



Correlazioni fisiologiche degli stati depressivi nell'invecchiamento

Physiological correlations of the depressive state in aging

A.M. POLYUKHOV†, V.I. GREBELNIK, N.YU. BACHINSKAYA, G.M. BUTENKO, A.P. SAICHENKO, L.V. MAGDICH

Istituto di Gerontologia, Vyshgorodskaia, Ucraina

The aim of the present study was to investigate the functional state of the brain and of the several endocrine and immune indices in elderly patients (73 subjects of both sexes) with non endogenic depression. The control group consisted of 42 persons of the same age and with the same somatic condition but without depressive symptoms. MMPI test, Wechsler tests, electroencephalogram with frequency-integrative analysis, immunologic (natural killers activity, lymphocyte blast transformation reaction to PHA-stimulation (RBTL)), endocrinologic (cortisol) and neuroendocrinologic (beta-endorphin, met-enkefalin, lei-enkefalin) indices were used. In depressive patients, the increase of psychological profile values (according to neurotic scales), the decrease of middle frequency ratio of EEG rhythms on the right hemisphere, the slow down of the tempo of motor performance, the decrease of mental working capacity and visual memory and the increase of blood plasma cortisol concentration and of the RBTL were found. A significant negative correlation was found between the level of depression scale and leucocytes concentration in the blood. It was concluded that non endogenic depressive conditions in advanced age reflected the state of chronic psychological stress leading to accelerated aging.

Key words: Non endogenic depression • Aging • Chronic psychological stress • Neuropsychology • Cortisol • Lymphocyte blast transformation • Killer cells

Introduzione

La depressione non endogena tra le persone di età avanzata è una manifestazione dello stato di stress lungo, noto nella letteratura come stress-età-sindrome¹⁻⁴ o *stressful life events*⁵. Le cause sono sia i diversi influssi sociali negativi che il graduale peggioramento dello stato di salute con l'avanzare degli anni e l'evidenziarsi di nuove malattie⁶.

Se le reazioni allo stress acuto si manifestano con trasformazioni degli stati funzionali del sistema neuroendocrino, cardiovascolare ed altri tramite l'attivazione di meccanismi noradrenergici ed dell'asse ipotalamo-ipofisario⁷, non sono ancora chiari i meccanismi fisiologici dello stress psicologico cronico accompagnato da "mite" depressione.

Il fattore età ha un ruolo sostanziale nei cambiamenti dello stato psicologico e fisiologico. Si notano analogie nello sviluppo del processo di invecchiamento e dello stress. Viene segnalata sia nello stress che nell'invecchiamento, in persone di 60-80 anni, diversamente che in quelli 20-40 anni, un aumento della



concentrazione ematica di adrenalina, vasopressina, ACTH, cortisolo e riduzione del livello di tiroxina⁴. A livello immunologico ha luogo la riduzione del numero dei linfociti ematici, la riduzione di reazione dei linfociti a mitogeni T- e B-cellulari, la riduzione dell'attività NK⁸⁻¹⁶. Con l'aumento dell'età il numero delle persone con depressione psichica cresce¹⁷⁻¹⁸. Negli anziani con depressione aumenta il livello del cortisolo ematico¹⁹. In alcuni studi nella depressione maggiore (ma non nella fase acuta) il livello del cortisolo non cambia²⁰. Non è stata notata sostanziale modificazione nel sangue dei livelli di ACTH, cortisolo, beta-endorfine, met- e lei-encefaline nello stress fisico (cicloergometro) e nei pazienti con infarto miocardico (eccetto il primo giorno della malattia)²¹.

Ci è sembrato perciò interessante valutare lo stato del sistema neuroendocrino ed immunologico nelle persone adulte ed anziane (50-75 anni) con manifestazione del depressione non endogena rispetto alle persone della stessa età senza simili fenomeni.

Materiali e metodi

Le ricerche sono state compiute in pazienti dell'Istituto di Gerontologia di Kiev (Ucraina).

Il gruppo studiato era formato di 73 soggetti con età compresa tra 50-75 anni, (54 femmine e 19 maschi) affetti da aterosclerosi iniziale o moderata senza patologia somatica grave, tutti manifestavano segni di depressione. Essi si distinguevano per un'elevata valutazione soggettiva degli influssi negativi come il peggioramento dello stato di salute e dei fattori sociali: solitudine, morte dei familiari, problemi famigliari e della vita quotidiana ed ecc.. Nessuno dei pazienti aveva malattia psichica. L'età media nel gruppo studiato era 62 ± 3 anni. Il gruppo di controllo era formata da 42 pazienti (23 femmine e 19 maschi) con uguale stato somatico ma senza notevoli deviazioni psicoemotive. L'età media 65 ± 3 anni.

