

ti erano sovrarappresentati nelle professioni creative (Kyaga, Landen, et al., 2013). Negli ultimi anni anche molti attori e musicisti hanno pubblicamente ammesso di soffrire di disturbo bipolare, tra questi Stephen Frye, Carrie Fisher, Linda Hamilton e Bebe Rexha. Alcune associazioni, tra cui il Fondo Commemorativo Sean Costello per la Ricerca sui Disturbi Bipolari (www.seancostellofund.org), hanno approfondito questo argomento.

Molti pensano che la mania di per sé favorisca la creatività, attraverso lo stato di esaltazione dell'umore, l'accresciuta energia, la rapidità del pensiero e la maggiore capacità di vedere connessioni tra eventi apparentemente scollegati fra loro. Tuttavia, un grado estremo di mania fa diminuire i risultati creativi e, anche se durante una fase



Il famoso cantante italoamericano Frank Sinatra una volta ha dichiarato, parlando di sé: «Essendo un maniaco depressivo a 18 carati, e avendo vissuto una vita di violente emozioni contrastanti, ho una capacità ipersviluppata di provare sia una grande tristezza sia una grande esaltazione.» (Summers e Swan, 2006, p. 218).

Anche se non si arriva a episodi maniacali conclamati, la cronicità dei sintomi rende questo disturbo un grave fardello per la persona.

BREVE SOMMARIO

Il disturbi bipolari comprendono il disturbo bipolare I, il disturbo bipolare II e il disturbo ciclotimico.

Il disturbo bipolare I viene diagnosticato in base al verificarsi di un singolo episodio maniacale nel corso della vita; il disturbo bipolare II è diagnosticato in base alla presenza di ipomania e depressione maggiore. Il disturbo ciclotimico è caratterizzato da frequenti oscillazioni tra sintomi maniacali e depressivi di lieve entità, che si protraggono per almeno due anni.

Il disturbo bipolare I colpisce l'1% della popolazione o ancora meno.

Circa il 50% dei soggetti con disturbo bipolare I fa esperienza di quattro o più episodi.

PROVA DI AUTOVALUTAZIONE 5.2

Inserire negli spazi vuoti le risposte corrette.

1. A livello mondiale, circa persone su 1000 incorrono in un episodio maniacale nel corso dell'esistenza.

Rispondere alla domanda.

2. Qual è la differenza principale che intercorre tra i criteri diagnostici per il disturbo bipolare I e il disturbo bipolare II?

maniaca le persone producono una maggiore quantità di opere, la qualità del lavoro può soffrirne, come sembra essere accaduto al compositore Robert Schumann (Weissberg, 1994). Inoltre, alcuni studi hanno riscontrato che le persone che hanno avuto episodi maniacali tendono a essere meno creative di quelle che hanno sofferto episodi, più lievi, di ipomania, e che i soggetti di entrambi i gruppi tendono ad avere una produttività artistica minore rispetto ai loro familiari non affetti dal disturbo (Richards, Kinney, et al., 1988). Molti individui con disturbo bipolare temono che, assumendo farmaci, la loro creatività diminuisca. Questi risultati suggeriscono, piuttosto, che ridurre i sintomi maniacali dovrebbe favorire, anziché compromettere, la creatività.



I disturbi dell'umore sono comuni fra artisti e scrittori. Anche Ernest Hemingway ne soffrì.

EZIOLOGIA DEI DISTURBI DELL'UMORE

Quando si pensa agli stati d'animo estremi che caratterizzano i disturbi dell'umore, viene spontaneo chiedersi perché ciò accada. Come si spiega lo sprofondare di Mary nella depressione? Quale combinazione di fattori porta Kay a un susseguirsi rapido di idee e pensieri e a spese sconsiderate? Gli studi sull'eziologia dei disturbi dell'umore riguardano le cause a monte di queste patologie. Nessuno di questi disturbi può derivare da una singola causa; piuttosto, il loro insorgere è dovuto al concorso di numerosi fattori.

