

Caratteristiche del profilo circadiano premorbo in soggetti con Disturbi Depressivi

Characteristics of pre-morbid circadian profile in patients affected by Depressive Disorders

D. RUSSO
S. FIORENTINI
D. PUCCI*
L. LIMPIDO
G. LO GALBO**
G. BERSANI

Dipartimento Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica,

* Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Istituto "G. Sanarelli", Università di Roma "La Sapienza";

** Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Key words

Chronobiology • Circadian • Depression • Sleep

Correspondence: Dr. Daniele Russo,
via Livorno 82, 00162 Roma
Tel. +39 328 8452880
E-mail: rekord@tiscali.it

Summary

Objective

Depressive Disorders are complex disorders: psychological, neurobiological, genetic, social, cultural and also chronobiological factors contribute to the pathogenesis. In the scientific literature it has been commonly reported that modifications of circadian rhythms are frequent in patients with Depressive Disorders during symptomatic phases. However, there are no data concerning circadian patterns before the beginning of the mood disorder. The present study investigates the patterns of pre-morbid sleep and the general activity circadian profile, which characterizes patients affected by a Depressive Disorder compared with healthy individuals.

Methods

A total of 81 patients with a Depressive Disorder (38 patients with a Mild Depressive Disorder and 45 with a Moderate-Severe disorder) and 79 healthy individuals were examined. All were asked to indicate, in a questionnaire, the time of awakening, of falling asleep, of maximum appetite, of maximum energy and of maximum mental focusing, during "Adolescence" (12-15 years), "Youth" (16-20 years) and "Present condition" periods. Results from depressive patients and healthy individuals were compared by Student t test. Results from patients with a Mild Depressive Disorder and or a Moderate-Severe Depressive Disorder were also compared.

Results

In the first part of the study, it was found that during "Adolescence" in depressed patients, the time of awakening is anticipated by 25' (Tab. I) and the time of falling asleep by 18' (Tab. II), compared with healthy individuals. During "Youth", in the patients group, the time of awakening is anticipated by 47' (Tab. III); the time of falling asleep is delayed 23' (Tab. IV); as far as concerns the time of maximum appetite, patients have a morning profile while healthy individuals have an evening profile (Tab. V); the time of maximum concentration is delayed by 72' in depressed individuals (Tab. VI). During "Present condition", in the patients' class, the time of awakening is anticipated 49' (Tab. VII); time of falling asleep is anticipated 24' (Tab. VIII); time of maximum concentration is delayed 96' (Tab. IX).

In the second part of the study, we found that, in patients with Moderate-Severe Depressive Disorder, during "Adolescence", the time of awakening is anticipated by 48' (Tab. X) and the time of maximum energy is anticipated 171' (Tab. XI) compared with patients with a Mild Depressive Disorder. During "Youth", in the first group, the time of awakening is anticipated 48' (Tab. XII); the time of falling asleep is anticipated 25' (Tab. XIII); the time of maximum energy is anticipated 110' (Tab. XIV) and time of maximum concentration is anticipated 114' (Tab. XV). During "Present condition" the time of falling asleep is anticipated 36' in patients with a Moderate-Severe disturbance (Tab. XVI).

Conclusions

Results suggest that modifications in the chronobiological profile could play a role in the onset of Depressive Disorders as predisposing or precipitating factors. These modifications could be the result of a dysfunction of circadian endogenous regulators, like the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus or the epiphysis. Moreover, the level of the differences could be related to the severity of adult depression. The analysis of the circadian profile may contribute to recognizing patients with a specific vulnerability to depression.

Introduzione

La cronobiologia, branca delle scienze biologiche che nasce nella metà del XX secolo con gli studi di Halberg¹, può essere definita quella disciplina che indaga, quantifica e studia secondo i principi del metodo sperimentale i processi biologici a carattere ritmico².

I dati ottenuti in più di cinquanta anni di studi di cronobiologia hanno evidenziato che un numero estremamente elevato di fenomeni biologici, a diversi livelli (dalla replicazione cellulare alle funzioni integrate di organismi complessi), sono regolati da specifici bioritmi.