Nel programma di ricerca sono stati inclusi i seguenti metodi: la caratteristica psicologica della persona e dello stato psicoemotivo (MMPI), metodi neuropsicologici sperimentali (tempo psicomotorio, capacità di lavoro mentale, memoria visiva e uditiva)²²⁻²³, elettroencefalografia (EEG) con l'analisi frequento-integrativa. È stato esaminato lo stato immunologico e neuroendocrinologico con indici della reazione

blast trasformativa di linfociti a stimolazione con fitoemagglutinina (RBTL), l'attività di NK, il numero dei T- e B-linfociti nel sangue, il livello plasmatico di cortisolo, ACTH, beta-endorfina, lei- e met-encefalina²⁴.

Risultati

Nel gruppo dei pazienti depressi la maggioranza delle scale sul profilo personale sono aumentate rispetto al controllo (Tab. I). I più alti indici si notano sulle scale della depressione e dell'ipochondria che corrispondono al quadro clinico. La differenza tra i gruppi sulle scale supplementari (L, F, K) che caratterizzano l'attendibilità dell'esame non è constatata. I pazienti con i T-indici maggiore di 70 punti non sono stati valutati. Gli esami sperimentali neuropsicologici dei pazienti depressi mostrano queste alterazioni: rallentamento del tempo motorio, peggioramento della capacità lavoro mentale e tendenza all'abbassamento della memoria visiva relativa alle cifre (Tab. II).

Anche l'analisi frequento-integrativa di EEG mostra alterazioni nei pazienti depressi rispetto al controllo (Tab. III). Questi cambiamenti si manifestano con l'aumento della quota relativa dei ritmi estremi (lenti e rapide) e con la riduzione della banda frequenziale media prevalentemente nell'emisfero destro.

Lo studio del sistema immunologico ed endocrinologico ha constatato che nella depressione si verificano alterazioni di alcune caratteristiche (Tab. IV). In particolare: la quota dei linfociti stimolati (RBT) supera sostanzialmente l'indice corrispondente nel controllo; l'attività NK nei pazienti depressi è alquanto ridotta benché non raggiunga il livello di significatività statistica. Inoltre il livello del cortisolo nella depressione risulta elevato e si nota la tendenza alla diminuzione della concentrazione di met-encefalina. Gli altri indici non hanno mostrato differenza tra i gruppi studiati.

L'analisi della correlazione tra il livello della depressione (scala del MMPI) e alcuni parametri fisiologici nel gruppo unito (pazienti depressi + controlli) è risultata non alta ma statisticamente significativa l'interconnessione lineare: con RBTL ($r = +0,32 \pm 0,15$; $p < 0,05$), con il numero dei leucociti nel sangue ($r = -0,33 \pm 0,12$; $p < 0,01$), con la quota dei EEG-ritmi nella banda frequenziale media ($r = -0,32 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Si è rivelata la significativa correlazione

Tab. I. Indici medi (T-indici) ed errori standard delle scale MMPI nei pazienti depressi e nel gruppo di controllo (punti).

Scale MMPI	Sesso	Gruppo di controllo	Depressi
Ipocondria	m	67 ± 2	88 ± 4**
	f	64 ± 2	78 ± 3**
Depressione	m	70 ± 2	89 ± 4**
	f	69 ± 2	82 ± 2**
Isteria	m	62 ± 2	73 ± 3**
	f	61 ± 2	73 ± 2**
Psicopatia	m	58 ± 1	67 ± 3**
	f	55 ± 2	71 ± 3**
Mascolinità-femminilità	m	61 ± 2	65 ± 2
	f	53 ± 2	57 ± 2
Paranoia	m	62 ± 3	65 ± 4
	f	62 ± 3	73 ± 3**
Psicoastenia	m	64 ± 2	77 ± 4**
	f	65 ± 1	78 ± 2**
Schizoide	m	68 ± 2	79 ± 4**
	f	64 ± 2	78 ± 3**
Mania	m	55 ± 2	55 ± 3
	f	55 ± 2	55 ± 3
Introversione sociale	m	58 ± 2	65 ± 2**
	f	61 ± 1	68 ± 2**

La significatività delle differenze rispetto al controllo dello stesso sesso (qui e nelle tabelle seguenti) è : * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Tab. II. Indici neuropsicologici nei pazienti depressi e nel gruppo di controllo.

