

Sei qui: [Home](#) > [Volume 27](#) > Abbinamento psicoterapia – Esketamina (KAP) per la cura della depressione resistente

Volume 27 - 27 Dicembre 2023

Abbinamento psicoterapia – Esketamina (KAP) per la cura della depressione resistente

Autori

Giuseppe Cardamone⁽¹⁾, Graziano Graziani⁽²⁾

(1) Psichiatra, Psicoterapeuta, Direttore Area Salute Mentale Adulti – Azienda USL Toscana Centro

(2) Psichiatra, Neuropsichiatra Infantile, Psicoanalista, Membro Ordinario della Società Psicoanalitica Italiana

Ricevuto il 18/10/2023 – Accettato il 30/10/2023

Riassunto

L'abbinamento tra psicoterapia e Esketamina si riferisce all'utilizzo di sessioni di psicoterapia congiunte all'uso di Esketamina. L'Esketamina è un farmaco, appartenente alla classe degli psichedelici, dotato di una elevata e rapida attività antidepressiva ed approvato dall'AIFA per il trattamento della Depressione Resistente. I principali meccanismi dell'azione antidepressiva del farmaco sono da ricondursi a cambiamenti nella funzione sinaptica e ad una attivazione della plasticità cerebrale. Sebbene generalmente la cura con Esketamina verta sulla sola somministrazione della sostanza, una serie di evidenze e di studi

clinici indicano come il contemporaneo abbinamento con una psicoterapia incrementi la positività degli out-come e renda più duraturi i risultati ottenuti. Vi sarebbe, infatti, un effetto sinergico tra la neuroplasticità promossa dal farmaco e la ristrutturazione affettivo-cognitiva che abitualmente ha luogo nel corso di una psicoterapia. Sulla base della letteratura prodotta, il presente lavoro propone un protocollo di abbinamento psicoterapia-Esketamina da sottoporre a verifica empirica.

Abstract

Ketamine-assisted psychotherapy (KAP) is the use of psychotherapy sessions combined with Esketamine. Esketamine is a drug, belonging to the class of psychedelics, with a high and rapid antidepressive activity and approved by AIFA for the treatment of Resistant Depression. The main mechanisms of the antidepressive action of the drug are attributable to changes in synaptic function and an activation of brain plasticity. Although treatment with Esketamine is generally based on the administration of the drug alone, a series of evidences and clinical studies indicate how the simultaneous combination with psychotherapy increases the positivity of the out-comes and makes the results obtained more long-lasting. There would be a synergistic effect between the neuroplasticity promoted by the drug and the affective-cognitive restructuring that usually takes place during psychotherapy. Based on the literature produced, this paper proposes a KAP protocol to be subjected to empirical verification.

Premessa

L'esketamina, ovvero la S-Ketamina (nome commerciale, "Spravato") è un farmaco approvato dall'AIFA e precedentemente dalla Food and Drug Administration per il trattamento della Depressione Maggiore Resistente: appartiene alla classe delle sostanze psichedeliche.

Due altre sostanze della medesima classe hanno superato negli Stati Uniti le sperimentazioni di fase 3 e vengono definite all'interno della Food and Drug Administration come "breakthrough therapies" (letteralmente: "improvvisate ed importanti scoperte"): si tratta del MDMA e della Psilocibina e, sulla base delle evidenze emerse, avranno rispettivamente come indicazione il trattamento del Disturbo Post-Traumatico da Stress (PTSD) e la Depressione Maggiore Resistente.

MECCANISMO D'AZIONE ALLA BASE SIA DELL'EFFICACIA ANTIDEPRESSIVA CHE DELLA PROPEUTICITÀ PSICOTERAPEUTICA

Tutte le sostanze appartenenti alle classe degli psichedelici hanno in comune l'interazione tra più sistemi recettoriali (Carhart-Harris 2017, Mahmood 2022): quello della serotonina (nello specifico i recettori 5HT2A), del glutammato (recettori NMDA e mGlu2/3), della dopamina (recettori D2) e dell'istamina.

