

Zespoły depresyjne w przebiegu choroby Alzheimera

Depressive syndromes in the course of Alzheimer's disease

JERZY LESZEK

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu

STRESZCZENIE. Autor dokonuje przeglądu wybranych zagadnień aktualnego stanu wiedzy na temat wzajemnych związków zespołów depresyjnych i choroby Alzheimera, z uwzględnieniem możliwych uwarunkowań etiopatogenetycznych.

SUMMARY. An overview is presented of current knowledge on interrelations between depressive syndromes and Alzheimer's disease, and on possible etiopathogenetic determinants of the two disorders.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera / zespoły depresyjne / dysfunkcje neuroimmunoendokrynne
Key words: Alzheimer's disease / depressive syndromes / neuroimmunoendocrine dysfunctions

Poważnym problemem dla pacjentów z chorobą Alzheimera (ch.A.), jak również ich opiekunów, są zaburzenia behawioralne, dotykające przeszło 70% wszystkich chorych [6,30]. Wykazują one zróżnicowanie w zależności od stopnia zaawansowania choroby [6]. O ile we wczesnych stadiach rozwoju częściej pojawiają się różnego typu zaburzenia emocjonalne, szczególnie stany depresyjne, o tyle w chorobie zaawansowanej - zespoły psycho-tyczne o obrazie paranoidalnym [6,10].

Do najczęstszych objawów depresji w początkowych okresach ch.A. należą m.in.: płaczliwość, charakterystyczne zaburzenia snu i nieokreślone stany lękowe. Ponadto komplikują obraz kliniczny istniejące dolegliwości somatyczne oraz występowanie czynności przymusowych [28].

Niektórzy autorzy uważają, iż pojawienie się depresji u starszych pacjentów może być ważnym sygnałem ostrzegającym o możliwości wystąpienia objawów otępiennych [24,25]. Badania Redinga i wsp. [23] przeprowadzone w grupie 225 pacjentów otępi-łych wykazały, że u 57% tych chorych zaburzenia demencyjne poprzedziły stany depre-

syjne. Panuje przekonanie, że depresja może być zwiastunem otępienia typu Alzheimera, szczególnie wtedy, jeżeli towarzyszą jej subtelne zaburzenia neurologiczne o obrazie zespołów pozapiramidowych, mózgowo-naczyniowych lub też rdzeniowo-mózdkowych [11,25]. Częstość występowania objawów depresyjnych w ch.A. jest szacowana w bardzo szerokich granicach: od 0% do 86% [10,25]. W świetle poprawnych metodologicznie badań, u około 50% pacjentów z ch.A. występuje zespół depresyjny, w tym w 25% przypadków - typu endogennego [11].

Związek pomiędzy otępieniem Alzheimera a depresją jest trudny do oceny. Zdaniem Krala [12] i Reiflera i wsp. [24] depresja może stanowić przyczynę otępienia, być jego wczesnym objawem, poprzedzającym pojawienie się zaburzeń poznawczych o miesiące, a nawet lata, lub też odrębnym patogenetycznie zespołem występującym niezależnie. Badania Pearlsona i wsp. [20] sugerują związek przyczynowy pomiędzy tymi schorzeniami. Autorzy stwierdzili, iż u krewnych I i II stopnia pacjentów z depresją i ch.A., istotnie częściej występuje depresja, zaś ryzyko poja-

wienia się depresji u tych krewnych jest wyższe, niż u krewnych pacjentów z ch.A. bez towarzyszącej depresji.

W ostatnich latach niektórzy badacze doszukują się wzajemnych zależności pomiędzy zespołami depresyjnymi a ch.A. na podłożu zmienionych interakcji immunoneuroendokrynnych [2,13,15,17].

Badania endokrynologiczne wskazują na istnienie umiarkowanej nadaktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) w ch.A. [2,13]. U blisko 50% chorych nie obserwuje się obniżenia osoczowego poziomu kortyzolu w teście hamowania deksametazonem (DSH) [7]. Przyjmuje się za udowodnione, iż stopień reaktywności osi HPA u chorych z otępieniem typu Alzheimerera koreluje ze stopniem ciężkości zaburzeń poznawczych i atrofią hipokampa [7,13]. Obserwacje poczynione na zwierzętach doświadczalnych sugerują, iż powyższe zależności mogą wskazywać na przyczynę ch.A., ponieważ uszkodzenie hipokampa prowadzi wtórnie do wzmożonego wydzielania CRH (*corticotropin releasing hormon*), a z drugiej strony podwyższony poziom kortykosteroidów może okazać się neurotoksyczny i pogłębiać uszkodzenia struktury i funkcji hipokampa [26].

