
Nuovi approcci terapeutici alla depressione minore dell'anziano

Prof. Enrico Smeraldi

Università Vita-Salute San Raffaele, Istituto Scientifico
San Raffaele, Milano



La depressione minore

- Nelle classificazioni nosografiche attuali il concetto di depressione minore, pur essendo una necessità clinica, non esiste
 - Esistono sicuramente soggetti che hanno esclusivamente una forma minore di depressione, ma che non per questo non hanno il disturbo dell'umore
 - Il criterio di gravità della depressione ha due accezioni: l'intensità sintomatologica e il numero di sintomi
 - Tuttavia esistono malattie dell'umore di intensa gravità ma paucisintomatiche, come malattie di lieve intensità con elevata numerosità di sintomi
 - L'area diagnostica della depressione minore ha dei limiti verso il basso complessi, che sono ad esempio quelli verso i disturbi dell'adattamento o quelli delle distimie in senso lato
 - Con il termine distimia si intendono forme protratte di depressione a sintomatologia attenuata in cui mancano quelle manifestazioni melancoliche o psicotiche, tipiche della depressione maggiore
-

La depressione minore nell'anziano

- Nella popolazione senile la depressione rappresenta il disturbo psichiatrico di più comune riscontro (prevalenza 5-25%)
 - La depressione minore è in questa popolazione prevalente su quella maggiore
 - Ciò che può distinguere l'episodio depressivo maggiore del giovane adulto da quello minore dell'anziano è la presentazione clinica per alcune dimensioni psicopatologiche più tipiche dell'anziano
-

Sintomo	Anziani	Adulti
Umore depresso	+	+++
Anedonia	+++	+++
Costrutto psicopatologico depressivo: -Inibizione -Dolore morale -Pessimismo	++	++
Preoccupazioni somatiche	+++	+
Pseudodemenza: -Deficit mnesici -Deficit di attenzione -Deficit di concentrazione	+++	■ ‡
Insonnia	+++	++
Agitazione	+++	+
Pensieri suicidari espressi	+	++
Suicidio	++	+

Presentazioni cliniche peculiari

- Accentuazione di tratti patologici di personalità
 - Prevalenza di presentazione somatica
 - Ridotta espressione della tristezza, appiattimento affettivo
 - Elevati livelli di ansia psichica
 - Pseudodemenza
 - Irritabilità
 - Rifiuto di alimentarsi e/o di assumere terapie
 - Anomalie comportamentali
 - Abuso alcolico ad insorgenza tardiva
-

Problematiche frequenti nella depressione minore dell'anziano

- Perdita del ruolo (pensionamento)
 - Condizioni economiche disagiate
 - Solitudine (perdita del coniuge)
 - Istituzionalizzazione
 - Disabilità
 - Riduzione o perdita della vista o dell'udito
 - Sindromi dolorose
 - Disturbi della deambulazione
 - Deterioramento cognitivo
 - Malattie fisiche, polipatologia
 - Polifarmacoterapia, abuso di farmaci, misuso di prodotti da banco
-

Principi di trattamento della depressione minore dell'anziano

- L'importanza del trattamento è data dal fatto che può causare disabilità, disturbi cognitivi, riduzione del funzionamento con aumento della mortalità ed incremento della spesa sanitaria
 - Molti studi hanno mostrato che i farmaci più prescritti sono ansiolitici e ipnotici, mentre solo una piccola percentuale di soggetti anziani depressi riceve un trattamento specifico
-

Trattamento della depressione minore dell'anziano

- Uso di dosaggi inferiori rispetto all'adulto
 - Aumento graduale del dosaggio
 - Escludere farmaci con spiccate proprietà anticolinergiche o adrenolitiche
 - Ridurre le associazioni con benzodiazepine
-

Microstructural White Matter Abnormalities and Remission of Geriatric Depression

Alexopoulos et al., 2008 Am J Psychiatry

Anormalità microstrutturali della sostanza bianca nei circuiti cortico-striato-limbici sono substrato neuroanatomico che predispone alla depressione senile e sono associate ad una scarsa risposta antidepressiva.

