



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di laurea magistrale

***Eventi di vita avversi, depressione e ansia: uno studio in
pazienti con disturbo neurocognitivo maggiore***

Titolo in inglese

***Adverse life events, depression and anxiety: a study in patients with major
neurocognitive disorder***

Relatrice:

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Correlatore:

Dott. Andrea Melendugno

Laureando: Matteo Antoniol

Matricola: 2114718

Anno Accademico 2024/25

Indice

ABSTRACT.....	1
CAPITOLO 1 – LA DEMENZA	3
1.1 DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI – INQUADRAMENTO DEL DISTURBO NEUROCOGNITIVO	
MAGGIORE	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.3 PRINCIPALI TIPI DI DEMENZA	8
1.3.1 Demenza di Alzheimer.....	9
1.3.2 Demenza a Corpi di Lewy.....	16
1.3.3 Demenza Frontotemporale.....	21
1.3.4 Demenza vascolare	26
CAPITOLO 2 – DEMENZA: FATTORI DI RISCHIO E PROTEZIONE	31
2.1 FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI	32
2.2 FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI	35
2.2.1 Fattori di rischio modificabili nelle fasi precoci di vita	35
2.2.2 Fattori di rischio modificabili nell'età adulta	36
2.2.3 Fattori di rischio modificabili nella tarda età.....	39
2.3 ULTERIORI POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO PSICOLOGICO – IL RUOLO DEGLI EVENTI DI VITA	
STRESSANTI E DEI DISTURBI D'ANSIA.....	41
2.3.1 Il ruolo dello stress e degli eventi di vita avversi sul rischio di demenza	43
2.3.2 Il ruolo dei disturbi d'ansia sul rischio di demenza	47
2.4 CONCETTO DI RESILIENZA: IL RUOLO DELLA RISERVA COGNITIVA E AFFETTIVA NELLA	
DEMENTIA	47
2.4.1 Riserva Cognitiva e Riserva Cerebrale	49
2.4.2 Ipotesi della Riserva Affettiva	53
CAPITOLO 3 – LA RICERCA.....	55
3.1 OBIETTIVI ED IPOTESI DELLA RICERCA	55
3.2 METODOLOGIA	56
3.2.1 Partecipanti.....	56
3.2.2 Materiali e procedure	56
3.3 ANALISI DEI DATI	60
3.4 RISULTATI	60
3.4.1 Statistiche descrittive	60
3.4.2 Statistiche inferenziali	63
CAPITOLO 4 – DISCUSSIONI E CONCLUSIONI.....	71
4.1 EVENTI DI VITA AVVERSI E PROFILO COGNITIVO ATTUALE.....	71
4.2 STORIA ANSIOSO-DEPRESSIVA E PROFILO COGNITIVO E AFFETTIVO ATTUALE	74
4.3 RISORSE PSICOSOCIALI E PROFILO COGNITIVO ATTUALE	75
4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA RICERCA	76
4.5 CONCLUSIONI E DIREZIONI FUTURE.....	77
BIBLIOGRAFIA.....	79

Abstract

Il crescente aumento dei casi di demenza ha reso sempre più urgente lo studio dei possibili fattori di rischio e protezione che possano influenzare l'esordio di malattia. In particolare, negli ultimi anni, l'attenzione si è focalizzata sui fattori di rischio psicologici e psicosociali che potrebbero influenzare l'esordio e il decorso dei disturbi neurocognitivi. Il presente lavoro di tesi si propone di analizzare il ruolo della sintomatologia ansioso-depressiva e degli eventi di vita avversi, presenti nel corso della vita, sull'attuale profilo cognitivo e affettivo in un campione di 35 partecipanti con diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore. A tal fine, è stato utilizzato un nuovo strumento finalizzato alla ricostruzione della storia psicologica: lo *Psychological History Questionnaire* (PSYq).

La raccolta dei dati è stata condotta tramite la somministrazione un protocollo di valutazione composto da PSYq, e da test e questionari standardizzati per la valutazione di funzioni cognitive e sintomatologia ansioso-depressiva attuale.

I risultati mostrano la presenza di un'associazione positiva tra performance cognitiva e numero totale di eventi di vita avversi esperiti, ma anche di un'associazione negativa tra l'esposizione a eventi avversi in infanzia e adolescenza e l'attuale prestazione a test di funzioni esecutive e visuospatiali. Inoltre, si è inaspettatamente riscontrata una relazione positiva tra il profilo cognitivo attuale e la storia di disturbi d'ansia, ma non di depressione. Tali evidenze sottolineano la necessità di approfondire la relazione tra fattori di rischio psicosociali e funzionamento cognitivo, con l'obiettivo di migliorare la comprensione dei meccanismi che li legano in modo da favorire la creazione di interventi preventivi mirati.

CAPITOLO 1 – La demenza

“Ogni tre secondi, qualcuno, da qualche parte, sviluppa una demenza”: questa è una delle frasi con cui si apre l’ultimo *World Alzheimer Report (Alzheimer’s Disease International, 2024)*.

I progressi nell’assistenza sanitaria che si sono susseguiti nello scorso secolo hanno contribuito ad un notevole miglioramento nelle condizioni di vita e di salute della popolazione mondiale, la quale sta conseguentemente sempre più invecchiando; questi cambiamenti a livello sociodemografico sembrano aver contribuito ad un incremento nella diagnosi di alcune patologie, tra le quali troviamo la demenza, definita dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un “problema di salute pubblica a livello globale” (*World Health Organization, 2021*). Gli ultimi dati a livello globale risalgono al 2019 e stimano come circa 55 milioni di persone siano affette da demenza, dato che secondo le attuali stime rischia di raggiungere i 78 milioni nel 2030, arrivando potenzialmente nel 2050 ad una cifra che si aggira attorno ai 140 milioni di casi (*World Health Organization, 2021; Livingston et al., 2024*). Il costo annuale sostenuto per affrontare la demenza nel 2019 è stato stimato essere pari a 1.3 trilioni di dollari, dato che potrebbe più che duplicarsi nel 2030 (*Livingston et al., 2024*).

Uno dei fattori di rischio che più influenza l’esordio di questa patologia è l’età (*Livingston et al., 2024*). La demenza è infatti una delle maggiori cause di disabilità e di dipendenza assistenziale tra la popolazione anziana a livello mondiale (*World Health Organization, 2021*), con importanti ripercussioni anche verso coloro che si prendono cura delle persone che ricevono questa diagnosi.

Prima di proseguire, è fondamentale individuare una definizione che chiarisca al meglio il concetto di demenza, termine con il quale si fa riferimento ad una sindrome, un “termine ombrello” che include principalmente patologie di natura cronica o progressiva che portano ad un deterioramento a livello cognitivo e comportamentale superiore a quello che ci si aspetterebbe dalle tipiche conseguenze di un invecchiamento biologico, andando ad interferire con le abilità funzionali al mantenimento delle attività di vita quotidiana, portandone ad una parziale o totale compromissione. Il deterioramento cognitivo coinvolge principalmente domini quali memoria, orientamento, capacità di apprendimento e giudizio, linguaggio e comprensione e a volte può essere accompagnato

o preceduto da cambiamenti affettivi, nel controllo emotivo, nel comportamento e nella motivazione (*World Health Organization, 2017; World Health Organization, 2021*).

In questo lavoro di tesi si utilizzeranno in modo intercambiabile i termini “demenza” e “disturbo neurocognitivo maggiore”, in quanto nella quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (*fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5*), Sachdev e colleghi (2014) confermano l'utilizzo delle due nomenclature come sinonimi; in particolare questo capitolo fornirà una panoramica delle più recenti evidenze sulla demenza, riportandone le principali classificazioni diagnostiche, i dati epidemiologici e le sue principali cause.

1.1 Definizioni e classificazioni – inquadramento del disturbo neurocognitivo maggiore

Come già anticipato, il DSM-5 ha introdotto la categoria dei disturbi neurocognitivi, nella quale sono inclusi i criteri diagnostici per il disturbo neurocognitivo maggiore e il disturbo neurocognitivo lieve (Sachdev et al., 2014; Jones, 2021), i quali condividono un declino, in uno o più dei domini neurocognitivi individuati (apprendimento e memoria, cognizione sociale, attenzione complessa, funzioni esecutive, funzione percettivo-motoria), rispetto ad un precedente livello di funzionamento (*Figura 1*).

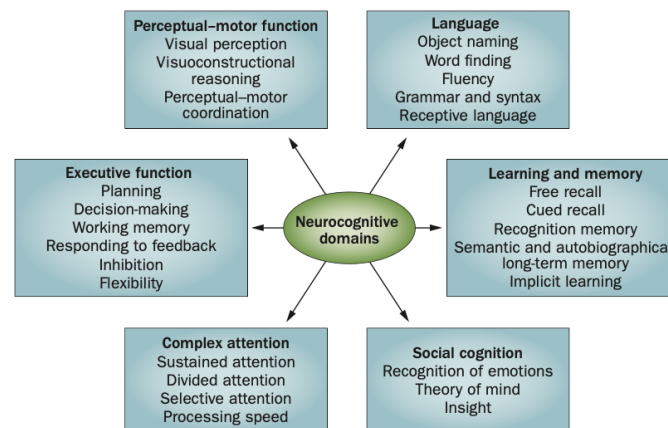


Figura 1. Domini neurocognitivi definiti e corrispettivi sottodomini nel DSM-5 (Sachdev et al., 2014)

In particolare, il disturbo neurocognitivo lieve fa riferimento ad una nomenclatura recentemente inserita per indicare la più comune diagnosi di deterioramento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment – MCI*), mentre il disturbo neurocognitivo maggiore

ovvia al meno recente concetto di demenza; entrambi i disturbi possono essere visti come posti lungo un continuum di quella che è la capacità cognitiva, da uno stato di normalità fino ad arrivare ad uno stato di grave deterioramento, dove la principale differenza diagnostica tra i due è individuabile nel grado di compromissione cognitiva, soprattutto, funzionale.

La necessità di includere il disturbo neurocognitivo lieve nasce dal bisogno di riconoscere e diagnosticare i disturbi neurocognitivi il più precocemente possibile, in quanto le evidenze cliniche mostrano come già prima della diagnosi vera e propria di demenza emerga una fase, definita prodromica, nella quale un intervento tempestivo può prevenire o ritardare la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore (Sachdev et al., 2014). I criteri diagnostici necessitano la presenza di un modesto declino cognitivo in uno o più domini neurocognitivi, il quale non interferisce con la capacità di risultare indipendenti nelle attività quotidiane.

Il cambio di nomenclatura in “disturbo neurocognitivo maggiore” è giustificato dai limiti posti dall'utilizzo del termine “demenza”, il quale è comunemente utilizzato in riferimento a diagnosi nella tarda età, ma non in popolazioni giovani che presentano deficit cognitivi severi (Sachdev et al., 2014). La *Federazione Alzheimer Italia* (2024) ha recentemente pubblicato le linee guida del linguaggio da utilizzare in contesti di demenza, con lo scopo di promuoverne un utilizzo appropriato, inclusivo e non stigmatizzante. Quando si parla di demenza, è preferibile evitare termini quali “malattia dementigena”, “demente” o “demenza senile”, in quanto esistono differenti forme di demenza, ciascuna con propria causa e sintomatologia. Inoltre, il termine “demenza senile” è da considerare superato, in quanto i problemi cognitivi tipici della demenza non sono parte del normale invecchiamento – come invece si credeva – ma di specifiche patologie cerebrali, che possono esordire anche prima dei 65 anni (*Federazione Alzheimer Italia*, 2024).

I criteri diagnostici indicano un moderato e significativo declino in uno o più domini cognitivi che porta ad una conseguente compromissione funzionale in quelle che sono le attività quotidiane. La diagnosi di un disturbo neurocognitivo avviene in due fasi: inizialmente si stila una diagnosi sindromica sulla base dei segni e sintomi presentati da un individuo, per poi andare a cercare i potenziali fattori eziologici, in modo da poter attribuire una specifica ipotesi diagnostica; in genere, se si raccolgono unicamente segni e sintomi clinici, si parla di diagnosi “possibile”, mentre si fa riferimento ad una diagnosi

“probabile” quando si sono raccolte sia evidenze cliniche che strumentali in merito ai potenziali fattori causativi (Sachdev et al., 2014).

Da un punto di vista clinico, i criteri diagnostici richiedono la presenza di un declino cognitivo in uno o più dei qualsiasi domini precedentemente citati, ma le manifestazioni ritrovabili sia nelle fasi MCI che in quelle più avanzate possono riguardare anche la sfera affettiva (apatia, sintomi depressivi, deliri ecc.), comportamentale (disinibizione, ritiro sociale, vagabondaggio, impulsività ecc.), fisica (compromissione nella deambulazione, parkinsonismi ecc.) e del sonno (disturbo comportamentale del sonno REM, ritmo sonno-veglia alterato; Arvanitakis et al., 2019).

Questa pletora di manifestazioni cliniche è nella maggior parte dei casi associata ad una sottostante patologia cerebrale già consolidata, la quale si sviluppa molti anni prima dell'esordio dei sintomi; quello che complica e mina le fondamenta di una diagnosi sindromica è la possibilità che stesse caratteristiche cliniche possono manifestarsi in differenti forme di demenza, rendendo necessario individuare i processi neuropatologici alla base di queste manifestazioni (Ryan et al., 2018).