Sebbene i criteri diagnostici del DSM-5 identifichino diversi tipi di disturbi depressivi e bipolar, le ricerche sull'eziologia e il trattamento di tali disturbi si sono focalizzate sulla depressione maggiore e sul disturbo bipolare I. Per semplicità, nella parte restante di questo capitolo si farà riferimento a questi due particolari disturbi con i termini «depressione» e «disturbo bipolare».

Saranno presi in esame i fattori neurobiologici coinvolti nella depressione e nel disturbo bipolare. Come si può vedere dalla **TABELLA 5.2**, molti diversi approcci biologici sono stati applicati allo studio dei disturbi dell'umore; qui saranno descritti i risultati delle ricerche relative ai fattori genetici, ai neurotrasmettitori, ai dati di *brain imaging* e ai fattori neuroendocrini. Quindi saranno presi in esame i fattori psicosociali predittivi di depressione, infine saranno descritte le teorie psicosociali sull'eziologia del disturbo bipolare.

Tabella 5.2 Ipotesi neurobiologiche sulla depressione maggiore e il disturbo bipolare.

IPOTESI NEUROBIOLOGICA	DEPRESSIONE MAGGIORE	DISTURBO BIPOLARE
Contributo genetico	Moderato	Alto
Disfunzione dei neurotrasmettitori (serotonina e dopamina)	Dati contraddittori	Dati contraddittori
Modificazioni dell'attivazione neurale nelle aree cerebrali coinvolte nelle emozioni	Presente	Presente
Attivazione dello striato in risposta alle ricompense	Bassa	Alta
Risposta del cortisol al risveglio	Elevata	Elevata nei soggetti con depressione

INFLUENZE GENETICHE

Come si è detto nel **CAPITOLO 2**, l'ereditabilità può essere interpretata come la percentuale della varianza della depressione (all'interno della popolazione) che può essere attribuita all'azione dei geni. Gli studi più accurati sono quelli condotti mediante interviste su campioni rappresentativi di gemelli selezionati a livello di comunità (anziché considerare soltanto individui che hanno cercato un trattamento, e che si presume possano essere affetti da forme del disturbo più gravi rispetto a individui che non sono in trattamento). Gli studi più accurati su gemelli MZ (monozigotici, o identici) e DZ (dizigotici, o fraterni) hanno fornito stime di ereditabilità per il DDM pari al 37% (Sullivan, Neale, e Kendler, 2000). Le stime di ereditabilità sono più elevate quando si studiano soggetti più gravi (per esempio, quando i soggetti del campione in esame sono reclutati tra i ricoverati in strutture ospedaliere, anziché tra le persone seguite a livello ambulatoriale).

Il disturbo bipolare è tra i disturbi mentali che presentano un'ereditarietà più alta. In uno studio di comunità effettuato su gemelli in Finlandia, nel quale sono state utilizzate interviste strutturate per verificare le diagnosi, si è trovata una stima di ereditabilità del 93% (Kieseppä, Partonen, et al., 2004). Gli studi su adottati confermano l'importanza dell'ereditabilità nel disturbo bipolare (Wender, Kety, et al., 1986). L'ereditabilità risulta elevata sia per il disturbo bipolare I che per il disturbo bipolare II (Edwardsen, Torgersen, et al., 2008).

Le ricerche di genetica molecolare (si veda il **CAPITOLO 2**) si propongono di identificare gli specifici geni coinvolti nei disturbi dell'umore. Probabilmente a causa degli effetti molto piccoli apportati dai singoli geni, gli studi di associazione genomica (GWAS, *genome-wide association studies*) condotti su decine di migliaia di persone non sono riusciti a identificare geni specificamente associati con il DDM (Ripke, Wray, et al., 2013). In studi che hanno coinvolto più di 20 000 partecipanti sono stati identificati vari polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) associati al disturbo bipolare, ma molti di questi risultati non sono stati replicati nei diversi campioni presi in esame (Stahl, Breen, et al., 2019). Nel disturbo bipolare sono state identificate anche delle variazioni del numero di copie (CNVs). Molti di questi polimorfismi genetici associati al disturbo bipolare paiono sovrapponibili a quelli coinvolti nella schizofrenia (Gruppo di lavoro sul disturbo bipolare e sulla schizofrenia del consorzio di genomica psichiatrica, 2018; Green, Rees, et al., 2016).