Tensore di diffusione- Trattografia della sostanza bianca

- Nelle fibre nervose che compongono la sostanza bianca le molecole di acqua si spostano più velocemente nel senso della lunghezza che non di traverso.
 - La Diffusion Tensor Imaging è in grado di cogliere questo movimento, dando come risultato l'esatto orientamento delle fibre nervose.
-

Diffusione su scala macroscopica

In una larga popolazione di molecole esse diffondono liberamente. La Diffusione è la stessa in tutte le direzioni

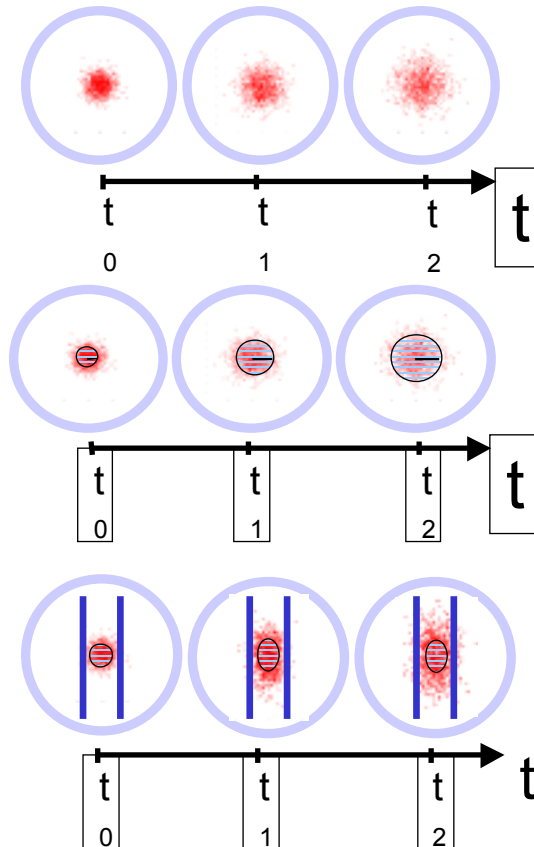
Lo spostamento molecolare medio e la distanza di diffusione aumentano linearmente con la radice quadrata del tempo.

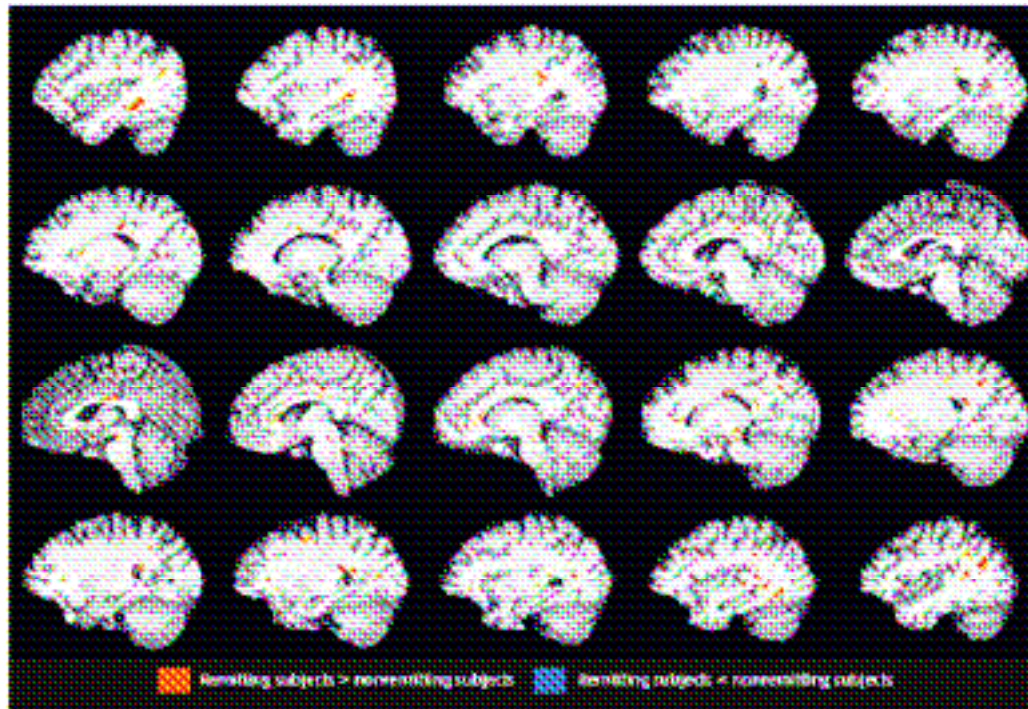
Le barriere causano un'anisotropia di diffusione.

L'anisotropia frazionata (FA): è una misura del grado di caoticità delle fibre nervose

0 = (nessuna direzione preferenziale)

1 = (le fibre nervose seguono una direzione preferenziale).