Una diagnosi precoce e accurata delle cause di demenza è fondamentale per ottimizzare la gestione della malattia da un punto di vista clinico e per sviluppare trattamenti maggiormente mirati sulla base dell'eziologia; sembra che l'imaging cerebrale sia il metodo più consolidato e convalidato per l'individuazione dei biomarcatori, divenuti fondamentali nel processo clinico-diagnostico e nell'individuazione delle differenti cause di demenza (Chouliaras & O'Brien, 2023).

Le principali cause di demenza sono la malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease – AD*), malattie cerebrovascolari, la degenerazione lobare frontotemporale e la malattia a corpi di Lewy (Reuben et al., 2024), i cui relativi disturbi neurocognitivi verranno affrontati e analizzati nei paragrafi successivi.

1.2 Epidemiologia

La demenza è un problema di salute pubblica globale che porta ad ingenti costi sanitari, economici e sociali per gli individui affetti, per le loro famiglie e per la società, presentando enormi sfide per i sistemi che forniscono assistenza sanitaria, servizi e supporto a lungo termine. Come già anticipato, i disturbi neurocognitivi presentano un'enorme variabilità in termini di manifestazioni cliniche e da un punto di vista

eziologico, individuando così differenze a livello di prognosi e progressione, oltre che nei sottostanti meccanismi patogenetici; la variabilità si estende anche per quanto riguarda i dati epidemiologici e per le differenze a livello economico e di accesso all'assistenza sanitaria e ai servizi e supporti a lungo termine tra i sottogruppi della popolazione. La demenza si può quindi definire “un disturbo eterogeneo e non un fenomeno monolitico” (Aranda et al., 2021).

Raccogliere i più recenti dati sulla prevalenza e incidenza a livello globale e sulle differenze a livello regionale può essere utile per individuare e intervenire sui fattori di rischio e protezione per tutte le popolazioni, nonché per affrontare le disparità sanitarie. Attraverso politiche sociali a contrasto delle disuguaglianze nella popolazione, implementando le prove esistenti provenienti dalle campagne di riduzione dei rischi, si può arrivare ad influenzare drasticamente la prevalenza e l'impatto futuri della demenza (Aranda et al., 2021; World Health Organization, 2021).

Come già riportato, secondo il report dell'OMS (2021), è stato stimato come nel 2019 circa 55.2 milioni di persone vivesse con demenza a livello globale; secondo le stime, questo numero sembra destinato a crescere in maniera esponenziale fino a 139 milioni di casi nel 2050. Dato che l'invecchiamento della popolazione nei paesi a basso e in particolare a medio reddito sta avvenendo a un ritmo senza precedenti, la maggior parte dell'aumento dei numeri fino al 2050 si verificherà in quelle regioni.

Secondo i dati riportati da Javaid e colleghi (2021), la prevalenza per ogni forma di demenza a livello globale nel 2019 si attesta a 667.2 casi per 100,000 abitanti, con una maggiore probabilità per le donne di essere affette da demenza rispetto agli uomini; a livello regionale, stati ad alto reddito dell'Asia Pacifica vedevano la prevalenza più alta, seguiti da Europa, Austrasia e Nord America, con Asia Meridionale e Africa che risultavano avere la minor prevalenza. Da una prospettiva nazionale, la prevalenza maggiore la registra il Giappone, seguito da Italia, Slovenia, Monaco, Grecia e Germania (Javaid et al., 2021).

Secondo le stime dell'OMS (2021), la prevalenza globale dopo i 65 anni di età si attesta a 6.9 punti percentuali, raggiungendo percentuali del 35.9% dopo i 90 anni.

Avan & Hachinski (2023) riportano come l'incidenza a livello globale sia minimamente aumentata da 93.6 per 100,000 abitanti nel 1990 a 95 per 100,000 abitanti nel 2019;

tuttavia, riportano come 71 stati – tra i quali troviamo Spagna, Svezia, Corea del Sud, Canada, Germania e Stati Uniti – mostrino un calo nell'incidenza.

Secondo Mukadam et al. (2024), sembra che dalle evidenze da loro considerate, l'incidenza totale della demenza sia in calo in Europa e negli USA, mentre la prevalenza totale sembra rimanere stabile o in calo; questa tendenza pare essere opposta in Giappone, dove entrambi gli indici sono in crescita. La maggior parte dei risultati riportati proviene da paesi ad alto reddito, in quanto un unico report per quanto riguarda gli stati a basso-medio reddito è stato condotto in Nigeria, mostrando come siano necessarie maggiori evidenze da questi stati per poter trarre delle conclusioni definitive.

La diminuzione di questi due indici nei paesi ad alto reddito viene associata ad una riduzione del fumo, al migliore accesso all'istruzione e ai miglioramenti nella nutrizione e nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolari (Mukadam et al., 2024), ponendo questi fattori di rischio modificabili come centrali nella riduzione delle diagnosi di demenza; Livingston e colleghi nel loro recente report (2024) hanno individuato 14 fattori di rischio modificabili che, se eliminati, potrebbero prevenire o quantomeno ritardare circa la metà dei casi di demenza. Per quanto riguarda gli stati a basso e medio reddito, dove l'impatto della demenza è più alto, è necessario raccogliere un maggior numero di dati per poter arrivare a delle conclusioni significative.

Questa relazione tra il ruolo dei fattori di rischio modificabili e la prevenzione della demenza verrà trattato e approfondito in seguito, dopo aver fornito una panoramica su quelle che sono le principali cause che portano ad una diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore, andando a trattare le principali manifestazioni cliniche, le sottostanti basi neurobiologiche e la loro progressione.

1.3 Principali tipi di demenza

In questa sezione verranno introdotte e approfondite le più comuni cause di demenza, in particolare partendo da quelle di origine neurodegenerativa, come la demenza di Alzheimer, le demenze a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia* – LBD) le quali comprendono la demenza con corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Body* – DLB) e la demenza da malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Dementia* – PDD), la demenza frontotemporale con le sue varianti (*Frontotemporal Dementia* – FTD) e la forma ad origine vascolare (*Vascular Dementia* – VaD).

1.3.1 Demenza di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è un disturbo neurodegenerativo progressivo e irreversibile che impatta fortemente la sfera cognitiva, comportamentale e funzionale, la cui progressione si sviluppa lungo un continuum da una fase preclinica, passando per uno stadio caratterizzato da un lieve declino cognitivo e/o comportamentale (*Mild Behavioral Impairment* – MBI), fino ad arrivare ad un vero e proprio stato caratterizzato da demenza (Porsteinsson et al., 2023). Risulta di particolare importanza distinguere tra “malattia di Alzheimer” e “demenza di Alzheimer”, in quanto per la prima ci si riferisce all’entità clinico-biologica definita da uno specifico fenotipo clinico e da evidenze di patologia Alzheimer fornite da indagini strumentali in-vivo, mentre per la seconda ci si riferisce all’ultima fase di malattia, in cui i sintomi cognitivi sono sufficientemente severi da interferire con le capacità funzionali e sociali (Dubois et al., 2021).

La malattia di Alzheimer è la più comune causa di demenza a livello globale e si ritiene che rappresenti il 60-80% del totale dei casi (Ferrari & Sorbi, 2021; Porsteinsson et al., 2023). La prevalenza e l’incidenza dei casi AD aumenta con l’aumentare dell’età (Tahami Monfared et al., 2022): in America è stato stimato come il numero di pazienti AD sopra i 65 anni potrebbe aumentare dagli attuali 5.8 milioni fino a 13.8 milioni nel 2050 (Zhang et al., 2021) e si è riscontrato un aumento dell’incidenza a partire dai 70 anni di età, con un’incidenza annua dello 0.4% nella fascia d’età 65-74, ad una del 7.6% a partire dagli 85 anni in su (McDade, 2022). La stessa tendenza è stata individuata anche in Europa, in cui l’incidenza nella fascia 65-74 anni risulta essere pari a 3.4 casi per 1000 persone-anno, fino ad aumentare a 35.8 sopra gli 85 anni (Tahami Monfared et al., 2022).

Le classificazioni che principalmente considerano la malattia di Alzheimer delineata lungo un continuum sono quelle fornite dalla *US National Institute on Aging—Alzheimer’s Association Classification* (NIA-AA) e dall’*International Working Group Classification* (IWG). Entrambe le classificazioni riconoscono tre fasi principali all’interno della malattia di Alzheimer: una fase preclinica/asintomatica con evidenze di biomarcatori di patologia AD, una fase sintomatica prodromica, coincidente con il concetto di MCI, e lo stadio di vera e propria demenza AD, suddiviso per gravità (Figura 2; Liss et al., 2021).

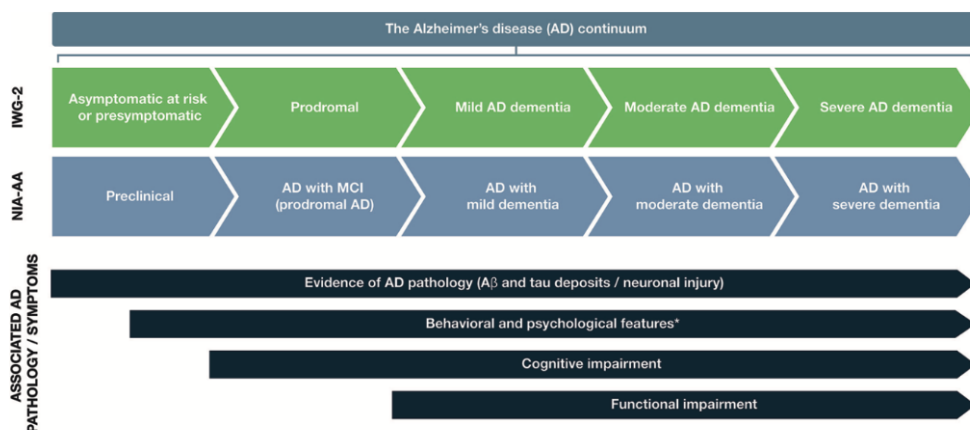


Figura 2. Principali classificazioni del continuum AD e manifestazioni associate ad ogni fase del continuum (adattato da: Porsteinsson et al., 2021)

Lo stadio preclinico o asintomatico è caratterizzato da assenza di una sintomatologia clinica e presenta evidenze di patologia Alzheimer in quelli che sono i biomarcatori di patologia β -amiloide (A β) e patologia tau. Rispettivamente si fa riferimento al progressivo accumulo a livello extracellulare di placche A β , potenzialmente causato da una ridotta *clearance* o da una produzione eccessiva della proteina A β , e a livello intraneuronale di grovigli neurofibrillari, formati da un accumulo anomalo della proteina tau iperfosforilata (Dubois et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021); in particolare, sembra che le prime tracce della patologia amiloide siano ritrovabili circa 20 anni prima dell'esordio di un deterioramento cognitivo, seguita dalla patologia tau, in cui i dati mostrano come i primi segni siano individuabili 10-15 anni prima dell'esordio dei sintomi (Porsteinsson et al., 2021). Date queste evidenze, la durata dello stadio preclinico varia tra gli individui e dipende dall'età di esordio, ma tipicamente dura all'incirca 6-10 anni. La fase preclinica, quindi, vede un accumulo di A β seguito dall'esordio della patologia tau, ma anche da conseguenti anomalie nei marcatori associati a disfunzione sinaptica e a morte neuronale; ognuno di questi eventi fisiopatologici che si presenta a livello cerebrale, anticipa l'esordio del declino cognitivo e funzionale (Liss et al., 2021).

Focalizzandosi sulla neuropatologia AD, l'accumulo della proteina A β si ha a partire dalla scissione della proteina precursore dell'amiloide (*amyloid precursor protein* – APP) causata da enzimi di scissione proteolitica, i quali portano alla formazione di numerosi frammenti di aminoacidi, principalmente le varianti peptidiche A β 40 e A β 42, le componenti principali delle placche amiloidi. In condizioni patologiche si denota un

cambiamento nel rapporto A β 42-A β 40, in favore di un aumento del livello di A β 42, peptide che risulta essere il più veloce nella formazione delle placche (Breijyeh & Karaman, 2020; Ferrari & Sorbi, 2021). Il processo di formazione delle placche A β , definito amiloidosi, è caratterizzato da una sequenza gerarchica nella deposizione amiloide, la quale inizia nei lobi frontali, parietali, occipitali o temporali della neocorteccia, per proseguire negli strati entorinali esterni, a livello dell'amigdala e del giro cingolato (Ferrari & Sorbi, 2021).

Nella patologia AD ha un ruolo fondamentale anche la proteina tau, situata negli assoni e coinvolta nel trasporto assonale e nell'assemblaggio dei microtubuli, la quale va incontro ad un processo di iperfosforilazione che causa un ripiegamento anomalo delle proteine, compromettendone la funzionalità; le proteine tau iperfosforilate tendono a spostarsi nel soma del neurone e ad aggregarsi fino a formare i grovigli neurofibrillari, cruciali nel processo patologico di morte neuronale nell'AD. La diffusione della patologia tau correla con la gravità della demenza e presenta una tipica diffusione che ha inizio nell'area trans-entorinale, per poi proseguire e coinvolgere le regioni limbiche, fino ad arrivare a livello neocorticale (Ferrari & Sorbi, 2021).

Placche amiloidi e grovigli neurofibrillari sembrano seguire, come già anticipato, una sequenza gerarchica che afferma come il processo di amiloidosi induca tossicità nei neuroni, determinando un'alterazione della fosforilazione della tau e successivi danno e morte neuronale (Ferrari & Sorbi, 2021).

