alcuni casi, portare alla depressione. Anche il disagio coniugale rappresenta un fattore di rischio: la nascita di un figlio può ridurre il tempo che la coppia trascorre insieme e compromettere la comunicazione tra i partner, aumentando il disagio psicologico. Inoltre, la depressione materna è stata identificata come un elemento predittivo della depressione paterna. Poiché il benessere della coppia è strettamente interconnesso, non è raro che entrambi i genitori condividano fattori di stress e sviluppino sintomi depressivi.

Uno studio condotto da Atif et al (2013), ha evidenziato alcuni elementi chiave nella DPP paterna, tra cui il disturbo del sonno, depressione materna e pressioni sociali legate al ruolo maschile. La privazione del sonno, in particolare, è risultata altamente associata alla depressione dei padri, soprattutto in quelli alla prima esperienza genitoriale.

Un ulteriore ostacolo nel riconoscimento della depressione paterna è rappresentato dall'atteggiamento degli operatori sanitari. Molti padri hanno riportato la percezione che il supporto medico sia incentrato esclusivamente sulla madre, lasciando in secondo piano il loro benessere psicologico. Questo ha contribuito a rafforzare lo stigma sociale che vede l'uomo come principale fonte di sostegno per la donna e il bambino, senza considerare le sue difficoltà. Di conseguenza, la mancanza di riconoscimento da parte del sistema sanitario ha ridotto la fiducia degli uomini nel cercare aiuto.

La depressione post partum paterna ha un impatto significativo non solo sulla salute mentale dei padri ma anche sulla relazione con il bambino e sul suo sviluppo fisico e cognitivo. Ciò evidenzia la necessità di includere entrambi i genitori nei programmi di supporto psicologico, per garantire un benessere familiare equilibrato.

In conclusione, la DPP paterna rappresenta una sfida che coinvolge i padri, le madri e i neonati. È fondamentale che i futuri programmi di salute mentale prevedano un maggiore coinvolgimento degli uomini, promuovendo consapevolezza su questa forma di depressione e offrendo il sostegno necessario per affrontare la transizione alla genitorialità.

CAPITOLO 5

DEPRESSIONE REATTIVA

La depressione reattiva è un tipo di depressione che si manifesta in risposta ad un evento specifico, percepito dall'individuo come particolarmente stressante e destabilizzante, portandolo a uno stato di disorientamento, impotenza e profonda angoscia.

La possibilità di identificare e circoscrivere tale evento è essenziale per diagnosticarlo e distinguerlo da altre forme di depressione, come quella endogena, che non ha un fattore scatenante evidente.

L'evento in questione richiede una riorganizzazione della vita della persona, imponendo un adattamento attivo per ristabilire un nuovo equilibrio. Le modifiche nei punti di riferimento e nelle abitudini influenzano la percezione dell'identità e ridefiniscono aspettative e scenari futuri. Tuttavia, la reazione al cambiamento non dipende solo dall'evento in sé, ma dalla capacità individuale di affrontarlo, dalle esperienze pregresse e dal significato che gli viene attribuito.

Ad esempio, il parto, solitamente associato a gioia, può innescare una depressione reattiva, specie in presenza di episodi di violenza ostetrica. In tali circostanze, si possono sviluppare disturbi quali la depressione post-partum o la psicosi puerperale, con sintomi che includono perdita di energia, attacchi di ansia, senso di colpa persistente e desiderio di isolamento.

Se non riconosciuta e trattata, questa condizione può compromettere la quotidianità, l'autostima e le relazioni interpersonali; per questo motivo, uno screening tempestivo nelle settimane successive al parto risulta fondamentale per identificare precocemente eventuali sintomi.

Reazioni al cambiamento

Quando il cambiamento viene percepito come insormontabile, l'individuo può ritrovarsi imprigionato in un presente disperato, dominato da sentimenti di tristezza, rabbia e colpa, dove diventa difficile intravedere prospettive alternative.

Talvolta, cedere al dolore causato da un evento spiacevole appare come l'unica via per ottenere un'apparente spiegazione accettabile della realtà. Gli eventi scatenanti possono essere sia isolati, come la fine di una relazione o la perdita di una persona cara, sia persistenti, come nel caso di una diagnosi di malattia cronica. In ogni situazione, l'impatto emotivo dipende dal significato personale attribuito all'evento.

Mobbing e depressione reattiva

Nel contesto lavorativo, la depressione reattiva può insorgere a seguito di un licenziamento improvviso o situazioni di mobbing, dove il soggetto è vittima di azioni che ne compromettono la reputazione e l'autostima. Il mobbing, infatti, rappresenta un rischio per la salute psicofisica e la capacità di svolgere le proprie mansioni, contribuendo allo sviluppo di non solo depressione reattiva, ma anche di disturbi d'ansia e stress post-traumatico.

Affrontare il mobbing richiede un intervento su più livelli:

- riconoscere il problema: è fondamentale comprendere che le dinamiche di mobbing non sono colpa della vittima, ma un abuso di potere esercitato nell'ambiente di lavoro;
- cercare supporto: rivolgersi a professionisti della salute mentale, come psicologi e psicoterapeuti, può aiutare a elaborare il trauma e sviluppare strategie di coping efficaci;
- tutela legale: in alcuni casi, può essere utile consultare un avvocato specializzato in diritto del lavoro per valutare eventuali azioni legali contro i responsabili del mobbing;
- ricostruire l'autostima: la terapia cognitivo comportamentale può essere particolarmente utile nel modificare i pensieri negativi interiorizzati e nel favorire il recupero della fiducia in sé stessi.

Se non trattata, la depressione reattiva derivante dal mobbing può cronicizzarsi, compromettendo profondamente la qualità della vita. Per questo motivo, è essenziale intervenire precocemente e adottare misure di protezione contro le dinamiche tossiche del contesto lavorativo.

Sintomi depressione reattiva

Pur presentando sintomi simili alla depressione endogena, questi possono variare da persona a persona e mostrare fluttuazioni nel corso della giornata, con un miglioramento spesso riscontrato verso sera.

Nel DSM-5, la depressione reattiva non è definita in maniera specifica, ma i sintomi osservati possono essere inquadrati tra i disturbi dell'adattamento.

Questi si manifestano entro tre mesi dall'evento stressante identificabile e tendono a risolversi entro sei mesi dalla cessazione dell'evento, a meno che non si tratti di un lutto, in quel caso, se i sintomi perdurano oltre un anno, si può parlare di disturbo da lutto complesso e persistente.

Nei casi più intensi, il clinico può optare per la diagnosi di episodio depressivo maggiore.

I sintomi della depressione reattiva si manifestano su vari livelli:

- fisici: affaticamento, disturbi del sonno (come insonnia), riduzione del desiderio sessuale, alterazioni nel comportamento alimentare e sintomi psicosomatici come emicrania, problemi gastrointestinali e acufene;
- emotivi: tristezza, anedonia, senso di sconforto, disperazione, sensazione di impotenza, senso di colpa, ansia, spesso definita depressione ansiosa reattiva e irritabilità;
- cognitivi: difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, pensieri di rovina, auto-colpevolizzazione, rallentamento del pensiero, ruminazione e difficoltà decisionali.;
- comportamentali: isolamento sociale, abbandono di attività piacevoli e diminuzione dell'attività sessuale. Nei casi più gravi, possono comparire comportamenti legati all'uso o abuso di sostanze, con potenziale sviluppo di pensieri o atti suicidari.

Covid-19 e depressione reattiva

La pandemia da Covid-19 ha esemplificato come cambiamenti improvvisi e inaspettati possano mettere a dura prova le capacità di adattamento, generando ansia e, in alcuni casi, depressione reattiva. L'incertezza, la perdita di una persona cara e la paura per il futuro hanno reso difficile per molti riorganizzare il proprio tempo e le proprie attività, interferendo sia nella vita lavorativa che nelle relazioni personali.

CAPITOLO 6

DEPRESSIONE PSICOTICA

All'interno dell'ampio spettro dei disturbi depressivi, che includono la depressione maggiore e la distimia, possono talvolta manifestarsi sintomi psicotici. In alcuni casi, i disturbi depressivi possono presentare caratteristiche psicotiche, ovvero gli individui colpiti possono sperimentare episodi deliranti, allucinazioni (visive e uditive) oltre a un'alterazione della percezione della realtà.

In questo contesto complesso si inserisce la definizione di depressione psicotica: una forma specifica di disturbo dell'umore in cui i sintomi tipici della depressione maggiore si associano a manifestazioni psicotiche.

Sintomi psicotici

Il DSM-5 classifica i sintomi psicotici suddividendoli in negativi e positivi.

Tra i sintomi negativi rientrano la riduzione dell'espressione delle emozioni facciali, la diminuzione del contatto visivo e l'abulia, una condizione in cui l'individuo mostra scarso interesse nel partecipare ad attività lavorative o sociali.

I sintomi positivi, invece, comprendono: deliri, allucinazioni, pensieri o linguaggio disorganizzato e comportamenti motori anomali.

I deliri

I deliri sono convinzioni profondamente radicate che la persona ritiene assolutamente logiche e fondate, nonostante l'evidenza contraria. Un esempio di delirio è la convinzione che una forza esterna abbia rimosso i propri organi interni e li abbia sostituiti con quelli di un'altra persona, senza lasciare alcuna traccia visibile.

Le persone con sintomi psicotici possono sperimentare deliri di persecuzione (ad esempio, credere di essere spiati o perseguitati dalla polizia) o deliri di colpa e rovina, nei quali si sentono responsabili di disastri personali o familiari senza alcun riscontro nella realtà.

Le allucinazioni

Le allucinazioni possono essere descritte come “inganni dei cinque sensi”, poiché la persona percepisce stimoli che in realtà non esistono. Possono coinvolgere qualsiasi senso, ma le allucinazioni uditive sono le più comuni. Spesso si manifestano come voci, sia familiari che sconosciute, percepite come esterne ai propri pensieri.

Sintomi psicologici

Il pensiero disorganizzato si riconosce dal modo in cui una persona parla. Il soggetto può passare da un argomento all'altro senza un filo logico (deragliamento) o rispondere in modo confuso o non pertinente alla domanda.

Tipi di depressione psicotica

La depressione psicotica si manifesta in diverse forme. Come già accennato, si tratta di una variante della depressione maggiore in cui compaiono sintomi psicotici, come deliri e allucinazioni. Il DSM-5 distingue due principali tipologie:

1. depressione psicotica con caratteristiche congruenti all'umore;
2. depressione psicotica con caratteristiche non congruenti all'umore.

La prima è caratterizzata da deliri e allucinazioni che riflettono i temi tipici della depressione, come sentimenti di indegnità, colpa eccessiva o idee di morte e autopunizioni.

La seconda invece, presenta sintomi psicotici il cui contenuto non è direttamente legato ai temi depressivi. Tuttavia, questi episodi si verificano in un contesto di umore profondamente depresso, intensificando il disagio e la sofferenza del paziente.