Zgodnie z kaskadową hipotezą glikokortykoidów, dysfunkcja hipokampa powoduje dalsze podwyższenie poziomu kortykosteroidów, wynikające z załamania się mechanizmów ich wtórnego hamowania. Skutkiem hiperreaktywności osi HPA w ch.A. jest podwyższenie poziomu kortyzolu wewnątrzkomorowo w płynie mózgowo-rdzeniowym o 83% w porównaniu z kontrolą [18,27]. Ogólna pula neuronów wytwarzających CRH w jądrach parawentrikularnych podwzgórza ulega wraz z wiekiem powiększeniu podobnemu jak w ch.A. [21]. Stosując techniki hybrydyzacyjne *in situ*, wykazano w ch.A. istotne podwyższenie ilości mRNA dla CRH [29]. Fakt ten tłumaczy umiarkowanie wyższą aktywność CRH w ch.A. - w porównaniu z kontrolą [21,27].

Uwzględniając wzajemne oddziaływania neuroendokrynne i immunologiczne, potwier-

dzono istnienie wielu odchyień w zakresie parametrów odpornościowych w ch.A. z towarzyszącymi zespołami depresyjnymi, składających się na obraz stymulacji układu odpornościowego [15]. Niektóre z tych odchyień przedstawia tablica 1.

Tablica 1. Parametry aktywacji układu immunologicznego w zespołach depresyjnych w przebiegu choroby Alzheimerera (wg Maesa i wsp., 1994)

- | |
|---|
| (1) Umiarkowana leukocytoza, neutrofilia i monocytotoza |
| (2) Podwyższenie wskaźnika CD4/CD8 (wzrost liczby limfocytów T cytotoksycznych, obniżenie odsetka limfocytów T supresorowych) |
| (3) Aktywacja komórek T: zwiększenie stężenia rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) w surowicy krwi |
| (4) Proliferacja limfocytów B i wzrost miana autoprzeciwciał |
| (5) Specyficzne zmiany w zakresie białek, "ostrej fazy": hyperhaptoglobulinemia i hypotransferrinemia |
| (6) Podwyższenie poziomu prostaglandyn w surowicy krwi |
| (7) Wzrost sekrecji IL-1B i IL-6 - kluczowych parametrów odpowiedzi immunologicznej w zespołach depresyjnych (aktywacja komórek T, B - anorexia, spadek wagi ciała, zaburzenia snu, zahamowanie psychomotoryczne) |

Zdaniem Asnisa i Millera [1], w ciężkich przypadkach depresji może wystąpić zjawisko immunosupresji, związane z hamowaniem odpowiedzi limfoproliferacyjnej na stosowany mitogen oraz obniżeniem aktywności komórek NK.

Wbrew stanowisku Martignoniego i wsp. [16] oraz Leona i wsp. [13], badania wykonane w ostatnich latach m.in. przez Swaba i wsp. [27] nie potwierdzają neurotoksycznego działania podwyższonego poziomu kortyzolu, jako ważnego elementu patogenetycznego ch.A. Jeżeli wpływ kortyzolu istotnie odgrywa ważną rolę etiologiczną, trudno wyjaśnić jednoznacznie patogenezę innych chorób charakteryzujących się podwyższoną aktyw-

nością układu HPA. Dotyczy to np. zespołu Cushinga, w którym występują zaburzenia mnesticzne, jak również zmiany atroficzne w korze mózgowej i hipokampie, jednak bez cech neuropatologii alzheimerowskiej [27]. Ponadto w zespołach depresyjnych, pomimo zdecydowanie bardziej aniżeli w ch.A. zaznaczonej reaktywności osi HPA, nie stwierdza się patologii alzheimerowskiej [21,25]. Nie można również racjonalnie wyjaśnić, dlaczego u chorych z otępieniem wielozawałowym (MID), pomimo podobnie jak w ch.A. podwyższonego poziomu kortyzolu w moczu, nie występują zmiany alzheimerowskie [14].

W oparciu o kaskadową hipotezę glikokortykoidów trudno wyjaśnić, dlaczego z podwyższonym poziomem kortyzolu w płynie mózgowo-rdzeniowym, spotykamy się tylko w połowie chorych z ch.A., co dopuszcza możliwość innych uwarunkowań etiologicznych. Zdaniem niektórych badaczy, ważnym argumentem przemawiającym przeciwko koncepcji kluczowej roli kortyzolu w patogenezie ch.A. jest potwierdzenie istnienia prawidłowych poziomów kortyzolu, ACTH i wartości testu DSH w początkowych fazach rozwoju ch.A. [2].

Wydaje się zatem wielce prawdopodobne, iż podwyższony poziom kortyzolu w ch.A., mogący prowadzić do uszkodzenia hipokampa, powoduje raczej obniżenie jego hamującego działania w zakresie osi HPA, nie odgrywając zarazem istotnej roli patogenetycznej.