Risultati: i soggetti che non hanno raggiunto la remissione (N=23) hanno una minore anisotropia frazionata in multiple aree limbico frontali (compreso cingolo anteriore, corteccia dorsolaterale prefrontale, ginocchio del corpo calloso, sostanza bianca adiacente all'ippocampo, regioni della corteccia cingolata posteriore, sostanza bianca insulare) rispetto a chi raggiunge la remissione (N=25).

Triciclici

Gli antidepressivi triciclici interessano differenti sistemi, generando multipli effetti indesiderati:

- Il blocco dei recettori alfa 1-adrenergici comporta la comparsa di ipotensione ortostatica e vertigini
 - L'azione anticolinergica a livello dei recettori muscarinici causa xerostomia, visione offuscata, ritenzione urinaria, stipsi ma soprattutto disturbi mnesici e confusione mentale
 - Il blocco dei recettori H1 per l'istamina causa sedazione ed incremento ponderale
 - Il blocco dei canali del sodio di cuore e cervello può determinare in caso di sovradosaggio aritmie cardiache e crisi convulsive
-

Triciclici

- Bisogna tenere in considerazione che negli anziani si ha maggior presenza di glaucoma ad angolo chiuso, ipertrofia prostatica, cardiopatie e deficit cognitivi, che potrebbero peggiorare in corso di assunzione di triciclici
 - Gli anziani hanno spesso politerapie per patologie organiche concomitanti e pertanto si possono generare molte interazioni farmacologiche (TCA- farmaci per patologie organiche) per competizione di legame alle proteine plasmatiche (aspirina, fenotiazine,..) e per effetto sui citocromi (neurolettici, steroidi,..).
 - Bisogna aver cautela e utilizzare dosaggi ridotti di antidepressivo triciclico in soggetti con insufficienza epatica e/o renale per possibili gravi effetti da sovradosaggio
 - Stanti i numerosi effetti collaterali e la scarsa maneggevolezza gli antidepressivi triciclici NON vengono utilizzati come prima scelta nella depressione minore dell'anziano
-

Comparison of Response to Fluvoxamine in Nondemented Elderly Compared to Younger Patients Affected by Major Depression

Zanardi et al, Journal of Clinical Psychopharmacology 2003

- Obiettivo: analizzare la risposta antidepressiva in 528 pazienti depressi non dementi (Up e BP) con o senza sintomi psicotici, minori o maggiori di 60 anni.
- Metodi: tutti i pazienti sono stati trattati con fluvoxamina per almeno 6 settimane.
- Risultati: la fluvoxamina è risultata efficace nel campione di pazienti anziani, sebbene in misura minore rispetto al campione giovane. La risposta al trattamento negli anziani rispetto ai giovani appare più lenta, indipendentemente dalle altre variabili