Sebbene un interessamento di tali siti recettoriali sia generalizzato tra gli psichedelici, in base al sistema

recettoriale maggiormente coinvolto questa categoria di sostanze può essere suddivisa in tre sottogruppi:

1. Gli psichedelici classici come l'LSD e la psilocibina che sono in primo luogo agonisti recettoriali 5-HT_{2A},
2. Gli empatogeni come il MDMA che sono coinvolti principalmente nella inibizione del reuptake e nel rilascio della serotonina e della dopamina,
3. Gli anestetici dissociativi come la ketamina e l'esketamina che, quali antagonisti NMDA, producono: una aumentata attivazione dei recettori AMPA (recettori postsinaptici per il glutammato, non NMDA), una sovra-attività glutammatergica (prefrontale e limbica), una implementazione dopaminergica (D₂), serotoninergica (5-HT_{2A}). Come risultato ultimo ne scaturirebbe, quindi, una disinibizione limbica corticale.

La stretta connessione tra neurotrasmettitori serotoninergici e glutammatergici si ritiene giochi un ruolo rilevante nella risposta farmacologica di tutte queste sostanze. Emerge, inoltre, la sempre più convincente ipotesi che gli "psichedelici" operino attraverso una resettazione dei meccanismi cerebrali facilitando la creazione di nuove connessioni neuronali e innalzando l'entropia cerebrale. In particolare si assisterebbe ad un significativo aumento delle connessioni tra le aree della corteccia prefrontale e il sistema limbico, tanto nella sua componente corticale (cingolo, paraippocampo, ippocampo) che sottocorticale (amigdala, talamo, ipotalamo). Studi su animali attraverso RMf rilevano come questi composti incrementino notevolmente l'attività della amigdala. Tale dato metterebbe in evidenza un differente meccanismo di queste sostanze rispetto agli antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) la cui azione ridurrebbe, viceversa, la risposta dell'amigdala agli stimoli emozionali (da cui l'appiattimento affettivo rilevato nei pazienti). Sempre sulla base di sperimentazioni animali, si ipotizza che la rimodulazione del circuito prefrontale-limbico avvenga attraverso adattamenti neuroplastici tramite il recettore AMPA e una aumentata produzione di fattori di crescita: il BDNF (fattore neurotrofico di crescita) ed un secondo fattore specifico per la glia. Sarebbe imputabile alla rimodulazione limbico-prefrontale l'efficacia antidepressiva degli psichedelici, che non è pertanto riconducibile ad una azione sui recettori serotoninergici su cui agiscono gli SSRI (recettori 5HT_{1A}). L'emergere di aree subcorticali depositarie di memorie ed emozioni rimosse e, in risposta, la possibilità di modificazioni neuroplastiche adattative a livello prefrontale rende l'uso di questi composti particolarmente adatti ad implementare l'efficacia di una psicoterapia. Alterando il network neuronale e inducendo temporanee condizioni di neuroplasticità l'individuo è, infatti, più suscettibile e recettivo a funzioni cognitive e contenuti che una psicoterapia di supporto può consolidare e integrare. Sotto l'effetto di queste sostanze la mente è caratterizzata da un più primitivo stato di entropia normalmente soppresso nello stato di veglia: stato che offre la possibilità di interrompere patterns stereotipati del pensiero e del comportamento. Poiché la mente diviene più flessibile, l'individuo può sfidare i pensieri automatici e sviluppare nuove strategie. Le esperienze indotte dagli psichedelici sono, oltre che dose-dipendenti, legate alla sensibilità individuale e alle caratteristiche dell'ambiente. In alcune rare occasioni potrebbe trattarsi di esperienze terrifiche ed allora, in questi casi, la base di sicurezza emotiva che un accompagnamento psicologico è in grado di fornire può essere di indubbio aiuto. La ketamina, in base al dosaggio e alla sensibilità individuale, potrebbe ad esempio indurre una esperienza di disintegrazione dell'io (descritto come senso di disincarnazione, o non controllo di sé), come pure dispercezioni visive (allucinosi), o una mutevole attribuzione di significato alle percezioni, o una espansione dell'unità del sé (ad es. la sensazione di illimitatezza oceanica), oppure vissuti mistici, o esperienze di "vetta", o di estasi. Sempre,

comunque, in ogni caso si assisterebbe all'affiorare di emozioni intense, di ricordi, di illuminazioni, di insights, di rottura di patterns ideativo-comportamentali, all'emersione di un nuovo senso di agency. Da tutto ciò deriva l'importanza di una psicoterapia di supporto non direttiva ma facilitante l'integrazione dell'esperienza vissuta.