Depressione Psicotica e Schizofrenia

Nonostante sia la depressione psicotica che la schizofrenia possano manifestarsi con sintomi psicotici, è essenziale distinguerle. Nella schizofrenia, deliri e allucinazioni rappresentano il fulcro della malattia, spesso associati a pensiero disorganizzato e comportamenti bizzarri.

A differenza della depressione psicotica, in cui la componente depressiva è centrale, la schizofrenia non è definita dalla presenza di episodi depressivi, sebbene questi possano verificarsi nel corso della malattia. Si tratta di uno dei disturbi psichiatrici più complessi e studiati nel campo della salute mentale. È una patologia debilitante che incide profondamente sulla vita di chi ne soffre, alterando la percezione della realtà e compromettendo il pensiero, le emozioni e il comportamento.

I disturbi dello spettro schizofrenico colpiscono milioni di persone nel mondo, indipendentemente dall'età, dal genere o dallo status sociale. Sebbene molte domande rimangano aperte, la ricerca ha fatto significativi progressi nella comprensione di questa condizione.

La schizofrenia è un disturbo mentale grave che compromette la capacità di pensare, percepire e comportarsi in modo coerente con la realtà. Per essere diagnosticata, deve presentare sintomi rilevanti per almeno sei mesi. Tra questi:

- deliri;
- allucinazioni;
- linguaggio disorganizzato;
- comportamenti disorganizzati o catatonici;
- sintomi negativi, come ridotta espressione emotiva e declino delle funzioni cognitive.

La malattia può manifestarsi gradualmente o improvvisamente, influenzando il funzionamento quotidiano, le relazioni interpersonali e gli obiettivi di vita.

Lo psichiatra tedesco Kurt Schneider contribuì alla distinzione tra schizofrenia e altre psicosi, classificandone i sintomi in:

- sintomi di primo rango: voci che commentano o discutono i pensieri del paziente, convinzione di trasmissione o sottrazione del pensiero, idee deliranti;
- sintomi di secondo rango: confusione mentale, alterazioni percettive, senso di vuoto emotivo, sbalzi d'umore.

Per comprendere meglio l'insorgenza della schizofrenia, è utile esaminare i sintomi prodromici, ovvero i segnali iniziali della malattia, oltre ai sintomi cognitivi e dissociativi che possono accompagnarla.

Sintomi prodromici

Secondo il DSM-5, la schizofrenia esordisce generalmente tra la tarda adolescenza e l'età adulta. In rari casi, può manifestarsi prima dell'adolescenza, spesso con una prognosi più severa.

Nella fase prodromica, i sintomi emergono lentamente e possono servire da campanello d'allarme per un intervento precoce. Tuttavia, la loro presenza non implica necessariamente lo sviluppo della schizofrenia, ma indica un rischio aumentato.

Tra i segnali precoci più comuni troviamo:

- alterazioni del pensiero: difficoltà nel ragionamento logico, pensieri disorganizzati;

- isolamento sociale: tendenza a ritirarsi e difficoltà nelle interazioni;
- difficoltà lavorative o scolastiche: calo delle prestazioni, problemi di concentrazione e organizzazione;
- disturbi del sonno: insonnia o eccessiva sonnolenza;
- cambiamenti dell'umore: irritabilità o apatia;
- difficoltà nel gestire lo stress: maggiore vulnerabilità agli eventi stressanti;
- credenze irrazionali o bizzarre: idee deliranti o convinzioni insolite;
- alterazione nell'espressione emotiva: ridotta capacità di esprimere emozioni o reazioni inappropriate.

Poiché questi sintomi non sono esclusivi della schizofrenia e possono presentarsi in altri disturbi, è fondamentale monitorare l'evoluzione, soprattutto in presenza di una familiarità con la malattia. Se persistono o peggiorano, è consigliabile rivolgersi a un professionista della salute mentale per una valutazione approfondita.

Un trattamento tempestivo può migliorare significativamente la prognosi e la qualità della vita dei pazienti affetti da schizofrenia o da altri disturbi psichiatrici.

Sintomi cognitivi della schizofrenia

I sintomi cognitivi della schizofrenia possono compromettere diverse funzioni mentali, influenzando significativamente la capacità di una persona di svolgere attività quotidiane e mantenere un adeguato funzionamento sociale e lavorativo.

Tra i sintomi cognitivi più comuni si riscontrano:

- difficoltà di concentrazione: le persone con schizofrenia possono avere problemi nel mantenere l'attenzione su un compito o nel seguire una conversazione;
- problemi di memoria: la memoria a breve termine può risultare compromessa, rendendo difficile ricordare informazioni recenti o completare attività quotidiane;
- riduzione delle abilità esecutive: queste abilità includono pianificazione, organizzazione e ragionamento astratto. La compromissione di queste funzioni può ostacolare la capacità di gestire attività complesse o risolvere problemi;
- lentezza del pensiero: il ragionamento può diventare più lento e meno flessibile, rendendo complicate la presa di decisioni e la risoluzione di problemi;
- diminuzione della flessibilità cognitiva: le persone con schizofrenia possono incontrare difficoltà nell'adattarsi a nuove situazioni o nel modificare il proprio modo di pensare;

- difficoltà nella comprensione sociale: il disturbo può influire sulla capacità di interpretare le dinamiche sociali e comprendere gli Stati mentali altrui, rendendo più complesso interagire con gli altri.

L'intensità e la gravità di questi sintomi possono variare da persona a persona nel tempo. Tuttavia, alcuni individui possono sperimentare miglioramenti grazie a trattamenti specifici. Programmi di psicoeducazione e riabilitazione si sono dimostrati utili nella gestione di questi sintomi, contribuendo al miglioramento delle abilità quotidiane e sociali.

Sintomi dissociativi della schizofrenia

I sintomi dissociativi non rappresentano una caratteristica tipica della schizofrenia, che è definita principalmente dalla presenza di sintomi positivi (deliri, allucinazioni e pensiero disorganizzato) e sintomi negativi (ridotta espressione emotiva e anedonia).

Tuttavia, fenomeni dissociativi, come depersonalizzazione e derealizzazione, possono manifestarsi in alcuni casi, sebbene siano più comunemente associati ai disturbi dissociativi, come il disturbo dissociativo dell'identità (DID) o il disturbo di depersonalizzazione.

Il disturbo dissociativo dell'identità è caratterizzato dalla presenza di due o più identità o personalità distinte, che possono emergere in modo imprevedibile e spesso sono associate a periodi di amnesia. Il disturbo di depersonalizzazione, invece, si manifesta con sensazioni di distacco dal proprio corpo, dalle emozioni o dalla realtà circostante.

Come viene diagnosticata la schizofrenia

I disturbi dello spettro schizofrenico sono generalmente considerati condizioni croniche, ovvero tendono a persistere nel tempo. Tuttavia, la schizofrenia è una malattia trattabile: con il giusto supporto e un intervento adeguato, molte persone riescono a gestire i sintomi e a condurre una vita soddisfacente.

Per formulare una diagnosi corretta e accurata, è essenziale raccogliere informazioni da diverse fonti, in modo da escludere la presenza di altre condizioni mediche o psichiatriche che potrebbero presentare sintomi simili. Tra le principali condizioni da considerare vi sono i disturbi dello spettro autistico, disturbo schizotipico di personalità, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), disturbo da distorsione corporea e depressione o disturbi bipolari con sintomi psicotici (i deliri e le allucinazioni si verificano esclusivamente durante episodi depressivi o maniacali).

Depressione psicotica e depressione bipolare

La depressione psicotica e la depressione bipolare sono entrambe condizioni psichiche gravi che, possono includere sintomi psicotici, ma si distinguono per le loro caratteristiche e il tipo di trattamento.

La depressione bipolare che fa parte del disturbo bipolare, si manifesta con episodi depressivi alternati a periodi di mania o ipomania. Durante le fasi depressive, i sintomi possono essere particolarmente intensi e debilitanti, ma non necessariamente caratterizzati da manifestazioni psicotiche dominanti, come accade invece nella depressione psicotica.

Gli episodi depressivi del disturbo bipolare hanno una maggiore probabilità di includere sintomi psicotici rispetto alla depressione unipolare. Infatti, il disturbo bipolare può essere considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di episodi psicotici nell'ambito dei disturbi dell'umore.

Fattori di rischio e cause della depressione psicotica

Secondo gli esperti, la depressione psicotica è il risultato di una combinazione di fattori genetici, neurobiologici e ambientali, un approccio noto come modello biopsicosociale. Ad esempio, avere una storia familiare di disturbi dell'umore o psicotici può aumentare significativamente il rischio di sviluppare questa forma di depressione.

Altri fattori di rischio includono eventi di vita stressanti, traumi, abuso di sostanze e la presenza di condizioni mediche che possono influenzare il benessere psicologico.

Impatto sulla vita del paziente con depressione psicotica

La depressione provoca un'intensa sofferenza sia nei pazienti che nei loro familiari. Quando si aggiungono manifestazioni psicotiche, il livello di disagio aumenta ulteriormente.

Oltre alla sofferenza emotiva, queste persone possono sperimentare emarginazione sociale e difficoltà nel gestire le attività quotidiane, che risultano fortemente compromesse da deliri e allucinazioni. Le principali aree di impatto includono:

- cura di sé e del proprio ambiente;
- stabilità lavorativa;
- vita affettiva e relazioni sociali;
- gestione delle abitudini familiari.

In alcuni casi, la gravità del disturbo può rendere necessario il riconoscimento di un'invalidità civile per il paziente.

CAPITOLO 7

LA DEPRESSIONE BIPOLARE

Il disturbo bipolare (BD) è caratterizzato dall'alternanza di episodi di mania o ipomania e periodi di depressione, il che spesso porta a diagnosi sbagliate nelle fasi iniziali. I disturbi bipolari e correlati comprendono il disturbo bipolare 1 (BD-1), il disturbo bipolare 2 (BD-2) il disturbo ciclotimico, oltre ad altre varianti specifiche e non.

Nella decima revisione delle Malattie (ICD-10), il termine "disturbi affettivi bipolari" è stato aggiornato a "disturbi bipolari" nella versione ICD-11. Inoltre, la sezione dell'ICD-11 dedicata a tali patologie è stata rinominata "disturbi bipolari e correlati", in linea con la terminologia adottata nel DSM-5.

Il riconoscimento del BD è complesso a causa della sovrapposizione sintomatologica con altre condizioni psichiatriche, dell'elevata comorbilità con disturbi sia psichiatrici che fisici e della scarsa consapevolezza dei pazienti riguardo ai loro sintomi, in particolare per quanto riguarda l'ipomania. Il trattamento si basa sulla combinazione di farmacoterapia e interventi psicosociali, ma le ricadute dell'umore e le risposte terapeutiche incomplete, soprattutto in caso di episodi depressivi, sono frequenti.