Indici	Gruppo di controllo	Depressi
Tempo motorio, s	7,5 ± 0,2	8,5 ± 0,2**
Capacità di lavoro mentale, s	569,3 ± 19,5	711,2 ± 29,8**
Memoria visiva di cifre, numero di presentazione	3,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3
Memoria uditiva di parole, numero delle parole	74,9 ± 2,2	74,7 ± 1,6
Memoria uditiva di cifre, numero delle cifre	9,7 ± 0,2	9,6 ± 0,2

Tab. III. Indici della quota relativa dei EEG-ritmi nell'emisfero sinistro e destro nei pazienti depressi e nel gruppo di controllo, %.

Banda frequenziale, Hz	Emisfero	Gruppo di controllo	Depressi
< 4	Sin	22,7 ± 2,7	27,7 ± 1,9
	Dx	19,8 ± 2,5	23,2 ± 2,1
4-13	Sin	52,7 ± 7,1	43,6 ± 3,1
	Dx	61,6 ± 4,5	49,6 ± 3,8 *
14-21	Sin	23,6 ± 2,8	27,8 ± 2,0
	Dx	18,2 ± 2,1	27,0 ± 2,1**

Tab. IV. Indici immunologici ed endocrinologici nei pazienti depressi e nel gruppo di controllo.

Indici	Controllo	Depressi
NK*attività, lisi % (diluizione 1:12,5)	29,0 ± 3,6	23,8 ± 2,3
Numero di T-linfociti, %	52,8 ± 2,8	50,1 ± 2,2
Numero di B-linfociti, %	16,0 ± 2,4	18,8 ± 4,1
RBTL**, numero delle cellule stimulate, %	55,7 ± 1,9	63,4 ± 2,4*
RBTL, numero dei blast, %	26,1 ± 2,0	39,4 ± 2,7**
ACTH***, ng/l	75,0 ± 5,8	95,9 ± 22,7
Cortisolo, nmol/l	607 ± 23	697 ± 38
Beta-endorfina, pmol/l	9,2 ± 1,7	8,3 ± 1,2
lei-encefalina, ng/l	49,2 ± 5,1	54,3 ± 13,6
met-encefalina, ng/l	12,1 ± 1,3	9,1 ± 0,7

Note:

*NK - natural killers

**RBTL - blast trasformazione dei linfociti T con fitoemoagglutinina.

***ACTH - ormone adrenocorticotropo

negativa tra il numero dei leucociti nel sangue e RBT dei linfociti ($r = -0,35 \pm 0,16$; $p < 0,05$). La correlazione tra il livello della depressione e l'indice del RBTL con la condizione che il numero dei leucociti nel sangue rimane costante (correlazione parziale), non mostra la significatività della differenza di questa dimensione da zero, ciò può significare il determinante influsso del numero dei leucociti sulla presente correlazione tra il livello della depressione e RBT dei linfociti.

Discussione

In letteratura si discute il problema del ruolo dei fattori ambientali (in particolare psicologici) nell'invecchiamento del cervello; è confermata l'interconnessione fra il danno funzionale del SNC con l'età e il microclima psicologico degli anziani^{25,26}. Si nota significativa correlazione tra l'aumentato livello del cortisolo nel sangue e la passività sociale e funzionale nei depressi²⁷. Per un maggior chiarimento necessita un'osservazione più prolungata nel tempo in questo tipo di pazienti.

Particolare interesse presenta l'indice del RBT dei linfociti che risulta aumentato nei pazienti depressi mentre esso si riduce essenzialmente con l'età. È difficile trovare spiegazioni di questo fatto: probabilmente, lo stress psicologico lungo "mite", determinante lo stato depresso, possiede l'effetto di stimolare la capacità di blast

trasformazione dei linfociti. Non è escluso che la riduzione di numero dei leucociti ematici, dovuto all'aumento del livello di depressione, abbia un ruolo nell'incremento del RBT dei linfociti a FGA-stimolazione.

Si richiama l'attenzione sul fatto che i risultati ottenuti da altri ricercatori negli studi delle funzioni immunologiche nei pazienti con depressione si differenziano per significative contraddizioni. Se alcuni riferiscono di depressione immunologica²⁸⁻³⁰, i risultati di altri dicono di attivazione immunologica in tali pazienti³¹.