I ritmi biologici umani sono il risultato dell'interazione di regolatori d'origine endogena e di stimoli di natura ambientale. Nell'organismo umano sono state individuate strutture, localizzate al livello del sistema nervoso centrale, deputate alla regolazione e alla sincronizzazione con l'ambiente di tutte le funzioni a carattere ritmico. Le due principali strutture sono il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (SCN) e l'epifisi³⁻⁵, il cui prodotto è uno dei principali ormoni coinvolti nella regolazione delle attività bioperiodiche: la melatonina³⁻⁶⁻⁷. Come accennato, nel controllo dei processi circadiani un ruolo fondamentale è svolto anche da stimoli di natura ambientale, definiti in cronobiologia *Zeitgeber* (termine tedesco traducibile come "segnapassi"). Il più importante, tra questi, è la luce solare; rilevanti anche le influenze determinate da consuetudini sociali e abitudini individuali⁸⁻⁹.

Negli ultimi venti anni la cronobiologia ha suscitato un fascino crescente sulla psichiatria e in particolare sulla ricerca sui disturbi affettivi: a partire dalla descrizione di Rosenthal et al., nel 1984, del Disturbo Affettivo Stagionale¹⁰ il numero di studi che hanno approfondito le relazioni esistenti tra fattori cronobiologici e Disturbi Depressivi è aumentato costantemente. Le attuali conoscenze in ambito psichiatrico suggeriscono che i Disturbi Depressivi debbano essere considerati delle patologie complesse, alla cui patogenesi concorrono molteplici elementi di ordine psicologico, neurobiologico, genetico, sociale e culturale. Tali fattori, nei diversi individui, possono di volta in volta avere un peso diverso¹¹⁻¹³. Alcuni dati presenti in letteratura evidenziano come, nella genesi di questi disturbi, potrebbero essere coinvolte anche alterazioni delle funzioni biologiche ritmiche¹⁴⁻¹⁶ e dei loro regolatori¹⁷⁻¹⁸. Caratteristiche dei Disturbi Depressivi, non a caso, sono modificazioni di attività come il sonno, l'appetito, il livello di energia generale, la capacità di concentrazione¹⁹, tutte caratterizzate da un andamento a periodicità circadiana²⁰⁻²³.

Obiettivo dello studio

Il presente studio si propone di approfondire l'eventuale relazione esistente tra Disturbi Depressivi e modificazioni dei bioritmi circadiani. Esso è basato su una dettagliata raccolta anamnestica il cui scopo è indagare il ruolo di fattori di natura cronobiologica nel corso della malattia depressiva e in quelle fasi della vita che ne hanno preceduto l'esordio clinico. Modificazioni delle attività biologiche ritmiche, indotte da fattori esogeni o espressione di una disregolazione del sistema endogeno circadiano, potrebbero essere registrate infatti anche in assenza di una sintomatologia francamente depressiva, come espressione di fattori premorbosi in grado di predisporre l'individuo a sviluppare successivamente il disturbo.

Lo studio s'inserisce in un progetto più ampio, il cui obiettivo è valutare se l'analisi dei bioritmi circadiani possa rappresentare uno strumento in grado di favorire l'individuazione, già in una fase premorbosa, di soggetti caratterizzati da una particolare vulnerabilità per alcuni disturbi mentali.

Come riportato precedentemente, è ampiamente documentato che i Disturbi Depressivi inducono profonde modificazioni nelle funzioni biologiche a carattere circadiano. Mentre sono numerosi gli studi tesi a sottolineare come nel corso della patologia depressiva si manifestino tali alterazioni, non sono al momento presenti in letteratura lavori che analizzano, in soggetti depressi, l'andamento delle funzioni biologiche circadiane in quelle fasi della vita libere dalla sintomatologia psichiatrica. Nella prima parte dello studio si è voluto verificare, dunque, se in individui affetti da un Disturbo Depressivo il profilo circadiano del sonno e dell'attività generale (analizzato attraverso l'andamento di appetito, energia fisica e capacità di concentrazione nel corso delle 24 ore) differisce da quello dei soggetti sani solamente nel corso della patologia psichiatrica o anche in quelle fasi della vita che precedono l'insorgenza del disturbo affettivo (età adolescenziale ed età giovanile).

