

La psichiatria biologica e i suoi critici

George Engel, in un celebre saggio pubblicato nel 1977 su *Science* dove articola una puntuale critica al modello biomedico dominante e avanza la sua proposta di modello biopsicosociale (Engel, 1977), coglie fin dalle prime righe il cambiamento radicale in corso in quegli anni in psichiatria.

“Sembra che la psichiatria stia facendo di tutto per imitare le discipline mediche sorelle e abbracciare così una volta per tutte il modello medico della malattia.” Quali sono, secondo Engel le caratteristiche del modello biomedico di malattia?

“Questo modello assume che la malattia venga interamente spiegata dalle deviazioni rispetto alla media di variabili biologiche (somatiche) misurabili. All'interno di questa cornice non trovano spazio le dimensioni sociali, psicologiche e comportamentali della malattia. Il modello biomedico non solo ritiene che la malattia debba essere trattata come un'entità indipendente dal comportamento sociale, ma rivendica anche che le aberrazioni comportamentali siano spiegate sulla base di processi somatici alterati (biochimici o neuropsicologici). *In questo modo, il modello biomedico abbraccia sia il riduzionismo, la visione filosofica secondo cui i fenomeni complessi derivano in ultima analisi da un singolo principio primario, sia il dualismo mente-corpo, ossia la dottrina che separa il mentale dal somatico. Qui il principio riduzionistico primario è di tipo fisicalista, il che significa ritenere che i linguaggi della chimica e della fisica siano in definitiva sufficienti per spiegare i fenomeni biologici*” (corsivo nostro).

Che l'adesione della psichiatria al modello medico riduzionista sia stato un fenomeno non letterario bensì di massa lo conferma l'ampio resoconto autobiografico di un celebre leader della psichiatria statunitense, Leon Eisenberg. Leggiamo in questo testo che “fino al 1977, il 64% delle visite psichiatriche era esclusivamente per psicoterapia; nel 2002 questo era vero per meno del 10%”. Secondo Eisenberg sono due i fattori che hanno promosso questo “tsunami intellettuale”, come lui stesso lo definisce: l'avvento degli psicofarmaci e l'irrompere della genetica. “Cinquant'anni fa – scrive lo studioso dei disturbi del neurosviluppo – la genetica era un anatema in psichiatria. Ora è di gran moda.” Prima si imputavano alla cultura e alla società (*nurture*) le cause dei disturbi psichiatrici, adesso vengono imputate alla biologia (*nature*). “Siamo passati”, conclude, “da una psichiatria senza cervello nella prima metà del Novecento a una psichiatria senza mente nella seconda metà.” E si chiede: “eravamo tutti addormentati durante questo cambiamento?” (Eisenberg, 2010).

Certamente non tutti, come dimostra il potente saggio di Engel ricordato sopra, che, va segnalato, è stato pubblicato su *Science*, una rivista scientifica tra le più quotate al mondo. Tuttavia, evidentemente, un saggio non può fermare uno tsunami intellettuale promosso da una industria farmaceutica che, inopinatamente, s'è trovata tra le mani farmaci influenti sul cervello e sulle dinamiche comportamentali di persone con gravi disturbi, come nel caso degli attacchi maniacali e della depressione melanconica.

La scoperta casuale dei farmaci psicoattivi

La scoperta di farmaci attivi sul cervello è stata assolutamente casuale. Si deve alla insaziabile mente di Henri Laborit, chirurgo negli anni Quaranta e poi tra i primi studiosi di Psiconeuroendocrinoimmunologia.¹ Da chirurgo ipotizzò che molte complicazioni durante gli interventi derivassero dalla eccessiva liberazione di istamina; chiese quindi a una casa farmaceutica di sintetizzare un antistaminico da usare in seduta intraoperatoria. Sperimentò la prometazina e la clorpromazina. Quest'ultima ebbe un evidente effetto antiansia sui pazienti. Propose a due colleghi psichiatri di sperimentare la sostanza, che dette buoni risultati nel controllo della sintomatologia maniacale e nei cosiddetti sintomi positivi della schizofrenia. Nel 1954 la clorpromazina venne messa in commercio. In quegli stessi anni, un composto analogo, la imipramina non si mostrò efficace come "neurolettico" ma come antidepressivo: da qui prese le mosse la generazione dei cosiddetti antidepressivi triciclici. Infine, sempre fortuitamente, nel 1949, si scoprirono le proprietà antimaniacali dei sali di litio, in precedenza usati per curare la gotta.

Una delle numerose conseguenze dell'uso sempre più estensivo degli psicofarmaci, a nostro avviso la più rilevante, fu che si costruirono teorie sul funzionamento del cervello che potessero spiegare gli effetti delle nuove molecole, alle quali, alla fine degli anni Settanta, si aggiunsero gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e poi anche della noradrenalina. Gli antidepressivi triciclici e gli ultimi arrivati, gli SSRI (fluoxetina, sertralina, paoxetina) e SNRI (venlafaxina e altri), funzionano – secondo queste teorie – perché impediscono il riassorbimento presinaptico di neurotrasmettitori come la noradrenalina, la serotonina, la dopamina; alcuni hanno effetti anticolinergici, altri inibiscono enzimi e via di seguito. Quindi, questa la teoria che ha dominato negli ultimi due decenni del ventesimo secolo: la depressione è il frutto di uno squilibrio chimico, in particolare di neurotrasmettitori come la serotonina e la noradrenalina. È la cosiddetta teoria monaminergica della depressione che, con più difficoltà, si è cercato di applicare anche alle psicosi (alterazioni recettoriali della dopamina).

¹ Laborit ha scritto molti libri divulgativi di successo, tra cui *L'elogio della fuga*, e un denso trattato scientifico *L'inhibition de l'action: biologie, physiologie, psychologie, sociologie* (1980).

La psichiatria biologica come ideale scientifico

Nei primi anni Ottanta, negli Stati Uniti la psichiatria biologica diventa un ideale scientifico che rapidamente conquista gli psichiatri, i medici, il pubblico.

La storica della scienza Anne Harrington ricorda che il 1984 è un anno di svolta. L'influente psichiatra Nancy Andreasen pubblica un libro che è il manifesto della psichiatria biologica, *The Broken Brain: The biological Revolution in Psychiatry*, dove si può leggere: “la psichiatria sta subendo un cambiamento rivoluzionario, di riallineamento con le tradizioni biologiche della medicina” (Harrington, 2019, p. XII). Accanto agli psichiatri si schierano gli opinion leader, i giornalisti scientifici, come il premio Pulitzer John Franklin che dichiara: “Il futuro della psichiatria non poggia sui vecchi terapisti della parola e analisti, ma su una nuova generazione di scienziati-clinici [...] che lavorano tranquillamente in laboratorio, sezionando il cervello di topi e umani, giocando con le formule chimiche che svelano i segreti della mente” (*ibidem*).

La stessa accoppiata di psichiatri e giornalisti è all'opera in tutto il mondo capitalistico, inclusa l'Italia.