Negli stessi pazienti (malati con depressione endogena) si notano tendenze diverse nelle alterazioni di alcuni indici; come con l'aumento del numero di CD3+ e CD4+-cellule il numero di CD8+ -cellule non cambia, l'attività soppressiva cellulare a FGA-risposta si riduce, peggiora il controllo sull'attività proliferativa³¹. Gli autori considerano che i risultati contraddittori possano essere legati ai sottogruppi dei malati depressi differenti tra loro eziologicamente. Questa supposizione ha una conferma sperimentale: nei ratti la stimolazione sociale senza relazioni aggressive provoca l'aumento percentuale di T-helper, mentre il fatto di aver subito una sconfitta contribuisce ad un incremento dei T-linfociti subpopolazione soppresso-citotossico³¹.

Evidentemente, successive ricerche in questa direzione devono tenere conto della struttura di stress psicologico cronico determinante lo stato depressivo nelle persone di avanzata età.

Conclusione

Le alterazioni di alcuni parametri fisiologici e neuropsicologici evidenziati nella depressione non endogena negli anziani hanno la tendenza caratteristica dell'invecchiamento ma la loro espressività è maggiore rispetto al gruppo senza

segni di depressione. Questo riguarda le caratteristiche frequenziale di EEG, gli indici del tempo motorio, la capacità di lavoro mentale, la memoria visiva, la concentrazione di cortisolo nel sangue. I cambiamenti notati possono far considerare in qualche modo lo stato depressivo come sindrome da invecchiamento accelerato.

È stato esaminato lo stato funzionale cerebrale ed alcune caratteristiche endocrinologiche ed immunologiche di pazienti in età compresa tra 50 e 75 anni, di ambedue i sessi, con segni di depressione non endogena (73 pazienti). Il controllo era rappresentato da un gruppo di analoga età e stato somatico (42 pazienti). Nei pazienti depressi si è notato un'elevazione del profilo psicologico personale piuttosto che delle scale neurotiche, una riduzione della quota percentuale di EEG-ritmo nella banda frequenziale media a spese dell'aumento di rappresentanza delle onde lente e rapide, un rallentamento del tempo motorio, una diminuzione della capacità di lavoro mentale e della memoria visiva, un aumento di concentrazione

del cortisolo ematico e della stimolazione della trasformazione blastica dei linfociti T del sangue con fitoemoagglutinina. Il livello della scala depressiva (MMPI) ha mostrato una significativa correlazione negativa con la quantità dei leucociti nel sangue. Gli stati depressivi non endogeni relativi all'età studiata possono essere considerati come l'aspetto di uno stress psicologico cronico che porta all'invecchiamento accelerato.

Parole chiave: Depressione non endogene • Invecchiamento • Stress psicologico cronico • Neuropsicologia • Cortisolo • Blast trasformazione dei linfociti • Killer cellule

BIBLIOGRAFIA

- Frolkis VV. *Stress-age syndrome*. Fiziol Zh 1991;37:3-11.
- Frolkis VV. *Stress-age syndrome*. Mech Ageing Dev 1993;69:93-107.
- Frolkis VV, Verkhatskyi NS, Myhovan SA, Dubilei TO, Rushkevych Iule. *A model of chronic situational stress and its effect on the rate of ageing and the longevity of rats*. Fiziol Zh 1998;44:7-13.
- Frolkis VV. *Invecchiamento e stress-età-sindrome*. In: *Gerontologia e geriatria. Annuario. Prevenzione in Gerontologia e Geriatria*. Kiev: Istituto di Gerontologia 1981; pp. 53-61.
- Kendler KS, Neale M, Kessler R, Heath A, Eaves L. *Twin study of recent life events and difficulties*. Arch Gen Psychiatry 1993;50:787-96.
- Nakazato K, Shimonaka Y. *The Japanese state - trait anxiety inventory: age and sex differences*. Percept Mot Skills 1989;69:611-7.
- Ursin H, Olf M. *Psychobiology of coping and defence strategies*. Neuropsychobiology 1993;38:66-71.
- Butenko GM, Zaichenko AP. *Uno degli indici immunologici per la prognosi in corso di invecchiamento e malattie*. In: *Gerontologia e geriatria. Annuario. Prevenzione in Gerontologia e Geriatria*. Kiev: Istituto di Gerontologia 1991; pp.67-71.
- Cheknev SB, Saidov MZ, Zvetkov VV *Variabilità dei killer naturali dipendenti dall'età e dal sesso nei donatori sani*. Immunologia 1991;1:39-43.
- Evans D, Petitto J, Leserman J, Perkins D, Stern R, Folds J, Ozer H, Golden R., et al. *Stress, depression and natural killer cells: potential clinical relevance*. Clin Neuropharmacol 1992;15(Suppl.1):656A-7A.
- Evans DL, Leserman J, Pedersen CA, Golden RN, Lewis MH, Folds JA, Ozer H, et al. *Immune correlates of stress and depression*. Psychopharmacol Bull 1989;25:319-24.
- Orbabaeva DA. *Psychological stress and immunity*. Zh Neuropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1989;89:125-32.
- Stein M, Miller AH, Trestman RL. *Depression, the immune system and health and illness*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:171-7.
- Steven E, Locke MD, Kraus L, Leserman J, Hurst MW, Heisel JS, Williams RM. *Life change stress, psychiatric symptoms and natural killer cell activity*. Psychosomatic Medicine 1984;46:441-53.
- Sakami S, Nakata A, Yamamura T, Kawamura N. *Psychological stress increases human T cell apoptosis in vitro*. NeuroImmunoModulation 2002/2003;10:224-31.
- Sagiyamak K, Tsuchida M, Kawamura H, Wang S, Li C, Bai X, Nagura T, et al. *Age-related bias in function of natural killer T cells and granulocytes after stress: reciprocal association of steroid hormones and sympathetic nerves*. Clin Exp Immunol 2004;135: 56-63.
- Poliukhov AM, Grebelnik VI. *Diagnostica dello stato psicoemotivo e il grado dell'integrazione sociale nelle persone anziane tramite le scale psicologiche età-indipendente*. In: *Gerontologia e geriatria. Annuario. Prevenzione in Gerontologia e Geriatria*. Kiev, Istituto di Gerontologia, 1991, p.80-83.
- Meyers B, Toner I, Leung M, Gurland B. *Geriatric depression in a long term state psychiatric hospital*. 14 International Congress of Gerontology, Mexico, Acapulco, 1989, p. 239.