È stato osservato in letteratura, inoltre, che in pazienti con Disturbi Depressivi di gravità clinica diversa si rilevano alterazioni del profilo circadiano di diversa intensità: il grado di modificazione delle attività bioperiodiche sarebbe direttamente correlato alla gravità della sintomatologia depressiva. Non è stato indagato, invece, se già in una fase premorbosa esistono differenze nel profilo circadiano di individui che successivamente svilupperanno Disturbi Depressivi di diversa intensità. La seconda parte del lavoro, dunque, si propone di verificare tale ipotesi attraverso l'analisi comparativa del profilo circadiano di pazienti con disturbi di diversa gravità clinica. A tale scopo è stato valutato l'andamento del sonno, dell'appetito, dell'energia fisica e della capacità di con-

centrazione nel corso dell'età adolescenziale, dell'età giovanile e allo stato attuale.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto attraverso la somministrazione di un questionario a 81 pazienti, afferenti presso la "Unità operativa complessa di Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica dell'Università di Roma 'La Sapienza'" e ad un campione di controllo costituito da 79 individui sani. Una parte dei pazienti intervistati è stata seguita in regime ambulatoriale, una parte in regime di ricovero.

I criteri d'inclusione nello studio prevedevano la presenza di una sintomatologia psichiatrica in grado di soddisfare i criteri DSM-IV per un Disturbo Depressivo Maggiore o un Disturbo Distimico o un Disturbo Depressivo NAS. Prevedevano, inoltre, che la sintomatologia clinica fosse insorta dopo il diciottesimo anno di età. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con una diagnosi, secondo i criteri del DSM-IV, di Disturbo dell'Umore Indotto da Sostanze e Disturbo dell'Umore Dovuto a una Condizione Medica Generale. Sono stati esclusi, inoltre, pazienti con una diagnosi in asse II di Ritardo Mentale.

Il campione dei pazienti con un Disturbo Depressivo è composto da 49 individui di sesso femminile e da 32 individui di sesso maschile. L'età è compresa tra 18 e 89 anni; l'età media del campione è di 51,9 anni (DS: 13,1).

Il campione degli individui sani è composto da 43 individui di sesso femminile e 36 individui di sesso maschile. L'età è compresa tra 21 e 84 anni (età media: 47,4; DS: 13,3).

Il campione dei depressi è stato ulteriormente suddiviso in due sottocampioni, in base alla gravità della sintomatologia clinica al momento della presentazione: pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve e pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave. Tale suddivisione è stata realizzata sfruttando gli specificatori di gravità, conformi ai criteri del DSM-IV, riportati nella cartella clinica dei pazienti. Il sottocampione con un Disturbo di Grado Lieve risulta essere costituito da 38 individui, di cui 20 di sesso femminile e 18 di sesso maschile. L'età risulta compresa tra 18 e 83 anni (età media: 51,2; DS: 13,1).

Il sottocampione con un Disturbo di Grado Moderato-Grave risulta essere costituito da 43 individui, di cui 29 di sesso femminile e 14 di sesso maschile. L'età è compresa tra 21 e 89 anni (età media: 52,4; DS: 13,3).

Il questionario che è stato chiesto di compilare ai pazienti e ai controlli sani è il "Questionario per l'Osservazione Retrospettiva e di Stato del Comportamento Circadiano", realizzato appositamente per

questo studio e finalizzato a raccogliere informazioni sulle principali funzioni biologiche ritmiche. I quesiti a cui si è chiesto di rispondere indagano quelle attività di base dell'organismo umano che possono essere considerate diretta espressione dei ritmi biologici circadiani. Il "Questionario per l'Osservazione Retrospettiva e di Stato del Comportamento Circadiano" è composto da tre schede che rispettivamente raccolgono dati relativi l'"età adolescenziale" (12-15 anni), l'"età giovanile" (16-20 anni) e lo "stato attuale" di ciascun intervistato. Ogni scheda è costituita da cinque domande che chiedono di indicare, in tutte e tre le fasce di età, l'orario medio di: 1) addormentamento; 2) risveglio; 3) maggiore appetito; 4) maggiore energia fisica; 5) maggiore capacità di concentrazione.