LA PSICOTERAPIA ABBINATA ALL'USO DI "PSICHEDELICI": Psychedelic-Assisted Psychotherapy (PAP)

La psicoterapia abbinata alla somministrazione di sostanze psichedeliche non è una novità di questi ultimi anni in quanto è immediatamente successiva alla scoperta e alla commercializzazione dell'LSD da parte della Sandoz nel 1947. Negli Stati Uniti, tra gli anni 50'-60' del secolo scorso, fu soprattutto in uso la cosiddetta "terapia psichedelica" che consisteva in una singola somministrazione ad alto dosaggio di LSD all'interno di una estesa sessione di psicoterapia. In quel decennio, negli USA, furono trattati circa 40.000 pazienti e pubblicati oltre 100 studi sottoposti a giudizio di referenti esterni. Tuttavia, la gran parte di questi studi non rispettava gli attuali standard metodologici e non vi si può pertanto assegnare significatività certa. Com'è noto, l'LSD per il suo uso indiscriminato e fuori controllo medico, fu inserito nella categoria degli stupefacenti ed il suo impiego totalmente proibito alla fine degli anni 60', eccetto che in ambito militare. Comunque, fino a quel momento, gli studi in ambiente controllato erano apparsi promettenti e un vibrato rammarico alla loro completa sospensione per legge apparve nel 1968 sull'*American Journal of Psychiatry* (Dahlberg et al. 1968). In Europa, sempre tra gli anni 50'-60', venne proposto un diverso abbinamento terapeutico (denominato "terapia psicolitica"). Questa terapia era caratterizzata da un uso ripetuto a basse dosi di LSD ad intervalli di 1-2 settimane abbinato a una psicoterapia psicoanalitica. In Europa fu attiva una "Società Europea di Terapia Psicolitica" e il "Primo Simposio Europeo sulla Psicoterapia con LSD" si tenne a Gottinga nel 1960. Non deve quindi destare stupore se gli attuali protocolli di abbinamento psicoterapia-psichedelici si rifanno in parte alla vasta letteratura prodotta negli anni 60'. Un testo citato in gran parte dei protocolli clinici moderni, secondo Greenway et al. (2020), resta il classico libro "*LSD Psychotherapy*" scritto da Stanislav Grof nel 1980. Grof era uno psichiatra statunitense di origini ceche che tra gli anni 1950-1960 supervisionò più di 4500 sessioni di ricerca con psicoterapia abbinata a LSD. Il testo originario di Grof subì una integrazione del 2008 da parte di Hofmann e Weil: è questa la versione oggi più conosciuta.

La psicoterapia assistita da psichedelici (PAP) classicamente implica tre tipi di sessione: una sessione preparatoria, una nel periodo in cui viene somministrato il farmaco e una al termine del ciclo farmacologico (Reiff C. et al. 2020).

1. Durante le sedute della sessione preparatoria, lo psicoterapeuta lavora col paziente nell'esplorare la storia della sua vita, lo aiuta a comprendere i suoi sintomi e pone particolare enfasi sulle sue potenzialità di crescita psicologica. Il fine è quello di stabilire una buona alleanza terapeutica, di creare un clima di fiducia e di incrementare le aspettative di guarigione senza sconfinare in una "mitizzazione" della cura. Al paziente viene spiegato come si svolgerà la sessione con la sostanza psichedelica e, a grandi linee, quella che potrebbe essere la sua esperienza. Vengono fornite le