Nel 1993 esce un libro che ebbe un grande successo, scritto dalla giornalista Serena Zoli in colloquio con l'ordinario di psichiatria a Pisa Giovanni Battista Cassano. Già il titolo è tutto un programma: *E liberaci dal male oscuro*. Bisogna smetterla, dice Cassano, di disinformare la gente. Le malattie mentali sono come le altre malattie e vanno curate con i farmaci. Bisogna spezzare “antichi pregiudizi, ostracismi, paura dei farmaci e della supposta dipendenza che procurerebbero”. E prosegue: “Ieri si tendeva ad attribuire tutto all'ambiente: oggi sappiamo invece che le attività nervose nella loro espressione comportamentale sono scarsamente attribuibili all'ambiente” (Cassano, Zoli, 1993).

Quindi, se una persona cade in depressione le cause non vanno ricercate nel suo rapporto con il mondo, ma dentro il suo cervello, i cui circuiti sono “geneticamente predisposti” a entrare in deficit; situazione che va corretta andando dal medico e assumendo un farmaco, così come si fa “quando si ha la febbre o l'ittero”. “E la psicoterapia?” chiede Serena Zoli. “Basta che non interferisca con la terapia farmacologica”, è la replica perentoria di Cassano, che auspica “una nuova leva di medici capace di usare i farmaci” (Cassano, Zoli, 1993).²

Non si pensi che, parlando a un pubblico non specialistico, Cassano si sia fatto prendere la mano, lasciandosi andare ad affermazioni imprecise e poco scientifiche. Se si apre il capitolo da lui scritto sui disturbi dell'umore nel *Trattato italiano di psichiatria*, con altre parole si affermano gli stessi concetti, uno su tutti: “La probabilità che a un evento esistenziale faccia seguito un disturbo dell'umore è legata al concomitare di fattori predisponenti, di natura genetica e costituzionale” (Cassano et al., 1999).

Quindi, ricapitolando, la psichiatria biologica si fonda sui seguenti concetti: 1) i disturbi mentali sono disturbi causati da un malfunzionamento del cervello; 2) le cause sono di tipo genetico; 3) l'unica terapia è quella farmacologica, la psicoterapia può essere solo di supporto.

² Si veda anche l'intervista a Cassano con il titolo “La felicità in una pillola”, a cura di Franco Pratico, *la Repubblica*, 14 aprile 1995.

Negli anni Novanta e per tutto il primo decennio del ventunesimo secolo si moltiplicano le pubblicazioni scientifiche che si pongono l'obiettivo di documentare la solidità dei pilastri del paradigma della psichiatria biologica, così come dilagano i libri di testo, ad uso non solo degli psichiatri ma anche degli psicologi che mettono a fondamento del loro insegnamento i seguenti concetti: "l'idea fondamentale che i problemi psichiatrici derivino da cause psicologiche è definitivamente abbandonata. La genesi delle patologie psichiatriche viene ormai discussa in termini organici" (Panksepp, 2004, p. 8); la genetica è la chiave per la comprensione dei disturbi psichiatrici, ma anche dei problemi comportamentali poiché "la genetica gioca il ruolo principale nel comportamento" (Plomin et al., 2013).

I critici del paradigma biologico

Questo paradigma forte, compatto, che si presentava indiscutibile, ha trovato, a partire dagli anni Sessanta del secolo scorso, tenaci critici che possiamo globalmente ricondurre alla corrente culturale della "psichiatria fenomenologica", il cui frutto più robusto e duraturo è stato certamente il movimento di abolizione dei manicomi guidato dallo psichiatra veneziano Franco Basaglia. Un movimento che ha prodotto un cambiamento epocale sul piano istituzionale, liquidando un orrore la cui entità può essere compresa appieno solo da chi ha visto e lavorato in quei maleodoranti pozzi della solitudine. La riforma Basaglia ha fatto scuola a livello mondiale, tuttavia, sul piano scientifico, non è riuscita ad affrontare i pilastri del paradigma psichiatrico: la biologia, la genetica, il cervello, i farmaci. Alla psichiatria biologica la psichiatria fenomenologica ha contrapposto l'origine sociale delle malattie, il ruolo dello psichiatra come persona che si fa carico della sofferenza di un'altra persona, la critica alla eccessiva fiducia nel ruolo terapeutico dei farmaci.

I padri filosofici della psichiatria fenomenologica sono così numerosi e anche alquanto diversi tra loro, che qui non è possibile rappresentare in modo adeguato. Ci limitiamo a citare quelle che appaiono le due fonti filosofiche fondamentali: Martin Heidegger e Maurice Merleau-Ponty.

Già nella sua prima opera, *Essere e Tempo* (1927), che poi sarà anche l'opera più celebre e influente, il filosofo tedesco (che, detto tra parentesi, ma è una parentesi di piombo, non disdegnerà di diventare rettore dell'Università di Berlino in piena caccia nazista ai colleghi ebrei che verranno espulsi in massa dall'università per far posto ai professori "ariani") porrà i capisaldi della sua fenomenologia come terza via tra idealismo e materialismo: la mondanità dell'uomo, il riconoscimento del carattere di storicità e di temporalità dell'esistenza, l'attacco all'ambigua astrattezza della metafisica, il superamento della distinzione tra soggetto e oggetto.

La separazione soggetto-oggetto è artificiale, dice Heidegger: l'uomo è *dasein* (esserci), è nel mondo, il che significa che è necessariamente insieme agli altri, è *mitdasein* (essere insieme, condividere). La dimensione del *mitdasein* è inevitabile. Noi nasciamo "gettati nel mondo". Si tratta di trasformare questa condizione in un progetto, scrive il filosofo tedesco.

Il mondo si presenta già fatto, una realtà dove non c'è nulla da comprendere. L'individuo quindi vive in una condizione non autentica con una sensazione di angoscia

e di smarrimento, rafforzata dalle “deiezioni della chiacchiera”, dalla dittatura del “si dice” e del conformismo.

La centralità della persona e del rapporto empatico tra operatore e paziente, la critica del “si deve” e della inautenticità della vita diventeranno quindi i punti teorici fondamentali di orientamento della nascente psicologia fenomenologica.

D’altro canto, in Merleau-Ponty troviamo una critica radicale alla neurofisiologia in favore di un approccio olistico. Secondo il filosofo francese, così come l’organismo non è riducibile alla somma delle sue parti, anche il comportamento non è possibile inquadralo come semplice somma di reazioni (stimolo-risposta), bensì come un progetto. Anche in Merleau-Ponty prevale quindi l’aspetto intenzionale, volitivo, soggettivo, che è ben chiaro nella percezione che, come un fascio di luce, scrive, illumina i profili del percepito.

L’altro aspetto che sia Heidegger sia Merleau-Ponty mettono in luce è la netta separazione tra uomo e animale. I comportamenti tipicamente umani si fondano sulla libertà del volere ed è qui che si distinguono radicalmente dai comportamenti animali che invece sono dettati dalla costrizione dell’istinto. Non commentiamo in questa sede per esteso il contenuto filosofico di queste tesi, notiamo solo, *en passant*, che la fenomenologia, che si presenta come severa critica della filosofia cartesiana, su questo punto è ferma a Cartesio, al suo antropocentrismo che qualifica gli animali come automi privi di anima. Anzi, verrebbe da dire che la fenomenologia spinge l’antropocentrismo al limite del paradosso quando sia Husserl sia Heidegger affermano che l’uomo è l’unica entità “aperta all’essere” e quindi assolutamente eccezionale e unica.

