





# Depressione

La scoperta degli alti livelli del glutammato nel cervello dei malati apre una strada per mettere a punto medicinali finalmente efficaci. E fornisce una nuova ed ulteriore spiegazione all'effetto terapeutico indotto dall'attività fisica nei disturbi dell'umore

 <p><b>LA SCHEDE</b></p>	<p><b>IDATI</b>                  La percentuale di depressi sale con l'età. Sono il 3% in età scolare, il 6% in adolescenza in età adulta il 10-25% delle donne, il 5-12% degli uomini</p>	 <p><b>IL DISTURBO</b>                  La depressione non è solo un abbassamento dell'umore, ma un insieme di sintomi che ostacolano il rapporto con il mondo esterno</p>	 <p><b>LA REATTIVA</b>                  È la forma più frequente. Segue un evento come un lutto, una separazione, un fallimento... ma con sintomi eccessivamente intensi e prolungati</p>	 <p><b>LA MASCHERATA</b>                  La più subdola, con sintomi fisici persistenti incurabili, come cefalee, problemi di digestione, dolori persistenti e generalizzati</p>
---	--	---	--	--

## Alla ricerca di nuovi farmaci tra neurotrasmettitori e stress

FRANCESCO BOTTACCIOLI\*

**N**ei laboratori di psiconeurofarmacologia c'è fermento: è stata avvistata una nuova pista per rimediare alla limitata efficacia degli antidepressivi ormai noti a tutti dopo il libro di Irving Kirsch, Harvard University, *I farmaci antidepressivi, il crollo di un mito* (Tecniche Nuove). La nuova pista si chiama glutammato, che i lettori più avvezzi alla cucina conosceranno come modificatore del gusto dei cibi, di cui fanno largo uso i dadi da brodo sintetici e i ristoranti cinesi poco raffinati creando così qualche problema alla salute degli avventori.

In realtà, il glutammato è il più importante neurotrasmettitore attivante (eccitatorio, in gergo), al punto che si ritrova nell'80% dei neuroni della corteccia cerebrale. Dal glutammato deriva il suo antagonista, il GABA (acido gamma

amino butirrico), il più importante neurotrasmettitore inibitorio: l'uno è lo yang e l'altro lo yin, direbbero i cinesi antichi. L'importanza dell'equilibrio del glutammato per la salute del cervello viene da diversi studi: l'ultimo è della fine di gennaio pubblicato online da *JAMA Psychiatry* dove si dimostra una presenza di anticorpi verso uno dei recettori del glu-

tammato (NMDA) nel sangue di una percentuale significativa di persone con diagnosi iniziale di schizofrenia.

Ma sul legame glutammato-depressione si è molto più avanti: sono ormai diversi gli studi e i commenti sull'uso di un antagonista del recettore NMDA in persone in ricovero per gravi condizioni depressive e in persone con depressione cosiddetta resistente. L'antagonista recettoriale è la ketamina che è conosciuto e usato come anestetico. Al riguardo è curioso che quello che viene presentato come un nuovo giro di boa della ri-

cerca neurofarmacologica si presenti nelle stesse vesti 60 anni dopo l'inizio dell'era degli psicofarmaci, che partì proprio da un anestetico, da un antistaminico, usato dai chirurghi come anestetico, che migliorava l'umore: da lì venne la clorpromazina, il primo antidepressivo, e poi l'imipramina il primo antidepressivo.

La ketamina, somministrata per endovena, sembra avere un effetto rapido sulla sintomatologia depressiva, che però svanisce nel giro di qualche ora fino a un massimo di 1-2 giorni. Uno studio che ha applicato ketamina per 3 volte a settimana ha riscontrato una più prolungata azione antidepressiva: fino a 18 giorni dalla sospensione dell'ultima endovena. Ma un 30% dei depressi non risponde e anche gli effetti collaterali non sembrano irrilevanti.

L'aspetto più interessante è però il retroterra di questa linea di ricerca: la ketamina infatti avrebbe effetti antidepressivi perché ridurrebbe l'azione del glutamma-

to che, nel cervello di molti depressi e della gran parte dei sofferenti d'ansia, è in eccesso. Da dove viene questo eccesso del neurotrasmettitore? Dallo stress. Un anno fa su *Nature Review Neuroscience*, Maurizio Popoli del Centro di neurofarmacologia dell'università di Milano ha redatto un'ampia rassegna sul glutammato evidenziando il ruolo centrale del cortisolo, il principale ormone dello stress, nell'attivare la rapida scarica di glutammato e nell'incrementare il numero dei suoi recettori, fenomeni che vengono regolati dal recettore per i cannabinoidi. Insomma riscopriamo la centralità dello stress nella genesi dei disturbi dell'umore e l'efficacia di comportamenti come le tecniche antistress che riducono il cortisolo e l'attività fisica che aumenta la produzione di cannabinoidi, i regolatori naturali del glutammato. Senza endovene, dagli effetti incerti.

\*Presidente onorario Società Italiana Psiconeuroendocrinoinmunologia

La ketamina è il principale antagonista e data per endovenosa elimina i sintomi