We wszystkich schorzeniach, w których odnotowuje się podwyższenie aktywności osi HPA, ujawniają się zaburzenia typu depresyjnego. Powyższe obserwacje odnoszą się zarówno do zespołu Cushinga, stwardnienia rozsianego, ale również ch.A. [6,22,26,27]. Dlatego też zdaniem większości autorów, fenomen nadaktywności osi HPA należy bardziej wiązać z rozwojem zaburzeń depresyjnych w przebiegu ch.A., aniżeli dopatrywać się zależności etiologicznych [28].

Objawy przypominające depresję można wyzwoić u zwierząt doświadczalnych po domkomorowej iniekcji CRH [27]. Zaobserwowano ponadto, iż leki przeciwdepresyjne zmniejszają

szają syntezę CRH, natomiast u myszy transgenicznych z nadprodukcją CRH, istniejące objawy zaburzeń przypominające krąg depresyjny można zredukować poprzez podanie antagonistów CRH [28]. W oparciu o powyższe fakty, Swaab i wsp. [28] skłaniają się do przyjęcia hipotezy, iż oś HPA nie odgrywa istotnej roli patogenetycznej w ch.A., a jest raczej odpowiedzialna za pojawienie się zaburzeń depresyjnych w jej przebiegu.

W innych badaniach wiązano pojawienie się zaburzeń depresyjnych w ch.A. z *nieprawidłowym przewodnictwem serotoninergicznym* [9].

Stosując przeciwciała przeciwko hydroksylazie tryptofanowej, w celu uwidocznienia receptorów serotoninowych w jądrach szwu, ujawniono istotne zmniejszenie ich populacji w tym obszarze [8]. Posługując się innymi technikami pracownianymi, np. chromatografią ciekłą, większość badaczy potwierdziła spadek stężenia serotoniny w korze mózgowej w okolicach orbitalno-czołowych u chorych z ch.A. i ujawniających stany depresyjne [19]. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, np. paroksetyna, stanowią czułe markery inwencji serotoninergicznej [4,5]. Potwierdzono istotny spadek tzw. maksymalnej gęstości wiązania paroksetyny (B max) w obszarach najwcześniejszych zmian neuropatologicznych, tj. okolicy skroniowej i orbitalno-czołowej w ch.A. z towarzyszącymi zaburzeniami depresyjnymi, natomiast niezbyt mocno wyrażony wobec braku zaburzeń emocjonalnych [3].

Powyższe obserwacje mogą wskazywać na istnienie ważnego substratu dla stanów depresyjnych w przebiegu ch.A., w postaci nieprawidłowej inwencji serotoninowej.

PODSUMOWANIE

W świetle przytoczonych powyżej faktów, zarówno klinicznych, jak i wynikających z badań podstawowych, niemożliwe jest jednoznaczne sprecyzowanie związków pomiędzy ch.A. a obserwowanymi stanami depresyjnymi.

Wydaje się jednak wielce prawdopodobne, iż dalsza pogłębiona ocena funkcjonowania układów neuroendokrynnego i immunologicznego z pełnym uwzględnieniem wzajemnych interakcji: cytokiny-hormony-neuropeptydy-neurotransmitery - może okazać się przełomem w wyjaśnieniu patogenezy zespołów depresyjnych w przebiegu ch.A.