I dati, dopo essere stati raccolti su supporto cartaceo, sono stati inseriti in un foglio elettronico Excel, attraverso il quale è stata realizzata l'elaborazione matematica.

Nella prima parte dello studio le risposte ottenute dai questionari dei pazienti sono state confrontate, attraverso l'analisi statistica "t di Student", con quelle ottenute dai controlli sani per valutare l'esistenza di eventuali differenze statisticamente significative ($p > 0,05$) o di carattere tendenziale ($0,25 < p < 0,05$) tra i due campioni.

Attraverso la medesima analisi statistica, i dati ottenuti dai questionari dei pazienti affetti da un Disturbo Depressivo di Grado Lieve sono stati confrontati con quelli dei pazienti con un Disturbo di Grado Moderato-Grave ricercando, anche in questa seconda parte dello studio, differenze statisticamente significative ($p > 0,05$) o di carattere tendenziale ($0,25 < p < 0,05$) tra i due gruppi.

Risultati

DEPRESSI VS. INDIVIDUI SANI

Le risposte ottenute dai pazienti con un Disturbo Depressivo presentano delle differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) e a carattere tendenziale ($0,25 < p < 0,05$) se confrontate con quelle ottenute da individui sani, sia nell'"età adolescenziale" che nell'"età giovanile" che allo "stato attuale".

Età adolescenziale

Nel corso dell'"età adolescenziale" le differenze tra i due campioni riguardano prevalentemente il sonno. Dal confronto dei dati emerge una differenza statisticamente significativa ($p = 0,01$) nell'orario medio di risveglio tra soggetti depressi e individui sani, essendo nei primi anticipato di 25 minuti (Tab. I). Emerge, inoltre, una differenza di carattere tendenziale ($p = 0,12$) dal confronto dei dati relativi l'orario

Tab. I. Orario di risveglio nella "età adolescenziale" (Sani vs. Depressi). Time of awakening during "Adolescence" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	7:18	37	
Depressi	6:54	48	0,01

di addormentamento, risultando nei pazienti depressi anticipato di 18 minuti rispetto agli individui sani (Tab. II).

Tab. II. Orario di addormentamento nella "età adolescenziale" (Sani vs. Depressi). Time of falling asleep during "Adolescence" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	22:06	55	
Depressi	21:48	132	0,12

Età giovanile

Nel corso dell'"età giovanile" le differenze tra i due campioni sembrerebbero rendersi più evidenti.

Emerge, infatti, una differenza statisticamente significativa ($p = 0,02$) nell'orario di risveglio dei soggetti affetti da un Disturbo Depressivo rispetto ai sani, risultando mediamente anticipato di 47 minuti (Tab. III).

Tab. III. Orario di risveglio nella "età giovanile" (Sani vs. Depressi). Time of awakening during "Youth" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	7:36	135	
Depressi	6:49	105	0,02

Tab. IV. Orario di addormentamento nella "età giovanile" (Sani vs. Depressi). Time of falling asleep during "Youth" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	21:36	310	
Depressi	22:	78	0,10

L'orario di addormentamento nei depressi, invece, è posticipato mediamente di 23 minuti rispetto al campione di controllo ($p = 0,10$) (Tab. IV). Nel gruppo dei pazienti, dunque, sembrerebbero complessivamente ridotte le ore di sonno rispetto agli individui sani.

Emerge, inoltre, una differenza statisticamente significativa ($p = 0,02$) nell'orario di maggiore appetito: gli individui con un Disturbo Depressivo avvertono lo stimolo della fame maggiormente nelle ore mattutine, mentre quelli sani nelle ore serali (Tab. V).