Tornando alla psicologia, possiamo affermare che la psicologia fenomenologica si pone come descrittiva, a-teorica, pre-teorica che coglie le cose così come si danno. Non avendo una griglia interpretativa, coglie, nello stupore di fronte al mondo, l’atteggiamento umano essenziale. Non avendo una coscienza sovrimposta, ma fenomenologicamente costituita nell’interazione con il mondo, mette in primo piano il corpo. Il mio corpo, scrive Merleau-Ponty, rappresenta il mio punto di vista sul mondo. “Noi siamo al mondo in virtù del nostro corpo e percepiamo il mondo con il corpo” (Merleau-Ponty, 1965, p. 281). Le relazioni mente corpo quindi sono un falso problema, un lascito del dualismo cartesiano, dicono i fenomenologi; ciò che conta è l’intenzionalità umana e le sue modalità di essere-nel-mondo. La malattia psichiatrica quindi non esiste, esistono diverse modalità di essere-nel-mondo, che possono risultare più o meno funzionali al contesto sociale in cui opera l’essere umano. Compito della psichiatria fenomenologica è quello di “sostituire alla ‘spiegazione’ della malattia, tipica della psichiatria organicista, la ‘comprensione’ della modalità specifica con cui il soggetto, sia ‘sano’ sia ‘folle’, esprime la sua modalità di essere-nel-mondo”.³

Su queste premesse, prende piede negli anni Sessanta il movimento internazionale dell’antipsichiatria, di critica radicale non solo alla teoria, ma anche alla pratica dell’assistenza psichiatrica, centrata sull’istituzione manicomiale. L’Italia, come abbiamo ricordato sopra, si colloca all’avanguardia della battaglia per la liquida-

³ Galimberti, 2023, p. 238.

zione dei manicomi che verrà vinta nel 1978 con una legge che giustamente viene ricordata con il nome dello psichiatra veneziano. Una rivoluzione di portata epocale che dimostrò che ciò che sembrava impossibile era invece fattibile, abbattendo il concetto giuridico secolare di “pericolosità del malato di mente”, che per questo andava custodito, violentato e represso. Con la liquidazione dei manicomi, scrive Basaglia, si produceva “un capovolgimento dell’ottica tradizionale della psichiatria” (Basaglia, 1979, p. 303).

Una rivoluzione quindi, che è anche il tema centrale di un libro di Eugenio Borgna dal suggestivo titolo *L’agonia della psichiatria*. Borgna ha diretto per anni la psichiatria dell’Ospedale Maggiore di Novara dove ha avuto modo di sperimentare una nuova pratica psichiatrica all’insegna delle idee di Basaglia, che sono il filo conduttore del libro. “Una nuova rivoluzione sarebbe oggi necessaria – scrive lo psichiatra autori di libri molto apprezzati dal pubblico –, quella che ridia slancio e passione ai contenuti della legge di riforma. [...] Come non riflettere anche sulla dilagante somministrazione dei farmaci, che sono ovviamente indispensabili e che hanno (anche) consentito di realizzare la rivoluzione di Basaglia ma che da soli non sono bastati a rendere umani i manicomi?” (Borgna, 2022, p. 24).

E allora, quali sono i cardini della rivoluzione che propone lo psichiatra piemontese?

Due le premesse, del resto già chiarite dalla fenomenologia: 1) il continuum salute-malattia; per cui non ha senso fare una diagnosi psichiatrica perché non c’è un disturbo, ma c’è una modalità di essere-nel-mondo che ritroviamo sia nei sani sia nei malati; 2) la centralità della relazione tra due esseri umani, lo psichiatra e la persona che soffre, che condividono le difficoltà della vita.

Conseguenza pratica per lo psichiatra rivoluzionario: ascolto e farmaci che “moderano e curano” (ivi, p. 109).

Borgna dedica molto spazio, anche con esempi clinici, all’ascolto, che mostra indubbiamente la sua grande umanità e gentilezza d’animo, ma pare davvero singolare che nelle 120 pagine che compongono questo scritto non siano nominate nemmeno una volta le parole psicologia, psicologo, psicoterapia.

Tuttavia, a ben vedere, anche negli scritti di Basaglia troviamo, a più riprese, una critica *tranchant* della psicoanalisi e del suo nascere e muoversi in un orizzonte classista, borghese, che non può comprendere le sofferenze dei proletari (Basaglia, 1979, pp. 292-93). In generale, le psicoterapie vengono guardate con sospetto, se non apertamente criticate, come quando lo psichiatra veneziano, dopo l’approvazione della sua legge di riforma, paventa “l’arrivo di psicoanalisi, behaviorismo, terapie relazionali ecc. che, altrove, hanno lasciato intatto sia il processo di emarginazione sociale sia la logica manicomiale che lo giustifica” (ivi, p. 307). E se anche le psicoterapie possono essere funzionali al sistema sociale diseguale che crea i disturbi mentali, che fare?

Basaglia, nell’ultimo scritto della sua vita, confessa in modo trasparente che alla demolizione del manicomio e della teoria “positivista” che lo giustificava non ha fatto seguito una teoria che potesse immaginare e tracciare un nuovo percorso in psichiatria. Siamo – scrive Basaglia nel 1979, un anno dopo la riforma – “in un vuoto ideologico”. Ma egli non ha alcuna intenzione di lavorare a “una nuova scienza e

a una nuova teoria”, anzi occorre rifiutare “un nuovo codice interpretativo” che ricreerebbe l’antica distanza tra medico e paziente. Da qui l’unica strada praticabile. Esporsi al rapporto con chi soffre senza la mediazione della teoria e della diagnosi (Basaglia, 1979).

Borgna, che è su questa stessa linea, conclude il suo scritto affermando: “Non so se questo mio libro sia riuscito a ridare vita a una psichiatria in agonia” (Borgna, 2022, p. 118).

No, professor Borgna, purtroppo no. Per rivitalizzare qualcuno occorre entrare in relazione, parlare una lingua che l’altro comprenda e che quindi gli consenta di apprezzare l’innovazione. La psichiatria fenomenologica rifiuta, per statuto teorico, il concetto di disturbo psichiatrico, i correlati biologici del disturbo, i contenuti tecnici e scientifici delle terapie psicologiche e dei programmi di riequilibrio della salute complessiva dell’essere umano (nutrizione, attività fisica, gestione dello stress), contesta alla scienza lo stesso diritto di occuparsi dei disturbi mentali. Ci viene da dire che la fenomenologia psichiatrica sia un po’ come l’omeopatia di una volta che contestava in radice la medicina classica in nome di un paradigma altro, con nessun punto di contatto con la scienza contemporanea. Certo, come nel caso dei medici omeopati classici, anche lo psichiatra fenomenologo è capace di porsi in ascolto della sofferenza e di donare la propria umanità, che di per sé è già una parte importante della cura. Tuttavia, non solo egli si preclude la possibilità di una cura più piena ed efficace, ma anche e soprattutto rende sterile la propria critica al paradigma psichiatrico dominante, che ha buon gioco a mostrare la scarsa praticabilità delle proposte fenomenologiche.