NEUROTRASMETTITORI

Le ricerche sul possibile ruolo svolto dai neurotrasmettitori nei disturbi dell'umore si sono incentrate soprattutto su

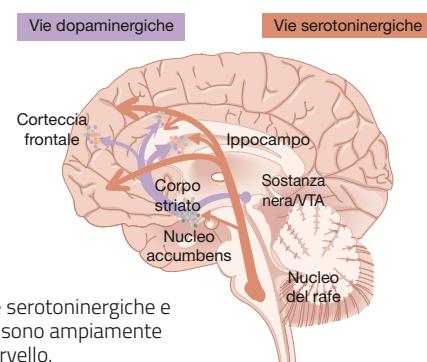


FIGURA 5.2 Le vie serotoninergiche e dopaminergiche sono ampiamente distribuite nel cervello.

tre di queste sostanze: la noradrenalina, la dopamina e la serotonina. Ognuno di questi neurotrasmettitori è presente in molte aree cerebrali; la **FIGURA 5.2** illustra la distribuzione delle vie serotoninergiche e dopaminergiche a livello cerebrale.

Per decenni si è cercato di verificare l'ipotesi che i disturbi dell'umore potessero essere correlati con una quantità troppo grande o troppo piccola di un certo neurotrasmettore; tuttavia, gli studi condotti hanno fornito esiti contraddittori. Teorie più recenti si sono concentrate sull'ipotesi che i disturbi dell'umore potessero coinvolgere cambiamenti nei recettori che rispondono alla presenza del neurotrasmettore nella fessura sinaptica (**FIGURA 5.3**). Poiché le tecniche di neuroimmagine non consentono di indagare adeguatamente il funzionamento dei recettori noradrenergici, la maggioranza degli studi più recenti si è incentrata sulla dopamina e sulla serotonina.

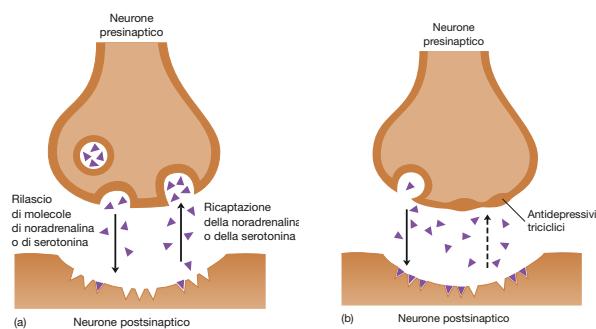


FIGURA 5.3 a) Quando un neurone rilascia un neurotrasmettore in una sinapsi, un meccanismo simile a una pompa incomincia immediatamente a riassorbire (ricaptazione) parte delle molecole rilasciate, prima che queste raggiungano il neurone postsinaptico (recettore). b) Gli antidepressivi triciclici bloccano questo processo di ricaptazione, consentendo a una quantità maggiore di neurotrasmettore di raggiungere il neurone postsinaptico e quindi eccitarlo. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina agiscono più selettivamente sulla serotonina. Adattata da Snyder (1996), p. 106.

Una delle principali ragioni che ha spinto i ricercatori a pensare che la serotonina abbia un ruolo nei disturbi dell'umore risiede nel fatto che i farmaci più utilizzati nel trattamento della depressione (descritti successivamente in questo capitolo) agiscono proprio sulla serotonina, anche se questo non consente di stabilire un nesso causale con la depressione. Infatti, se, da un lato, l'aspirina è un farmaco efficace per alleviare il dolore causato da una distorsione alla caviglia, dall'altro, nessuno mai penserebbe che l'acido acetilsalicilico contenuto nell'aspirina abbia avuto un ruolo nel causarla.