Nel dettaglio, la patologia amiloide sembra esordire attorno ai 40 anni di età e dopo circa un decennio si diffonde la patologia tau; altre evidenze, mostrano come quest'ultima possa avere esordio sottoforma di pre-grovigli (*pre-NTFs*) molto precocemente, attorno ai 20-30 anni di età, coinvolgendo primordialmente i nuclei del tronco encefalico (*Figura 3*). Nonostante questo risultato, la patologia tau non mostra effetti tossici a livello neuronale fino alle fasi dove i grovigli neurofibrillari risultano essere maturi (Ferrari & Sorbi, 2021).

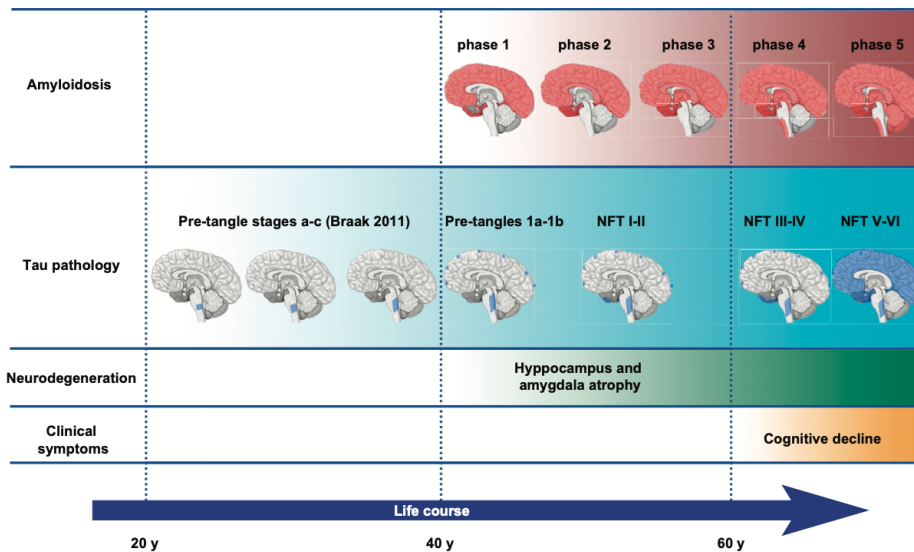


Figura 3. Cambiamenti cerebrali AD durante il corso di vita (Ferrari & Sorbi, 2021).

Numerose evidenze in letteratura mostrano come non tutti coloro che presentano patologia AD progrediscono nelle fasi successive della malattia, non sviluppando necessariamente una forma di declino cognitivo e funzionale; recenti dati provenienti dalla revisione di Porsteinsson e colleghi (2021) mostrano come il 20-29% dei pazienti in fase preclinica AD progredisca ad uno stadio di decadimento cognitivo lieve dovuto alla malattia di Alzheimer.

Questa fase di iniziale declino cognitivo, anche definita prodromica, vede diverse tipologie di manifestazioni cliniche, che portano così alla definizione di diversi criteri diagnostici; esistono manifestazioni a variante amnesica (*amnestic MCI* – aMCI) e non-amnesica (non-amnestic MCI – naMCI), può essere coinvolta una singola facoltà cognitiva, o multipli domini. La prima delle due varianti vede cambiamenti nel dominio cognitivo della memoria e sembra essere la forma di disturbo neurocognitivo lieve con il maggior rischio di progredire nella demenza di Alzheimer (Kasper et al., 2020).

Nonostante nella forma prodromica di Alzheimer le più frequenti manifestazioni riguardino i disturbi di memoria, per lo più di tipo episodico sia verbale che non-verbale (McDade, 2022), questi possono essere seguiti da un declino in altri domini cognitivi come, ad esempio, quello esecutivo, a livello visuospatiale e nella sfera del linguaggio. Oltre ai sintomi meramente cognitivi, in alcuni casi sembra che ci sia un coinvolgimento della sfera affettivo-comportamentale, in particolare si fa riferimento al concetto di

deterioramento comportamentale lieve (MBI); considerato uno stato di rischio per lo sviluppo di un disturbo neurodegenerativo, viene definito come un costrutto che descrive l'esordio in tarda età di una lieve sintomatologia neuropsichiatrica, la quale precede il declino cognitivo e le fasi di demenza (Porsteinsson et al., 2021; McDade, 2022). Il 35-85% dei pazienti con MCI sembra manifestare almeno un sintomo neuropsichiatrico, i più comuni dei quali coincidono con manifestazioni depressive e di ansia, apatia, irritabilità e agitazione (Liss et al., 2021).

Tuttavia, i pazienti in questa fase di iniziale declino cognitivo e comportamentale, mantengono le capacità funzionali che permettono loro di essere indipendenti nelle attività di vita quotidiana, nonostante potrebbero palesarsi le prime difficoltà nelle attività strumentali (Liss et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021).

La prognosi dei pazienti con disturbo cognitivo lieve è incerta: i risultati presenti in letteratura riportano un'ampia variabilità in merito alla progressione allo stadio di demenza AD, individuando come tra il 30% e il 70% di pazienti con diagnosi MCI evolve a demenza lungo un periodo compreso tra i 3 e i 10 anni (Liss et al., 2021; Porsteinsson et al., 2021).

La maggior parte dei pazienti MCI con sottostante patologia AD arriva così ad ottenere una diagnosi di demenza di Alzheimer, nella quale i deficit cognitivi divengono sempre più severi, tanto da andare a interferire con le capacità funzionali e sociali dell'individuo, le quali risultano essere sempre più compromesse con il progredire della malattia (Porsteinsson et al., 2021; McDade, 2022). Il progressivo declino cognitivo porterebbe così ad un peggioramento non solo nelle attività strumentali, ma anche per quanto riguarda le più basiche attività di vita quotidiana (igiene e cura di sé, mangiare, vestirsi autonomamente; Liss et al., 2021). La sottostante neuropatologia cerebrale vede un'ulteriore diffusione, con un aumento nell'accumulo di amiloide e tau, divenendo macroscopicamente evidente e risultando nella maggior parte dei casi in un'atrofia temporo-mediale che coinvolge primariamente ippocampo e amigdala; altre zone che vanno incontro ad atrofia corticale sono le strutture del lobo limbico e dei giri delle corteccie frontali e temporali (Liss et al., 2021).

Anche le manifestazioni cliniche nella demenza d'Alzheimer vedono un'ampia eterogeneità. Il sintomo principale più comune rimane il progressivo declino nella memoria episodica, in concomitanza con un peggioramento del già iniziato declino a

livello esecutivo, visuospatiale e linguistico; oltre alla sfera cognitiva, si possono presentare disturbi motori (sintomi extrapiramidali, lievi tremori), cambiamenti più marcati nella sfera comportamentale (principalmente disturbi dell'umore), allucinazioni o compromissione dei ritmi circadiani (McDade, 2022).

La sottostante patologia AD è strettamente associata alla sintomatologia clinica, la quale riflette le aree cerebrali soggette ad atrofia. La forma più comune è quella amnesica (*amnestic AD*), definita comunemente come demenza di Alzheimer *tipica*, caratterizzata da un lento e progressivo disturbo amnesico che riflette la precoce diffusione e accumulo di grovigli neurofibrillari nelle strutture del lobo temporo-mesiale, per questo anche denominata sindrome di tipo “ippocampale” (Dubois et al., 2021; Graff-Radford et al., 2022). La variante tipica esordisce con un deterioramento nella memoria episodica e, con il progredire della malattia e della sottostante patologia cerebrale, si vengono a palesare disfunzioni e deficit anche nei restanti domini (McDade, 2022).

Si registrano presentazioni cliniche atipiche con sottostante patologia AD, fenotipi non-amnesici in cui la iniziale sintomatologia dominante può compromettere i domini visuospatiale, linguistico, esecutivo e comportamentale (Graff-Radford et al., 2022).

Il fenotipo visuospatiale è definito atrofia corticale posteriore (*Posterior Cortical Atrophy – PCA*), le cui manifestazioni rispecchiano un progressivo disturbo delle funzioni visuospatiali e di altre funzioni cognitive posteriori (Dubois et al., 2021).

Il fenotipo AD che coinvolge il linguaggio è la variante logopenica dell'afasia progressiva primaria (*logopenic variant Primary Progressive Aphasia – lvPPA*), caratterizzata da difficoltà nel richiamo e recupero di singole parole, nella ripetizione di frasi e da un deterioramento fonologico che non compromette la comprensione di singole parole o i processi motori della produzione linguistica (Dubois et al., 2021; Graff-Radford et al., 2022). Le evidenze strumentali mostrano atrofia delle aree dell'emisfero sinistro, a livello temporale posteriore e infero-parietale (Graff-Radford et al., 2022). Queste due forme, unite alla variante amnesica, sono i fenotipi AD più comuni, ma esistono comunque delle manifestazioni meno frequenti che coinvolgono altri domini (Dubois et al., 2021).

Due delle forme atipiche meno comuni corrispondono alla variante disesecutiva (*dysexecutive AD – dexAD*) e alla variante comportamentale (*behavioural AD – bvAD*). La prima delle due presenta progressive manifestazioni disesecutive che coinvolgono la memoria di lavoro, la flessibilità cognitiva e il controllo inibitorio, con rare

manifestazioni comportamentali, ed è associata ad atrofia fronto-parietale con preservazione delle aree temporo-mediali (Graff-Radford et al., 2022). La variabile comportamentale è relativamente rara nel contesto AD e presenta sintomi cognitivi susseguiti da manifestazioni comportamentali, come manifestazioni apatiche, deliri e allucinazioni (Graff-Radford et al., 2022).

Queste forme atipiche colpiscono fortemente individui in età giovanile, con i primi sintomi che iniziano prima dei 65 anni, rendendo complicata la diagnosi di demenza in questi pazienti; queste rappresentano un terzo del totale dei casi di demenza giovanile, in cui le prime manifestazioni non-amnesiche potrebbero essere ricondotte erroneamente a fattori come stress o patologie neuropsichiatriche (Graff-Radford et al., 2022).

Un'altra possibile classificazione AD viene proprio attuata sulla base dell'età di esordio della malattia, distinguendo tra la demenza ad esordio giovanile (*early-onset AD* – EOAD), ad esordio tardivo (*late-onset AD* – LOAD) e le forme autosomiche dominanti. Una revisione di Sirkis e colleghi (2022) mostra come la maggioranza dei casi AD corrispondano ad un esordio tardivo della malattia, con solo il 5-10% delle diagnosi corrispondenti ad un esordio giovanile. Molto spesso le forme autosomiche dominanti vengono confuse con le diagnosi giovanili, in quanto l'esordio di queste avviene tipicamente al di sotto dei 60 anni di età. Le forme a base genetica corrispondono circa al 10% delle diagnosi giovanili, quindi a meno dell'1% del totale dei casi AD (*Figura 4*; Sirkis et al., 2022). Le forme autosomiche dominanti, definite anche familiari, sono causate da varianti patogene nella proteina precursore dell'amiloide (APP) e nei geni della presenilina (PSN1, PSN2); si parla anche di fattori di rischio genetico, come il caso della forma allelica $\epsilon 4$ del gene dell'apolipoproteina E (APOE $\epsilon 4$), associata ad un aumento del rischio di diagnosi sia ad esordio tardivo che ad esordio precoce, in quanto l'allele $\epsilon 4$ è riconosciuto per ridurre l'età al momento dell'esordio della malattia (Sirkis et al., 2022). Una visione che considera la malattia di Alzheimer lungo un continuum, unita ad una buona classificazione delle più frequenti manifestazioni cliniche e di come queste si modifichino in base all'età di esordio è fondamentale per una diagnosi tempestiva ed accurata (Porsteinsson et al., 2021)

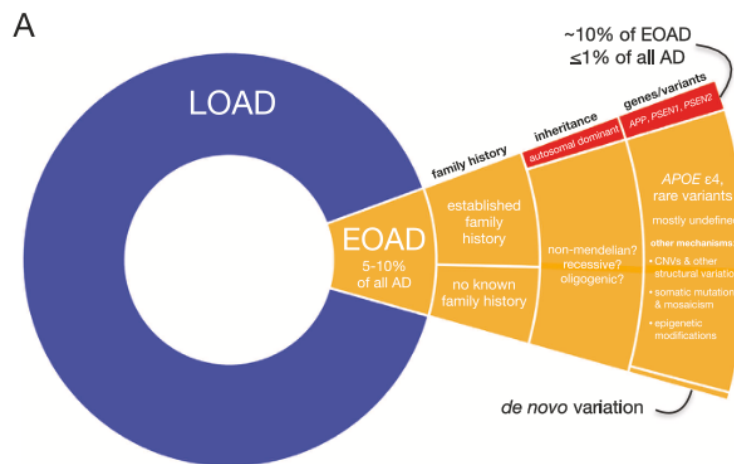


Figura 4. Prevalenza delle diagnosi AD a esordio precoce (Sirkis et al., 2022)

1.3.2 Demenza a Corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy (LBD) è un termine ombrello che include la demenza da malattia di Parkinson (PDD) e la demenza con corpi di Lewy (DLB), due entità all'interno nello spettro della malattia a corpi di Lewy, la seconda più frequente malattia neurodegenerativa che è causa di demenza, preceduta solo dalla malattia di Alzheimer (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023). Si ritiene che la demenza a corpi di Lewy sia ampiamente sottodiagnosticata, in quanto si ha una discrepanza tra il numero di casi clinicamente diagnosticati e di casi diagnosticati post-mortem da un punto di vista puramente neuropatologico (Prasad et al., 2023).