Un esempio di questo scacco teorico e pratico lo ritroviamo in un recente dibattito che ha coinvolto Joanna Moncrieff, professoressa di psichiatria sociale all’Università di Londra e molto nota a livello internazionale per la sua efficace critica al paradigma chimico dei disturbi psichiatrici.

Moncrieff ha ragioni da vendere quando demolisce l’ingenua visione riduzionista dei disturbi psichiatrici come frutto di uno squilibrio chimico cerebrale e conseguentemente mostra, sulla base di studi indipendenti su cui torneremo in dettaglio, la scarsa efficacia degli psicofarmaci e soprattutto la discrepanza tra il supposto meccanismo d’azione e gli effetti psichici prodotti dalla loro assunzione (Moncrieff, 2007). Tuttavia, il paradigma che ella contrappone a quello riduzionista è rimasto inchiodato a mezzo secolo fa, all’enfasi sul ruolo della società nella patogenesi psichiatrica, che ha come conseguenza il depotenziamento della cura. Anche Moncrieff, come Borgna e Basaglia, raramente cita la psicoterapia nei suoi scritti, e quando lo fa la riduce a “una pratica umana di sostegno a un altro essere umano”. La psicoterapia quindi non è una terapia, a giudizio della psichiatra, poiché, scrive, per aiutare davvero una persona sofferente occorre assicurarle un buon reddito, un buon lavoro, una casa confortevole e delle amicizie solide (Moncrieff, 2022).

Come vedremo nel corso della trattazione, anche noi siamo convinti che ci sia un nesso forte, ormai scientificamente dimostrato, tra condizione sociale, caratteristiche delle relazioni sociali e stati mentali individuali e che quindi una rinnovata visione della clinica psicologica e psichiatrica debba fondarsi sulla psicologia sociale. Tuttavia, la proposta di Moncrieff, che elimina il concetto stesso di “disturbo

mentale” cancellando quindi lo spazio scientifico e pratico della cura, si fonda su un evidente errore epistemologico nel momento in cui stabilisce una connessione causale diretta tra condizione sociale e disadattamento psichico. A nostro parere, le relazioni che gli esseri umani stabiliscono tra loro, in un determinato contesto storico, i modi con cui producono la ricchezza economica, le culture e le ideologie che emanano da e sorreggono questi modelli sono la matrice dentro cui la vita individuale si sviluppa e prende forma assorbendone i segni caratteristici, ma essa è comunque un fenomeno che appartiene a una persona. Fenomeno peculiare alla cui formazione concorrono gli aspetti salienti della storia personale, psicologica e biologica, determinando fasi di equilibrio e di squilibrio che possono anche assumere l'aspetto della malattia, in questa o in quell'altra persona, certamente non in tutte quelle che vivono la medesima condizione sociale.

Finché l'argomentazione sul ruolo dei determinanti sociali nella genesi dei disturbi psichiatrici rimarrà al livello indicato da Moncrieff, sarà facile per la psichiatria *mainstream* mostrare l'inadeguatezza di questa proposta, sottolineando che, in attesa di un cambiamento radicale della società (che, tra l'altro, è altamente improbabile che renderà tutti felici), le scienze psicologiche e gli operatori psi hanno un lavoro da svolgere che deve essere scientificamente fondato (Pariante, 2022) e che quindi non può trascurare la biologia, soprattutto la biologia del cervello.

Vedremo nel prossimo capitolo lo stato della ricerca nelle scienze del cervello. Qui vogliamo riprendere l'esame del fallimento della psichiatria biologica recuperando il giudizio critico di Caleb Gardner and Arthur Kleinman, di cui abbiamo accennato nella Introduzione. I due ricercatori di Harvard Medical School scrivono che “la psichiatria biologica ha fallito nella realizzazione di un modello teorico comprensivo dei principali disturbi psichiatrici, nella produzione di test clinici per diagnosticarli in modo chiaro, nella proposizione di principi guida per trattamenti somatici che sostituiscano l'uso empirico dei farmaci” (Gardner, Kleinman, 2019).

Un fallimento a 360 gradi: nella eziopatogenesi, nella diagnosi, nella terapia.

Della fallacia del modello basato sullo squilibrio chimico come causa dei disturbi psichiatrici abbiamo già accennato. Oggi, nonostante sia ancora diffusa l'opinione tra gli operatori che, per esempio, la depressione sia causata da una carenza di serotonina e/o di noradrenalina e che la schizofrenia sia riconducibile a una alterazione del circuito dopaminergico, non c'è nessun ricercatore e nessuna ricerca di buon livello che poggi la patogenesi dei disturbi psichiatrici sullo squilibrio chimico.

La nuova frontiera della psichiatria biologica: l'immunopsichiatria

Chi pone l'accento sulla biologia e sulla farmacologia per costruire una teoria adeguata della insorgenza dei disturbi psichiatrici mette in campo altri fattori, come il ruolo dell'infiammazione e della disregolazione immunitaria, al punto da proporre un nuovo settore di ricerca e di attività clinica nominato immunopsichiatria. Il nome è una inversione semantica del più noto Psiconeuroimmunologia. E non è a caso. Come spiega Carmine Pariante, professore di psichiatria al King's College

di Londra, “la psiconeuroimmunologia e la immunopsichiatria rappresentano due differenti concettualizzazioni della comunicazione cervello-immunità. Immunopsichiatria significa che i nostri comportamenti ed emozioni sono governati dai meccanismi del sistema immunitario periferico invece che l’opposto” (Cicerone, 2020). E, per esemplificare il concetto, Pariante scrive nella *Prefazione* a un volume della materia: “non puoi curare la tua febbre con la meditazione, ma la febbre può renderti triste e scontroso” (Teixeira, Bauer, 2019).

Per restare sulla battuta, si potrebbe rispondere che la meditazione forse non abbassa la febbre, ma certamente è un efficace sostegno per il sistema immunitario, che è la principale risorsa verso le infezioni febbrili. Al di là delle battute, ovviamente, condividiamo in pieno la relazione immunità-cervello, che del resto è alla base della Psiconeuroendocrinoimmunologia e che tratteremo in dettaglio nella seconda parte di questo libro. Tuttavia, l’errore di Pariante, a nostro avviso, sta nel non vedere che le fonti dell’infiammazione sono plurime e partono dal corpo come dalla psiche. Possono derivare da condizioni individuali (obesità, malattie infiammatorie) e collettive, sia di tipo fisico (inquinamento) sia sociale (discriminazione di genere, di razza, di status). L’infiammazione può dipendere da comportamenti (alimentazione infiammatoria, sedentarietà, farmaci e droghe) e anche da condizioni psichiche soggettive (traumi, stress cronico, disturbi psichiatrici). Quindi l’immunopsichiatria, come concettualizzata dai suoi teorici, non vede l’intero, la complessità del network umano, come invece è concettualizzato dalla Psiconeuroendocrinoimmunologia (Bottaccioli, 2021). Rimane all’interno del paradigma della psichiatria biologica, anche se – e questo va riconosciuto –, a differenza del modello classico, per comprendere la genesi dei disturbi psichiatrici esce dal cervello e vede anche il sistema immunitario.