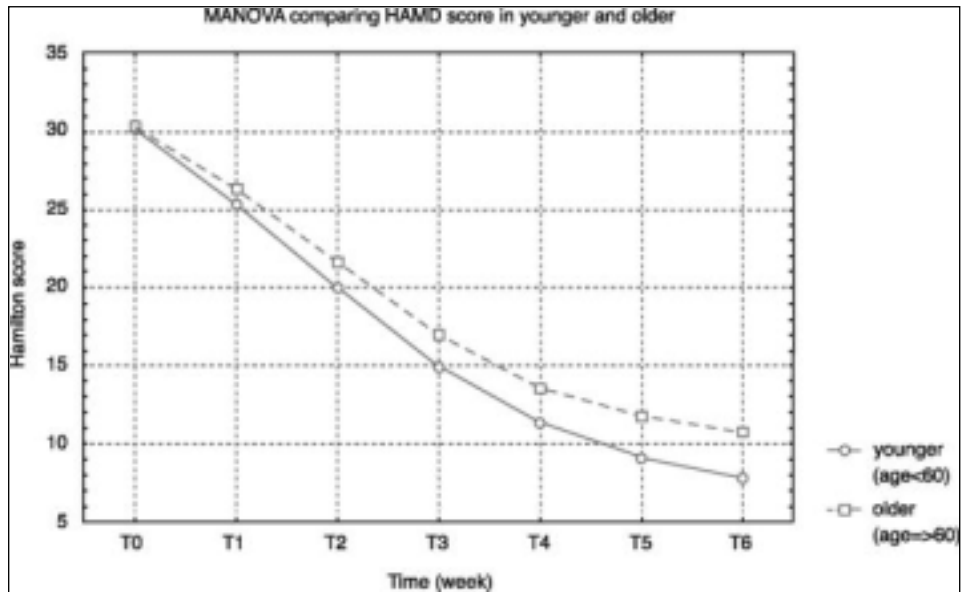
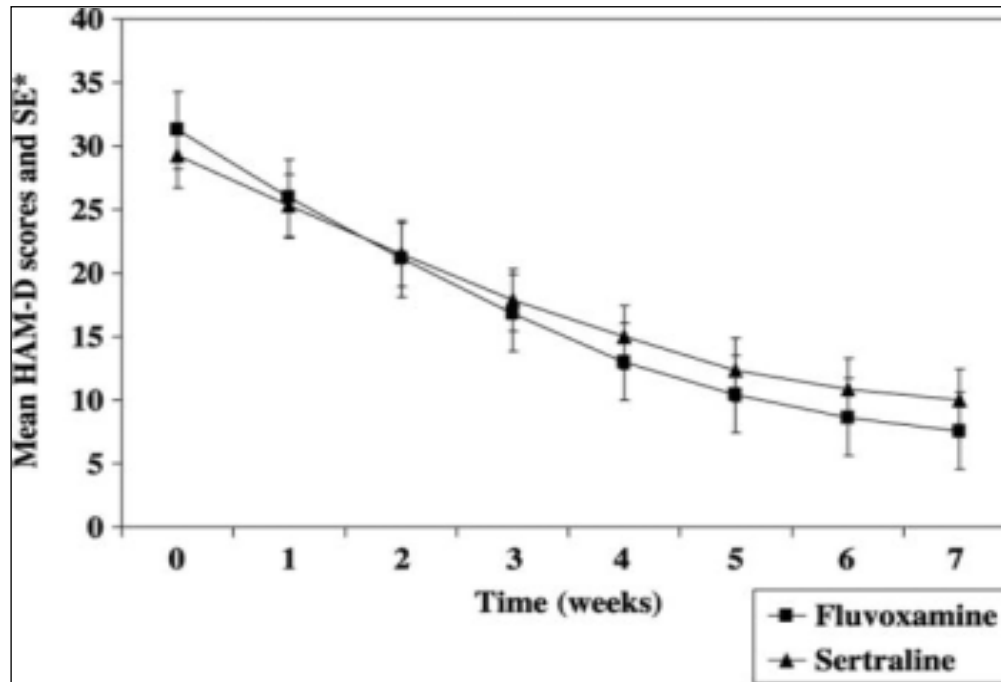


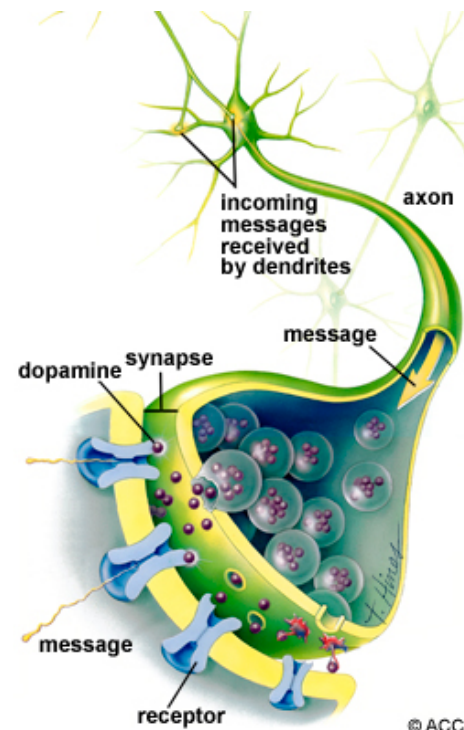
FIGURA. Paragone del decremento del punteggio Hamilton tra i soggetti giovani e i soggetti anziani. Una significativa differenza indica una peggiore risposta nel campione anziano ($p=0.0006$).

Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. Rossini D et al., J Clin Psychopharmacology 2005



Acetil-L-Carnitina

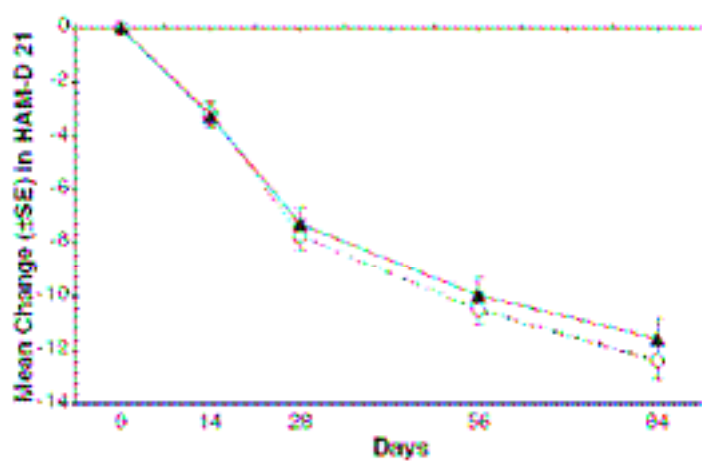
- Nel sistema nervoso, centrale in occasione di insulto da ipossia, invecchiamento, tossici (alcool, MPTP, MAM), ha dimostrato un'attività di neuroprotezione intervenendo sulla cascata di eventi che conducono alla morte cellulare:
 - formazione di radicali liberi
 - accumulo di lipidi (da distruzione di membrane) responsabili del patologico incremento del calcio intra-mitochondriale
 - ridotta attività dei complessi respiratori mitocondriali
 - ridotta formazione di RNA mitocondriale da ridotta attività della DNA transcriptasi
- Esercita altresì un'azione trofica sul sistema nervoso promuovendo il recupero post-lesionale.



Studi contro placebo	Risultati	N° soggetti
<i>Tempesta et al. L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo. Drugs Exp Clin Res, 1987</i>	Significativa superiorità di acetil-L-carnitina rispetto al placebo nella depressione dell'anziano (anche con punteggio Hamilton elevato)	24
<i>Bella R et al. Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders. Int J Clin Pharmacol Res, 1990</i>	Significativa riduzione dei sintomi depressivi e miglioramento della qualità di vita nei pazienti distimici trattati con acetil-L-carnitina rispetto a placebo	60
<i>Garzya et al. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. Drugs Exp Clin Res, 1990</i>	Significativa superiorità di acetil-L-carnitina rispetto al placebo nella depressione dell'anziano (misurazione tramite Hamilton Rating Scale for Depression e Beck Depression Inventory)	28
<i>Gecele et al. Acetyl-L-Carnitine in Aged Subjects with Major Depression: Clinical Efficacy and Effects on the Circadian Rhythm of Cortisol Dement Geriatr Cogn Disord, 1991</i>	Valutazione di cortisolemia e sintomi depressivi prima e dopo il trattamento. Significativa maggiore efficacia clinica e biologica della acetil-L-carnitina rispetto a placebo nella depressione dell'anziano	28

A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia.

Zanardi R, Smeraldi E, Eur Neuropsychopharmacol, 2006.



Risultati: miglioramento consistente in entrambi i gruppi, senza significative differenze. La maggior tollerabilità della acetil-L-carnitina è di rilevanza clinica data la cronicità della distimia, che spesso richiede trattamenti nel lungo termine

Stimolazione transcranica con corrente diretta (t-DCS)



- Stimolazione non farmacologica della corteccia (campo elettrico)
- Utilizza 2 elettrodi: ANODO e CATODO
⇒ stimolazione “anodica” e “catodica”

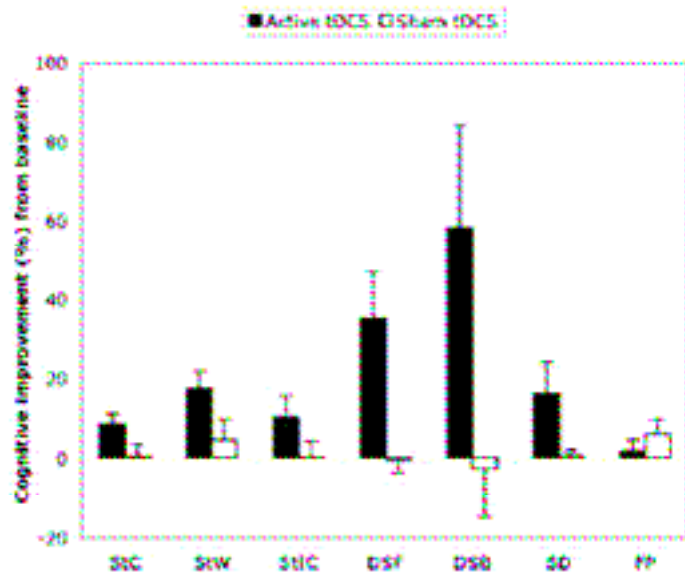
Stimolazione transcranica con corrente diretta (t-DCS)