“istruzioni di volo”, ovvero in qual modo vivere ciò che si proverà durante la somministrazione del preparato: il consiglio base è classicamente quello di arrendersi all’esperienza, di accettare senza alcun timore ciò che si vivrà, di “fidarsi, lasciarsi andare, essere aperti”. La pratica clinica avrebbe mostrato come, coltivando un simile mind-set (atteggiamento mentale) di fiducia e di apertura, l’ansia anticipatoria alla sessione di somministrazione dovrebbe attenuarsi. Affrontare senza troppa angoscia quella che sarà l’esperienza psichedelica incrementerà, nel suo svolgersi, le possibilità per il paziente di un proficuo “lavorare attraverso” (working through) sé stesso, permetterà di cogliere le esperienze più stimolanti e arricchenti e di poter raggiungere nuove “scoperte emotive” che saranno d’aiuto per uscire dalla sofferenza attuale e per il futuro.

2. Nel corso degli incontri che avvengono nel periodo di somministrazione della sostanza, il paziente è accompagnato dalla presenza del terapeuta, sia essa una presenza reale “in carne ed ossa” o una presenza data dalla percezione di una vicinanza affettiva al suo “viaggio”. La presenza concreta o fantasmatica dello psicoterapeuta dovrebbe consentire al paziente di avvertire “una base sicura” che lo sosterrà durante tutto il suo percorso. Il farmaco psichedelico è somministrato in una stanza confortevole e silenziosa. Il paziente si accomoda su una poltrona reclinabile oppure, se preferisce, su un letto. L’ambiente è arredato in modo tale da apparire familiare e non intimidire, come invece farebbe un ambulatorio prettamente medico o istituzionale. Il fine è quello di favorire, per dirla con Winnicott, un ambiente rassicurante che funga da “holding” (sostegno) terapeutico. Dopo l’assunzione del farmaco, il paziente è incoraggiato a focalizzare la sua attenzione verso l’interno, verso ciò che sta provando, momento dopo momento. Se è gradita, gli è offerta la possibilità di ascoltare della musica attraverso una cuffia e/o di avere gli occhi bendati in modo tale che anziché volgere lo sguardo all’esterno sia facilitata l’osservazione del mondo interno. L’interazione con il terapeuta è minima, il suo atteggiamento si mantiene non-direttivo e neutrale, ascolta semplicemente in modo empatico e partecipa le parole che il paziente può rivolgergli. In questa fase sono gli effetti della sostanza e i contenuti emotivi ed ideativi che suscita nella mente del paziente a guidare l’esperienza terapeutica.
3. La cosiddetta sessione di integrazione che è composta da più e ripetute sedute tra paziente e psicoterapeuta successive al ciclo di somministrazione. Il terapeuta pur mantenendo un atteggiamento sostanzialmente non direttivo lavora con il paziente al fine dare senso e unità al contenuto dell’esperienza psichedelica vissuta precedentemente. Si identificano e si ripercorrono gli insights avvertiti dal paziente durante la somministrazione della sostanza e si pongono gli insights all’interno di quella che è una nuova visione unitaria del sé. Il fine è quello di consolidare il cambiamento e renderlo duraturo.

Si pensa che l’effetto terapeutico sia il risultato di un insieme di interazioni, quello tra la sostanza psichedelica e il “mind set” o “set mentale” del paziente (l’insieme dato da sostanza psichedelica e “mind set” è usualmente denominato “set”), le condizioni esterne o ambientali (denominate “setting”) e il rapporto con il terapeuta. Un “set” e un “setting” ottimali, unitamente ad una buona alleanza terapeutica con il curante, renderebbero meno probabile un outcome negativo anche quando sorgessero durante le sessioni di somministrazione esperienze difficili o dolorose. In vero, l’accettazione e un working through (lavorare attraverso) l’esperienza dolorosa può rilevarsi in molti casi una parte estremamente importante del processo terapeutico stesso.