Infine si riscontra una differenza di carattere tendenziale ($p = 0,10$) nell'orario di maggiore capacità di concentrazione, essendo nei controlli sani anticipato mediamente di 72 minuti rispetto ai depressi (Tab. VI).

Tab. V. Orario di maggiore appetito nella "età giovanile" (Sani vs. Depressi). Time of maximum appetite during "Youth" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	21:36	320	
Depressi	14:55	192	0,02

Tab. VI. Orario di maggiore capacità di concentrazione nella "età giovanile" (Sani vs. Depressi). Time of maximum mental focusing during "Youth" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	12:13	230	
Depressi	13:25	258	0,10

Stato attuale

Allo "stato attuale" l'orario di risveglio risulta anticipato di 49 minuti nei pazienti affetti da un Disturbo Depressivo rispetto ai controlli sani ($p = 0,02$) (Tab. VII).

Tab. VII. Orario di risveglio allo "Stato attuale" (Sani vs. Depressi). Time of awakening during "Present condition" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	7:37	132	
Depressi	6:48	90	0,02

Inoltre si riscontrano differenze nell'orario di addormentamento ($p = 0,06$) tra i due campioni: nei pazienti depressi è anticipato mediamente di 24 minuti (Tab. VIII).

Emerge una differenza statisticamente significativa ($p = 0,04$) nell'orario di maggiore capacità di concentrazione, essendo nei pazienti depressi posticipato di 96 minuti rispetto ai soggetti sani (Tab. IX).

Tab. VIII. Orario di addormentamento allo "Stato attuale" (Sani vs. Depressi). Time of falling asleep during "Present condition" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	23:24	55	
Depressi	23:00	73	0,06

Tab. IX. Orario di maggiore capacità di concentrazione allo "Stato attuale" (Sani vs. Depressi). Time of maximum mental focusing during "Present condition" (Healthy individuals vs. Depressed patients).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
Sani	11:38	222	
Depressi	13:12	274	0,04

PAZIENTI CON UN DISTURBO DEPRESSIVO DI GRADO LIEVE VS. PAZIENTI CON UN DISTURBO DEPRESSIVO DI GRADO MODERATO-GRAVE

Nella seconda parte dello studio, confrontando i dati ottenuti dal campione dei pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve con quelli con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave sono emerse differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) e a carattere tendenziale ($0,25 < p < 0,05$) sia nel cor-

Tab. X. Orario di risveglio nella "età adolescenziale" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of awakening during "Adolescence" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	7:01	48	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	6:30	49	0,18

so della "età adolescenziale" che nel corso della "età giovanile" e dello "stato attuale".

Età adolescenziale

Esiste una differenza di carattere tendenziale ($p = 0,18$) nell'orario di risveglio, essendo nei pazienti con un Disturbo di Grado Moderato-Grave anticipato di 48 minuti rispetto a quelli con un Disturbo di Grado Lieve (Tab. X).

Inoltre la differenza nell'orario di maggiore energia risulta statisticamente significativa ($p = 0,05$), essendo nei pazienti con un Disturbo di Grado Moderato-Grave anticipato di 171 minuti rispetto a quelli con un Disturbo di Grado Lieve (Tab. XI).

Tab. XI. Orario di maggiore energia nella "età adolescenziale" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of maximum energy during "Adolescence" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	14:00	298	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	11:43	270	0,05

Età giovanile

Esiste una differenza statisticamente significativa nell'orario di risveglio ($p = 0,02$), essendo nei pazienti con un Disturbo di Grado Moderato-Grave anticipato di 48 minuti rispetto ai pazienti con un Disturbo di Grado Lieve (Tab. XII).

Emerge, inoltre, una differenza di carattere tendenziale ($p = 0,11$) nell'orario di addormentamento risultando nei pazienti con Disturbo Moderato-Grave anticipato di 25 minuti (Tab. XIII).