La psicofarmacologia e la psichiatria biologica

C’è tuttavia da valutare quella che forse è la principale obiezione alla tesi della crisi della psichiatria biologica: il ruolo degli psicofarmaci che avvalorerebbero il fondamento biologico dei disturbi psichiatrici.

In effetti, storicamente, la teoria amminergica della depressione venne presentata proprio per spiegare l’efficacia dei primi farmaci antidepressivi. Questo il ragionamento proposto: se farmaci che aumentano la concentrazione cerebrale di ammine (neurotrasmettitori come la serotonina e la noradrenalina) migliorano la depressione, questo vuol dire che il disturbo dipende da una loro carenza, che i farmaci appunto colmano. Un ragionamento che apparentemente non fa una piega. Ma, in primo luogo, questa vicenda dimostra che si sono usati farmaci per il cervello senza prima avere una teoria scientifica che ne giustificasse l’impiego. Solo dopo il loro impiego si è pensato di confezionare una teoria che ne spiegasse o, meglio, ipotizzasse, il funzionamento. Qualcuno dirà: è abbastanza frequente fare delle scoperte casuali che poi trovano una spiegazione, che quindi è una spiegazione *post-hoc*, dopo il fatto. Il rischio è che da un esame attento dell’efficacia e del meccanismo d’azione degli psicofarmaci, la teoria invece che essere *post-hoc* sia *ad hoc*.

Per capirlo, vediamo innanzitutto cosa dicono gli studi sull'efficacia degli psicofarmaci. Iniziamo da quelli usati per la terapia della depressione. Fino al 1998 nessun ricercatore aveva messo in discussione l'efficacia di questi farmaci che, nel corso degli anni Ottanta, avevano anche migliorato la loro tollerabilità con l'introduzione dei farmaci serotoninergici, SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), che presentavano minori effetti avversi dei precedenti, i cosiddetti triciclici (così denominati per la loro struttura chimica a tre anelli), il cui capostipite è la imipramina, sintetizzata alla fine degli anni Quaranta.

A buttare un sasso nello stagno è stato Irving Kirsch, uno psicologo clinico, professore ad Harvard, negli Stati Uniti, il cui principale campo di ricerca era lo studio dell'effetto placebo. Come racconta in un libro (Kirsch, 2009) di sintesi delle sue ricerche: “Pensavo, come la maggior parte delle persone, che gli antidepressivi funzionassero. In qualità di psicologo clinico affidavo clienti depressi in psicoterapia ai colleghi psichiatri per la prescrizione dei farmaci, credendo che potessero servire”. Poi, per ampliare la sua indagine sul placebo, Kirsch decise di investigare l'effetto placebo nella depressione e quindi, assieme a Guy Sapirstein, un suo studente specializzando, producono una prima meta-analisi (Kirsch, Sapirstein, 1998) sull'efficacia degli antidepressivi dal suggestivo titolo “Listening to Prozac, but hearing placebo” (“Udire Prozac, ma sentire placebo”), dove Prozac era il nome commerciale della fluoxetina, che all'epoca era la pillola della felicità per eccellenza. Da questa meta-analisi e da successivi lavori emergono alcuni dati davvero rilevanti, che possiamo così riassumere: 1) L'efficacia degli antidepressivi non è distinguibile dal placebo se non nelle forme più gravi di depressione, le quali però riguardano una piccola minoranza, tra il 10 e il 20% delle persone che assumono tali farmaci; 2) circa il 40% degli studi clinici condotti non erano stati inviati alla pubblicazione dalle case farmaceutiche che li avevano sponsorizzati. Per lo più questi studi non avevano mostrato dati favorevoli ai farmaci.

Il putiferio che le ricerche di Kirsch sollevarono sembrava essersi risolto diversi anni dopo con la pubblicazione di una “network meta-analisi” pubblicata da un team internazionale di alto livello, comprendente ricercatori britannici, tedeschi, francesi e giapponesi e finanziato dal National Institute for Health Research Oxford e dalla Japan Society for the Promotion of Science. Lo studio concludeva che gli antidepressivi, pur con differenze al loro interno, sono più efficaci del placebo (Cipriani, Furukawa, Salanti et al., 2018).

Ma la conclusione non convince Irving Kirsch, che in un'intervista rilasciata alla rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia spiega la differenza tra significatività statistica ed efficacia clinica: “Le percentuali di successo indicate da Cipriani [il primo autore della review sopra citata, *nota nostra*] non sono diverse da quelle emerse dai miei studi. *D'accordo, una differenza tra farmaci SSRI e placebo c'è, il problema è che è significativa statisticamente ma non da un punto di vista clinico*”. Nella maggior parte delle ricerche, la differenza tra farmaco antidepressivo e placebo è di 1,8 punti sulla Hamilton Depression Scale, utilizzata per valutare l'entità di una depressione. Il NICE invece – l'agenzia inglese che valuta l'appropriatezza delle terapie, e che ha chiesto proprio a Kirsch di partecipare alla definizione delle linee guida per il trattamento della depressione – considera signi-

ficativa su questa scala una differenza di 3 punti. Inoltre, prosegue il ricercatore, “abbiamo provato a utilizzare la scala CGI-I (Clinical Global Impression Improvement) che valuta il miglioramento clinico, e in nessuna delle metanalisi analizzate la differenza tra placebo e principio attivo si avvicina ai criteri di minimo miglioramento” (Cicerone, 2019).

Del resto, nella stessa meta-analisi di Cipriani troviamo scritto nelle conclusioni che “la certezza di efficacia degli antidepressivi va da un grado moderato fino a uno molto basso”. Una evidenza di efficacia di grado moderato, secondo un consenso internazionale, significa che “è probabile che l’effetto stimato sia vicino all’effetto vero”, mentre un grado molto basso (*very low*) significa che “l’effetto stimato è probabilmente marcatamente differente dall’effetto vero” (Guyatt, Oxman, Sultan et al., 2013). È difficile quindi trarre conclusioni davvero significative sulla efficacia degli antidepressivi.