È dibattuto se uno specifico approccio psicoterapeutico sia migliore rispetto ad un altro. Attualmente gli psichedelici sono usati abbinandoli tanto a psicoterapie strutturate come le cognitive-comportamentali, la "Acceptance and Commitment Therapy" o i protocolli Mindfulness-Based, quanto a trattamenti molto meno strutturati, come le terapie dinamiche e la psicoanalisi classica. In effetti, entrambi gli approcci possono rilevarsi utili. Per esempio, una terapia cognitivo comportamentale ben condotta si impegna a correggere in modo collaborativo i patterns maladattativi identificati, a facilitare l'impegno nella esposizione e nell'attivazione comportamentale. La psicoterapia psicoanalitica, d'altra parte, mira a modificare i patterns problematici del paziente nel relazionarsi con sé stesso e con gli altri. Per far ciò lo psicoanalista tende ad avvalersi degli insights del paziente su quella che era stata od è la sua vita di relazione: spesso si tratta di insights emersi durante l'esperienza psichedelica, ma possono essere anche nuovi insights sulle relazioni passate e sulla loro relazione con lo psicoterapeuta medesimo.

Per tutte le forme di psicoterapia è, comunque, indispensabile il costituirsi di una forte alleanza terapeutica con il paziente e un atteggiamento psicoterapeutico non eccessivamente direttivo.

PSICOTERAPIA ASSOCIATA AD ESKETAMINA: Ketamine-assisted psychotherapy (KAP)

Una serie di evidenze suggeriscono che i temporanei cambiamenti neuronali indotti dalla Ketamina quali l'inibitore recettoriale del NMDA (n-metil-d-aspartato) e l'incremento della neuroplasticità sinaptica influenzino positivamente l'outcome delle psicoterapie associate a Ketamina (KAP). Sebbene non vi sia tra gli studiosi un accordo univoco sul come la Ketamina faciliti la psicoterapia, sono probabilmente in gioco una serie di fattori: la facilitazione della conoscenza emozionale attraverso una potenziata neuroplasticità, l'emersione di esperienze fenomenologicamente coinvolgenti, la riduzione delle difese psicologiche, il sorgere di nuove prospettive o visioni, il susseguirsi di insights, la facilitazione ad una ristrutturazione critica del sé e delle relazioni, la migliorata aderenza e partecipazione al trattamento. In particolare, alcuni ricercatori (Drozd et al., 2022) intravedono tre elementi alla base del successo terapeutico della KAP:

- a. un facilitato accesso alle memorie traumatiche scisse grazie alla incrementata connettività sinaptica,
- b. una diminuzione della sensibilizzazione centrale attraverso una downregulation della corteccia prefrontale,
- c. una maggiore estinzione dell'accoppiamento precedente tra ricordi traumatici e dolore evocato.

Sulla base di tali postulati oramai da tempo si assiste, soprattutto negli Stati Uniti, all'abbinamento della psicoterapia al trattamento con ketamina nella cura di una serie di patologie (Mathai D. et al. 2022): depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress (PTSD), dolore neuropatico cronico, alcolismo, disturbi da uso di sostanze oppioidi, di cannabis e di cocaina.

In Italia l'uso dell'Esketamina è consentito dall'AIFA unicamente per la cura della depressione maggiore resistente ed è sull'efficacia su questa condizione patologica che si analizzeranno le evidenze.

KAP e DEPRESSIONE MAGGIORE RESISTENTE

Per Depressione Resistente si intende un episodio depressivo maggiore che non ha risposto al trattamento di almeno due classi di farmaci antidepressivi convenzionali.

Da recenti “systematic review”, ovvero dalla una revisione sistematica della letteratura (Drozd S.J. et al. 2022, Joneborg I et al. 2022, Kew B. et al. 2023) emergono risultati clinici tali da indicare come nella depressione resistente la *KAP* si associ ad outcomes positivi maggiori rispetto alla terapia con il solo prodotto chimico (ketamina, oppure esketamina).