Tab. XII. Orario di risveglio nella "età giovanile" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of awakening during "Youth" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	7:18	90	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	6:30	77	0,02

Tab. XIII. Orario di addormentamento nella "età giovanile" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of falling asleep during "Youth" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	23:00	92	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	22:35	73	0,11

I dati relativi all'orario di maggiore energia, inoltre, differiscono in modo statisticamente significativo ($p = 0,02$): nei pazienti con un Disturbo Moderato-Grave tale orario è anticipato di 110 minuti (Tab. XIV).

Tab. XIV. Orario di maggiore energia nella "età giovanile" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of maximum energy during "Youth" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	15:36	240	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	13:45	253	0,02

L'orario di maggiore capacità di concentrazione differisce tra i due campioni con un carattere tendenziale ($p = 0,06$) essendo anticipato di 114 minuti nei pazienti con sintomi Moderati-Gravi (Tab. XV).

Tab. XV. Orario di maggiore concentrazione nella "età giovanile" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of maximum mental focusing during "Youth" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	14:24	280	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	12:30	214	0,06

Stato attuale

Allo "stato attuale" emerge una differenza statisticamente significativa ($p = 0,04$) nell'orario di addormentamento, essendo nei pazienti affetti da un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave anticipato di 36 minuti rispetto a quelli con un Disturbo di Grado Lieve (Tab. XVI).

Tab. XVI. Orario di addormentamento allo "Stato attuale" (pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Lieve vs. pazienti con un Disturbo Depressivo di Grado Moderato-Grave). Time of falling asleep during "Present condition" (patients with Mild Depressive Disorder vs. patients with Moderate-Severe Depressive Disorder).

Diagnosi	Orario medio (hh:mm)	Dev. standard (min)	Significatività (p)
D. Depressivo di Grado Lieve	23:19	72	
D. Depressivo di Grado Moderato-Grave	22:44	70	0,04

Discussione e conclusioni

I risultati emersi dalla prima parte dello studio evidenziano che il profilo circadiano dei pazienti affetti da un Disturbo Depressivo tende a differire da quello dei soggetti sani non solo nel corso della malattia, ma anche nelle fasi premorbuse del disturbo. Il profilo dei pazienti presenterebbe, infatti, alcune differenze già a partire dall'"età adolescenziale", che andrebbero a rendersi sempre più evidenti nel corso dell'"età giovanile". Tra le diverse attività circadiane analizzate quella che presenta le più evidenti e precoci divergenze tra il gruppo dei pazienti e dei sani è il ritmo sonno-veglia. Nel corso dell'"età adolescenziale", essendo l'orario di risveglio e l'orario di addormentamento anticipati nei depressi, è possibile rilevare quella che in cronobiologia viene definita la "anticipazione di fase" di un ritmo biologico. In termini generali quando la periodicità delle funzioni biologiche ritmiche ha un andamento fisiologico il bioritmo si definisce "in fase". Quando un bioritmo perde il proprio andamento fisiologico, in conseguenza a stimoli interni o ambientali, è definito "fuori fase". La modificazione della struttura temporale di un ritmo biologico può presentarsi, dunque, come un "avanzamento di fase" (il bioritmo inizia prima del solito, come in questo caso) o come un "ritardo di fase" (il bioritmo comincia più tardi del solito). Nel corso dell'"età giovanile", invece, è da rilevare nei pazienti più che una modificazione di fase del bioritmo, un accorciamento complessivo della durata del sonno, determinato da un orario di addormentamento tardivo e un orario di risveglio precoce.

I dati relativi lo “stato attuale”, benché evidenzino alcune differenze rilevanti tra il campione dei pazienti depressi e quello degli individui sani, presentano il limite principale di esser stati raccolti anche su soggetti che, al momento dell’intervista, risultavano in remissione parziale dalla sintomatologia depressiva a causa del trattamento farmacologico. Conducendo uno studio analogo su pazienti *drug-free* sarebbe possibile attendersi, allo “stato attuale”, un maggior numero di differenze tra i due gruppi.