Riguardo al meccanismo d’azione, molte sono le incertezze. Kirsch cita studi che contraddicono la carenza di serotonina in depressione, che in alcuni casi citati sarebbe addirittura in eccesso. Altri riportano esperimenti di induzione di un deficit di serotonina in volontari sani che non si accompagna a sintomatologia depressiva. Si è arrivati al punto che oggi tra i ricercatori prevale un atteggiamento molto lontano dalla ostentata certezza degli anni Ottanta-Novanta. “Non sappiamo perché gli antidepressivi funzionino”, questa la mesta conclusione (Pariante, 2022). Tuttavia, anche chi sottoscrive l’affermazione precedente non può fare a meno di citare gli studi sulla efficacia degli antidepressivi che, anche quando sono finanziati dalle industrie produttrici dei farmaci, dimostrano che un terzo delle persone trattate non ha alcun giovamento e che il restante 66% ha un giovamento solo dopo quattro cicli di trattamento farmacologico. Ma giovamento non significa guarigione, pieno recupero. Uno studio approfondito, condotto congiuntamente da ricercatori della University of South Florida e dell’azienda farmaceutica Lilly produttrice del famoso Prozac, distingue tra remissione sintomatica, che riguarda cioè i sintomi depressivi, e remissione funzionale, che riguarda invece la ripresa del pieno funzionamento del soggetto, in famiglia, al lavoro, in società. Dopo 6 mesi di trattamento, la remissione sintomatica riguarda il 48% dei soggetti trattati, mentre la remissione che include non solo i sintomi ma anche il funzionamento delle persone trattate scende al 34% (Sheehan, Harnett-Sheehan, Spann et al., 2011).

Nei giovanissimi è evidente che questi farmaci non hanno un effetto significativo, anzi, mostrano di essere un pericoloso incentivo alla ideazione e realizzazione di atti suicidari (Li, Zhou, Xiao et al., 2022).

Proprio gli effetti avversi dell’uso prolungato di questi farmaci spesso non vengono valutati nelle review sistematiche. Anche quella di Cipriani, che, come abbiamo detto, è la citazione principale per tutti coloro che affermano l’efficacia degli antidepressivi, non ha valutato in modo ampio le caratteristiche e la gravità degli effetti avversi, che, ovviamente, crescono con il prolungarsi del trattamento. Resta il fatto che dalle ricerche disponibili possiamo evincere che durante un trattamento prolungato con antidepressivi si registrano problemi gastrointestinali, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali: quest’ultime possono persistere anche dopo l’interruzione del trattamento. Inoltre, sembrerebbe che nelle donne che in gravidanza assumono gli

antidepressivi SSRI aumenta il rischio di nascite malformate (Reefhuis, Devine, Friedman et al., 2015). Tra gli studi più recenti segnaliamo uno studio prospettico cinese che ha indagato oltre 30.000 gravidanze trovando che l'uso di antidepressivi nei 3 mesi prima del concepimento e nei primi mesi di gravidanza è associato a un aumentato rischio di malattie cardiache congenite di quasi 3 volte rispetto a chi non ha usato questi farmaci (Sun, Zhang, Li et al., 2022).

E gli antipsicotici quanto funzionano?

Secondo un'accurata revisione della letteratura, realizzata da Angelo Barbato, psichiatra epidemiologo dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano, gli antipsicotici di seconda generazione, nei disturbi schizofrenici acuti, funzionano al 60%; efficacia che scende attorno al 50% negli episodi acuti di tipo maniaco contro il 29% del placebo. Ma se si approfondisce l'analisi, cosa che è stata fatta rivedendo oltre 120 studi controllati, si conclude che "il vantaggio dei farmaci rispetto al placebo, che pur c'è, è limitato in molti casi" (Barbato, 2015).

C'è poi il problema dell'efficacia a lungo termine di questi farmaci, che tendono a essere prescritti per lunghi periodi, spesso a vita, come "terapia di mantenimento". Anche qui non mancano le sorprese perché, se la verifica si fa a 1 anno, si vede che coloro che prendono regolarmente i farmaci hanno un minor tasso di ricadute anche gravi: il 10% di ricovero ospedaliero contro il 26% del placebo. Però, se si va a monitorare un periodo più lungo, si verifica un effetto contrario. Con un follow-up a 7 anni, emerge che i pazienti che in questo periodo avevano più volte interrotto i farmaci, e quindi ne avevano assunti di meno, risultavano guariti in percentuale decisamente maggiore rispetto a chi aveva mantenuto ininterrottamente la terapia farmacologica: il 40% contro il 18% (Wunderink, Nieboer, Wiersma et al., 2013). Quindi l'efficacia degli antipsicotici che si registra nel breve periodo tende, nel lungo periodo, a rovesciarsi nel suo contrario.

Conclusione. Gli psicofarmaci non avvalorano le teorie che la psichiatria biologica ha messo in campo per spiegare la genesi dei disturbi psichiatrici e, al tempo stesso, mostrano di essere uno strumento terapeutico di limitata efficacia, che quindi non può essere indicato come monoterapia, bensì come trattamento da inserire, eventualmente e per breve periodo, in un piano di cure integrate.

L'ultima tentazione: drogare il cervello delle persone con disturbi psichici

L'utilizzo di sostanze allucinogene per scopi terapeutici cominciò ad essere preso in considerazione dalla medicina moderna tra gli anni Quaranta e Cinquanta. Albert Hofmann, chimico svizzero, nel 1943 per primo sintetizzò e testò su se stesso l'LSD (dietilamide dell'acido lisergico). Di solito, quando si racconta questa esperienza, le parole che vengono usate per descrivere gli effetti del consumo di LSD sono: ampliamento percettivo e alterazione della coscienza. Qualificazioni alquanto innocue, anzi potenzialmente positive, come sostenuto dallo stesso Hofmann e poi da una

rinnovata schiera di promotori dell'uso degli allucinogeni che ha anche proposto un nuovo nome onnicomprensivo di diverse sostanze classificate non più allucino-gene bensì psichedeliche. Il nome venne coniato nel 1957 dallo psichiatra canadese Humphry Osmond che cominciò a trattare pazienti psichiatrici con LSD: il neologismo deriva dall'unione delle parole *psyché* e *delóo*, verbo greco che significa "manifestare". Quindi uno psichedelico sarebbe un "rivelatore della psiche", una sostanza che consente alla psiche di manifestarsi senza mascheramenti.

Ma forse è utile leggere alcune delle frasi scritte proprio da Albert Hofmann dopo aver assunto LSD.

"Per quel che mi riesce di ricordare, i sintomi predominanti erano i seguenti: i volti di quanti mi stavano vicino sembravano maschere grottesche e colorate: spiccata irrequietezza motoria, che alternava con paralisi, sensazione intermittente di pesantezza alla testa, agli arti, a tutto il corpo, come se fossi imbottito di piombo; sensazione di secchezza e costrizione alla gola, sensazione di soffocamento. Di tanto in tanto avevo l'impressione di uscire fuori dal corpo. [...] sei ore dopo, le mie condizioni erano già sensibilmente migliorate. Solo i disturbi visivi erano ancora piuttosto pronunciati. Tutto sembrava che oscillasse e le proporzioni erano distorte [...] tutte le percezioni acustiche si trasformavano in effetti ottici, nel senso che a ogni suono corrispondeva un'allucinazione cromatica continuamente variabile per forma e colore..." (Hofmann A., 1970, p. 94).

Insomma, assumere LSD non pare proprio uno scherzo. Sta di fatto che l'uso di queste sostanze venne vietato in tutto il mondo. Con il secolo presente ha ripreso vigore, a nostro avviso anche per la assoluta carenza di innovazione in psicofarmacologia, la richiesta dell'uso di queste sostanze a scopi terapeutici.