In un trail open-label (ovvero “in aperto”) su pazienti con depressione resistente Wilkinson et al. (2017) rilevarono dei risultati alla *KAP* significativamente migliori in confronto a quelli abitualmente indotti dall’uso della sola sostanza: il 50% dei pazienti rispose positivamente alla *KAP* e il 43,8% giunse alla remissione completa. Uno studio retrospettivo su un gruppo di 235 pazienti trattati attraverso l’uso della *KAT* tra il 2013 e il 2018 fu effettuato da Dore J et al. (2019): la ricerca rilevò come la *KAP* fosse un metodo di indubbia efficacia nel trattamento della depressione maggiore. In un suo studio Hasler (2019) sottolineò inoltre come gli effetti positivi sull’outcome da parte della *KAP* fossero di durata maggiore alla sola somministrazione di ketamina cui seguirebbero risultati spesso transitori. Un altro studio in aperto su pazienti con depressione resistente (Zdyb T. et al. 2021) riportò miglioramenti significativi nei sintomi depressivi “self-reported” al termine del trattamento con *KAP*. Tali risultati furono confermati sempre da Wilkinson et al. nel 2021, ma in questa occasione attraverso un trail randomizzato e controllato che rilevò come la *KAP* può essere di sostegno e migliorare l’effetto antidepressivo della terapia con sola ketamina.

Sebbene la *KAP* sia in uso da oltre un decennio questo è l’unico studio controllato e randomizzato apparso in letteratura, non esistono, ovviamente, meta-analisi.

Inoltre, una difficoltà nel comparare gli studi tra loro attiene alla eterogeneità dei protocolli farmacologici utilizzati: quanti milligrammi della sostanza vengono impiegati, con quali tempi o sessioni e con quale modalità (endovena, intramuscolo, orale, ecc.). Anche le psicoterapie utilizzate sono spesso difformi, si va da quelle analitiche, a quelle umanistiche, a quelle Mindfulness Based, a quelle cognitivo-comportamentali. Ugualmente la durata e i tempi delle sessioni psicoterapeutiche variano, si segnala comunque che nella maggior parte degli studi erano previste sessioni prima, durante e dopo il trattamento farmacologico ed il numero medio delle sedute psicoterapeutiche era di 11 sessioni con un range tra 21 e 4 (Drozd J. et al. 2022). Infine, nelle review viene rilevato come fosse altamente improbabile che set e setting, raramente riportati negli studi, fossero tra loro identici nei vari ricerche prese in esame.

PROGETTO PER UNA “*KAP*”(Ketamine-Assisted Psychotherapy) ALL’INTERNO DELLA A.S.L. TOSCANA CENTRO.

Il progetto prevede l’individuazione di un gruppo di operatori ASL (psichiatri o psicologi) al fine di abbinare al trattamento farmacologico con esketamina un ciclo di psicoterapia strettamente connesso all’uso del farmaco. L’adesione al gruppo di lavoro dovrebbe essere volontaria e compatibile con le esigenze generali di

servizio. In ogni Presidio Sanitario (CSM o SPDC) ove abitualmente viene utilizzata l'Esketamina per il trattamento della Depressione Maggiore Resistente dovrebbero essere identificati uno o più psicoterapeuti che entrano a far parte del gruppo di lavoro. Gli incontri di gruppo, sotto la supervisione di uno psicoterapeuta esperto, inizieranno prima che il gruppo si configuri come clinicamente operativo. Negli incontri iniziali, che saranno due e a cadenza ravvicinata, colui che fungerà da supervisore esporrà a tutti i partecipanti quelli che sono i principi base della *KAP* e le funzioni del gruppo stesso. La funzione primaria è ovviamente quella di accompagnamento in un percorso di psicoterapia a termine che molto si differenzia dagli abituali standard. Nel periodo che intercorre tra il primo incontro e l'inizio della attività clinica in ognuno dei Presidi Sanitari deputati dovrà essere predisposto un "setting" adeguato allo svolgersi della *KAP*. Una volta che le condizioni del "setting" sono soddisfatte e quindi l'attività clinica può avere luogo, il gruppo si riunirà mensilmente. Per quanto la supervisione sarà di stampo dinamico o psicoanalitico essa accoglie anche principi di impronta cognitivista o Mindfulness Based, ciò al fine di comporre una simmetria con tutti i soggetti costituenti il gruppo i quali non dovranno quindi necessariamente provenire unicamente da una formazione psicodinamica o analitica.