I risultati ottenuti nella seconda parte dello studio evidenziano l’esistenza di differenze nel profilo circadiano dei pazienti con Disturbi Depressivi di gravità clinica diversa. Le differenze si manifesterebbero non solo nel corso del disturbo, ma anche in quelle fasi della vita che ne hanno preceduto l’esordio clinico. Tali dati sembrerebbero suggerire che le alterazioni del profilo circadiano, oltre a essere elementi coinvolti nella genesi del disturbo, potrebbero avere un peso nel determinare, già in una fase premorboza, la gravità clinica della sintomatologia depressiva.

Anche in questa parte del lavoro il ridotto numero di differenze riscontrate allo “stato attuale” potrebbero essere giustificate dalla terapia farmacologica assunta dai pazienti al momento dell’intervista.

I risultati esposti, benché siano preliminari, permetterebbero d’ipotizzare che alterazioni dei ritmi biologici circadiani potrebbero concorrere alla genesi dei Disturbi Depressivi come fattori predisponenti o fattori precipitanti. Potrebbero esprimere, inoltre, la compromissione di strutture nervose deputate alla regolazione delle funzioni circadiane. Secondo una prospettiva neurobiologica, dunque, nei Disturbi Depressivi potrebbero essere coinvolte strutture cerebrali come il nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo

(SCN) e l’epifisi. Il SCN è, infatti, una struttura cerebrale con un’elevatissima densità di recettori per la serotonina²⁴, uno dei principali mediatori coinvolti nei disturbi depressivi. Il SCN riceve numerose afferenze dal nucleo mediale del rafe, struttura ricca di neuroni serotoninergici e direttamente coinvolta in diversi disturbi psichiatrici²⁵⁻²⁷. Il tono serotoninergico, più in generale, sembrerebbe influenzare la risposta degli effettori endogeni circadiani agli stimoli ambientali e soprattutto alla luce solare²⁸. Dati presenti in letteratura suggeriscono, inoltre, un possibile coinvolgimento diretto della melatonina (sostanza prodotta dell’epifisi) nella genesi dei disturbi dell’umore^{15 29 30}. Alcuni Autori, infatti, avrebbero registrato in pazienti depressi un’alterata secrezione dell’ormone^{31 32}. Tale osservazione ha portato all’elaborazione dell’ipotesi della “*Low Melatonin Syndrome*”, secondo la quale l’insorgenza della sintomatologia depressiva sarebbe determinata, in alcuni casi, proprio da una ridotta produzione dell’ormone epifisario^{33 34}. In particolar modo, la melatonina sembrerebbe coinvolta nel Disturbo Affettivo Stagionale (SAD), influenzandone l’andamento circannuale^{34 35}.

In conclusione: i risultati emersi sembrerebbero confermare che lo studio del profilo circadiano potrebbe in futuro rappresentare uno strumento in grado di facilitare l’individuazione di soggetti caratterizzati da una particolare vulnerabilità per i Disturbi Depressivi, già in una fase premorboza della patologia.

I dati, a causa della ridotta numerosità del campione e della mancanza di lavori analoghi in letteratura, devono essere intesi come preliminari. L’indagine, infatti, rappresenta uno studio pilota che dovrà in futuro essere ampliato ed approfondito da ulteriori progetti sperimentali.

Bibliografia

- 1 Halberg F. *Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity*. Lancet 1953;73:20-32.
- 2 Halberg F. *Chronobiology*. Ann Rev Physiol 1969;31:675-725.
- 3 Macchi MM, Bruce JN. *Human pineal physiology and functional significance of melatonin*. Front Neuroendocrinol 2004;25:177-95.
- 4 Albrecht U. *Circadian rhythms: a fine c(1)ocktail!* Curr Biol 2001;11:517-9.
- 5 Karatsoreosa IN, Silvera R. *Chronobiology: biological timekeeping*. Physiology & Behavior 2004;82:927-9.
- 6 Lerner AB, Case JD, Heinzelman RW. *Structure of melatonin*. J Am Chem Soc 1959;81:6084-5.
- 7 Arendt J. *Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms*. J Neuroendocrinol 2003;15:427-31.
- 8 Aschoff J, Pohl H. *Phase relations between a circadian rhythm and its Zeitgeber within the range of entrainment*. Naturwissenschaften 1978;65:80-4.
- 9 Halberg F, Cornelissen G, Katinas G, Syutkina EV, Sothorn RB, Zaslavskaya R, et al. *Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s*. J Circadian Rhythms 2003;1:2.
- 10 Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:72-80.
- 11 Kalia M. *Neurobiological basis of depression: an update*. Metabolism 2005;54(Suppl 1):24-7.
- 12 Nemeroff CB, Vale WW. *The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery*. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 7):5-13.
- 13 Redei EE, Ahmadiyeh N, Baum AE, Sasso DA, Slone JL, Solberg LC. *Novel animal models of affective disorders*. Semin Clin Neuropsychiatry 2001;6:43-67.