Ma quali sono le sostanze che vengono proposte di usare per migliorare la cura dei disturbi psichiatrici? Le notizie che qui riportiamo hanno come fonte il classico manuale internazionale di psicofarmacologia, curato da Stahl, ultima edizione al momento disponibile (2018).

Sono raggruppabili in 3 classi: triptamine (come la psilocibina), ergoline (come LSD) e fenetilamine (come la mescalina). La psilocibina, che deriva da alcuni funghi, è il prototipo degli allucinogeni. È attiva sia direttamente sia come pro-farmaco di un altro allucinogeno denominato psilocina. Cosa sappiamo del meccanismo d'azione di queste sostanze? Possiamo dire che ad oggi si naviga nel buio. In una prima fase è stato proposto un legame con un particolare recettore per la serotonina, il 5HT_{2A}, ma poi si è visto che i recettori cui queste sostanze si legano sono anche 5HT_{2B}, 5HT₇, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, 5HT_{2C}, 5HT₆ e altrettanti sottotipi. Sul piano farmacologico due sono gli aspetti che i ricercatori segnalano: "la incredibile tolleranza e il fenomeno dei flashback". Tolleranza significa che i recettori diventano rapidamente meno sensibili all'azione delle sostanze e che quindi, per raggiungere lo stesso effetto, occorre la somministrazione di dosi superiori delle stesse. Il fenomeno del flashback è ancora più inquietante perché le persone che hanno assunto allucinogeni possono registrare lo stesso quadro di alterazione psicofisica anche a distanza di tempo e senza assunzione di sostanza. Come accade in corso di disturbo da stress post-traumatico, il flashback può durare da pochi secondi ad alcune ore.

Ma l'uso delle droghe a scopo terapeutico non finisce qui. Vengono proposte sostanze cosiddette "empatogene" o "entactogene" e cioè capaci di produrre uno stato alterato della psiche in senso empatico e di contatto interiore. Il prototipo di queste sostanze è l'MDMA, una anfetamina sintetica, notissima come droga di largo consumo con il nome di ecstasy (o più familiarmente "Molly"). Dal punto farmacologico, l'ecstasy, a differenza di altre anfetamine che privilegiano l'azione su dopamina e noradrenalina, si legherebbe soprattutto al trasportatore della serotonina. Anche gli effetti non sarebbero allucinogeni bensì euforici e di aumento della socialità, tuttavia non sono infrequenti casi di allucinazioni visive, deliri, derealizzazione e perdita di controllo mentale e fisico.

Proprio i fenomeni dissociativi sono ben noti con l'uso di un'altra droga, autorizzata per il trattamento della depressione grave resistente al trattamento e per propositi suicidari: la ketamina, o, meglio, il suo "enantiomero" (la sua immagine chimica speculare) denominato esketamina. L'azione del farmaco è complessa: sembrerebbe che agisca come antagonista del recettore NMDA collocato sui neuroni gabaergici provocando così il mancato rilascio di GABA che, come è noto, è un inibitore del glutammato. La carenza di GABA provocherebbe un incremento dell'attività eccitante del glutammato anche a causa della concomitante attivazione del recettore AMPA, che a differenza dell'NMDA verrebbe attivato dalla ketamina. Il risultato complessivo è un forte incremento del glutammato e dell'eccitazione neuronale. Questa "sveglia" chimica sarebbe alla base degli effetti antisuicidio che alcuni studi hanno documentato con l'uso di ketamina per endovena e di esketamina per spray nasale. Anche se, prime review sistematiche hanno accertato che l'efficacia della ketamina per endovena è quasi 3 volte superiore a quello della esketamina per spray nasale (Bahji, Vazquez, Zarate, 2021).

Ovviamente c'è una bella differenza tra uso eccezionale, antisuicidio, di ketamina e trattamento antidepressivo di fondo con la droga, non solo per il rischio di slatentizzare fenomeni psicotici, ma anche per la dipendenza che chi fa uso di questa sostanza ben conosce. Purtroppo, l'uso di ketamina in spray nasale renderà ancora più largo il consumo di una droga deleteria diventata legale. Fenomeno che va ad aggiungersi alla sempre più incontrollabile epidemia da abuso di farmaci, tra cui innanzitutto gli oppioidi a scopo analgesico. Nel 2021, secondo le autorità sanitarie statunitensi, sono morti oltre 100.000 americani a causa di overdose di farmaci (Gupta, Levine, Cepeda, Holtgrave, 2022), tra cui innanzitutto gli oppioidi, che la ricerca farmacologica ha trasformato in armi micidiali e facili da usare (spray, cerotti, pillole, polvere ecc.): basti pensare al fentanyl, 80 volte più potente della morfina, e al fatto che 2 mg di questa sostanza possono causare morte repentina.

Troviamo francamente incomprensibile che leader internazionali nel campo della psicoterapia e della meditazione si facciano sponsor dell'uso di psichedelici e altre droghe presentate come facilitatrici della relazione terapeutica.

È vero che c'è un precedente illustre: Sigmund Freud, che tra il 1884 e il 1887 scrisse alcuni articoli scientifici a favore dell'uso della cocaina, segnalandone il possibile impiego in medicina (disturbi gastrici), in chirurgia (come anestetico locale) e in psichiatria ("nelle più svariate condizioni di debolezza psichica, isteria, ipocondria,

inibizione e stupor melanconico e stati morbosi affini⁴). Freud fece anche un sistematico uso personale della droga a fini ricreativi e di carriera,⁵ documentato nelle lettere alla sua fidanzata. Uso che, secondo alcune fonti, si protrasse anche quando la droga venne messa all'indice dalla comunità scientifica che ne segnalava anche l'effetto dipendenza, fenomeno che Freud, in quegli scritti, escludeva perentoriamente. È noto da tempo che la cocaina sia una delle sostanze che, assieme al tabacco e all'eroina, maggiormente causano dipendenza (Stalh, 2013, Tab. 14.3, p. 546) e che sia una sostanza particolarmente aggressiva nei confronti del cervello e pericolosa per l'attività cardiaca.

C'è da ricordare che l'altro leader della psicoanalisi, Carl G. Jung, aveva idee diverse sull'uso delle droghe e degli psichedelici in particolare. In alcune lettere rivolte a interlocutori entusiasti sull'uso della mescalina e dell'LSD per facilitare l'accesso alle dinamiche inconse, Jung rivendica alla psicoterapia il ruolo di rivelatore della psiche e soprattutto mette in guardia dai rischi per la salute mentale (slatentizzazione di psicosi) connessi all'uso di queste droghe (Zanda, 2009).