È spesso necessaria una costante rivalutazione e modifica del piano terapeutico, oltre alla gestione delle eventuali condizioni mediche e psichiatriche concomitanti.

Eziologia

Sebbene le cause del BD non sia ancora completamente compresa, si ritiene che derivi dall'interazione di fattori genetici, epigenetici, neurochimici e ambientali. L'ereditarietà gioca un ruolo significativo: ad oggi sono stati identificati almeno 30 geni associati a un aumento del rischio di sviluppare la condizione.

Anche se la relazione tra eventi di vita e l'insorgenza del BD sia complesso, esperienze traumatiche infantili, in particolare abusi emotivi e negligenza, sono state collegate a un maggior rischio di sviluppare il disturbo. Altri eventi stressanti associati al BD includono il parto, la disoccupazione, il divorzio, la disabilità e la perdita di persone molto care per noi. Più del 60% dei pazienti con BD riferisce almeno un evento stressante significativo nei sei mesi precedenti un episodio maniacale o depressivo.

Dal punto di vista neurobiologico, il BD sembra essere associato a squilibri nei sistemi di neurotrasmettitori monoaminergici, in particolare dopamina e serotonina, nonché a disfunzioni nei meccanismi di segnalazione intracellulare che regolano l'umore. Tuttavia, non è stata individuata un'alterazione specifica e isolata di questi sistemi.

Studi di neuroimaging hanno evidenziato alterazioni strutturali diffuse nel cervello, diminuzione dello spessore corticale e anomalie nella sostanza bianca. Sono stati inoltre osservati cambiamenti nella connettività funzionale cerebrale nei pazienti con BD rispetto ai soggetti sani.

Epidemiologia

L'indagine condotta dalla World Mental Health Survey Initiative ha evidenziato che, nonostante le differenze nei tassi di prevalenza del disturbo bipolare tra le varie regioni del mondo, la gravità, l'impatto e i pattern di comorbidità risultano sorprendentemente simili a livello globale. La prevalenza del BD-1 nel corso della vita è stimata intorno allo 0,6%, mentre quella del BD-2 è dello 0,4%. La forma sottosoglia del disturbo ha una prevalenza dell'1,4% portando il totale dello spettro bipolare al 2,4%.

Il BD presenta due picchi principali di insorgenza: tra i 15 e i 24 anni e tra i 45 e i 54 anni. Oltre il 70% delle persone manifesta i primi sintomi della malattia prima dei 25 anni. Il disturbo bipolare si distribuisce equamente tra i sessi e le diverse etnie, senza differenze significative tra contesti urbani e rurali. Per quanto riguarda la ciclotimia, la prevalenza nel corso della vita è stimata tra lo 0,4% e l'1%, con un rapporto maschi-femmine 1:1.

Fisiopatologia

Analogamente all'eziologia, la fisiopatologia del BD non è ancora del tutto chiarita. Le evidenze suggeriscono il coinvolgimento di fattori genetici, neurochimici e ambientali. Una recente revisione della letteratura sulla neurobiologia del BD ha discusso i principali aspetti genetici, le vie di segnalazione, i cambiamenti biochimici e i risultati degli studi di neuroimaging.

È stato dimostrato che i pazienti con BD presentano alterazioni nei livelli di neurotrofine, tra cui il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), il fattore di crescita nervosa (NGF), la neurotrofina-3 (NT-3) e la neurotrofina-4 (NT-4), suggerendo una compromissione della neuroplasticità. Altri meccanismi proposti includono disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo, squilibri del sistema infiammatorio e anomalie nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Studi di neuroimaging hanno rivelato cambiamenti nell'attività cerebrale regionale, nella connettività funzionale e nell'attività neuronale dei pazienti con BD. Analisi anatomiche su tessuti cerebrali post mortem hanno inoltre evidenziato una riduzione delle spine dendritiche nella corteccia prefrontale dorsolaterale.

Diagnosi e valutazione clinica

Essendo una diagnosi clinica, il BD richiede una valutazione approfondita basata su colloqui diretti con il paziente, preferibilmente integrati da informazioni fornite dai familiari e dall'osservazione del decorso della malattia nel tempo. Attualmente, non esistono biomarcatori o test di neuroimaging che possono confermare la diagnosi.

Molti pazienti ricevono una diagnosi corretta solo dopo 6-10 anni dal primo contatto con un operatore sanitario, nonostante la presenza di sintomi evidenti. In particolare, il BD viene spesso inizialmente diagnosticato come DDM, con una successiva transizione alla diagnosi bipolare nel 20-30% dei casi entro tre anni. Questo rischio è più elevato nei pazienti con esordio precoce della depressione (prima dei 25 anni), un numero elevato di episodi depressivi (più di 5) e una storia familiare di BD: strumenti di screening self-report, come il Mood Disorders Questionnaire e la Hypomania Checklist-32, possono essere utili per identificare i pazienti a rischio, sebbene abbiano sensibilità e specificità limitate. Un'accurata anamnesi sugli episodi maniacali o ipomaniacali precedenti è essenziale per distinguere la depressione bipolare da quella unipolare.

Valutazione

Il DSM-5 classifica i disturbi bipolari e correlati in diverse categorie diagnostiche:

1. disturbo bipolare di tipo 1 (BD-1): la diagnosi richiede almeno un episodio maniacale, che può essere stato preceduto o seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori. Tuttavia, la presenza di episodi ipomaniacali o depressivi non è necessaria per confermare la diagnosi;
2. disturbo bipolare di tipo 2 (BD-2): il paziente deve aver manifestato almeno un episodio ipomaniacale attuale o passato e almeno un episodio depressivo maggiore, senza mai aver avuto un episodio maniacale;
3. disturbo ciclotimico: caratterizzato dalla presenza, per almeno due anni (o un anno nei pazienti sotto i 18 anni), di sintomi ipomaniacali e depressivi che non soddisfano i criteri completi per gli episodi ipomaniacali o depressivi maggiori. In questo periodo, i sintomi

devono essere presenti per almeno metà del tempo, senza che il paziente soddisfi mai i criteri diagnostici per episodi depressivi maggiori, maniacali o ipomaniacali;

4. disturbi bipolari e correlati specifici: comprende quadri clinici con caratteristiche bipolari che non rientrano nei criteri per BD-1, BD-2 o il disturbo ciclotimico, a causa della durata o della gravità dei sintomi. Tra questi rientrano:
 - episodi ipomaniacali di breve durata con disturbo depressivo maggiore;
 - episodi ipomaniacali con sintomi insufficienti ed episodio depressivo maggiore;
 - episodi ipomaniacali senza un precedente episodio depressivo maggiore;
 - ciclotimia di breve durata;
5. disturbi bipolari non correlati: comprende sintomi bipolari che causano un significativo disagio clinico o una compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree della vita, senza tuttavia soddisfare i criteri diagnostici completi per le categorie sopra elencate.

È importante sottolineare che i sintomi e gli episodi utilizzati per formulare la diagnosi di BD non devono essere attribuibili agli effetti di sostanze o a condizioni mediche generali.

BD-1 e BD-2 possono essere ulteriormente classificati sulla base della rapidità dei cicli o della stagionalità degli episodi. Inoltre, possono essere specificati in base alla presenza di caratteristiche psicotiche, catatonia, ansia significativa, elementi malinconici o esordio peripartum.

Il termine “ciclo rapido” si riferisce alla presenza di almeno quattro episodi distinti di alterazione dell’umore nell’arco di un anno. Durante gli episodi maniacali o depressivi possono essere presenti deliri congruenti con l’umore, come idee di grandezza o deliri di colpa. Tuttavia, nei casi di episodi ipomaniacali, per definizione, non devono esserci sintomi psicotici.

Per meglio definire le categorie “caratteristiche miste”, il DSM-5 introduce degli specificatori:

- episodi maniacali o ipomaniacali con caratteristiche miste: il paziente soddisfa i criteri per la mania o l’ipomania, ma presenta anche almeno tre dei seguenti sintomi depressivi:
 - affaticamento;
 - sensi di colpa eccessivi;
 - umore depresso;
 - rallentamento psicomotorio;
 - pensieri ricorrenti di morte;

- umore depresso;
- episodi depressivi con caratteristiche miste: il paziente soddisfa i criteri per un episodio depressivo maggiore, ma manifesta almeno tre sintomi tipici della mania o ipomania, come:
 - impulsività in attività a rischio elevato;
 - linguaggio accelerato;
 - grandiosità;
 - umore espansivo;
 - ridotto bisogno di sonno;
 - fuga di idee;
 - maggiore attività finalizzata a uno scopo.

Le caratteristiche miste devono essere presenti per la maggior parte dei giorni durante l'episodio.

Criteri diagnostici del DSM-5 per il disturbo bipolare 1

Per diagnosticare un BD-1 il paziente deve soddisfare i criteri per almeno un episodio maniacale, che può essere stato preceduto o seguito da episodi ipomaniacali o depressivi maggiori. Tuttavia, la presenza di questi non è un requisito necessario per la diagnosi.

Definizione di episodio maniacale

Un episodio maniacale è caratterizzato da un periodo ben distinto di umore persistentemente elevato, espansivo o irritabile, accompagnato da un aumento dell'attività o dell'energia. Questo stato deve durare almeno 7 giorni consecutivi o richiedere il ricovero ospedaliero.

Perché un episodio sia classificato come maniacale, il paziente deve presentare almeno tre dei seguenti sintomi (o quattro, se l'umore è prevalentemente irritabile):

1. aumento dell'attività finalizzata a un obiettivo (ad esempio, iperattività lavorativa, sociale o sessuale) o agitazione psicomotoria (comportamenti motori non finalizzati a uno scopo preciso);
2. fuga di idee o percezione che i pensieri si susseguano rapidamente;
3. autostima eccessivamente elevata o senso di grandiosità;
4. riduzione del bisogno di sonno (per esempio, sentirsi riposati dopo solo poche ore di sonno);

5. eccessiva loquacità o spinta incontrollabile a parlare;
6. coinvolgimento impulsivo in attività rischiose, come spesso eccessive, comportamenti sessuali disinibiti o investimenti finanziari imprudenti;
7. aumenta distraibilità, con difficoltà a mantenere l'attenzione su un'attività specifica.

L'episodio maniacale non deve essere attribuibile agli effetti di sostanze (ad esempio, farmaci o droghe) o a una condizione medica generale.

Rispetto agli episodi ipomaniacali, gli episodi maniacali si distinguono per la maggiore gravità dei sintomi, con un impatto significativo sul funzionamento sociale o lavorativo. In alcuni casi, la gravità dei sintomi può rendere necessario il ricovero ospedaliero per prevenire danni a sé o agli altri.

Criteri diagnostici del DSM-5 per il disturbo bipolare 2

Per diagnosticare un disturbo bipolare di tipo 2, è necessario che il paziente abbia avuto almeno un episodio ipomaniacale attuale o passato e un episodio di depressione maggiore, senza aver mai sperimentato un episodio maniacale.