DLB e PDD sono disturbi complessi e con un'alta eterogeneità sia nelle manifestazioni cliniche, in quanto entrambe presentano un'ampia varietà di sintomi – cognitivi, neuropsichiatrici, motori, autonomici e disturbi del sonno – sia dal punto di vista neuropatologico, dato l'accumulo intraneuronale di forme aggregate della proteina α -sinucleina (α -syn) che prendono il nome di corpi di Lewy e neuriti di Lewy, i quali si diffondono causando un decremento nella funzionamento dei neuroni, fino alla morte neuronale (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023; Borghammer et al., 2024).

La principale evidenza che porta ad una marcata distinzione è di origine clinica, e si tratta della “regola dell'anno” (*1-year rule*), la quale si basa sull'insorgenza temporale dei sintomi motori rispetto a quelli cognitivi: si ha una diagnosi di PDD se i sintomi motori precedono l'esordio di quelli cognitivi di almeno un anno, ma nel caso in cui le

manifestazioni cognitive si presentino prima, in contemporanea o entro l'anno da quelle motorie, si avrà una diagnosi di DLB (Taylor et al., 2020; Prasad et al., 2023).

Entrambe le sindromi e le sottostanti alterazioni biologiche divengono sempre più simili con la progressione di malattia, con molte evidenze cliniche e patologiche che si sovrappongono, potendole così rappresentare come due punti differenti lungo un continuum della malattia a corpi di Lewy (Taylor et al., 2020; Prasad et al., 2023).

A livello diagnostico possono quindi presentarsi notevoli difficoltà a causa delle sovrapposizioni cliniche. Soprattutto nelle fasi precoci di malattia, fino a 15 anni prima dell'insorgenza di demenza (McKeith et al., 2020), i pazienti possono presentare in concomitanza ad un iniziale decadimento cognitivo anche segni motori, rendendo così ancor più complessa la diagnosi differenziale tra DLB e PDD.

L'adozione della *1-year rule* può risultare funzionale anche nelle fasi prodromiche di malattia, distinguendo tra una forma di MCI dovuta a malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment* – PD-MCI) e una che precede una forma di demenza con corpi di Lewy (*Mild Cognitive Impairment with Lewy Body* – MCI-LB), solamente se è possibile stabilire chiaramente l'ordine di esordio dei lievi sintomi cognitivi e dei parkinsonismi; nel caso in cui ciò non fosse possibile, McKeith e colleghi (2020) propongono una iniziale diagnosi di MCI-LB, la quale dovrà essere monitorata e eventualmente aggiornata con l'avanzare della patologia.

Una forma prodromica con corpi di Lewy potrebbe avere un più marcato deterioramento cognitivo rispetto alla forma MCI della malattia di Parkinson, la quale vede una maggior eterogeneità delle manifestazioni; entrambe le forme di MCI vedono una maggiore frequenza delle forme non-amnesiche e multi-dominio, rispetto a quelle amnesiche e a singolo dominio (McKeith et al., 2020).

La sintomatologia cognitiva prodromica vede deficit a livello attentivo ed esecutivo, marcate difficoltà nel processamento visivo e relativa preservazione delle componenti mnemoniche. Oltre alle componenti cognitive, le manifestazioni più comuni vedono il disturbo comportamentale da sonno REM, fluttuazioni della cognizione e dell'arousal, allucinazioni visive, ma anche presentazioni psichiatriche (McKeith et al., 2020).

Come nei casi di MCI precedentemente affrontati, anche la fase prodromica a corpi di Lewy da un punto di vista funzionale si distingue dalle fasi di demenza, in quanto gli iniziali deficit cognitivi non sono sufficienti a interferire con il normale funzionamento

quotidiano, mostrando quindi un mantenimento dei livelli di indipendenza pre-morbosi nei pazienti, con una minima interferenza nelle abilità funzionali (McKeith et al., 2020). Prasad e colleghi (2023) riportano come la DLB rappresenti il 3.8% dei nuovi casi di demenza, con una prevalenza stimata che varia dal 4.2% in contesti comunitari, al 7.5% in contesti di assistenza specialistica e con un'incidenza di 3.5/100,000 persone-anno.

Secondo il lavoro di Milán-Tomás et al. (2021), il 25% dei pazienti con nuova diagnosi di malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease* – PD) soddisfa i criteri per una diagnosi di MCI; la maggior parte degli individui con Parkinson sviluppa MCI e demenza con la progressione di malattia, con il 33.3% dei pazienti che evolve alla fase MCI e il 4.8% alla fase di demenza al follow-up (follow-up medio di 23.5 ± 10.3 mesi), risultando in un'incidenza di 123.5/1000 persone-anno. Secondo i dati di Prasad et al. (2023), la prevalenza PDD si aggira attorno al 25-30% in pazienti Parkinson, valori che sembrano crescere fino all'83% in individui che vivono da 20 anni con questa diagnosi.

La manifestazione clinica delle demenze a corpi di Lewy risulta essere in continuità con le fasi di malattia prodromiche, in particolare dal punto di vista cognitivo, con la differenza che i deficit in questo caso sono di sufficiente gravità da interferire con le usuali attività sociali o lavorative e con le capacità funzionali (Prasad et al., 2023).

Le forme di demenza a corpi di Lewy da un punto di vista del quadro cognitivo risultano essere altamente eterogenee, con difficoltà nei domini dell'attenzione e della memoria, a livello visuospatiale ed esecutivo (Milán-Tomás et al., 2021); nel dettaglio, attenzione, funzioni esecutive e visuoperceptive sono fortemente inficiate (Taylor et al., 2020).

Le fluttuazioni cognitive consistono in episodi di alterazioni spontanee nella cognizione, a livello attentivo e nell'arousal che possono portare a sonnolenza diurna o all'interruzione dei processi di pensiero e del flusso delle idee (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023). Queste alterazioni sono più frequenti e severe in una diagnosi DLB, ma possono anche presentarsi nella demenza di Parkinson (Milán-Tomás et al., 2021).

Allucinazioni visive ripetitive e complesse sono maggiormente rilevate nella DLB che nella PDD, si manifestano inizialmente in maniera unimodale e sono ben tollerate dal paziente essendo emotivamente neutre, anche se sono riportati rari casi in cui risultano essere associate ad emozioni estreme. (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023).

Il disturbo comportamentale del sonno REM è uno dei disturbi del sonno più frequenti, riportato nel 50-75% dei pazienti con DLB, oltre ad essere uno dei sintomi caratteristici

della diagnosi; corrisponde ad una parasonnia caratterizzata da azioni, movimenti e vocalizzazioni ricorrenti che riflettono l'attuazione dei sogni, dovuta all'assenza di una normale atonia durante la fase REM, con conseguente eccessiva attività motoria nel sonno. Il disturbo comportamentale da sonno REM può precedere l'esordio delle demenze a corpi di Lewy di molti anni e circa il 70-90% di questi pazienti sviluppa demenza, in particolare la variante DLB, risultando come un possibile sintomo prodromico (Taylor et al., 2020; Prasad et al., 2023).

Sintomi motori sono molto frequenti in pazienti con DLB, con bradicinesia e rigidità, mentre i tremori sono meno prevalenti rispetto alle forme di PDD, nelle quali i parkinsonismi risultano essere più severi (Taylor et al., 2020; Prasad et al., 2023).

Tipicamente i pazienti DLB presentano un ampio spettro di sintomi neuropsichiatrici, tra cui deliri sistematizzati, apatia, aggressività, ansia e depressione. I deliri sistematizzati spesso sono paranoidi e con il progredire della malattia vedono un peggioramento (Prasad et al., 2023). I sintomi depressivi e apatici sono molto frequenti in diagnosi di malattia di Parkinson, anche in fasi che precedono l'esordio dei sintomi motori e cognitivi e la stessa cosa vale per le diagnosi di DLB. (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023).

Come già anticipato, PDD e DLB sono sindromi cliniche entrambe caratterizzate da un accumulo neuropatologico di aggregati di α -sinucleina a ripiegamento anomalo, il quale sembrerebbe portare a mal funzionamento e conseguente morte neuronale; queste forme di demenza, sottese da aggregati proteici patologici definiti corpi o neuriti di Lewy, fanno parte delle cosiddette sinucleinopatie (Milán-Tomás et al., 2021; Prasad et al., 2023).

La diffusione dei corpi di Lewy segue una progressione ascendente, partendo dai nuclei del tronco encefalico, fino ad arrivare alla corteccia cerebrale (Kon et al., 2020; Milán-Tomás et al., 2021). Una delle caratteristiche fondamentali è la decolorazione della substantia nigra e del locus coeruleus causata da depigmentazione, corrispondente ad una perdita di neuromelanina dovuta ad una riduzione dei neuroni dopaminergici pigmentati presenti in queste aree (Kon et al., 2020).

Sembra infatti che l'iniziale diffusione dei corpi di Lewy abbia origine da alcuni nuclei del tronco encefalico, tra cui la substantia nigra, il locus coeruleus, i nuclei basali di Meynert e in particolare dal nucleo dorsale del vago e dal bulbo olfattivo; successivamente la patologia Lewy procede nell'area limbica, per poi giungere alla neocorteccia (Kon et al., 2020). La perdita di neuroni causata dai processi patologici della

malattia a corpi di Lewy sembra portare a una significativa disfunzione dopaminergica, associata a deficit motori, disturbi del sonno, del comportamento, alterazione della cognizione e della sfera emotiva e ad una marcata patologia colinergica, con deterioramento nei domini di memoria e apprendimento (Prasad et al., 2023).

Evidenze riportano come siano presenti anche altre patologie in pazienti con demenza a corpi di Lewy, come i cambiamenti neuropatologici associati alla malattia di Alzheimer (Milán-Tomás et al., 2021). Si è riscontrata una correlazione che vede degli effetti sinergici tra le patologie corticali di Lewy e AD, i quali sembrano dipendere dal meccanismo della fosforilazione: l' α -sinucleina sembra indurre l'iperfosforilazione di tau contribuendo alla formazione dei grovigli neurofibrillari, e viceversa.

DLB e PDD sono entità clinicamente e neuropatologicamente simili e, ad oggi, il principale criterio che le distingue è la possibile individuazione dell'ordine di esordio temporale dei sintomi cognitivi e motori (Prasad et al., 2023).

Le controversie in merito alla possibilità che PDD e DLB siano due entità nosologicamente separabili o due forme facenti parte dello stesso continuum della malattia a corpi di Lewy persistono; la revisione di Kon e colleghi (2020) vede la progressione della malattia a corpi di Lewy partire da una fase preclinica/prodromica, con la sola presenza di evidenze patologiche o con un'iniziale fase sintomatologica, che progredisce a PD con l'inasprirsi dei sintomi motori, per poi proseguire nelle fasi di demenza – prima PDD e poi DLB – con il venire meno delle abilità funzionali e il concomitante peggioramento a livello cognitivo (*Figura 5*).

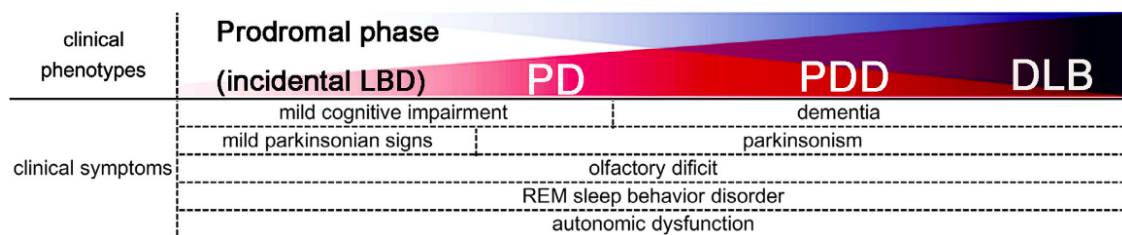


Figura 5. Modello che include PD, PDD e DLB all'interno dello stesso continuum (adattato da: Kon et al., 2020).

1.3.3 Demenza Frontotemporale

La demenza frontotemporale (FTD) corrisponde ad un termine ombrello con il quale si identifica un insieme di disturbi neurodegenerativi le cui caratteristiche cliniche comprendono progressivi cambiamenti nel comportamento, nelle funzioni esecutive e nel linguaggio (Boeve et al., 2022; Magrath Guimet et al., 2022).

La FTD rappresenta circa il 10% dei casi di demenza ad esordio giovanile e comporta un importante peso e carico sociale, economico ed emotivo per i pazienti e per coloro che se ne prendono cura; tra le forme neurodegenerative, rimane la principale causa di declino cognitivo tra le persone con età inferiore ai 65 anni e in generale rappresenta la terza più comune forma di demenza a seguito di AD e LBD. Tipicamente viene diagnosticata molto precocemente, con una età media di esordio pari a 56 anni, con il 13% degli individui che la sviluppa prima dei 50 anni (Antonioni et al., 2023).

Da un punto di vista neuropatologico si individua il più ampio termine di degenerazione lobare frontotemporale, il quale indica l'insieme di patologie cerebrali progressive che influenzano prevalentemente i lobi e circuiti frontali e temporali anteriori; all'interno di questa definizione è possibile includere le sindromi cliniche della demenza frontotemporale, oltre che ad altre patologie neurodegenerative (*Figura 6*; Boeve et al., 2022; Magrath Guimet et al., 2022; Antonioni et al., 2023).