Definire un protocollo standard per lo svolgersi della *KAP* non è facile in quanto esiste una certa disomogeneità tra i vari autori. Pertanto, si propone un modello che rappresenta la risultante dei diversi studi apparsi in letteratura. Le caratteristiche del set e del setting estremamente importanti nel determinare l'out-come sono simili a quelle in uso per tutte le *PAP* e sono state precedentemente descritte. Ugualmente il processo psicoterapeutico viene suddiviso in accordo con la letteratura in tre fasi o sessioni.

1. Una sessione preparatoria o di pianificazione (non dissimile dalle *PAP*) nella quale verrà saggiata la motivazione del soggetto ad un supporto psicologico, delineata la sua storia, la personalità ed i conflitti, nonché condivisi gli obiettivi a breve e lungo termine.

Viene consegnato al paziente un diario nel quale annoterà quanto ha vissuto durante le sedute di somministrazione del farmaco, seduta per seduta. Nel corso della sessione preparatoria è ipotizzabile l'utilizzo di scale di valutazione della depressione per poi attuare un follow-up.

Se il soggetto non esprime interesse per l'abbinamento di una psicoterapia alla cura farmacologica, o non esistono i requisiti per l'instaurarsi di una valida alleanza terapeutica è opportuno valutare l'esclusione dello stesso dal progetto in essere.

2. Le sedute di somministrazione di Esketamina sotto forma di spray nasale sono abitualmente due a settimana per quattro settimane consecutive. Il fatto che l'AIFA richieda un monitoraggio di due ore dopo la somministrazione del prodotto offre sul piano psicoterapeutico una opportunità unica. Infatti, una psicoterapia che abbia inizio circa un'ora dopo l'assunzione del farmaco coincide con il periodo dell'effetto acuto psicotico della sostanza, ovvero con i momenti in cui l'effetto neuroplastico della sostanza è maggiore e di riflesso l'azione psicoterapeutica.

In questa fase del processo sono previsti un totale di otto incontri tra paziente e terapeuta. Al termine di ogni incontro lo psicoterapeuta scriverà appunti su quanto emerso in seduta e ne estrarrà i punti chiave che saranno poi restituiti al paziente nel corso delle sedute che avranno luogo nella fase successiva, quella di integrazione.

Durante la prima ora, quando ancora l'incontro psicoterapeutico non è iniziato, verrà offerta al paziente, seduto su una poltrona reclinabile, la possibilità di ascoltare della musica appositamente selezionata attraverso una cuffia, per 20-40 minuti, con gli occhi coperti da una mascherina. Per quanto la musica sia una componente importante che fornisce un supporto non verbale in grado di incrementare le esperienze prodotte dal farmaco, se il paziente non la gradisce si suggerisce di non insistere: ciò in accordo con i principi di una psicoterapia che si deve mantenere sempre non direttiva. Comunque, la musica può rilevarsi una componente rilevante nel trattamento della depressione (Zhao et al. 2016, Leubner et al. 2017) e alcuni studi qualitativi e quantitativi hanno mostrato un importante rapporto multidirezionale tra musica e emozioni, immagini mentali, associazioni di significato (Kaelen M. et al. 2015, Carhart-Harris R. 2018). Circa il tipo di musica Zdyb et al. (2021) consigliano l'ascolto per 20 minuti della playlist di Mendel Kaelen per la depressione: si tratta di una playlist, originariamente creata per gli studi di psicoterapia sulla depressione all'Imperial College di Londra, che è facilmente scaricabile da Youtube.