- Possibilità di modulare in modo non invasivo l'eccitabilità della corteccia cerebrale applicando una debole corrente diretta attraverso lo scalpo
- I cambiamenti di eccitabilità perdurano per diversi minuti dopo il termine della stimolazione
- L'eccitabilità viene incrementata dalla stimolazione anodica ed inibita dalla stimolazione catodica
- Variando l'intensità e la durata della corrente si modifica l'intensità degli effetti e la loro durata nel tempo
- Gli effetti sono probabilmente indotti da modificazioni della polarizzazione della membrana

- La stimolazione elettrica transcranica usando una debole corrente appare uno strumento promettente per modulare l'eccitabilità cerebrale in modo non invasivo, indolore, reversibile, selettivo e focale.

Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression

Fregni et al., Depression Anxiety, 2006

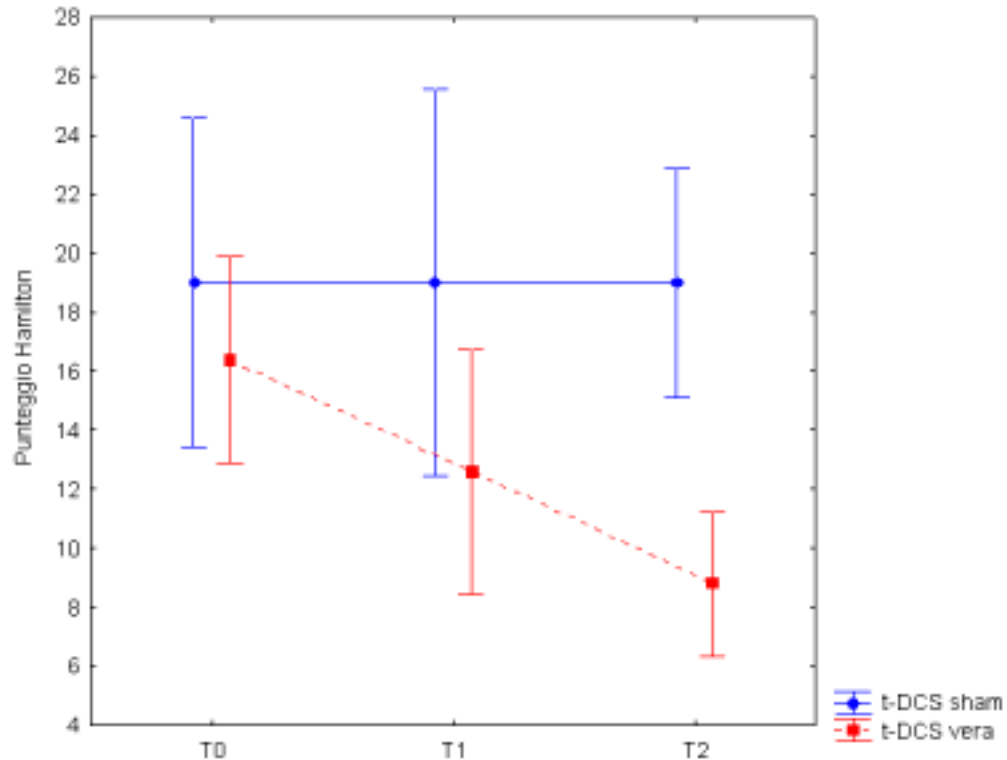


Miglioramento significativo delle funzioni cognitive a seguito di stimolazione attiva (colonne nere) rispetto alla sham (colonne bianche)
Miglioramento significativo dell'umore a seguito di stimolazione attiva rispetto alla sham non correlato alla performance cognitiva

t-DCS La nostra esperienza

- Diagnosi di episodio depressivo lieve (HAM-D \leq 21)
 - Età superiore a 65 anni
 - Concomitanti patologie cardiovascolari o documentate anomalie tomografiche di sofferenza vascolare cerebrale
 - Randomizzazione 2:1, t-DCS attiva vs sham
 - Anodo sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra, catodo sulla corteccia fronto-orbitaria contro laterale
 - 2 mA, per 20 minuti, per 10 giorni lavorativi consecutivi
 - Terapia farmacologica in atto invariata
 - Esclusione di bloccanti del canale al sodio (CBZ) e calcio antagonisti
 - HAM-D e MODA prima e dopo il trattamento
-

La nostra esperienza- risultati preliminari



La nostra esperienza- Risultati preliminari