- ¹⁹ Matussek N. *Biochemical, neuro-endocrinological and clinico-pharmacological aspects of depression in the elderly*. In: Kielholz P, Adams C, eds. *The elderly person as a patient*. Koln: Deutscher Arzte-Verlag 1986, pp.143-52.
- ²⁰ Trestman RL, Coccaro EF, Mitropoulou V, Gabriel SM, Horvath T, Siever LJ. *The cortisol response to clonidine in acute and remitted depressed men*. *Biological Psychiatry* 1993;34:373-9.
- ²¹ Lishmanov IuB, Maslov LN, Maslova LV, Krivonogov NG. *Peptide oppioide nella dinamica di stress fisiologico e patologico. Fisiologia patologica e terapia sperimentale* 1990;4:7-9. (in russo)
- ²² Dahlstrom W, Welsh G. *An MMPI handbook. A guide to use in clinical practice and research*. Minneapolis 1960.
- ²³ Wechsler D. *The measurement and appraisal of adult intelligence*. Baltimore 1958.
- ²⁴ Bartoloni C, Guidi L, Frasca D. *Immune parameters in a population of institutionalized elderly subjects: influence of depressive disorders and endocrinological correlations*. *Mech Aging and Dev* 1991;60:1-12.
- ²⁵ Motta L, Azzaro E, Fichera G, Distefano A. *Invecchiamento cerebrale. Fattori di rischio e prevenzione*. *G. Gerontol* 1985;33:1085-108.
- ²⁶ Kvitnitskaya-Ryzhova TYu, Magdich LV. *Concentration of vasopressin in the cerebrospinal fluid and some structural features of the hypothalamo-neurohypophyseal system in stress and aging*. *Bull Exper Biol Med* 1993;116:42-4.
- ²⁷ Rothschild AJ, Samson JA, Bond TC, Luciana MM, Schildkraut JJ, Schatzberg AF. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and 1-year outcome in depression*. *Biological psychiatry* 1993;34:392-400.
- ²⁸ Falek A. *Psychological stress, immunity and immune depression*. *Adv Exp Med Biol* 1993;335:7-11.
- ²⁹ Anisman H. *Stress, immunity, cytokines and depression*. *Acta Neuropsychiatrica* 2002;14:251-61.
- ³⁰ Herbert TB, Cohen S. *Depression and immunity: a meta-analytical review*. *Psychol Bull* 1993;113:472-86.
- ³¹ Muller N, Hofschuster E, Ackenheil M. *Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval-evidence for an immune activation in affective psychosis*. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 1993;17:713-30.
- ³² Bohus B, Koolhaas JM, Heijnen CJ, Deboer O. *Immunological responses to social stress - dependence on social environment and coping abilities*. *Neuropsychobiology* 1993;28:95-9.