Definizione di esordio ipomaniacale

Un episodio ipomaniacale è caratterizzato da un periodo distinto in cui l'umore è persistentemente elevato, espansivo o irritabile, accompagnato da un incremento dell'attività o dell'energia. Questo stato deve durare almeno quattro giorni consecutivi.

Per essere classificato come episodio ipomaniacale, devono essere presenti almeno tre dei seguenti sintomi (oppure quattro, se l'umore è prevalentemente irritabile):

1. coinvolgimento impulsivo in attività rischiose, come spese eccessive, comportamenti sessuali disinibiti o decisioni finanziarie avventate;
2. aumento della distraibilità;
3. maggiore attività finalizzata a uno scopo (ad esempio, sul lavoro, nello studio, e nella sfera sociale e sessuale);
4. maggiore loquacità o bisogno impellente di parlare;
5. fuga di idee o pensieri accelerati;
6. autostima esagerata;
7. ridotto bisogno di sonno.

L'episodio deve rappresentare un cambiamento evidente nel comportamento abituale della persona, riconoscibile da chi la circonda. Tuttavia a differenza della mania, non causa una compromissione grave del funzionamento sociale o lavorativo e non richiede il ricovero ospedaliero. Inoltre, non deve essere attribuibile agli effetti di sostanze o di una condizione medica generale. La presenza di sintomi psicotici esclude automaticamente l'ipomania e indica un episodio maniacale.

Possibili cause secondarie del disturbo bipolare

Alcune caratteristiche cliniche possono suggerire una causa secondaria nei pazienti con segni e sintomi riconducibili al disturbo bipolare. Tra queste:

- esordio tardivo della sintomatologia (dopo i 50 anni);
- cambiamenti recenti dello stato di salute o uso di farmaci temporaneamente associati all'insorgenza dei sintomi;
- assenza di una storia personale o familiare di disturbi psichiatrici;
- anomalie dei segni vitali o nell'esame neurologico;
- risposta insolita o mancata risposta ai trattamenti abitualmente efficaci.

Per indagare una possibile causa secondaria, è raccomandata una valutazione iniziale che comprenda:

- pannello metabolico completo;
- esame delle urine per la ricerca di sostanze;
- dosaggio di vitamina B12 e folati;
- emocromo completo con striscio di sangue;
- test della funzionalità tiroidea.

Trattamento e gestione

Nonostante siano disponibili diverse linee guida cliniche, manca una coerenza sufficiente per stabilire un modello di trattamento universalmente condiviso. Una revisione sistematica ha evidenziato come la mancanza di un linguaggio standardizzato e di raccomandazioni coerenti possa complicare l'implementazione dei trattamenti basati sull'evidenza per il disturbo bipolare.

Le seguenti raccomandazioni sono una sintesi delle principali linee guida pubblicate da NICE, British Association for Psychopharmacology, CINP, CANMAT, ISBD e Indian Psychiatric Society.

Trattamento dell'episodio maniacale

La mania rappresenta un'emergenza medica e spesso richiede il ricovero ospedaliero psichiatrico. L'obiettivo del trattamento iniziale è la stabilizzazione del paziente, riducendo l'agitazione, il rischio di comportamenti pericolosi e facilitando una valutazione adeguata.

In caso di agitazione, è possibile utilizzare benzodiazepine in combinazione con stabilizzatori dell'umore o antipsicotici, sarebbe anche utile creare un contesto calmante con stimoli ridotti.

Durante la fase maniacale, è generalmente indicata la sospensione graduale degli antidepressivi. Se il paziente è già in trattamento con litio, si valuta l'introduzione di un secondo farmaco per potenziare l'efficacia del trattamento.

Farmaci di prima linea (monoterapia):

- antipsicotici (quetiapina, olanzapina, aripiprazolo ecc);
- stabilizzatori dell'umore (litio o valproato).

Farmaci di seconda linea (terapia combinata):

- litio o valproato associato ad antipsicotici come la quetiapina, aripiprazolo, olanzapina ecc.

In casi gravi o resistenti al trattamento, la terapia elettroconvulsiva (TEC) può essere utilizzata come monoterapia o in combinazione con altri farmaci. La TEC può essere considerata anche nelle donne in gravidanza con episodi maniacali gravi.

Trattamento degli episodi ipomaniacali

Gli episodi ipomaniacali, per definizione, non causano compromissioni funzionali gravi e non sono associati a psicosi. Di conseguenza, possono essere gestiti in ambito ambulatoriale. La farmacoterapia è simile a quella della mania, ma con dosaggi generalmente inferiori e avviene il monitoraggio continuo per prevenire una progressione verso la mania.

Trattamento della depressione bipolare acuta

La fase depressiva del disturbo bipolare è particolarmente critica poiché il rischio di suicidio è elevato. La decisione di un eventuale ricovero ospedaliero dipende dalla gravità del quadro clinico.

Farmaci di prima linea per i pazienti non in terapia a lungo termine:

- olanzapina, quetiapina per esempio;
- terapie combinate: olanzapina + fluoxetina o litio + lamotrigina.

Terapie aggiuntive

- TEC per depressioni bipolari resistenti;
- terapia cognitivo-comportamentale come supporto alla farmacoterapia, ma non come trattamento esclusivo.

È sempre bene controllare la dose dei farmaci, l'aderenza terapeutica, le interazioni farmacologiche a livello sierico, verificare che il trattamento in corso protegga dalle ricadute maniacali; la gestione della depressione bipolare di tipo 2 è simile a quella del BD-1, indagare fattori di stress recenti, uso di alcol o sostanze e adesione agli interventi psicosociali.

Trattamento di mantenimento

La maggior parte dei pazienti con disturbo bipolare necessita di un trattamento di mantenimento a lungo termine, spesso per tutta la vita, per prevenire le ricadute e garantire un buon funzionamento sociale e lavorativo. Si raccomanda un trattamento continuativo, piuttosto che intermittente. I farmaci più efficaci nella fase acuta vengono solitamente mantenuti inizialmente per prevenire ricadute precoci. Il litio e gli antipsicotici atipici sono i pilastri della farmacoterapia di mantenimento, ha dimostrato una significativa efficacia nel prevenire ricadute maniacali e depressive ed è associato a un minor rischio di suicidio nei pazienti con BD, sempre tenendo monitorata la concentrazione sierica di litio.

Oltre alla terapia farmacologica, il trattamento di mantenimento comprende la gestione delle comorbilità psichiatriche e mediche, psicoterapia, aderenza alla terapia e prevenzione delle ricadute, gestione delle comorbilità psichiatriche e mediche, monitoraggio costante del rischio suicidario.

Diagnosi Differenziale

Il disturbo bipolare condivide caratteristiche sintomatiche con altre condizioni psichiatriche, rendendo la diagnosi differenziale un passaggio fondamentale. Le condizioni da considerare includono:

- DDM: in assenza di episodi maniacali o ipomaniacali, il DDM può manifestarsi con sintomi depressivi simili a quelli del BD;
- disturbi d'ansia: spesso coesistenti con il BD, i disturbi d'ansia possono manifestarsi con impulsività e labilità emotiva;
- schizofrenia: il BD può includere sintomi psicotici, ma nella schizofrenia la psicosi è più persistente e non legata esclusivamente alle alterazioni dell'umore;
- disturbo borderline di personalità (DBP): caratterizzato da intensità emotiva e comportamenti impulsivi, il DBP può essere confuso con il BD, ma la sua instabilità è più relativa agli eventi esterni;
- disturbi neuropsichiatrici in età pediatrica: nei bambini, il disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (ADHD) e il disturbo oppositivo provocatorio possono presentare sintomi che ricordano il BD;
- disturbi da uso di sostanze: il consumo di droghe o alcol può indurre alterazioni dell'umore simili al BD.

Prognosi

Il disturbo bipolare è tra le principali cause di disabilità a livello globale:

- aumento della mortalità generale: la percentuale di mortalità, considerate tutte le cause, nei pazienti con BD, è doppia rispetto alla popolazione generale;
- riduzione dell'aspettativa di vita: una meta analisi ha evidenziato che i pazienti con BD hanno un'aspettativa minore di 13 anni rispetto alla popolazione generale. La riduzione della sopravvivenza è più marcata negli uomini rispetto alle donne;
- decessi per cause non naturali: il rischio di suicidio nei pazienti con BD è 14 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, mentre il rischio di altre morti

violente e quasi quattro volte superiore. Una revisione sistematica ha stimato un tasso di suicidio fino a 20-30 volte maggiore nei pazienti con BD;

- decessi per cause naturali: i pazienti con BD hanno un rischio quasi doppio di malattie cardiovascolari (ictus, infarti) e tre volte il rischio di morte per patologie respiratorie.

Complicazioni

I pazienti con BD presentano un rischio elevato di morte prematura a causa di suicidio e comorbidità mediche:

- comorbidità psichiatriche: il 50-70% dei pazienti con BD presenta un disturbo d'ansia, mentre il 30-50% ha un disturbo da abuso di sostanze;
- disturbi di personalità e alimentari: fino al 50% dei pazienti con BD presenta un disturbo borderline di personalità, mentre il 10-20% soffre di *binge eating disorder* (disturbo da alimentazione incontrollata);
- obesità e sindrome metabolica: oltre la metà dei pazienti con BD è sovrappeso o obesa, indipendentemente dall'uso di farmaci psicotropici. Circa un terzo soddisfa i criteri per la sindrome metabolica, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari.

Le comorbidità psichiatriche sono associate a:

- ridotta qualità della vita;
- migliore frequenza e gravità degli episodi di BD;
- aumento del rischio di suicidio.

Deterrenza ed educazione del paziente

La psicoeducazione è una strategia essenziale per migliorare la gestione del BD e ridurre le ricadute:

- rapporto medico-paziente: un'alleanza terapeutica solida riduce il rischio di suicidio e migliora i risultati del trattamento;
- coinvolgimento dei pazienti e delle famiglie: aiuta a riconoscere precocemente i segnali di ricaduta e a migliorare l'aderenza ai farmaci;

- supporto sociale: i pazienti possono beneficiare di gruppi di supporto, centri di salute mentale e programmi per il trattamento dell'abuso di sostanze;
- stile di vita sano: i pazienti sono incoraggiati a evitare caffeina e alcol, a praticare esercizio fisico regolare e a mantenere un'adeguata igiene del sonno.

L'obiettivo della gestione del BD è il recupero funzionale completo, ossia il ritorno a un livello di funzionamento pre-malattia.

Un'efficace gestione del disturbo bipolare si basa su un approccio interpersonale, che può includere:

- specialista in dipendenze;
- farmacista;
- psichiatra e medico di base;
- psicologo e assistente sociale;
- infermiere psichiatrico specializzato.

Strategie chiave per il migliorare la gestione del BD:

- tecnologia di supporto per il monitoraggio remoto dei sintomi;
- utilizzo di linee guida basate sull'evidenza;
- monitoraggio continuo con follow-up regolari;
- processo decisionale collaborativo tra medico e paziente.