Analogamente, esistono numerose ragioni per credere che la dopamina sia coinvolta nell'eziologia dei disturbi dell'umore. La dopamina svolge un ruolo fondamentale nel **sistema cerebrale della ricompensa**, che si ritiene controlli il piacere, la motivazione e il livello di energia nei contesti in cui la persona ha la possibilità di ottenere una ricompensa (Depue e Iacono, 1989). È quindi possibile ipotizzare una diminuita funzionalità del sistema dopaminergico durante le fasi depressive (Treadway e Zald, 2011), mentre nelle fasi maniacali si dovrebbe osservare un incremento dell'attività dopaminergica nel sistema cerebrale della ricompensa (Cousins, Butts, e Young, 2009).

In linea con questa teoria, gli studi farmacologici hanno mostrato un'attività del sistema dopaminergico irregolare nei soggetti con disturbi dell'umore. Le persone affette da depressione mostrano una minore sensibilità alle sostanze in grado di far aumentare i livelli di dopamina rispetto a coloro che non presentano sintomi depressivi (Pizzagalli, 2014). Invece, se assunti da soggetti affetti da disturbo bipolare, le stesse sostanze dopaminergiche possono innescare i sintomi maniacali (Anand, Verhoeff, et al., 2000; Burdick, Braga, et al., 2014).

Nonostante questi riscontri, i numerosi studi di neuroimmagine sin qui svolti non sono riusciti a identificare nelle persone affette da DDM delle differenze nel funzionamento del sistema serotoninergico e dopaminergico o del trasportatore noradrenergico rispetto ai soggetti non affetti da depressione (Treadway e Pizzagalli, 2014). Alla luce di queste incongruenze, sono in corso di valutazione teorie più fini e sofisticate, come, per esempio, le teorie che collegano le disfunzioni del sistema dopaminergico a specifici sintomi depressivi, tra cui l'anedonia, la scarsa energia e la mancanza di motivazione (Treadway e Pizzagalli, 2014). Più recentemente è stato anche indagato il ruolo di altri neurotrasmettitori, tra cui il GABA e il glutammato, sebbene i risultati sin qui ottenuti siano contraddittori (Moriguchi, Takamiya, et al., 2019). Ulteriori studi hanno prestato attenzione alle proteine coinvolte nella modulazione dell'attività neurale,

tra cui la protein-chinasi C, la quale è implicata nel rilascio dei neurotrasmettitori e nella sensibilità dei recettori (Saxena, Scaini, et al., 2017), e le proteine G, coinvolte anch'esse nel regolare la sensibilità dei recettori (Grammatopoulos, 2017).

LE AREE CEREBRALI COINVOLTE NELLE EMOZIONI E NELLA RICOMPENSA

Gli studi di neuroimaging funzionale suggeriscono che gli episodi di DDM si associno all'alterazione di molti sistemi cerebrali coinvolti nell'esperienza e nella regolazione emotiva e nella risposta alle ricompense (Treadway e Pizzagalli, 2014). Molti di questi studi esaminano le risposte cerebrali a stimoli emotionali, come per esempio scene positive o negative, o a ricompense, come il guadagnare del denaro. La **TABELLA 5.3** riporta le cinque strutture cerebrali più studiate rispetto al loro coinvolgimento nella depressione: l'amigdala, il **giro del cingolo anteriore**, la corteccia prefrontale, l'ippocampo e lo **striato** (si veda anche la **FIGURA 5.4**). Diverse strutture della corteccia prefrontale sono coinvolte nei disturbi dell'umore, tra cui la corteccia prefrontale mediale, la corteccia orbitofrontale e la **corteccia prefrontale dorso-laterale**. Sarà ora descritta ciascuna di queste regioni cerebrali, a cominciare dall'amigdala.