La degenerazione lobare frontotemporale è caratterizzata da inclusioni anomale di proteine a ripiegamento atipico nelle cellule neuronali e gliali dei lobi frontali e temporali. Gli aggregati proteici più comuni che portano a degenerazione lobare frontotemporale sono composti primariamente dalla proteina legante il DNA TAR-43 (TDP-43), nel 50% dei casi e dalla proteina tau per il 40%; il restante 5-10% è imputabile all'accumulo delle proteine FET (Magrath Guimet et al., 2022; Antonioni et al., 2023).

Le manifestazioni cliniche della demenza frontotemporale sono molteplici, tra le quali vengono individuate la variante comportamentale (*behavioral variant FTD – bvFTD*), le forme di afasia progressiva primaria (*Primary Progressive Aphasia – PPA*), che si dividono sulla base del principale deficit linguistico nella variante non-fluente (*nonfluent variant PPA – nvPPA*), nella variante semantica (*semantic variant PPA – svPPA*) e in quella logopenica (*lvPPA*), oltre che nelle più rare varianti lobare di destra e comportamentale associata a disturbo del motoneurone. In questo paragrafo verranno trattate le tre forme più comuni di FTD, individuate in letteratura nella bvFTD e nelle

varianti linguistiche non-fluenti e semantiche (Boeve et al., 2022; Magrath Guimet et al., 2022; Antonioni et al., 2023).

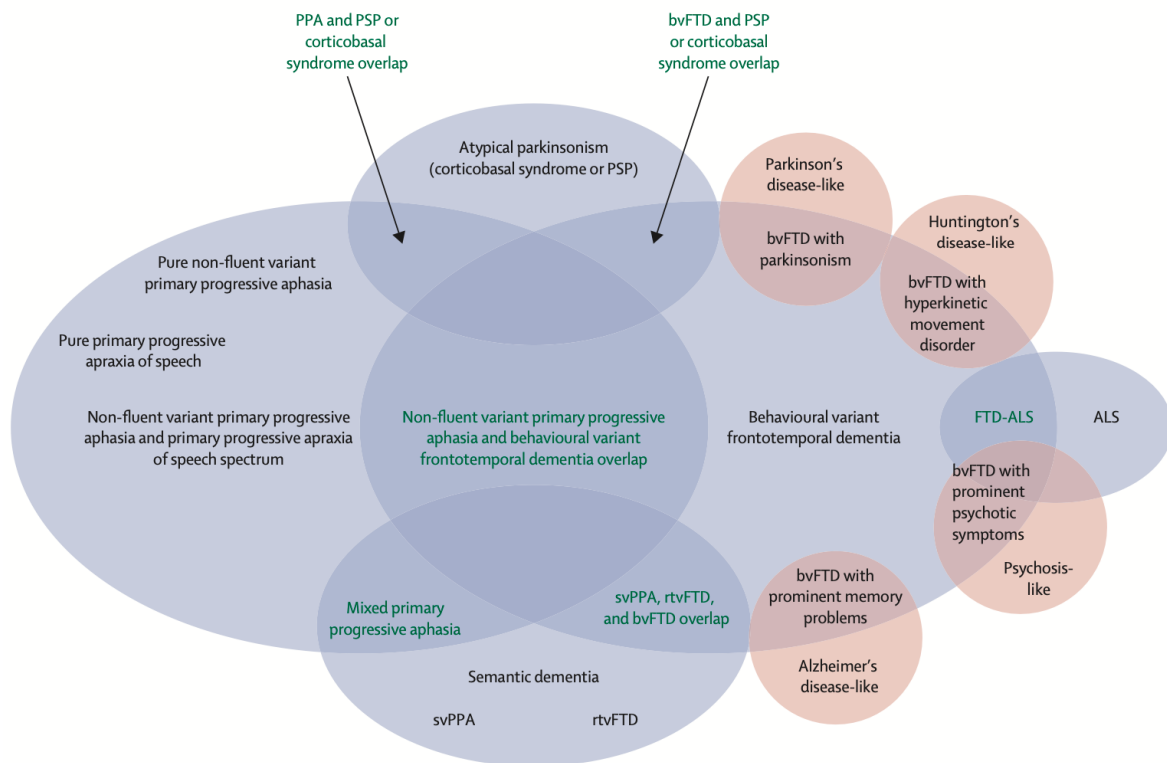


Figura 6. Presentazioni cliniche all'interno dello spettro patologico della degenerazione lobare frontotemporale (Boeve et al., 2022)

Cercando sempre di mantenere una prospettiva che si articoli lungo un continuum, sono state individuate le fasi pre-sintomatiche della demenza frontotemporale, nelle quali si includono una fase preclinica e una prodromica, trovando però notevole difficoltà nel riuscire a definirle in maniera precisa.

Un valido contributo è presentato da Benussi e colleghi (2021), i quali affermano come un punto di vista privilegiato per poter studiare e definire le fasi precliniche e prodromiche FTD è fornito dalle forme genetiche o familiari, che rappresentano il 30-50% del totale dei casi (Antonioni et al., 2023); le principali forme autosomiche dominanti sono dovute a mutazioni nei geni della proteina tau associata ai microtubuli (*microtubule-associated protein tau* – MAPT) e della progranulina (GRN), o ad un'espansione patologica che coinvolge parte del cromosoma 9 (*chromosome 9 open reading frame 72* – C9orf72; Benussi et al., 2021). Mutazioni a livello del gene MAPT sembrano essere associate ad un accumulo anomalo di tau, mentre le variazioni patologiche di GRN e C9orf72 sono

relate alla deposizione di TDP-43 (Figura 7). L'esordio della fase preclinica si ha nel momento in cui compaiono i primi segni di patologia FTD. La deposizione di queste proteine porta a disfunzione neuronale e conseguente atrofia cerebrale, ben prima della comparsa delle manifestazioni cliniche (Benussi et al., 2021).

La forma prodromica della demenza frontotemporale viene definita dalla presenza di lievi cambiamenti a livello cognitivo e/o comportamentale. In particolare, la componente cognitiva sembra primariamente inficiare in maniera graduale e progressiva le funzioni esecutive, accompagnata da una compromissione nella cognizione sociale o in alcune componenti linguistiche; da un punto di vista comportamentale si registrano apatia, disinibizione, perdita di empatia, comportamenti compulsivi e cambiamenti nell'appetito, oltre che a deficit motori. Data la complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni prodromiche della demenza frontotemporale, è stata proposta l'etichetta di deterioramento cognitivo e/o comportamentale e/o motorio lieve (*mild cognitive and/or behavioral and/or motor impairment* – MCBMI) dovuto a FTD (Benussi et al., 2021).

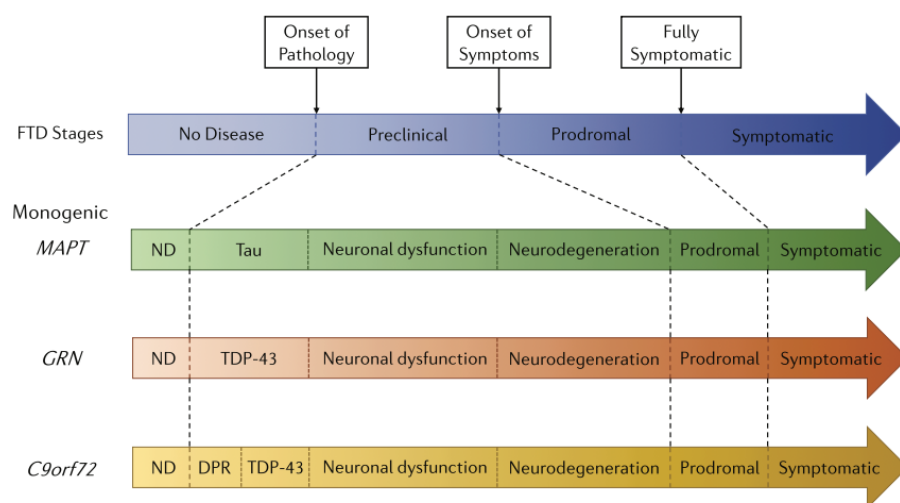


Figura 7. Fasi della FTD nei diversi sottotipi monogenici (Benussi et al., 2021)

Tipicamente, la conversione allo stadio di demenza si ha quando i deficit cognitivi interferiscono con le attività strumentali quotidiane tanto da causarne la compromissione; nei pazienti FTD, soprattutto nelle fasi più precoci, si ha una loro generale preservazione, non soddisfacendo così la diagnosi di demenza, nonostante la presenza di disturbi comportamentali, esecutivi o del linguaggio (Benussi et al., 2021).

I criteri NIA-AA affermano come una diagnosi di demenza sia appropriata non solo in presenza di una compromissione nelle attività strumentali, ma anche a fronte di

un'interferenza con le abilità funzionali in contesti occupazionali e in attività usuali; una conversione a demenza dalle fasi prodromiche FTD si può quindi rilevare a fronte di una compromissione nelle abilità sociali e occupazionali rispetto al precedente funzionamento, nonostante la preservazione delle autonomie (Benussi et al., 2021).

Focalizzandosi ora sulle principali e più frequenti sindromi cliniche FTD, ognuna verrà trattata a partire dalle manifestazioni caratterizzanti, per poi individuare le principali aree soggette a neuropatologia.

La variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD) è caratterizzata da una graduale progressione di alterazioni comportamentali e cambiamenti nella personalità, con un esordio tipicamente circoscritto tra i 50 e 60 anni. Le principali manifestazioni comportamentali corrispondono a disinibizione, apatia, appiattimento affettivo con perdita di empatia, cambiamenti nelle abitudini alimentari e presenza di atteggiamenti e comportamenti stereotipati. Si denota una compromissione nella cognizione sociale, con comportamenti socialmente inappropriati, oltre che a un declino nelle capacità di riconoscimento emotivo, nella teoria della mente, nel ragionamento morale e nei processi decisionali affettivi (Boeve et al., 2022; Antonioni et al., 2023).

Il profilo cognitivo ha come principale caratteristica la compromissione a livello esecutivo, in particolare per le funzioni mediate dalla corteccia prefrontale ventromediale, come i processi decisionali e di giudizio, di monitoraggio e di sensibilità all'errore. A livello linguistico possono palesarsi difficoltà da un punto di vista semantico, mentre si hanno dei profili mnemonici variabili, spesso riconducibili primariamente alla sindrome disesecutiva (Boeve et al., 2022; Snowden, 2022; Antonioni et al., 2023).

Le manifestazioni disinibitorie sono individuabili nella messa in atto di comportamenti inappropriati come l'utilizzo di un linguaggio offensivo, attitudini sessuali esplicite e comportamenti impulsivi, ma anche episodi di aggressività eterodiretta. L'apatia è considerata una delle manifestazioni più precoci e si caratterizza per una perdita di interesse per le attività sociali e non-sociali, indifferenza e una tendenza all'isolamento sociale. I pazienti bvFTD possono manifestare comportamenti stereotipati perseverativi, compulsivi e ritualistici, coinvolgendo aspetti motori e linguistici, oltre che a presentare iperoralità e cambiamenti nelle abitudini alimentari (Antonioni et al., 2023).

La bvFTD presenta un pattern di atrofia che colpisce le aree anteriori della corteccia cingolata, l'insula anteriore, striato, talamo e ipotalamo (Antonioni et al., 2023).

La variante non fluente della afasia progressiva primaria (nfvPPA) rappresenta la seconda più frequente manifestazione clinica della demenza frontotemporale e colpisce il 25% di tutti i pazienti FTD, con un'età media di esordio intorno ai 60 anni. Questa variante è il disturbo all'interno dello spettro FTD che risulta essere maggiormente eterogeneo, in cui la principale manifestazione clinica è la compromissione dell'eloquio che progressivamente diviene non fluente, laborioso, esitante, con riduzione della lunghezza della frase e un aumento degli errori fonetici, agrammatismi (Boeve et al., 2022; Antonioni et al., 2023). Le prime fasi vedono un'iniziale compromissione del linguaggio, della lettura e scrittura, mentre la comprensione verbale è risparmiata, ad eccezione di frasi grammaticalmente complesse; nelle fasi più avanzate compaiono mutismo e maggiori deficit nella comprensione, oltre che a possibili alterazioni comportamentali, affettive e nella cognizione sociale (Boeve et al., 2022; Antonioni et al., 2023). Per quanto riguarda le regioni cerebrali che presentano atrofia, le aree anteriori del circuito del linguaggio sono le più vulnerabili, come il lobo frontale inferiore dominante, oltre che l'insula anteriore e il giro temporale superiore (Antonioni et al., 2023).

La variante semantica dell'afasia progressiva primaria (svPPA) ha un esordio che si attesta attorno ai 60 anni di età, con progressione molto più lenta rispetto alla bvFTD e atrofia corticale che si presenta asimmetricamente, colpendo inizialmente un lobo temporale anteriore, con successiva estensione alla regione omologa controlaterale e alla corteccia orbitofrontale ipsilaterale (Antonioni et al., 2023). La principale caratteristica clinica coincide con un'alterazione delle componenti semantiche del linguaggio, il quale appare fluente ma debole dal punto di vista dei contenuti, in quanto è ricco di parafasie semantiche, circonlocuzioni e anomie; in particolare, si ha una graduale compromissione per quanto riguarda il riconoscimento del significato delle parole (Antonioni et al., 2023). Si hanno anche deficit nella comprensione di singole parole, mentre fonologia, grammatica e sintassi risultano relativamente preservate (Boeve et al., 2022).