PIŚMIENNICTWO

1. Asnis G.M., Miller A.H.: Phenomenology and biology of depression: potential mechanisms for neuro-modulation of immunity. W: Miller A.H. (red.): *Depressive Disorders and Immunity*. American Psychiatric Press, Washington, DC 1989, 51-64.
2. Brien J.T.: Enhanced adrenal sensitivity to ACTH is evidence of HPA axis hyperactivity in Alzheimer's disease. *Psychol. Med.* 1996, 26, 1, 7-15.
3. Chen C.P.L., Hope R.A., Alder J.T., Eastwood S.L., Gedling K.: Loss of paroxetine bindings in the neocortex is associated with depression in Alzheimer's disease. *Res. Adv. Alzh. Dis. Rel. Dis.* Iqbol K., Mortimer J.A., Winbland B., Wisniewski H.M., John Wiley and Sons Ltd. 1995, 467-473.
4. Cross A.J.: Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Ann NY Acad. Sci.* 1990, 600, 405-417.
5. Dewar K.M., Grondin L., Carli M., Lima L., Reader T.A.: (3H) Paroxetine binding and 5-HT content of rat cortical areas, hippocampus, neostriatum, ventral mesencephalic tegmentum and midbrain raphe nuclei region following p-chlorophenylalanine and p-chloroamphetamine treatment. *J. Neurochem.* 1993, 58, 250-257.
6. Folstein M., Bylsma F.W.: Noncognitive symptoms of Alzheimer's disease. W: Terry R., Katzman R., Beck K.C. (red.): *Alzheimer's disease*. Raven Press, New York 1994, 27-40.
7. Gurevich D., Siegel B., Dumlaio M., Perl E., Chaitin P., Bagne C., Oxenkrug G.: HPA-axis responsivity to dexamethasone and cognitive impairment in dementia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1990, 14, 297-308.
8. Haan E.A., Jennings I.G., Cuello A., Cnnakata H., Chow C.W., Kushinsky R.: A monoclonal antibody recognising all tree aromatic amino acid hydroxylases allows identification of serotonergic neurons in human brain. *Brain Res.* 1987, 426, 19-27.
9. Halliday G.M., McCann H.L., Pamphlett R., Brooks W.S., Creasey H., McCusker E.: Brain stem 5-HT-synthetising neurons in Alzheimer's disease: a clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol.* 1992, 84, 638-650.
10. Harrell L.E., Marson D., Duke L., Foster J., Burgard S., Abnderson B.: Behavioral changes in early Alzheimer's disease. W: *Adv. Alzh. Dis. Rel. Dis.* John Wiley and Sons Ltd. 1995, 219-224.
11. Jenike A.M.: Alzheimer's disease and other dementias. W: *Geriatric Psychiatry and Psychopharmacology. A Clinical Approach* Mosby Year Book. Inc. St. Louis - Baltimore - Boston - Chicago - London - Philadelphia - Sydney - Toronto 1989, 127-202.
12. Kral V.A.: The relationship between senile dementia Alzheimer's type and depression. *Can. J. Psychiat.* 1983, 28, 304-306.
13. Leon M.J., McRae T., Tsai J.R., George A.E., Marcus D.L., Freedman M.: Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet* 1988, 13, 391-392.
14. Maeda K., Tanimoto K., Terada T., Shintaini, Kakigi T.: Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiol. Aging.* 1991, 12, 161-163.
15. Maes M.: Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiat. Res.* 1994, 49, 11-27.
16. Martignoni E., Petraglia F., Costa A., Bono G., Genazzani A.R., Nappi G.: Dementia of the Alzheimer type and hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis: changes in cerebrospinal fluid corticotrophin releasing factor and plasma cortisol levels. *Acta Neurol. Scand.* 1990, 81, 452-456.
17. Palmer A.M., Stratmann G.C., Procter A.W., Bowen D.: Possible neurotransmitter basis of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1988, 23, 616-620.
18. Pearlson G.D., Ross C.A., Lohr W.D., Rovner B.W., Chase G.A., Folstein M.F.: Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 452-456.
19. Raadsheer F.C., Oorschot D., Verwer R.W.H., Tilders F.J.H., Swaab D.F.: Age-related increase in the total number of corticotropin-releasing hormone neurons in the human paraventricular nucleus in controls and Alzheimer's disease: comparison of the disector with an unfolding method. *J. Comp. Neurol.*
20. Reder A.T., Mackowiec R.L., Lowy M.T.: Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1994, 51, 151-155.
21. Reding M., Haycox J., Blass J.: Depression in patients referred to a dementia clinic: A three-year prospective study. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 894-896.
22. Reifler B.V., Larson E., Teri L., Poulsen M.: Dementia of Alzheimer's type and depression. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1986, 34, 855-859.
23. Rubin E.: Depression and dementia. W: Morris (red.): *Handbook of dementing illnesses*. Marcel Dekker Inc., New York 1994, 447-495.
24. Sapolsky R.M., McEwen B.S.: Stress, glucocorticoids, and their role in degenerative changes in the aging process. W: Crook T., Bartus R.T., Ferris S., Gershon S. (red.): *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates, Madison CT 1986, 442-449.
25. Starkman M.N., Geborski S.S., Berent S., Scheingort D.E.: Hippocampal formation volume, memory dysfunction and cortisol levels in patients with

- Cushings syndrome. *Biol. Psychiatry* 1992, 32, 756-765.
26. Stenzel-Poore M.P., Heinrichs S.C., Rivest S., Koob G.F., Vale W.W.: Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mouse: a genetic model of anxiogenic behavior. *J. Neurosci.* 1994, 14, 2579-2584.
27. Swaab D.F., Kanzphorst W., Raadsheer F.C., Purba J.S.: Increased hypothalamopituitary-adrenal axis activity is not pivotal in the pathogenesis of Alzheimers disease. *W: Res. Adv. Alzh. Dis. Rel. Dis. Iqbol K., Mortimer J.A., Winbland B., Wisniewski H.M. John Wiley and Sons Ltd.* 1995, 461-466.
28. Teri A., Larson E.B., Reifler B.V.: Behavioral disturbances in dementia of the Alzheimer,s type. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988, 36, 1-6.

*Adres: Dr Jerzy Leszek, Katedra i Klinika Psychiatrii AM,
ul. Kraszewskiego 25, 50-229 Wrocław*