- ¹⁴ Sher L. *Genetics of seasonal affective disorder*. Lancet 2002;359:893-4.
- ¹⁵ Davisa C, Levitan RD. *Seasonality and seasonal affective disorder (SAD). An evolutionary viewpoint tied to energy conservation and reproductive cycles*. J Affect Disord 2005;87:3-10.
- ¹⁶ Sher L. *The role of genetic factors in the etiology of seasonality and seasonal affective disorder: an evolutionary approach*. Med Hypotheses 2000;54:704-7.
- ¹⁷ Tureka FW, Gilletteb MU. *Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists*. Sleep Med 2004;5:523-32.
- ¹⁸ Sher L. *Melatonin, psoralens, and the genetic basis of seasonal: The role of affective disorder and seasonality*. Med Hypotheses 2000;54:341.
- ¹⁹ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ²⁰ Koscec A, Radosevic-Vidacek B. *Circadian components in energy and tension and their relation to physiological activation and performance*. Chronobiol Int 2004;21:673-90.
- ²¹ Opstad K. *Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men*. Eur J Endocrinol 1994;131:56-66.
- ²² Opalovskaya GM. *Circadian rhythms of autonomic parameters during mental and physical activity*. Bull Exp Biol Med 2001;132:1029-33.
- ²³ Sack RL, Alfred JL. *Circadian rhythm sleep disorders: lessons from the blind*. Sleep Med Rev 2001;5:189-206.
- ²⁴ Morin LP. *Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity*. Ann Med 1999;31:12-33.
- ²⁵ Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ. *Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder*. Pharmacogenomics J 2006;6:27-33.
- ²⁶ Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Sibille E, Tamir H, et al. *Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide*. Neuropsychopharmacology 2006;31:814-24.
- ²⁷ Bellido I, Hansson AC, Gomez-Luque AJ, Andbjerg B, Agnati LF, Fuxe K. *Corticosterone strongly increases the affinity of dorsal raphe 5-HT1A receptors*. Neuroreport 2004;15:1457-9.
- ²⁸ Muscat L, Tischler RC, Morin LP. *Functional analysis of the role of the median raphe as a regulator of hamster circadian system sensitivity to light*. Brain Res 2005;1044:59-66.
- ²⁹ Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, et al. *Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression*. Psychoneuroendocrinology 2004;29:1-12.
- ³⁰ Partonen T. *Involvement of melatonin and serotonin in winter depression*. Med Hypotheses 1994;43:165-6.
- ³¹ Branchey L, Weinberg U, Branchey M, Linkowski P, Mendlewicz J. *Simultaneous study of 24-hour patterns of melatonin and cortisol secretion in depressed patients*. Neuropsychobiology 1982;8:225-32.
- ³² Kennedy SH, Garfinkel PE, Parienti V, Costa D, Brown GM. *Changes in melatonin levels but not cortisol levels are associated with depression in patients with eating disorders*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:73-8.
- ³³ Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. *Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression: serum melatonin measures in patients and matched control subjects*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:558-67.
- ³⁴ Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, von Rosen D, Ljunggren JG, et al. *Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome*. Acta Psychiatr Scand 1985;71:319-30.
- ³⁵ Leppamaki S, Partonen T, Vakkuri O, Lonnqvist J, Partinen M, Laudon M. *Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behaviour*. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:137-45.