Un approccio integrato e una gestione coordinata dell'assistenza possono migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti con BD, riducendo il numero di eventi avversi e favorendo la stabilizzazione dell'umore.

CAPITOLO 8

IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE

Depressione maggiore

La depressione maggiore è un disturbo psicologico complesso che richiede un approccio terapeutico integrato e personalizzato, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni paziente. Una stretta collaborazione tra il paziente e i professionisti della salute mentale è essenziale per garantire l'efficacia del trattamento.

Uno degli elementi fondamentali nel trattamento della depressione maggiore è la terapia farmacologica, che comprende diverse categorie di antidepressivi:

1. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): tra questi rientrano farmaci come la fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina e citalopram. Agiscono aumentando i livelli di serotonina nel cervello attraverso il blocco della sua ricaptazione, contribuendo così a migliorare i sintomi depressivi. Sono generalmente ben tollerati e presentano un minor rischio di effetti collaterali e di tossicità in caso di sovradosaggio, rispetto ad altre classi di antidepressivi.

Ad esempio, la fluoxetina è prescritta per gestire condizioni come DDM, attacchi di panico, disturbo ossessivo-compulsivo. In alcuni casi, è stata utilizzata anche per trattare il disturbo d'ansia generalizzato e la fobia sociale. Agisce inibendo il trasportatore della serotonina (SERT), il che provoca un aumento della concentrazione di serotonina nello spazio sinaptico, potenziando così il suo effetto sui recettori presinaptici.

Tra gli effetti indesiderati più frequenti si possono osservare insonnia, ansia, nausea, disfunzione sessuale (come riduzione della libido), sudorazione eccessiva e secchezza delle fauci. Può aumentare il rischio di pensieri suicidari nei giovani e negli adolescenti, soprattutto a inizio trattamento. Per questo motivo, è essenziale un monitoraggio costante da parte del medico curante;

2. inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI): comprendono farmaci come venlafaxina, duloxetina, milnacipran e desvenlafaxina. Aumentano i livelli di serotonina e noradrenalina e vengono spesso utilizzati nei casi di depressione resistente ad altri trattamenti.

Tra gli SNRI più utilizzati vi sono la duloxetina e la venlafaxina. La duloxetina è spesso prescritta per il trattamento della depressione maggiore (DDM) e per altri disturbi, come l'ansia e il dolore neuropatico, grazie alla sua capacità di modulare diversi neurotrasmettitori. La duloxetina blocca la ricaptazione di serotonina e noradrenalina nelle sinapsi cerebrali, aumentando la disponibilità di questi neurotrasmettitori. Questo meccanismo contribuisce a migliorare l'umore, ridurre i sintomi ansiosi e aumentare la motivazione.

Diversi studi clinici dimostrano l'efficacia della duloxetina nel trattamento della DDP, in particolare nei pazienti che non hanno risposto ad altri antidepressivi. Ad esempio, una ricerca condotta da Cipriani et al. (2018) ha evidenziato come la duloxetina sia tra i farmaci più efficaci per il trattamento della depressione maggiore. Come altri antidepressivi può provocare effetti collaterali, tra cui nausea, secchezza delle fauci, insonnia e aumento della pressione sanguigna. In rari casi, può aumentare il rischio di pensieri suicidari, soprattutto nei giovani adulti;

3. antidepressivi triciclici (TCA): includono medicinali come amitriptilina, nortriptilina, imipramina e clomipramina. Sebbene siano efficaci, il loro utilizzo come prima scelta è limitato a causa dei numerosi effetti collaterali che possono provocare.

L'imipramina è uno dei TCA più studiati e, sebbene sia stata in parte sostituita da farmaci più moderni, rimane un'opzione valida per i pazienti che non rispondono ad altre terapie. Agisce bloccando la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, aumentando così la loro concentrazione nel cervello. Questo favorisce il miglioramento dell'umore e aiuta a stabilizzare le emozioni. Ricerche cliniche hanno dimostrato che l'imipramina è efficace, in particolare nei pazienti che non hanno risposto ad altri antidepressivi. Uno studio di Thase et al (1997) ha evidenziato che essa è stata efficace per molti pazienti con depressione resistente.

Oltre alla depressione maggiore, l'imipramina viene utilizzata per trattare disturbi d'ansia, del sonno, fibromialgie. È stata anche utilizzata nei bambini con enuresi notturna anche se ad oggi è stata sostituita dagli anticolinergici, a meno di casi selezionati.

Gli effetti collaterali possono essere significativi e includono secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria, sonnolenza e aumento di peso. Inoltre, l'imipramina è associata a un rischio maggiore di complicazioni cardiovascolari (come tachicardia e il prolungamento dell'intervallo QT) e di overdose, che può risultare fatale;

4. inibitori delle monoaminossidasi (MAOI): farmaci come fenelzina, tranilciproina e isocarboxazide agiscono inibendo l'enzima monoaminossidasi, aumentando così la disponibilità di neurotrasmettitori. Tuttavia, il loro uso è raro a causa delle potenziali e pericolose interazioni con alcuni alimenti e altri farmaci;
5. antidepressivi atipici: includono medicinali con meccanismi d'azione differenti, come bupropione, mirtazapina e trazodone. Questi farmaci vengono prescritti in base alle caratteristiche individuali del paziente e al profilo di effetti collaterali;
6. esketamina: è una terapia innovativa sotto forma di spray nasale, approvata per il trattamento della depressione resistente ai farmaci tradizionali. È un antagonista del recettore NMDA, quindi agisce modulando i circuiti cerebrali del glutammato. La somministrazione avviene sotto supervisione medica in centri specializzati, in combinazione con un antidepressivo SSRI o SNRI.

La scelta del farmaco più adatto dipende da vari fattori, tra cui la gravità della depressione, la risposta a trattamenti precedenti, la presenza di altre condizioni mediche (comorbidità) e il profilo degli effetti collaterali.

Oltre alla terapia farmacologica, negli ultimi anni hanno acquisito rilevanza alcune tecniche innovative per il trattamento della depressione resistente, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

La TMS è una procedura non invasiva che utilizza impulsi magnetici per stimolare specifiche aree cerebrali coinvolte nella regolazione dell'umore. È particolarmente indicata per i pazienti che non possono assumere farmaci, come le donne in gravidanza o persone con condizioni mediche particolare. Le sedute sono brevi (circa 20-30 minuti) e vengono eseguite in ambito ambulatoriale, permettendo ai pazienti di riprendere immediatamente le normali attività quotidiane.

La DBS, invece, è una tecnica invasiva che prevede l'impianto chirurgico di elettrodi in determinate aree del cervello. Inizialmente sviluppata per trattare disturbi del movimento come Parkinson, viene oggi utilizzata nei casi più gravi di depressione resistente ai farmaci. È riservata a pazienti selezionati, dopo un'attenta valutazione clinica, e richiede un monitoraggio costante nel periodo post-operatorio.

Un altro aspetto rilevante nella gestione della depressione è un'alimentazione equilibrata, che può offrire un supporto aggiuntivo alla terapia. Alcuni composti naturali presenti in frutta e verdura, come i polifenoli, hanno dimostrato proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e la capacità di modulare i neurotrasmettitori, contribuendo così al miglioramento dei sintomi depressivi.

Infine, la risposta ai trattamenti antidepressivi può variare significativamente da individuo a individuo, e uno dei fattori determinanti è la predisposizione genetica. La farmacogenetica è un campo di ricerca emergente che mira a personalizzare la terapia antidepressiva, scegliendo i farmaci più efficaci e con minori effetti collaterali in base al profilo genetico del paziente.

Disturbo depressivo persistente (Distimia)

Il disturbo depressivo persistente (distimia) è una condizione cronica che richiede un trattamento a lungo termine, che combina terapia farmacologica e psicoterapia. I farmaci prescritti sono sovrapponibili a quelli prescritti per la depressione maggiore.

La terapia farmacologica è particolarmente indicata nei casi di distimia di gravità moderata o elevata, soprattutto quando il disturbo assume una forma cronica. Gli antidepressivi di nuova generazione, in particolare gli SSRI e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina iniziano a mostrare effetti tangibili dopo due o tre settimane dall'inizio del trattamento. Alcuni pazienti possono sperimentare effetti collaterali iniziali, che nella maggior parte dei casi tendono a ridursi nel corso della terapia.

La terapia cognitivo-comportamentale è un approccio efficace che si concentra sull'individuazione e la ristrutturazione dei pensieri disfunzionali che influenzano la percezione di sé stessi, dagli eventi e del futuro. Questa metodologia aiuta il paziente a riconoscere e modificare gli schemi di pensiero negativi che alimentano la sofferenza emotiva.

Inoltre, la CBT mira a ridurre l'inattività e l'isolamento sociale, spesso associati alla distimia, attraverso una graduale riattivazione comportamentale. Piccoli cambiamenti nelle abitudini quotidiane possono favorire un miglioramento progressivo dell'umore e aumentare la fiducia nelle proprie capacità, interrompendo il circolo vizioso della depressione.

Numerosi studi clinici confermano l'efficacia di questa terapia nel ridurre i sintomi depressivi, migliorare l'umore e aumentare la qualità della vita. In particolare, una ricerca condotta da Dobson et al (2008) ha evidenziato che la CBT è efficace nel trattamento della depressione persistente, mostrando una significativa riduzione dei sintomi e un basso rischio di ricaduta.

Oltre alla CBT è possibile anche seguire la terapia interpersonale (IPT) che si concentra sul miglioramento delle relazioni sociali e sulla risoluzione dei conflitti interpersonali, che spesso contribuiscono allo sviluppo e al mantenimento della depressione. Questo approccio è stato adottato per il trattamento della distimia, considerando che le difficoltà relazionali possono aggravare o eternare il disturbo.

L'obiettivo principale dell'IPT è potenziare le capacità comunicative del paziente e affrontare i conflitti interpersonali, favorendo una riduzione del disagio emotivo e un miglioramento dell'integrazione sociale. Studi, come quello di Markowitz et al (2008), hanno dimostrato l'efficacia di questa terapia nella riduzione significativa dei sintomi depressivi in pazienti con distimia.

Troviamo anche la psicoterapia psicodinamica che si focalizza sull'analisi dei conflitti inconsci, delle esperienze passate e dei meccanismi di difesa che influenzano il benessere emotivo. Questo approccio aiuta i pazienti a esplorare le origini profonde della loro sofferenza, facilitando l'elaborazione di emozioni come la tristezza e l'impotenza, che spesso persistono nei casi di distimia. Secondo una ricerca condotta da Leichsenring et al (2015), la psicoterapia psicodinamica si è dimostrata efficace nel trattamento della depressione cronica, inclusa la distimia, producendo miglioramenti significativi e duraturi nel tempo.