3. La fase successiva è quella di integrazione e consisterà in due sedute psicoterapeutiche non-direttive che avverranno al termine del ciclo di trattamento farmacologico. Farà da supporto a queste due sedute il confronto tra le annotazioni prese precedentemente dal paziente al termine di ogni somministrazione farmacologica e quelle stilate dal terapeuta sulla base delle sue osservazioni post-somministrazione. Il terapeuta, mantenendo un atteggiamento non-direttivo, cercherà di fornire una chiave di lettura agli insights esperiti dal paziente facendo liberamente riferimento ai principi psicoanalitici, o cognitivisti, oppure ad uno stile Mindfulness Based. Il fine è quello di integrare le esperienze vissute dando loro un significato che nasca dal lavoro congiunto paziente-terapeuta. Dalla co-costruzione dovrebbe emergere una traiettoria personale del paziente che dia un senso di continuità alle esperienze vissute, che ridefinisca il mondo relazionale e che contenga elementi di progettualità futura.

Nel suo insieme il processo psicoterapeutico proposto si articola in 11-12 sedute di psicoterapia non-direttiva. A svolgerle possono essere tanto psicologi della ASL quanto psichiatri del presidio sanitario già operativamente presenti nella struttura.

Va stabilito nel corso degli incontri di gruppo se somministrare scale di valutazione per la depressione, quali scale, in che momento del percorso terapeutico farlo e quando effettuare il follow-up.

Bibliografia

Bottermanne H. et al. (2022). Ketamine Augmented Psychotherapy (KAP) in mood disorder: User guide, *L'Encephale*, 48(3), 304-312.

Carhart-Harris B. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs, *Neuropharmacology*, 42, 2105-2113.

Carhart-Harris R. et al. (2018). Psychedelics and the essential importance of context, *Journal of Psychopharmacology*, 32, 725-731.

Dahlberg c. et al. (1968). LSD Research: the Impact of Lay Publicity, *American Journal of Psychiatry*, 125, 685-689.

Dore J. Et al. (2019). Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes, *Journal of Psychoactive Drugs*, DOI: 10. 1080/02791072.2019.1587556.

Drozd S. et al. (2022).Ketamine Assisted Pshychoterapy. A Systematic Narrative Review of the Literature, *Juornal of Pain Research*, 15, 1691-1706.

Greenway K. Et al. (2020). Integrating Psychotherapy and Psychopharmacology: Psychedelic-Assisted Psychotherapy and Other Combined Treatments, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, doi:10.1080/17512433.2020.1772054.

Grof S., Hofmann A., Weil A. (2008). *A LSD Psychotherapy*, Multidisciplinary Association, Ben Lomond, California.

Hasler G. (2019). *Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression*, Cambridge University Press, Cambridge (G.B.).

Joneborg I et al. (2022). Active mechanisms of ketamine-assised psychoterapy: A systematic review, *Journal of Affective Disorders*, 315, 105-112.

Kaelen M. et al. (2015). LSD enhances the emotional responce to music.*Psychopharmacology*, 232, 3607-3624.

Kew B. et al. (2023). Ketamine and Psychotherapy for the treatment of psychiatric disorders: systematic review, *British Journal of Psychiatry OPEN*, DOI: 10.1192/bio.2023.53.

Leubner D. et al. (2017). Reviewing the effectiveness of music interventions in treating depression. *Frontieres of Psychology*, DOI: 8:1109.

Mahmood D. et al. (2022). New Paradigms of Old Psychedelics, *Pharnaceuticals*, 15(5), 640-667.

Mathai D. et al. (2022). Toward Synergies of Ketamine and Psychotherapy, *Frontiers in Psychiatry*, DOI: 10.3389/fpsyg.2022.868103.

Reiff C. et al. (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy, *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391-410.

Wilkinson S. et al. (2017). Cognitive behavioral therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression, *Psychotherapy and Psychosomatic*, 86(3), 162-167.

Wilkinson S. et al. (2021). Cognitive behavioral therapy to substain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trail, *Psychoterapy and Psycosomatic*, 90(5), 318-327.

Zdyb T. et al. (2021). Efficacy of oral ketamine combined with psychotherapy for treatment resistant depression. *European Journal of Medical and Health Sciences*, DOI: 10.24018/ejmed.2021.3.4.979.

Zhao K. Et al. (2016). A systematic review and meta-analysis of music therapy for older adults with depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31, 1188-1198.