L'amigdala partecipa alla valutazione della rilevanza emotionale di uno stimolo. Per esempio, è emerso che l'amigdala si attiva quando alle persone vengono mostrate immagini di minaccia. Gli animali di laboratorio con lesioni all'amigdala cessano di mostrare risposte di paura a stimoli che possono rappresentare una minaccia, inoltre cessano di rispondere in modo positivo alla presentazione di cibo. Gli studi di attivazione funzionale rivelano un'elevata attività dell'amigdala nei soggetti con DDM durante l'elaborazione di stimoli emotionali. Per esempio, quando si mostrano parole negative o immagini di volti tristi o arrabbiati a individui con DDM, l'amigdala produce una risposta più intensa e protracta nel tempo rispetto a quella che si osserva nei soggetti senza DDM (Treadway e Pizzagalli, 2014). Questa iper-reactività dell'amigdala agli stimoli emotionali può essere dimostrata anche tra i familiari di persone con DDM, senza che essi abbiano una propria storia personale di depressione; ciò suggerisce che questa risposta possa fare parte della vulnerabilità alla depressione piuttosto che essere soltanto una conseguenza (Pilhatsch, Vetter, et al., 2014; Swartz, Williamson, & Hariri, 2015). L'iper-reactività dell'amigdala è stata anche osservata in altri gruppi a rischio di sviluppare depressione, tra cui coloro che hanno vissuto eventi di vita stressanti recenti (Swartz et al., 2015).

Tabella 5.3 Le strutture cerebrali associate ai disturbi dell'umore.

STRUTTURA CEREBRALE	LIVELLI DI ATTIVITÀ RISCONTRATI NEGLI EPISODI DEPRESSIVI	LIVELLI DI ATTIVITÀ RISCONTRATI NEGLI EPISODI MANIACALI
Amigdala	Elevati	Elevati
Corteccia del giro del cingolo anteriore	Elevati	Elevati
Regioni della corteccia prefrontale	Diminuiti	Diminuiti
Ippocampo	Diminuiti	Diminuiti
Striato	Diminuiti	Elevati