Infine abbiamo l'approccio combinato, ossia psicoterapia e farmacoterapia, considerata l'opzione terapeutica più completa ed efficace per il trattamento della distimia. Gli antidepressivi come gli SSRI e gli SNRI, aiutano a ridurre i sintomi fisiologici della depressione. Allo stesso tempo, la psicoterapia fornisce strumenti per affrontare le cause psicologiche e comportamentali che sostengono il disturbo.

L'approccio combinato migliora significativamente i risultati terapeutici e riduce il rischio di recidive, offrendo una gestione più efficace e personalizzata del disturbo depressivo persistente.

Una recente revisione della letteratura condotta da Jobst et al (2006) sugli interventi per il disturbo depressivo persistente evidenzia l'importanza di un trattamento personalizzato. Tale approccio deve considerare sia le terapie farmacologiche che gli interventi psicoterapeutici e riabilitativi, adattandosi alle caratteristiche specifiche di ogni paziente.

Pertanto, il trattamento più efficace per la distimia è quello che evolve in base alle manifestazioni sintomatiche e alle esigenze individuali nel tempo. È essenziale che il percorso terapeutico sia monitorato da un professionista sanitario qualificato, evitando soluzioni non supervisionate o prive di una guida specialistica.

Trattamento per la depressione con caratteristiche ansiose

La scelta del trattamento per la sindrome ansioso-depressiva deve essere basata sulla gravità della condizione. Nei casi lievi o subclinici, gli approcci psicologici e gli interventi comportamentali risultano spesso efficaci e sufficienti. Tuttavia, nelle forme più gravi, è necessario integrare con la terapia farmacologica, selezionando il farmaco più adatto per ogni paziente.

Le benzodiazepine sono ansiolitici utili per gestire episodi acuti di ansia; tuttavia, non rappresentano la soluzione ideale per il trattamento a lungo termine dei disturbi caratterizzati da un'ansia persistente.

Gli antidepressivi, invece, sono il trattamento più indicato per i disturbi dell'umore e vengono spesso prescritti anche per il trattamento prolungato di varie forme d'ansia, tra cui il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo di panico, le fobie e, più recentemente, il disturbo d'ansia generalizzato, spesso associato alla depressione.

Quando si inizia una terapia farmacologica, è fondamentale considerare che potrebbero essere necessarie alcune settimane prima che i primi effetti diventino evidenti. Inoltre, affinché il trattamento risulti efficace, è essenziale che il paziente lo segua con costanza e si sottoponga a controlli periodici.

Durante il percorso terapeutico, è altrettanto importante rivedere e adattare lo stile di vita del paziente per ottenere un benessere più completo. La pratica regolare dell'attività fisica, un'alimentazione sana ed equilibrata, così come tecniche di rilassamento come lo yoga e la meditazione, possono aiutare a ridurre lo stress e migliorare lo stato emotivo. Inoltre, imparare a evitare il sovraccarico mentale e fisico, situazione comune soprattutto tra le donne che gestiscono contemporaneamente lavoro, famiglia e vita coniugale, è un aspetto cruciale per migliorare la qualità della vita.

In alcuni casi, il trattamento della depressione e dei suoi sintomi, come l'apatia, con l'uso di antidepressivi può provocare manifestazioni di ansia. Allo stesso modo, le terapie volte a ridurre i sintomi dell'ansia possono, in alcune situazioni, aggravare quelli della depressione, ad esempio accentuando le difficoltà cognitive o riducendo la capacità di esprimere emozioni.

Per questo motivo, è essenziale che qualsiasi terapia farmacologica venga iniziata esclusivamente sotto prescrizione e supervisione medica. Il trattamento farmacologico si basa su diverse classi di farmaci, ognuna con specifiche modalità d'azione.

Troviamo, come già citato prima, ansiolitici e benzodiazepine che offrono un sollievo rapido dall'ansia, ma il loro utilizzo prolungato può comportare il rischio di dipendenza. Antipsicotici atipici sono utilizzati in casi in cui l'ansia non risponde ai trattamenti standard o in presenza di disturbi dell'umore misti.

Quando l'ansia si manifesta in concomitanza con sbalzi d'umore o depressione resistente ai trattamenti convenzionali, si può ricorrere a stabilizzatori dell'umore come litio, lamotrigina, acido valproico e carbamazepina.

Uno degli approcci terapeutici più efficaci per trattare la sindrome ansioso-depressiva è la psicoterapia cognitivo-comportamentale, che può essere utilizzata sia come trattamento principale sia in combinazione con la terapia farmacologica nei casi più complessi. Questo tipo di intervento consente di alleviare e affrontare sia i sintomi ansiosi sia quelli depressivi, attraverso strategie mirate che aiutano il paziente a ritrovare la motivazione, correggere distorsioni cognitive, modificare schemi di pensiero disfunzionali e sviluppare una migliore capacità di autoregolazione emotiva.

Anche la terapia psicodinamica si è rivelata efficace nel trattamento della sindrome ansioso-depressiva. Questo approccio si concentra sull'analisi delle emozioni e dei pensieri inconsci che possono contribuire alla comparsa dell'ansia e della depressione, aiutando il paziente a comprenderne le origini profonde.

Ulteriori tecniche utilizzate per gestire le conseguenze del disturbo includono esercizi di rilassamento e controllo della respirazione, oltre a pratiche come la mindfulness e la meditazione, che favoriscono una maggiore consapevolezza e gestione dello stato emotivo.

In sintesi, questi strumenti permettono alla persona di riconoscere e gestire meglio gli stati mentali che alimentano i sintomi del disturbo, contribuendo a ridurre l'impatto sulla qualità della vita.

Trattamento per la depressione post partum

Diversi mediatori coinvolti nei complessi cambiamenti patofisiologici associati alla depressione post-partum giustificano l'adozione di approcci farmacologici ormonali e non ormonali. Tuttavia, l'impiego attuale di antidepressivi tradizionali per il trattamento della DPP presenta limitazioni in termini di sicurezza ed efficacia, con risultati spesso insoddisfacenti.

L'*American Psychiatric Association* raccomanda la psicoterapia o l'uso di antidepressivi come trattamento di prima linea per la DPP da lieve a moderata. Tra i farmaci comunemente utilizzati figurano gli inibitori selettivi della serotonina, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina e gli antidepressivi triciclici, nonostante i potenziali rischi di teratogenicità, tossicità neonatale e impatto sullo sviluppo a lungo termine.

Data l'esposizione dei neonati a questi farmaci durante il periodo perinatale e di allattamento, sarebbe auspicabile limitarne la somministrazione. Secondo Deligiannidis et al (2021), nessun antidepressivo monoaminergico possiede indicazioni specifiche per la DPP.

Un'area di crescente interesse riguarda il sistema GABAergico, in particolare l'allopregnanolone, un modulatore del recettore dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA) di tipo A. Questo neurosteroido riduce rapidamente l'eccitabilità neuronale e modula le risposte dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress postnatale, contribuendo al ripristino dell'omeostasi.

Altri neurosteroidi di interesse farmacologico comprendono il pregnanolone, il tetraidrodesossicorticosterone e il pregnenolone. I risultati ottenuti mediante questi medicinali hanno portato allo sviluppo di trattamenti innovativi, come il brexanolone (un analogo sintetico dell'allopregnanolone) e lo zuranolone, attualmente in fase avanzata di sperimentazione clinica.

Il brexanolone agisce come modulatore allosterico positivo dei recettori GABA A, riducendo i sintomi depressivi. Tuttavia, in alcune pazienti è stato osservato un possibile deterioramento della memoria episodica in seguito alla somministrazione endovenosa. Si ipotizza che la ridotta attività GABAergica possa precedere una trasmissione glutamatergica iperattiva, contribuendo al quadro depressivo.

In questo contesto, l'efficacia della ketamina, un antagonista non competitivo dei recettori NMDA, nei pazienti con depressione resistente al trattamento, potrebbe rappresentare un potenziale beneficio anche per la DPP.

Altri ormoni, come il cortisolo, l'ormone di rilascio della corticotropina (CHR), l'ossitocina, la prolattina, il testosterone e l'estradiolo, offrono ulteriori spunti per il trattamento farmacologico. L'uso dell'estrogeno transdermico e dell'estradiolo si è dimostrato efficace nel trattamento degli

episodi depressivi associati alla depressione post-partum o alla perimenopausa, con miglioramenti rapidi dei sintomi valutati mediante la Edinburgh Postnatal Depression Scale.

Tuttavia, l'efficacia e la tollerabilità di questi trattamenti variano tra le pazienti. Studi suggeriscono che la sospensione improvvisa possa aggravare i sintomi depressivi nelle donne con una storia di depressione post-partum. Inoltre, il 62% delle pazienti ha mostrato una remissione dei sintomi in seguito alla somministrazione di dosi sopra fisiologiche di estradiolo e progesterone per contrastare gli effetti della leuprolide, che induce una condizione di ipogonadismo simile al post-partum.

Nel complesso, questi risultati sottolineano l'importanza di approfondire i target ormonali per ottimizzare gli interventi farmacologici nella depressione post-partum.

Oltre ai trattamenti convenzionali, già riportati in precedenza nel trattamento della depressione post-partum, è stata valutata anche l'aromaterapia che si basa sull'uso terapeutico degli estratti vegetali, ottenuti sotto forma di oli essenziali. Questi composti possono essere applicati in vari modi, tra cui massaggi, bagni e inalazioni, favorendo il benessere psicologico ed emotivo.

Alcuni oli essenziali, come quelli di lavanda, rosa, sandalo e bergamotto sono stati riconosciuti per la loro capacità di alleviare ansia e depressione. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato i benefici di questa pratica sia in gravidanza che nel periodo post-partum.

Tra gli oli più impiegati per la depressione post-partum, la lavanda è il più raccomandato. Questa essenza contiene sostanze come canfora, linalolo, terpinen-4-olo, linalil acetato, 1,8-cineolo e beta-ocimene, che agiscono sul sistema nervoso centrale con proprietà sedative, favorendo la riduzione dell'ansia e della depressione, migliorando il benessere generale. Un altro olio utilizzato è quello di buccia d'arancia, sebbene il suo effetto sia meno marcato rispetto agli oli precedentemente menzionati.

Una revisione sistematica del 2022 ha evidenziato che l'aromaterapia è la terapia complementare e alternativa (CAM) più utilizzata nel trattamento della depressione post-partum. L'analisi ha incluso diversi studi che hanno considerato differenti modalità di applicazione degli oli essenziali, dosaggi, durate del trattamento e strumenti di valutazione. Tuttavia, la maggior parte delle ricerche si è basata su questionari soggettivi per misurare i sintomi depressivi, il che potrebbe aver condotto a una valutazione imprecisa, sia per eccesso che per difetto, a causa dell'assenza di parametri oggettivi. Un'altra criticità emersa dagli studi riguarda l'eterogeneità dei campioni analizzati, che comprendevano donne con differenti esperienze di parto (naturale, cesareo, episiotomia) e con diversi livelli di gravità della DPP, fattori che possono influenzare significativamente i risultati. Per superare questa limitazione, sarebbe opportuno condurre studi clinici randomizzati controllati (RCT)

di ampia portata, con campioni più uniformi e metodologie di misurazione più oggettive, al fine di confermare con maggiore solidità l'efficacia dell'aromaterapia nel trattamento della depressione post-partum.