Tutte le sindromi cliniche connesse ad una degenerazione lobare frontotemporale risultano essere fatali e generalmente portano alla morte entro dieci anni dalla diagnosi e, comparate alle forme di Alzheimer, sembrano avere un più pesante effetto sulle vite dei pazienti e sulle loro famiglie a causa dell'esordio in giovane età. Queste forme di demenza sono caratterizzate da un declino molto rapido e da manifestazioni cliniche ampiamente eterogenee, che rendono ancor più complesso il processo di diagnosi nelle fasi precoci di

malattia, le quali spesso vedono cambiamenti a livello comportamentale e della personalità che impattano notevolmente la quotidianità dei caregiver (Rosen et al., 2020).

1.3.4 Demenza vascolare

La demenza vascolare (VaD) è la seconda forma più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer, contando il 20% di tutti i casi di disturbo neurocognitivo maggiore. Il termine fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di disturbi neurologici in cui i deficit cognitivi sono attribuibili ad una patologia vascolare che è causata da un inadeguato flusso sanguigno al cervello; ciò può portare a morte neuronale e ad un assottigliamento dei tessuti cerebrali. Alcuni dei principali fattori che contribuiscono a questo tipo di demenza includono ictus, malattie cardiovascolari, diabete, iperlipidemia e ipertensione (Akhter et al., 2021; Yang et al., 2022).

In letteratura è ricorrente l'utilizzo del termine "decadimento cognitivo vascolare" (*Vascular Cognitive Impairment – VCI*), il quale include un intero spettro di disturbi cognitivi in presenza di patologia cerebrovascolare che si articola lungo un continuum che considera un iniziale fase MCI che può poi seguire un decorso che porta a diagnosi di VaD (Akhter et al., 2021; Rundek et al., 2022).

Tipicamente i casi di decadimento cognitivo vascolare possono avere eziologia vascolare ischemica o emorragica e possono essere causati dai soli fattori vascolari o da una combinazione di questi con elementi neurodegenerativi: analisi clinico-patologiche condotte post-mortem hanno rilevato come solo il 9% del campione autoptico preso in considerazione mostrava unicamente segni di patologia AD, il 40% evidenziava un connubio di patologia AD e patologia vascolare e il 44% oltre a presentare entrambe, vedeva segni di un'altra patologia neurodegenerativa (Rundek et al., 2022). Questi risultati sono inoltre sostenuti dal fatto che fattori di rischio vascolari misurati nelle fasi centrali della vita predicono un decadimento cognitivo in età anziana: fattori quali ipertensione, alti livelli di colesterolo, diabete e fumo nella mezza età sono associati ad un aumento del rischio di demenza del 20-40% (Rundek et al., 2022).

I casi di VaD in Europa e in Nord America corrispondono al 15-20% dei casi totali di demenza, contro a percentuali vicine al 30% in Asia e nei paesi in via di sviluppo (Bir et al., 2021); le disparità etniche nelle patologie cerebrovascolari si traducono in disparità nei casi di VCI, con una maggior frequenza nelle popolazioni nere e ispaniche rispetto a

quella riscontrabile nei bianchi (Rundek et al., 2022). Gli uomini sembrano essere più colpiti delle donne, risultato probabilmente relato al più alto rischio di ictus nella popolazione maschile (Bir et al., 2021).

I meccanismi nella patogenesi di un decadimento cognitivo vascolare e successiva demenza sono complessi, multifattoriali e necessitano di ulteriori approfondimenti perché possano essere pienamente chiariti (Morgan & Mc Auley, 2024).

Secondo la revisione di Wong & Chui (2022), la presenza di fattori di rischio vascolare aumenta la probabilità di esordio di malattie cerebrovascolari, le quali provocano lesioni vascolari cerebrali e alterazioni nei circuiti cognitivi, arrivando a possibili casi di decadimento cognitivo vascolare e conseguente demenza. I fattori di rischio cardiovascolari aumentano indirettamente il rischio di relativa demenza ed è possibile individuarne quattro principali: fumo, ipertensione, diabete mellito e ridotta attività fisica; inoltre, la forma allelica $\epsilon 4$ del gene APOE è un ulteriore fattore di rischio di lesioni cerebrovascolari e sembra predisporre all'accumulo di A β (Wong & Chui, 2022).

Sono numerose le malattie cerebrovascolari che contribuiscono ad un decadimento cognitivo vascolare, le principali sono l'aterosclerosi, l'arteriosclerosi, l'angiopatia amiloide cerebrale e la malattia microvascolare (Wong & Chui, 2022).

L'aterosclerosi colpisce le arterie di grandi dimensioni e consiste nella loro occlusione, portando ad infarti che colpiscono sia la materia grigia corticale che la sostanza bianca sottocorticale, alterando molteplici reti cerebrali e causando così un declino funzionale graduale e forme di demenza multi-infartuale (Wong & Chui, 2022).

L'arteriosclerosi colpisce i vasi di piccole dimensioni con occlusioni che causano infarti lacunari e microemorragie; la stenosi di queste arteriole porta a ischemia cronica della sostanza bianca, visualizzabile come iperintensità della sostanza bianca, che insieme agli infarti lacunari possono portare al deterioramento dei circuiti fronto-subcorticali, portando a demenza vascolare ischemica sottocorticale (Wong & Chui, 2022).

La angiopatia amiloide cerebrale (*Cerebral Amyloid Angiopathy* – CAA), come già affermato, è definita da un accumulo patologico di A β nelle pareti interne di arteriole e capillari ed è tipicamente conosciuta per manifestarsi in concomitanza con la malattia di Alzheimer; l'angiopatia amiloide cerebrale è associata ad emorragie lobari, micro-infarti corticali e ad iperintensità della sostanza bianca (Zotín et al., 2021; Wong & Chui, 2022).

Arteriosclerosi e angiopatia amiloide cerebrale sono due delle forme più comuni di malattia dei piccoli vasi (*Small Vessel Disease – SVD*), il meccanismo principale nella genesi di decadimento cognitivo vascolare (Zotin et al., 2021).

Da un punto di vista delle manifestazioni cliniche, il pattern cognitivo in una diagnosi di decadimento cognitivo vascolare varia ampiamente in funzione della localizzazione e della tipologia della lesione vascolare cerebrale. A fronte di queste evidenze, il *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study* (VICCCS) ha delineato i criteri diagnostici utili a classificare diversi fenotipi partendo inizialmente dalla distinzione “mild” e “major” presentata nel DMS-5 (*Figura 8*); la prima (*mild VCI*) individua un decadimento in almeno un dominio cognitivo senza che questo interferisca con il normale svolgimento delle attività quotidiane, mentre nella seconda (*major VCI* o *VaD*) i deficit cognitivi, clinicamente significativi, portano ad una severa alterazione delle capacità funzionali (Rundek et al., 2022; Kalaria et al., 2024).

Vengono così individuati 4 sottotipi VaD sulla base delle evidenze cliniche e di neuroimmagine, oltre che ad essere definite in merito all’origine della patologia vascolare, misura e area dei vasi coinvolti e localizzazione della lesione: demenza post-ictus (*Post-Stroke Dementia – PSD*), demenza vascolare ischemica sottocorticale, demenza multi-infarto o demenza corticale e demenza mista (Rundek et al., 2022; Wong & Chui, 2022; Kalaria et al., 2024).

VCI				
Mild VCI	Major VCI			
Impairment in at least one cognitive domain, and none to mild impairment in activities of daily living (ADLs)	Clinically significant deficits in at least one cognitive domain and severe disruption to ADLs			
	Post-stroke dementia	Subcortical ischemic vascular dementia	Multi-infarct dementia	Mixed dementia
	Immediate and/or delayed cognitive decline within 6 months after stroke and does not reverse	Small-vessel disease (lacunar infarcts, white matter lesions) mainly located subcortically	Presence of multiple cortical infarcts and their contribution to the dementia	Combination of vascular and degenerative disease (VCI-AD, VCI-Lewy body dementia, etc.)

Figura 8. Criteri diagnostici del decadimento cognitivo vascolare (Rundek et al., 2022)

Con il termine di demenza vascolare sottocorticale si fa riferimento a quei casi in cui il principale meccanismo sottostante al declino cognitivo coincide con la malattia dei

piccoli vasi e le principali lesioni cerebrali sono infarti lacunari e iperintensità della materia bianca (Zotin et al., 2021). A livello clinico si ha una progressione lenta e graduale, con un generale rallentamento motorio ed esecutivo, deficit mnemonici e attentivi (Zotin et al., 2021; Kalaria et al., 2024).

Le forme di demenza post-ictus (PSD) vedono la presenza di un declino cognitivo irreversibile che si viene a manifestare entro sei mesi dall'evento ictale (Zotin et al., 2021; Rundek et al., 2022). Queste forme sono relativamente comuni nell'età anziana (prevalenza 7.4-41%) e i pazienti affetti possono presentare difficoltà predominanti nella memoria e nel linguaggio, dipendenti dalle aree coinvolte dall'ictus (Wong & Chui, 2022). Le demenze post-ictus hanno un'eziologia complessa, con diverse combinazioni di lesioni di grandi e piccole dimensioni e patologie non-vascolari (Kalaria et al., 2024). La demenza multi-infarto è causata da una patologia o da una ostruzione di grandi vasi sanguigni che portano a infarti corticali multipli nella neocorteccia e sembrano portare a deficit cognitivi corticali come aprassia, afasia e neglect, con evoluzione "a scalino" (Rundek et al., 2022; Wong & Chui, 2022).

Le forme di demenza mista sono particolarmente comuni nei pazienti anziani e vedono una combinazione di patologia vascolare e neurodegenerativa (Rundek et al., 2022; Kalaria et al., 2024). La presenza della patologia AD in concomitanza a lesione vascolare appare essere la forma mista più comune (VCI-AD), con una sintomatologia che risulta essere molto simile a quella riscontrata nelle forme pure AD; altre forme miste sono riportate in letteratura, anche se molto rare (Wong & Chui, 2022; Kalaria et al., 2024).

Il decadimento cognitivo di origine vascolare e le forme di demenza vascolare sono entità ampiamente eterogenee e nella maggior parte dei casi i fattori di rischio annessi sono già conosciuti, in modo tale da renderli facilmente identificabili e, se possibile, modificabili; il controllo dei fattori di rischio vascolare nella mezza età è fondamentale per la prevenzione dei casi di VCI e, un controllo continuo a seguito dell'esordio di malattia può ridurre il rischio di progressione (Wong & Chui, 2022).

Anche a fronte di queste evidenze nel campo del decadimento cognitivo di origine vascolare, assume sempre più rilievo il ruolo ricoperto dai fattori di rischio e protezione nel contesto più generale delle demenze, nella possibilità di poter posticipare l'esordio dei sintomi clinici, o di ridurre la progressione.

CAPITOLO 2 – DEMENZA: FATTORI DI RISCHIO E PROTEZIONE

I continui progressi a livello sanitario avvenuti negli scorsi decenni hanno contribuito ad un netto miglioramento delle condizioni di vita e di salute a livello mondiale, portando ad un aumento dell'aspettativa di vita e ad un conseguente invecchiamento generale della popolazione. L'età risulta essere il principale fattore di rischio nell'esordio di demenza e lo dimostra l'esponenziale aumento della prevalenza con l'avanzare dell'età, indipendentemente dal sesso biologico: a livello globale, da percentuali del 2.1% nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 69 anni, si arriva a valori del 35.9% nella fascia d'età sopra i 90 anni (World Health Organization, 2021).

Con il continuo processo di invecchiamento della popolazione si prevede così un aumento notevole del numero di persone affette da demenza e, data l'attuale mancanza di concreti benefici clinici dell'unica terapia modificante la malattia approvata (World Health Organization, 2021), risulta essenziale focalizzarsi sullo sviluppo di politiche di sanità pubblica utili all'implementazione di strategie di riduzione e prevenzione del rischio, volte a ridurre i casi di malattia. Il miglioramento delle condizioni sociosanitarie e l'implementazione di questo genere di politiche possono portare ad una diminuzione del rischio di demenza, ma le persistenti disuguaglianze che si denotano a livello sociale devono essere affrontate per poter garantire questi servizi in modo equo e uniforme (World Health Organization, 2021).

Sebbene l'età sia il fattore di rischio più forte, la demenza non è un'inevitabile conseguenza dell'invecchiamento (World Health Organization, 2021); nonostante la presenza di ulteriori fattori non-modificabili quali sesso biologico, predisposizione genetica, basso status socioeconomico dei genitori (Loeffler, 2020; Duffner et al., 2022), un crescente numero di evidenze pone sempre maggior rilievo al ruolo di quei fattori di rischio potenzialmente modificabili, i quali, se trattati, ridimensionati e eliminati, potrebbero da soli prevenire circa metà dei casi di demenza (Livingston et al., 2024). La riduzione del rischio di demenza aumenta il numero di anni di vita in salute e comprime la durata dell'inasprimento delle condizioni di salute per le persone che la sviluppano (Livingston et al., 2024).

Come riportato da Mukadam e colleghi (2024), gli indici di prevalenza e incidenza di demenza sono rimasti stazionari o addirittura hanno presentato un calo, ma solamente nei paesi ad alto reddito, dato il repentino aumento di casi nei paesi a basso e medio reddito. In particolare, gli autori attribuiscono la diminuzione degli indici epidemiologici ad una riduzione e gestione dei fattori di rischio modificabili, tramite la messa in atto di politiche di contrasto. Diversi studi hanno preso in considerazione l'associazione tra deprivazione socioeconomica e deterioramento cognitivo, evidenziando come un decremento dell'incidenza di demenza avviene primariamente in aree socioeconomicamente avvantaggiate (Livingston et al., 2024). Gran parte delle manovre politiche di contrasto alla demenza attuate in contesti socioeconomici floridi non sono attualmente realizzabili in questi paesi, rendendo così complicata la realizzazione di interventi che possano influire sullo stile di vita, utili alla sensibilizzazione della popolazione nei confronti dei fattori di rischio per lo sviluppo di demenza (Mukadan et al., 2024).