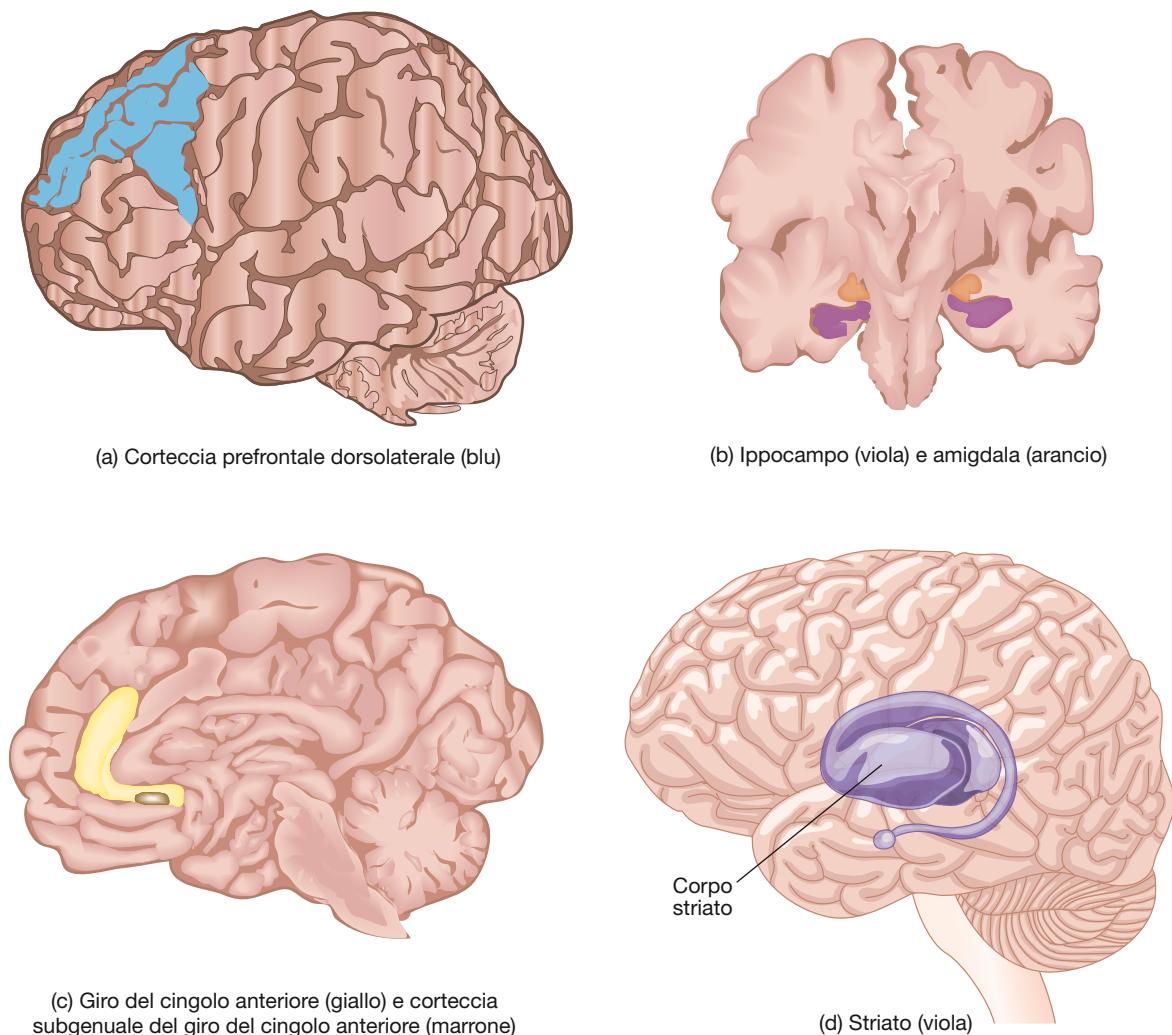


FIGURA 5.4 Le principali strutture cerebrali coinvolte nei disturbi dell'umore.
Adattata da Davidson, Pizzagalli, et al. *Annual Review of Psychology*, 53, 2002.

Oltre che con l'amigdala, il DDM si associa con un aumento di attivazione nel giro del cingolo anteriore (Hamilton, Etkin, et al., 2012) e con una diminuzione dell'attivazione nell'ippocampo e in diverse aree della corteccia prefrontale in seguito all'esposizione a stimoli visivi negativi (Hamilton et al., 2012; Treadway e Pizzagalli, 2014). Si ritiene che alterazioni a livello di queste regioni interferiscono con la regolazione efficiente delle emozioni. Oltre ai risultati relativi all'attivazione delle aree cerebrali in risposta a specifici stimoli, i dati osservati in più di 8500 partecipanti hanno mostrato una riduzione del volume dell'ippocampo, della corteccia del cingolo anteriore e delle aree della corteccia prefrontale, così come una più sottile corteccia del lobo frontale e temporale, nei soggetti con DDM, specialmente in coloro che avevano avuto un numero maggiore di episodi depressivi pregressi (Schmaal, Hibar, et al., 2017; Schmaal, Veltman, et al., 2016).

Come si possono comporre questi risultati in un quadro coerente? Secondo una delle teorie proposte sarebbe l'iperattività dell'amigdala, caratteristica della depressione, a provare un'ipersensibilità agli stimoli rilevanti sul piano emotivo. Allo stesso tempo appaiono compromessi i sistemi coinvolti nella regolazione delle emozioni (giro del cingolo

anteriore, ippocampo e corteccia prefrontale dorsolaterale).

Oltre ai risultati relativi alla reattività e alla regolazione emotiva, gli studi hanno mostrato una ridotta attivazione nelle aree cerebrali coinvolte nella risposta alle ricompense e nell'attivarsi per ottenerle. Per esempio, le persone che soffrono di depressione mostrano una diminuita attivazione nello striato durante l'esposizione a stimoli emotionali (Hamilton et al., 2012), in particolare quando ricevono un feedback positivo, come una ricompensa (Treadway e Pizzagalli, 2014). Una specifica regione dello striato (chiamata nucleo accumbens) è una componente centrale del sistema cerebrale della ricompensa e gioca un ruolo fondamentale nella motivazione alla ricerca di ricompense (Salamone e Correa, 2012). La mancanza di attività nel corpo striato in risposta a un feedback positivo, quindi, può contribuire a spiegare perché le persone che soffrono di depressione si sentono meno motivate a godere di eventi positivi nella loro vita, e meno impegnate a realizzarli.

Molte delle strutture cerebrali coinvolte nel DDM sembrano avere un ruolo anche nel disturbo bipolare. Il disturbo bipolare I si è rivelato associato a un'elevata responsività dell'amigdala, a un aumento dell'attività nel giro del cingolo anteriore durante compiti di regolazione emotionale e a una