In conclusione, i dati provenienti dalle metanalisi di studi RCT suggeriscono che l'aromaterapia potrebbe rappresentare un valido supporto per la depressione post-partum. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi rigorosi con misurazioni più affidabili per consolidare le evidenze scientifiche a supporto di questa terapia.

Trattamento per la depressione reattiva

La depressione reattiva, nella maggior parte dei casi, risponde in modo più efficace alla psicoterapia rispetto all'uso di farmaci, che possono offrire solo un sollievo temporaneo. In particolare, la terapia cognitivo-comportamentale aiuta il paziente a interpretare diversamente l'evento stressante, a programmare attività che favoriscono il benessere, a sviluppare strategie di coping efficaci (ossia le modalità con cui si affrontano le difficoltà).

Studi recenti dimostrano che, sia gli interventi tradizionali, sia quelli online possono portare a miglioramenti significativi, favorendo il recupero del controllo sulla propria vita e una gestione più efficace delle sfide quotidiane.

Un approccio terapeutico efficace nel trattamento dei traumi e dei disturbi legati allo stress è l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), particolarmente indicato nei casi di stress traumatico. Questa tecnica si fonda sulla rievocazione dell'esperienza traumatica, associata a movimenti oculari o ad altre forme di stimolazione bilaterale, con l'obiettivo di facilitarne la rielaborazione.

Con il progredire delle sedute, i ricordi traumatici subiscono una desensibilizzazione che ne attenua l'intensità emotiva negativa. Di conseguenza, i pensieri intrusivi tendono a diminuire o scomparire, le emozioni perdono la loro carica disturbante e il ricordo dell'evento viene percepito con maggior distacco.

Attraverso il percorso di desensibilizzazione e la ristrutturazione cognitiva, il paziente rielabora il significato dell'esperienza vissuta, riducendo le risposte emotive e fisiche disfunzionali e sviluppano comportamenti più adattivi.

Da un punto di vista clinico, il trattamento con EMDR ha dimostrato di ridurre o eliminare i sintomi tipici del disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e della depressione reattiva, come i pensieri intrusivi, l'evitamento e l'iperattivazione neurovegetativa in risposta a stimoli associati al trauma. Un ulteriore beneficio riscontrato è una maggiore capacità del paziente di distinguere tra minacce reali e pericoli percepiti in modo distorto dall'ansia.

Il metodo EMDR si basa sul modello di elaborazione adattiva dell'informazione (AIP), il quale sostiene che le esperienze traumatiche vengano archiviate nella memoria insieme alle emozioni, percezioni e sensazioni fisiche provate durante l'evento. Se tali informazioni non vengono elaborate correttamente, restano "bloccate" nelle reti neurali, impedendo l'integrazione con altre esperienze più adattive. Questo blocco può favorire l'insorgenza di disturbi psicologici come la depressione reattiva e il PTSD.

L'obiettivo dell'EMDR è ristabilire il naturale processo di elaborazione delle informazioni, facilitando la creazione di nuove connessioni neurali più funzionali. Questo permette al paziente di riconsiderare l'evento traumatico da una prospettiva più equilibrata e meno emotivamente coinvolgente (Solomon e Shapiro, 2008).

A livello internazionale, l'EMDR è riconosciuto come un trattamento *evidence-based* per il PTSD, la depressione reattiva e altre forme di trauma psicologico.

L'efficacia dell'EMDR è stata riconosciuta da diverse istituzioni di rilievo internazionale, tra cui l'American Psychological Association (1998-2002), l'American Psychiatric Association (2004) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (2013).

Studi scientifici dimostrano che, dopo appena tre sessioni di EMDR dalla durata di 90 minuti, tra l'84% e il 90% dei pazienti che hanno vissuto un trauma singolo non presentano più sintomi legati a disturbi psicologici. Inoltre, ricerche neurobiologiche hanno evidenziato che il trattamento con EMDR non solo allevia i sintomi clinici, ma produce anche modificazioni nelle strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione del trauma (Pagani et al, 2012).

Oltre al trattamento della depressione reattiva e del disturbo da stress post-traumatico l'EMDR viene oggi applicato a un'ampia varietà di disturbi psicologici, come l'ansia, la depressione e le fobie. Questa tecnica si rivela efficace nell'affrontare le componenti traumatiche alla base di molte patologie, riducendo la sofferenza emotiva e riformulando convinzioni disfunzionali, caratteristiche che lo rendono un metodo di riferimento nella psicoterapia contemporanea (Hase et al, 2017).

In alcuni casi, il trattamento farmacologico può essere associato alla psicoterapia. I farmaci più utilizzati appartengono alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina noti per agire sia sui sintomi dell'ansia sia sul tono dell'umore.

Talvolta, questi farmaci vengono combinati con ansiolitici o con sostanze che favoriscono il sonno, spesso compromesso nei pazienti con disturbi psicologici.

Tra le principali molecole SSRI impiegate nel trattamento della depressione reattiva vi sono:

- paroxetina, usata anche per i disturbi di panico e nelle distimie. Generalmente è ben tollerata, sebbene possa causare nausea e lievi tremori agli arti superiori;
- sertralina, particolarmente efficace nel trattamento delle abbuffate compulsive e nei pazienti obesi, favorendo la sensazione di sazietà e riducendo l'assunzione di cibo, con conseguente perdita di peso. Viene anche impiegata nella cura dei disturbi d'ansia;

- citalopram, considerato una delle molecole più selettive della classe SSRI, il citalopram presenta minor rischio di effetti collaterali rispetto ad altri antidepressivi. È frequentemente prescritto per il trattamento delle sindromi depressive lievi e del disturbo di panico;
- escitalopram, derivato del citalopram, è ancora più selettivo e, secondo i produttori, provoca meno effetti collaterali. Le sue principali indicazioni terapeutiche coincidono con quelle del citalopram;
- fluoxetina è ampiamente utilizzata anche nel trattamento dei disturbi depressivi, del disturbo ossessivo-compulsivo, della bulimia e del disturbo da abbuffate compulsive.

Nonostante la loro efficacia, gli SSRI possono causare effetti collaterali. Tra i più comuni vi sono la perdita di appetito, nausea e insonnia. Inoltre, quasi tutti i farmaci di questa classe influenzano negativamente la funzione sessuale, causando una riduzione o l'incapacità di provare piacere.

Gli effetti collaterali di natura sessuale rappresentano uno dei motivi principali per cui i pazienti interrompono la terapia farmacologica.

È importante notare che gli antidepressivi SSRI richiedono generalmente un periodo di 15-20 giorni per manifestare un effetto clinico significativo.

Trattamento per la depressione psicotica

Il trattamento della depressione psicotica inizia generalmente con un intervento farmacologico, il cui obiettivo principale è controllare sia i sintomi depressivi che quelli psicotici. In questi casi, la terapia prevede la prescrizione di antidepressivi e di antipsicotici.

Tuttavia, per ottenere risultati più efficaci e duraturi, è essenziale affiancare alla terapia farmacologica un percorso psicoterapeutico, che aiuti il paziente a gestire la malattia e a migliorare la qualità della vita.

L'evoluzione della depressione psicotica varia significativamente da un individuo all'altro. Nei casi meno severi, si può osservare un miglioramento entro tre mesi dall'esordio dei sintomi, mentre le forme più complesse possono richiedere fino a dodici mesi di trattamento per ottenere una stabilizzazione clinica.

È importante sottolineare che i pazienti che hanno manifestato episodi psicotici necessitano di un monitoraggio costante per prevenire eventuali ricadute e garantire un intervento tempestivo in caso di peggioramento.

Un recente studio pubblicato nel 2024 sulla rivista scientifica *Lancet Psychiatry*, condotto dal gruppo ricerca guidato da Vincenzo Oliva, ha approfondito le opportunità offerte delle terapie farmacologiche nel trattamento della depressione psicotica, fornendo nuove prospettive per il miglioramento delle cure in questa complessa patologia.

Lo studio ha esaminato la letteratura scientifica attraverso diversi database specializzati tra cui PubMed, CENTRAL, Embase e Web of Science. Dall'analisi sono emersi 6313 articoli identificati in fase preliminare, 173 testi completi sottoposti a revisione, 15 report selezionati per l'analisi finale, che coinvolgeva complessivamente 1161 pazienti affetti da depressione psicotica.

Per la valutazione dei sintomi depressivi, le scale di misurazione più utilizzate nello studio sono state Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) e Hamilton Rating for Depression (HAM-D). I risultati dello studio indicano che l'associazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina con antipsicotici di seconda generazione è significativamente più efficace del placebo nel trattamento della depressione psicotica.

Tra le diverse combinazioni farmacologiche analizzate, l'associazione di fluoxetina con olanzapina si è rivelata la più efficace nel migliorare i sintomi, equilibrata e sicura, con un buon profilo di tollerabilità e paragonabile al placebo in termini di sicurezza, senza un aumento significativo di effetti collaterali.

Il razionale dell'efficacia fluoxetina-olanzapina risiede nella modulazione sinergica del sistema serotonergico, perché l'olanzapina svolge un'azione antidepressiva grazie all'antagonismo sui recettori della serotonina, in particolare il 5HT_{2C}, che è coinvolto nella regolazione dell'umore e dei sintomi psicotici, e la fluoxetina, a differenza di altri SSRI, possiede anch'essa un effetto di antagonismo sul recettore 5HT_{2C}, rafforzando l'azione dell'olanzapina e contribuendo a un miglior controllo dei sintomi depressivi e psicotici.

Questa modulazione combinata non solo migliora i sintomi principali della depressione psicotica, ma esercita anche un effetto di stabilizzazione del tono dell'umore.

Inoltre, l'olanzapina ha un'azione rapida sui sintomi psicotici ed è generalmente meglio tollerata rispetto ad altri antipsicotici. Nei pazienti con ansia, agitazione psicomotoria o disregolazione emotiva, l'effetto sedativo dell'olanzapina può offrire un ulteriore beneficio terapeutico.

I dati emersi dalla metanalisi mostrano che le combinazioni di antidepressivi e antipsicotici risultano più efficaci rispetto alla monoterapia. Le combinazioni più efficaci comprendono amitriptilina + perfenazina che sono meglio della perfenazina da sola, fluoxetina + olanzapina meglio della sola olanzapina, e infine, venlafaxina + quetiapina meglio della venlafaxina da sola.