L'applicazione di queste politiche sembra essere spesso associata ad una riduzione dei costi per affrontare l'impatto sociosanitario della demenza e risulta inoltre chiaro come il rischio possa essere ridotto o modificato anche in coloro che possiedono un maggior rischio genetico di malattia (Livingston et al., 2024).

Date queste premesse, il presente capitolo si concentrerà inizialmente su quelli che sono i fattori di rischio non modificabili, per poi considerare le più recenti evidenze sui fattori di rischio potenzialmente modificabili, concludendo con un'analisi del ruolo ricoperto da stress ed eventi di vita avversi sull'esordio della demenza.

2.1 Fattori di rischio non modificabili

In letteratura sono presenti molteplici riferimenti ai fattori di rischio non modificabili di demenza. Di seguito, una lista di quelli associati primariamente a malattia di Alzheimer.

- L'**età** risulta il più importante fattore di rischio per ogni causa di demenza, come dimostrato dai dati epidemiologici precedentemente riportati in questo lavoro di tesi; la percentuale di persone con demenza AD aumenta drasticamente con l'avanzare dell'età, colpendo il 5-10% delle persone sopra i 65 anni e il 50% di quelle che superano gli 85 (Arvanitakis et al., 2019). Breijyeh & Karaman (2020) definiscono l'invecchiamento come un processo irreversibile che colpisce diversi organi e sistemi, tra cui il sistema nervoso centrale, con riduzione volumetrica e del peso del cervello,

perdita delle sinapsi e allargamento dei ventricoli, oltre che un accumulo di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari. L'invecchiamento può essere così accompagnato da neurodegenerazione, un fenomeno fisiologico che aumenta il rischio di sviluppare le sindromi cliniche analizzate nel capitolo precedente (Prabha et al., 2024); nonostante ciò, le forme di patologia amiloide e tau risultano essere comuni anche in quei soggetti anziani che non presentano una forma di deterioramento cognitivo, la maggior parte dei quali non svilupperà demenza (Livingston et al., 2024). Le patologie amiloide e tau contribuiscono quindi a confermare la presenza della patologia AD, ma non confermano che queste siano la causa dei sintomi clinici.

- Il **sex** è inoltre un altro fattore di rischio. Nello specifico, tra le persone con diagnosi AD due terzi risultano essere donne, le quali hanno maggior probabilità di sviluppare demenza rispetto agli uomini, probabilmente anche per la maggior sopravvivenza delle donne con il disturbo (Loeffler, 2020; Prabha et al., 2024); inoltre, sembra che le donne abbiano una probabilità superiore di presentare maggiori livelli tau (Scheltens et al., 2021). Livingston e colleghi (2024) riportano come i dati in letteratura in merito all'effetto del sesso biologico sul rischio di demenza risultino essere inconcludenti e poco lineari, affermando come la maggiore incidenza tra la popolazione femminile sia spiegabile da differenze per quanto riguarda istruzione e aspettativa di vita; sia negli stati ad alto che in quelli a basso e medio reddito, le evidenze suggeriscono quindi che il rischio sia legato a fattori che esulano dal sesso biologico. Anche le differenze ormonali di genere potrebbero avere un ruolo nel rischio di demenza. Tentando di spiegare la maggior prevalenza di demenza tra le donne, Livingston et al. (2024) riportano evidenze che affermano come la terapia ormonale sostitutiva in menopausa possa aumentare il rischio di demenza. Un recente editoriale (Depypere et al., 2025) analizza criticamente queste evidenze, le quali non tengono conto delle possibili associazioni benefiche tra terapia ormonale in menopausa e riduzione del rischio di demenza. Gli autori riportano studi in cui questa relazione è influenzata dal periodo di inizio della terapia e dal tipo di ormoni impiegati; in particolare, un precoce utilizzo della terapia con estrogeni naturali a seguito di menopausa sembra avere un effetto protettivo, mentre iniziarla dopo i 65 anni o più di 10 anni dopo l'esordio della menopausa può aumentare il rischio di demenza (Depypere et al., 2025). Essendo il ruolo del sesso nel rischio di demenza

un recente ambito di ricerca in ampia espansione, ulteriori studi saranno necessari per chiarirne a pieno l'impatto.

- Si parla di **storia familiare** di demenza quando un individuo può contare almeno un familiare di primo grado che nel corso della sua vita ha sviluppato demenza (Loeffler, 2020). Questo fattore sembra aumentare considerevolmente il rischio di sviluppare AD, soprattutto se è presente più di un parente di primo grado affetto dalla malattia (Jones, 2021; Prabha et al., 2024). Nonostante questi risultati, la presenza di malattie in contesti familiari non è unicamente spiegabile da fattori ereditari, ma anche da fattori non-genetici condivisi, come stile di vita e status socioeconomico (Jones, 2021).
- Approssimativamente l'80% della varianza del rischio di sviluppare AD è potenzialmente attribuibile a **fattori genetici**, con la forma allelica APOE $\epsilon 4$ considerata il principale fattore, la quale spiega una parte sostanziale dell'ereditarietà dell'AD, senza giustificarla completamente (McDade, 2022; Scheltens et al., 2022). Il gene APOE si può ereditare in una delle tre varianti alleliche – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ – e codifica per l'*apolipoproteina E* espressa negli astrociti e nella microglia, ricoprendo un ruolo nella formazione del colesterolo, fondamentale per la produzione di mielina e per il corretto funzionamento cerebrale (Breijyeh & Karaman, 2020). Individui eterozigoti APOE $\epsilon 4$ hanno un rischio dalle due alle tre volte superiore di sviluppare demenza rispetto ai non-portatori di questo allele, mentre per gli omozigoti APOE $\epsilon 4$ il rischio è dieci volte superiore rispetto a coloro che sono omozigoti APOE $\epsilon 3$ (McDade, 2022). Come già riportato, meno dell'1% dei casi AD sono dovuti a forme autosomiche dominanti, causate da mutazioni dei geni APP, PSEN1 e PSEN2 (Prabha et al., 2024). Tralasciando queste mutazioni che portano principalmente ad esordi precoci di malattia, il contributo genetico alle forme AD a esordio tardivo risulta essere multifattoriale, con più di trenta loci genetici associati, tra i quali sono state individuate variazioni in SORL1, ABCA7 e TREM2. Queste evidenze suggeriscono come i prodotti proteici integri di questi geni siano essenziali nel mantenimento del corretto funzionamento cerebrale (McDade, 2022; Scheltens et al., 2022).

Nonostante la presenza di forti fattori di rischio non modificabili, sono di fondamentale importanza per la ricerca nel campo della prevenzione della demenza i fattori di rischio potenzialmente modificabili che verranno di seguito trattati.

2.2 Fattori di rischio modificabili

Il recente aggiornamento della *Lancet Commission* (Livingston et al., 2024) fornisce nuove e promettenti prove in merito a prevenzione, intervento e cura della demenza.

La prevenzione implica sia cambiamenti politici a livello nazionale e internazionale, sia interventi individualizzati, a partire dalla nuova prospettiva *life-course* per la prevenzione di demenza, la quale incorpora 14 fattori di rischio che se contrastati ed eliminati, potrebbero prevenire circa metà dei casi di demenza (Livingston et al., 2024).

Le forze adottate per la prevenzione della demenza dovrebbero adottare un approccio personalizzato per i diversi gruppi, mirando a ridurre le barriere strutturali e socioculturali che fungono da ostacolo al coinvolgimento di quelle popolazioni che risultano essere ad alto rischio (Livingston et al., 2024).

Il gruppo di lavoro ha incorporato due nuovi fattori al precedente modello con 12 fattori di rischio (Livingston et al., 2020), proponendo oggi 14 fattori di rischio modificabili distribuiti lungo diversi momenti lungo l'arco di vita.

2.2.1 Fattori di rischio modificabili nelle fasi precoci di vita

Una **bassa scolarità** è stata identificata tra i primi fattori di rischio per lo sviluppo di demenza e, nella revisione di Livingston e colleghi (2024) rappresenta l'unico fattore di rischio modificabile in età giovanile. Nello specifico, una bassa scolarità è associata ad un aumento del rischio di demenza del 5% (Livingston et al., 2024).

Nonostante le difficoltà nell'operazionalizzare il concetto di "bassa scolarità" e ai risultati che considerano i singoli anni di studio (Maccora et al., 2020), ciò che sembra essere propriamente associato al rischio di demenza è il livello di istruzione conseguito, più che gli anni di scuola frequentati (Livingston et al., 2024).

La revisione di Sharp & Gatz (2011) afferma come una più bassa istruzione fosse associata ad un maggiore rischio di demenza, associazione che varia sulla base di differenze etnico-culturali, di età e di genere.

Inoltre, un maggior numero di anni d'istruzione non sembra attenuare il rischio di demenza in modo uniforme; una relazione più coerente si verifica quando gli anni di istruzione riflettono la capacità cognitiva, suggerendo come l'effetto della scolarità sul rischio di malattia possa essere valutato più dettagliatamente utilizzando un modello che consideri l'intero arco di vita (Sharp & Garz, 2011). A sostegno di ciò, Liu et al. (2023)

hanno individuato come una sostanziale proporzione (25%) della relazione tra scolarità e demenza sia mediata dai fattori di rischio vascolari nell'età adulta.

Tuttavia, la riduzione di tali fattori di rischio non sembra essere sufficiente a colmare le ampie disparità educative nel rischio di demenza, suggerendo come altri fattori come le disuguaglianze nelle risorse socioeconomiche precoci – le quali determinano traiettorie divergenti nell'istruzione ricevuta – possano essere centrali nello spiegare la relazione tra scolarità e demenza (Liu et al., 2023).

2.2.2 Fattori di rischio modificabili nell'età adulta

La maggior parte dei fattori di rischio per la demenza sembra operare nell'età adulta, rappresentando la quota più rilevante (30%) della frazione attribuibile nella popolazione dei fattori di rischio potenzialmente modificabili per la demenza (Livingston et al., 2024).

- Il primo fattore in lista è la **perdita di udito**, una condizione che, globalmente, affligge circa il 20% delle persone. Nel dettaglio, il 62% delle persone che va incontro a perdita dell'udito ha più di 50 anni e, molto spesso, questa problematica non viene trattata. La maggior parte delle evidenze in letteratura mostra un'associazione significativa tra la perdita dell'udito e l'incidente rischio di demenza – con una percentuale attribuibile nella popolazione pari al 7% – con dati che riportano come ogni peggioramento dell'udito di 10 dB sia associato ad un aumento del 16% del rischio di demenza (Livingston et al., 2024). Alcuni dei meccanismi che spiegano l'associazione tra perdita di udito e demenza coinvolgono fattori psicosociali come depressione e isolamento sociale (Livingston et al., 2024), anche se vengono considerati altri processi come la possibile presenza di una patologia condivisa tra corteccia cerebrale e sistema uditivo, una deprivazione sensoriale che influisce negativamente a livello cerebrale e un maggiore dispendio cognitivo per l'ascolto, il quale riduce le risorse per altri processi cognitivi (Griffiths et al., 2020).
- Un secondo fattore di rischio è rappresentato dalla **depressione**. Gli studi considerati da Livingston et al., (2024) mostrano come la depressione aumenti il rischio di demenza ad ogni età, ponendola però come un fattore di rischio nell'età adulta in quanto in età avanzata sembra che le associazioni siano dovute ad un possibile stadio prodromico di demenza. Infatti, sintomi depressivi possono rappresentare prodromi, ovvero sintomi precoci, di patologie neurodegenerative come l'AD. I meccanismi che

collegano demenza e depressione non sono del tutto chiari, anche se alcune ipotesi suggeriscono che la depressione aumenti il rischio di demenza in quanto anche a causa del suo effetto negativo sulla cura di sé, e quindi sulla cura dell'alimentazione e dell'attività fisica, e sulla conseguente riduzione del contatto sociale. Tuttavia, la depressione è anche associata a meccanismi biologici precisi, come l'ipersecrezione di cortisolo e l'infiammazione, i quali possono essere associati ad atrofia ippocampale e corticale (Livingston et al., 2024). Inoltre, una sintomatologia depressiva che si manifesta precocemente nella vita potrebbe fungere da fattore eziologico nell'esordio di demenza attraverso la perdita di neuroni noradrenergici nel locus coeruleus e la perdita di neuroni serotonergici nei nuclei dorsali del rafe, oltre che ad una secrezione cronica di glucocorticoidi e il rilascio di citochine proinfiammatorie (Elser et al., 2023). Uno studio di Elser e colleghi (2023) ha esaminato l'associazione tra depressione diagnosticata in età precoce (18-44 anni), in età media (44-59) e in tarda età (dopo i 60 anni) e conseguente demenza, individuando come questa relazione persistesse a prescindere dall'età al momento della diagnosi o da quanto tempo fosse passato da essa. Lo studio comprendeva 246.499 individui con depressione diagnosticata tra il 1980 e il 2018 e 1 190 302 individui senza depressione, ricavando come il rischio di sviluppare demenza era più che raddoppiato tra il primo gruppo rispetto al gruppo senza diagnosi, anche se questa era stata diagnosticata prima dei 45 anni (Elser et al., 2023). Un altro studio (Aunsmo et al., 2024) ha evidenziato come tra individui anziani con demenza ci fosse una maggiore prevalenza di sintomi depressivi e di ansia trent'anni prima della diagnosi rispetto a coloro che non hanno sviluppato la malattia. Holmquist e colleghi (2020) hanno individuato un aumento della probabilità di demenza a seguito di una diagnosi di depressione, anche se questa era stata effettuata più di 20 anni prima dell'esordio di demenza; nel dettaglio, l'associazione era molto più forte quando questa si sviluppava dopo i primi sei mesi dalla diagnosi di depressione, decrescendo rapidamente ma rimanendo significativa. L'associazione tra depressione e una diagnosi di demenza vascolare era significativamente più forte rispetto ad ogni altra diagnosi, probabilmente per la presenza di processi infiammatori indotti dalla depressione (Holmquist et al., 2020). Questi dati considerati complessivamente, sostengono l'ipotesi che una storia

depressiva nelle fasi precoci di vita e nella mezza età possa essere considerata come un fattore di rischio indipendente nell'esordio di demenza.