In conclusione, l'impiego delle sostanze allucinogene, di psichedelici e di altre droghe a fini terapeutici, se da un lato pare francamente inaccettabile per i rischi che comporta, dall'altro lato, documenta in modo plateale il totale fallimento della psichiatria biologica che, adottando sostanze il cui meccanismo d'azione è plurimo e ipotetico, nel senso che interessa numerosi sistemi neurochimici, le cui connessioni e influenze reciproche sono avvolte nella nebbia, mostra di rinunciare esplicitamente a una terapia razionale e si dispone a "sparare nel mucchio" della chimica cerebrale con l'intento di indurre modificazioni psichiche favorevoli. L'uso di queste sostanze nel tempo ci dirà quanto grande sarà l'incremento della dipendenza e di episodi avversi gravi tra pazienti psichiatrici "curati" con queste droghe, anche con il sistema misto "psichedelico-psicoterapeutico".

Bibliografia

- Bahji A., Vazquez G.H., Zarate C.A. Jr. (2021), "Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis", *Journal of affective disorders* 278:542-555.
- Barbato A. (2015), "È al tramonto l'età d'oro degli psicofarmaci: verso un uso critico, al di là del trionfalismo", *Rivista Sperimentale di Freniatria* CXXXIX 1:99-112.
- Basaglia F. (1979), *Prefazione* a "Il giardino dei gelsi", ripubblicato in F. Basaglia (2005), *L'utopia della realtà*, a cura di F. Ongaro Basaglia, Einaudi, Torino.
- Borgna E. (2022), *L'agonia della psichiatria*, Feltrinelli, Milano.

⁴ Freud S. (1884), *Sulla cocaina*, a cura di R. Byck, Newton Compton, Roma, 2015, p. 88.

⁵ In una lettera alla fidanzata racconta che prima di andare a un dopocena a casa Charcot a Parigi aveva assunto "un po' di cocaina per sciogliermi la lingua" e per sentirsi "perfettamente calmo" in un ambiente particolarmente impegnativo per il trentenne Sigmund che aspirava a un po' di notorietà, come ripetutamente scrive nelle lettere di quegli anni: cfr. Freud, *Sulla cocaina*, cit.

- Bottaccioli F. (2021), “Immunologia, psichiatria e filosofia”, *Pnei Review* 1:102-104.
- Cassano G.B., Zoli S. (1993), *E liberaci dal male oscuro*, Longanesi, Milano.
- Cassano G.B. et al. (1999), *Il problema dei disturbi dell’umore*, in P. Pancheri, G.B. Cassano (a cura di), *Trattato italiano di psichiatria*, 2a ed., Masson, Milano, vol. 2, p. 1835.
- Cicerone P.E. (a cura di) (2019), “Confermo: gli antidepressivi hanno un’efficacia minima, clinicamente non distinguibile dal placebo. A colloquio con Irving Kirsch”, *Pnei News* 2019; 3-4:6-8.
- Cicerone P.E. (a cura di) (2020), “Il peso del sistema immunitario sulla psiche e i suoi comportamenti. A colloquio con Carmine Pariante, leader della immunopsichiatria”, *Pnei News* 4;4-6.
- Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. (2018), “Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis”, *Lancet (London, England)* 391(10128):1357-1366.
- Eisenberg L. (2010), “Were we all asleep at the switch? A personal reminiscence of psychiatry from 1940 to 2010”, *Acta psychiatrica Scandinavica* 122:89-102.
- Engel G.L. (1977), “The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine”, *Science*, 196(4286):129-136. La traduzione italiana, a cura di C.A. Clerici, C. Albasi, S. Verrastro, è disponibile su *Pnei News* 2012; 3-4:21-32.
- Freud S. (1884), *Sulla cocaina*, a cura di R. Byck, Newton Compton, Roma, 2015.
- Galimberti U. (2023), *Psichiatria e fenomenologia*, Feltrinelli, Milano
- Gardner C., Kleinman A. (2019), “Medicine and the Mind – The Consequences of Psychiatry’s Identity Crisis”, *The New England journal of medicine* 381(18):1697-1699.
- Gupta R., Levine R.L., Cepeda J.A., Holtgrave D.R. (2022), “Transforming Management of Opioid Use Disorder with Universal Treatment”, *The New England journal of medicine* 387:1341-1344.
- Guyatt G., Oxman A.D., Sultan S. et al. (2013), “GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes”, *Journal of clinical epidemiology* 66(2):151-7.
- Harrington A. (2019), *Mind fixers*, Norton & Company, New York.
- Hofmann A. (1970), “The Discovery of LSD and subsequent investigations on naturally occurring hallucinogens”, in *Discoveries in Biological Psychiatry*, a cura di F.J. Ayd e B. Blackwell, Lippincott Co., Philadelphia.
- Kirsch I. (2009), *The Emperor’s New drugs- Exploding the Antidepressant Myth*, trad.it. *I farmaci antidepressivi. Il crollo di un mito* (2012), a cura di F. Bottaccioli, Tecniche Nuove, Milano.
- Kirsch I., Sapirstein G. (1998), “Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication”, *Prevention & Treatment* 1(2), Article 2a.
- Laborit H. (1980), *L’inhibition de l’action: biologie, physiologie, psychologie, sociologie*, Masson, Paris.

- Laborit H. (2017), *Elogio della fuga*, Mondadori, Milano.
- Li K., Zhou G., Xiao Y. et al. (2022), “Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies”, *Frontiers in psychiatry* 13:880496.
- Merleau-Ponty M. (1965), *La fenomenologia della percezione*, Il saggiatore, Milano.
- Moncrieff J. (2007), *The Myth of the Chemical Cure: A Critique of Psychiatric Drug Treatment*, Palgrave Macmillan, London.
- Moncrieff J. (2022), “Depression: why drugs and electricity are not the answer”, *Psychological Medicine* 52:1401-1410.
- Panksepp J. (ed.) (2004), *Textbook of Biological Psychiatry*, Wiley-Liss, Hoboken, New Jersey.
- Pariante C.M. (2022), “Depression is both psychosocial and biological; antidepressants are both effective and in need of improvement; psychiatrists are both caring human beings and doctors who prescribe medications. Can we all agree on this? a commentary on ‘Read & Moncrieff – depression: why drugs and electricity are not the answer’”, *Psychological medicine* 52:1411-1413.
- Plomin R. et al. (eds.) (2013), *Behavioral genetics*, 6a ed., Worth Publishers, New York.
- Reefhuis J., Devine O., Friedman J.M. et al. (2015), “Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports”, *BMJ (Clinical research ed.)* 351.
- Sheehan D.V., Harnett-Sheehan K., Spann M.E. et al. (2011), “Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale”, *International clinical psychopharmacology* 26(2):75-83.
- Stalh S.M. (2018), *Stalh’s Essential Psychopharmacology*, 4a ed., Cambridge University Press, Cambridge.
- Sun M., Zhang S., Li Y. et al. (2022), “Effect of Maternal Antidepressant Use During the Pre-pregnancy/Early Pregnancy Period on Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study in Central China”, *Frontiers in cardiovascular medicine* 9:916882.
- Teixeira A.L., Bauer M.E. (eds.) (2019), *Immunopsychiatry*, Oxford University Press, Oxford.
- Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. (2013), “Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long term follow-up of a 2-yr randomized clinical trial”, *JAMA Psychiatry* 70: 913-920.
- Zanda G. (2009), “Jung e l’uso degli psichedelici in psicoterapia”, *Psicoanalisi e metodo* 9,249-280.