Secondo una metanalisi condotta da Cipriani et al (2018), l'amitriptilina si distingue come l'antidepressivo più efficace nel trattamento della depressione psicotica, grazie al suo ampio profilo recettoriale. Tuttavia, è importante evidenziare che gli antidepressivi triciclici, tra cui l'amitriptilina, sono associati a numerosi effetti collaterali, che ne limitano l'impiego in alcune categorie di pazienti. La terapia psicologica rappresenta un elemento fondamentale nel trattamento della depressione maggiore psicotica, affiancandosi agli interventi farmacologici per offrire un supporto completo e personalizzato. Tra gli approcci psicoterapeutici più efficaci si distinguono:

- psicoterapia sistemico-relazionale: considera il paziente all'interno del contesto familiare e sociale, esplorando le relazioni disfunzionali che possono contribuire al disagio. Tra gli strumenti utilizzati vi è il genogramma, una mappa che ricostruisce la storia familiare e le dinamiche interpersonali, utili per individuare schemi relazionali problematici;
- psicoterapia psicodinamica: si concentra sull'esplorazione dell'inconscio e delle dinamiche interiori del paziente, lavorando su conflitti profondi e schemi emotivi irrisolti che possono alimentare il disturbo. Questo approccio mira a promuovere una maggiore consapevolezza di sé e a favorire una rielaborazione esperienze traumatiche o conflittuali;
- terapia cognitivo-comportamentale: questo metodo aiuta il paziente a comprendere il legame tra pensieri, emozioni e comportamenti, permettendo di identificare e modificare

schemi di pensiero disfunzionali. Attraverso strategie pratiche, il paziente impara a gestire i sintomi, riducendo la sofferenza psicologica.

Un elemento chiave nella gestione della depressione psicotica è il coinvolgimento di una rete di supporto composta da professionisti sanitari, familiari e figure di riferimento. Il senso di isolamento, che spesso caratterizza questa condizione, può infatti aumentare il rischio di comportamenti autolesionistici o suicidari.

Per questo motivo, una diagnosi precoce e un trattamento combinato, risultano essenziali per alleviare la sofferenza psicologica e migliorare il decorso della malattia.

Il ruolo della famiglia è altrettanto centrale; quando i familiari sono adeguatamente informati e sostenuti, possono offrire un monitoraggio costante e un ambiente sicuro, favorendo il benessere del paziente e facilitando l'adesione alle cure.

Avere accesso ad una rete di professionisti competenti e a un ambiente familiare consapevole è quindi cruciale, non solo per chi soffre di depressione psicotica, ma anche per coloro che lo assistono quotidianamente.

CONCLUSIONI

In conclusione, la depressione rappresenta un disturbo complesso e multifattoriale che incide profondamente sulla qualità della vita di chi ne è affetto. L'analisi condotta ha evidenziato come le diverse forme di depressione, tra cui la depressione maggiore, la depressione psicotica, il disturbo depressivo persistente (distimia), la depressione post-partum e il disturbo bipolare, presentino caratteristiche specifiche che richiedono un approccio diagnostico e terapeutico personalizzato.

Un aspetto fondamentale emerso è l'importanza di una diagnosi precoce e accurata, che permette di intervenire tempestivamente con strategie terapeutiche efficaci. La combinazione di trattamenti farmacologici e interventi psicoterapeutici si è dimostrata l'approccio più efficace per la gestione dei sintomi depressivi, specialmente nei casi più gravi o resistenti. In particolare, la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia interpersonale e gli approcci psicodinamici offrono strumenti utili per affrontare le cause sottostanti e i meccanismi di mantenimento del disturbo.

Un altro elemento cruciale è il ruolo del supporto sociale e familiare. La presenza di una rete di sostegno adeguata può favorire l'aderenza al trattamento, ridurre il senso di isolamento e migliorare il benessere generale del paziente. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante nei casi di depressione post-partum, dove il coinvolgimento di entrambi i genitori e il riconoscimento delle difficoltà paterne emergono come fattori determinanti per un equilibrio familiare sano.

Infine, le recenti ricerche sul microbiota intestinale e il suo legame con la salute mentale aprono nuove prospettive terapeutiche, suggerendo che il mantenimento di un equilibrio microbico potrebbe avere un impatto positivo sul decorso della depressione. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per comprendere appieno il meccanismo d'azione e per integrare queste scoperte nei protocolli clinici.

In sintesi, il trattamento della depressione richiede un approccio multidisciplinare e personalizzato, che tenga conto non solo delle caratteristiche cliniche del paziente, ma anche del contesto sociale e delle nuove evidenze scientifiche. Risulta comunque fondamentale continuare a sviluppare nuovi approcci farmacologici/terapeutici, per poter offrire un trattamento valido anche per chi oggi non risponde alle terapie presenti. Solo attraverso una visione integrata e una costante attenzione ai bisogni individuali è possibile migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre l'impatto di questo disturbo sulla società.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*
- American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta Edizione. A cura di Biondi M. Raffaello Cortina Editore, Milano 2014.
- Andrea Dordoni Psicologo ad orientamento Cognitivo-Neuropsicologico, Unobravo, pubblicato il 6/3/2024.
- Angelique O.J Cramer, Claudia D. van Borkulo, Erik J. Giltay. 23 novembre 2016 modello dei sistemi complessi cornell university founder a.d 1865
- Associazione per l'EMDR Italia, Arnone R, Orrico A, D'acquino G, Di Munzio W, 2012
- Benjamin, L. S. (1996) Diagnosi interpersonale e trattamento dei disturbi di personalità. Tr.it. LAS, Roma, 1999
- Blaney, P. H., & Millon, T. (2009). *Oxford textbook of psychopathology*. New York: Oxford University Press. Chicago (Author-Date, 15th ed.).
- Brunello, N., Akiskal, Boyer, P., Gessa, G. L., Howland, R. H., Langer, S. Z., Mendlewicz, J., Paes De Souza, M., Placidi, G. F., Racagni, G., & Wessely, S. (1999). Dysthymia: Clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas. *Journal of Affective Disorders*, 52(1–3), 275–290.)
- Cancrini, L., La Rosa, C. (1991) *Il vaso di Pandora*, Carocci, Roma
- Christina D. Chambers et al., Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, in *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n. 6, Waltham, Massachusetts Medical Society, 9 febbraio 2006.
- DiUniSalute, 2 febbraio 2023
- Dobson, K. S., et al. (2008). Efficacy of cognitive-behavioral therapy in the treatment of depressive disorders: A meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Psychology*, 64(6), 658-674.
- Dubovsky, S. L., Ghosh, B. M., Serotte, J. C., & Cranwell, V. (2021). Psychotic depression: diagnosis, differential diagnosis, and treatment. *Psychotherapy and psychosomatics*, 90(3), 160-177.

- fondazione veronesi, adolescent major depressive disorder: neuroimaging evidence of sex difference during an affective go/no go task, frontiers in psychiatry pubblicato il 29 settembre 2017
- Jain A, Mitra P. Bipolar Disorder. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
- Klein DN, et al. "Dysthymia and Chronic Depression: Introduction, Classification, Risk Factors, and Course", Journal of Clinical Psychology (Aug. 2003): Vol. 59, No.8, pp. 807-816)
- Leichsenring, F., et al. (2015). Psychodynamic therapy for depression: A meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 172(11), 1057-1063.)
- Leyla Gülseren, Seref Gülseren, Zeliha Hekimsoy, Levent Mete, Comparison of Fluoxetine and Paroxetine in Type II Diabetes Mellitus Patients, in Archives of Medical Research, vol. 36, n. 2, Città del Messico, Instituto Mexicano del Seguro Social, 4 marzo 2005,
- Markowitz, J. C., et al. (2008). Interpersonal psychotherapy for depression: A meta-analysis of efficacy studies. American Journal of Psychiatry, 165(5), 577-586.
- Mednews.care giugno 2023
- Minuchin, S. (1974) Famiglie e terapia della famiglia. Tr. it. Astrolabio, Roma 1976
- Policlinico ospedale maggiore aggiornato al 17/7/2023,
- Psicoterapia scientifica, Francesco Sanavio, 11 luglio 2024
- Pubmed giugno 2021, Daniele C Parise , attrice , Matteo A Petrilli , Dolores Malaspina
- Pubmed Shamsunisha Y, Arunesh A, Pandiaraja M, Venugopal V, Poonguzhali S, Kuppusamy M. Aromatherapy for Postpartum Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Family Reprod Health. 2023 Mar
- Pubmed, 18 aprile 2023
- PubMed, Malhi GS, Mann JJ. Depression lancet 2018 november
- Pubmed: Doroftei B, Ilie OD, Diaconu R, Hutanu D, Stoian I, Ilea C. An Updated Narrative Mini-Review on the Microbiota Changes in Antenatal and Post-Partum Depression. Diagnostics (Basel). 2022 Jun 28
- revisione e meta analisi. Sono J psichiatra ottobre 2000. Referenze D. Morelli, N Dolezalova, Ponzo, M Colombo, D Plans del 20 aprile 2021 cornell university founder a.d 1865

- Selvini Palazzoli, M., Cirillo, S., Selvini, M., Sorrentino, A.M. (1988) I giochi psicotici nella famiglia, Cortina, Milano.
- Serenis, 22 gennaio 2025
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS epidemiologia genetica della DM pubmed
- Unobravo, di Kevin Cattivelli, Articolo revisionato dalla nostra redazione clinica Pubblicato il 7.2.2020
- Victor L. Serebruany, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something?, in The American Journal of Medicine, vol. 119, n. 2, Alexandria, Alliance for Academic Internal Medicine, febbraio 2006,
- www.stateofmind.it 12-2015

“Ringrazio i miei genitori, mamma Alessandra e papà Antonio, che per tutta la durata di questo percorso mi sono stati accanto, motivandomi ogni volta che dicevo basta. Ve ne sono così grata.

Ringrazio la mia sorellina Aurora, è stata accanto a me dal giorno zero, ha sempre tifato per me e mi ha insegnato a non mollare, a riprovarci ancora e ancora, sei tutto.

Un grazie speciale va ad Arturo, mi hai dedicato nove anni della tua vita e anche tu mi sei sempre stato vicino, quando studiavo ti sedevi vicino a me e appoggiavi la tua testolina sulle mie gambe, non lo dimenticherò mai, tu sei piccolo, tu sei speciale.

Un grazie enorme a Nicole e Giulia per avermi ascoltata e spinta a continuare questo cammino. Vi voglio bene amiche.

Grazie ai miei nonni Filomena, Salvatore, Teresa e il mio angelo custode Vincenzo, siete le mie radici, vi voglio bene.

Grazie a Giorgio, per avermi sostenuta, sopportata e ascoltata, hai creduto in me anche quando io non credevo in me stessa. Sei importante.

Grazie alla mia relatrice Fallarini Silvia per avermi aiutata con la stesura della tesi.

Grazie a tutti quelli che ci sono stati dal primo giorno fino ad oggi, dove finalmente chiudo il cerchio.

Ed infine un grazie va a Me, perché si Filo, ce l’abbiamo fatta!”