- Le **lesioni traumatiche cerebrali** (*Traumatic Brain Injury* – TBI) sono una delle più comuni cause di morte e disabilità a livello globale, con approssimativamente 23 milioni di persone sopra i 40 anni che riportano una storia di TBI (Gu et al., 2022). Numerose evidenze epidemiologiche hanno mostrato una correlazione tra TBI e un aumentato rischio di malattie neurodegenerative (Gu et al., 2022); in particolare, giovane età al momento della lesione traumatica cerebrale e sesso maschile risultano associati ad un maggiore rischio di demenza. Lesioni traumatiche cerebrali possono aumentare il rischio di demenza attraverso un trauma diretto, il quale può portare ad una precoce generazione di proteinopatie promosse da danno assonale, attivazione microgliale e atrofia corticale (Livingston et al., 2024). Oltre a ciò, fattori quali patologia amiloide, neuroinfiammazione cronica, deposizione di tau, danno vascolare e degenerazione della materia bianca in pazienti con TBI sono implicati nello sviluppo di disturbi neurodegenerativi (Gu et al., 2022).
- Il **fumo** sembra essere associato ad un aumento del rischio di demenza soprattutto nella mezza età, probabilmente per i recenti sviluppi nel trattamento delle patologie relate al fumo, portando ad un aumento delle possibilità per i fumatori di vivere abbastanza a lungo per sviluppare demenza (Livingston et al., 2024). L'associazione tra il fumo e fattori di rischio cardiovascolari sembra spiegare la maggiore frequenza di manifestare demenze di origine vascolari in soggetti fumatori (Livingston et al., 2024).
- Uno dei fattori di rischio modificabili che è stato recentemente incluso corrisponde ad un alto livello di **colesterolo delle lipoproteine a bassa densità** (*Low-Density Lipoprotein* – LDP) nella mezz'età, portandolo ad essere un fattore di rischio per ogni causa di demenza e per la malattia di Alzheimer (Iwagami et al., 2021; Livingston et al., 2024). Livelli eccessivi di colesterolo cerebrale sono associati ad un elevato rischio di ictus e di accumulo di A β e tau, suggerendo così un possibile meccanismo che lega colesterolo LDL e demenza (Livingston et al., 2024).
- Esiste un'associazione complessa tra **inattività fisica** e demenza, a causa dell'ampia variabilità di altri fattori che intervengono in questa relazione (Livingston et al., 2024). Tra gli individui fisicamente inattivi, cresce il rischio di malattie

cardiovascolari e di diabete, le quali, a loro volta, aumentano il rischio di demenza. Questa relazione indiretta può essere dovuta a causalità inversa, in quanto è possibile che nelle fasi precliniche o prodromiche di malattia si registri una riduzione nei livelli di attività fisica (Kivimäki et al., 2019).

- L'insorgenza del **diabete di tipo 2** nella mezza età sembra aumentare il rischio di demenza, dato il suo effetto dannoso per la salute cerebrale; oltre a ciò, una lunga durata di malattia, soprattutto se scarsamente controllata, aumenta il rischio di demenza. I meccanismi che spiegano il legame tra queste due patologie risultano ad oggi essere ancora non del tutto chiariti, ma fattori che alterano il normale funzionamento vascolare e metabolico a livello cerebrale sembrano essere centrali (Livingston et al., 2024).
- Un ulteriore fattore di rischio è l'**ipertensione**, la quale aumenta notevolmente il rischio di demenza se presente nella mezza età, in quanto essa stessa fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari (Livingston et al., 2024).
- L'**obesità** nella mezza età risulta essere un fattore di rischio per la demenza. Livingston e colleghi (2024) hanno evidenziato come una maggiore circonferenza vita sia associata ad elevato rischio di decadimento cognitivo e demenza, il quale risulta ancor più amplificato in persone sopra i 65 anni. L'obesità è una condizione associata ad altri fattori di rischio di demenza, come inattività fisica, diabete e ipertensione, i quali possono mediare la relazione tra obesità e rischio di decadimento cognitivo.
- Un **eccessivo consumo di alcol** è indubbiamente connesso ad un aumento del rischio di demenza, ad una riduzione del volume cerebrale post-mortem e a segni di danno cerebrale (Wiegmann et al., 2020), soprattutto se l'abuso è circoscritto alla mezza età. Ridurre l'eccessivo consumo di alcol o un consumo sostenuto di piccole quantità alcoliche sembra essere associato ad un ridotto rischio di demenza (Livingston et al., 2024).

2.2.3 Fattori di rischio modificabili nella tarda età

- L'**isolamento sociale**, o l'aver contatti sociali poco frequenti, è considerato un fattore di rischio modificabile per la demenza; sono numerosi gli studi che hanno analizzato questa relazione, operazionalizzando il costrutto di isolamento sociale

attraverso diversi criteri (vivere da soli, vedere familiari e amici meno di una volta al mese, non partecipare ad attività di gruppo settimanalmente; Livingston et al., 2024). Un altro costrutto spesso connesso a quello di isolamento sociale e al rischio di demenza è quello di solitudine, il quale fa riferimento alla percezione soggettiva dell'inadeguatezza della propria socialità (Livingston et al., 2024). Lo studio di Shen e colleghi (2022) ha considerato entrambi i concetti, individuando come solo l'isolamento sociale fosse associato ad un aumentato rischio di demenza; individui socialmente isolati mostravano ridotti volumi in aree cerebrali coinvolte nei processi cognitivi di memoria e apprendimento. Le aree prettamente coinvolte coincidevano con l'ippocampo, il talamo, l'amigdala e la corteccia temporale, tutte regioni fortemente coinvolte nel processamento delle informazioni sociali (Shen et al., 2022). Lo studio di Huang e colleghi (2023) ha tracciato i possibili meccanismi che possono sottendere la relazione tra isolamento sociale e demenza, evidenziando un forte legame tra l'isolamento sociale e altri fattori di rischio di demenza, come per esempio l'ipertensione, malattie cardiovascolari, depressione, sostenendo come condizioni di isolamento possano aumentare l'insorgenza e la severità di questi fattori di rischio. Inoltre, anziani socialmente isolati potrebbero non beneficiare delle risorse sociali (es. supporto sociale, condivisione di informazioni, accesso ai servizi sanitari) che contribuiscono al mantenimento della salute e alla prevenzione di esiti sanitari sfavorevoli (Huang et al., 2023).

- **L'esposizione all'inquinamento atmosferico** può contribuire a numerose condizioni a lungo termine nel corso della vita; in particolare, sembra aumentare il rischio di demenza e decadimento cognitivo (Livingston et al., 2024), sia nei paesi a basso, medio e alto reddito, soprattutto nella mezza e tarda età. Le nanoparticelle potrebbero raggiungere il cervello attraverso il nervo e il bulbo olfattivo o tramite gli organi circumventricolari, dove la barriera ematoencefalica è più permeabile. (Delgado-Saborit et al., 2021). I meccanismi tramite i quali gli inquinanti atmosferici possono danneggiare il cervello sono relativi a possibili risposte infiammatorie cerebrali e al ruolo dello stress ossidativo, processi implicati nel declino cognitivo; oltre a ciò, l'inquinamento è associato ad accumulo amiloide, a cambiamenti nella barriera ematoencefalica e a lesioni della materia bianca (Delgado-Saborit et al., 2021).

- La prevalenza globale della **perdita della vista** e di cecità in adulti oltre i 50 anni è stimata essere pari al 12.6%; una non trattata perdita della vista è considerabile come fattore di rischio per l'esordio di demenza. I meccanismi alla base potrebbero essere relati ad una sottostante patologia, come il diabete o a processi neuropatologici in comune nella retina e a livello cerebrale (Livingston et al., 2024).

2.3 Ulteriori possibili fattori di rischio psicologico – il ruolo degli eventi di vita stressanti e dei disturbi d'ansia

I fattori di rischio modificabili individuati da Livingston e colleghi (2024) non sono gli unici esistenti che potenzialmente possono aumentare il rischio di demenza, ma sono quelli per i quali ad oggi esistono sufficienti evidenze scientifiche.

Inoltre, nonostante i fattori di rischio modificabili individuati spieghino circa la metà dei casi di demenza (Livingston et al., 2024), ai quali va sommata la minima percentuale di forme autosomiche dominanti, una gran parte della varianza nel rischio di demenza rimane inspiegata, richiedendo così ulteriori prove che puntino ad individuare ulteriori fattori di rischio modificabili (Stuart & Padgett., 2020).

Numerose evidenze recenti suggeriscono che l'esperienza di uno stress psicologico prolungato nel tempo possa rappresentare un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di decadimento cognitivo e demenza, in quanto associato ad effetti deleteri a livello cerebrale e quindi ad un aumento del rischio di sviluppare una varietà di disturbi fisiologici e mentali (Stuart & Padgett, 2020; Franks et al., 2023; Palpatzis et al., 2024).

Lo stress psicologico comprende risposte di tipo cognitivo, comportamentale e biologico e si verifica quando un individuo compie un'interpretazione cognitiva secondo la quale un dato evento o situazione supera le risorse e strategie di coping proprie della persona (Stuart & Padgett, 2020). In particolare, eventi di vita che influiscono sullo status sociale di un individuo, sulla sua identità o salute fisica possono innescare una serie di risposte di stress psicologico e fisiologico. Questi eventi avversi vengono definiti *stressor*, in particolare di tipo psicosociale, in quanto le risposte psicologiche allo stress sono associate al contesto sociale in cui si manifestano (Fratiglioni et al., 2020).

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* – HPA) è uno dei principali sistemi coinvolti nella risposta allo stress, funzionale all'adattamento dell'organismo a variazioni ambientali di natura fisica e psicologica. L'attivazione del

sistema HPA innesca l'ormone di rilascio della corticotropina dall'ipotalamo, con una conseguente produzione e secrezione dell'ormone adrenocorticotropico dall'ipofisi, il quale a sua volta porta alla sintesi e alla secrezione di glucocorticoidi dalla corteccia surrenale (Leistner & Menke, 2020; Stuart & Padgett, 2020).

I glucocorticoidi, come il cortisolo, ricoprono un ruolo fondamentale nella regolazione dell'attività basale dell'asse HPA e nel terminare la risposta allo stress. In particolare, alti livelli di glucocorticoidi inibiscono l'attività del sistema attraverso un meccanismo a feedback negativo che coinvolge diverse strutture, tra cui l'ippocampo (Leistner & Menke, 2020; Stuart & Padgett, 2020).

Sebbene lo stress acuto sia necessario per affrontare una sfida immediata, un'esposizione ripetuta e cronica ad alti livelli di glucocorticoidi può risultare neurotossica; l'asse HPA si attiva in previsione di una conseguenza negativa o di una minaccia, andando potenzialmente incontro ad un'attivazione cronica che anticipa eventi negativi. (Stuart & Padgett, 2020). Pertanto, uno stressor acuto e la risposta che ne consegue possono costituire un meccanismo adattivo con effetti prevalentemente protettivi, mentre uno stress prolungato e ripetuto può portare a cambiamenti dannosi e ad alterazioni a lungo termine dell'asse HPA (Leistner & Menke, 2020).

La disregolazione dell'asse HPA e gli elevati livelli di glucocorticoidi potrebbero essere alla base della relazione tra stress psicologico cronico e decadimento cognitivo, in quanto la neurotossicità dovuta ad elevati livelli di glucocorticoidi può contribuire a cambiamenti strutturali nell'ippocampo, nella corteccia prefrontale e nell'amigdala (Stuart & Padgett, 2020; Franks et al., 2023; Palpatzis et al., 2024). Persone con demenza mostrano elevati livelli di cortisolo nel sangue, i cui valori sono associati ad una più rapida progressione di malattia, suggerendo come l'attivazione dell'asse HPA indotta da stress possa accelerare la "cascata neuropatologica" associata a demenza (Stuart & Padgett, 2020). Inoltre, gli ormoni dello stress esercitano un effetto soppressivo sulla neurogenesi nel giro dentato dell'ippocampo, ponendo la possibilità che un alto numero di eventi stressanti di vita o mettere in atto scarse strategie di coping, possa portare a degenerazione dell'ippocampo e alle conseguenti compromissioni cognitive (Stuart & Padgett, 2020).

Un altro possibile fattore psicologico che può essere preso in considerazione come possibile fattore di rischio di demenza è il disturbo d'ansia, una condizione che frequentemente si presenta in associazione a depressione (Gimson et al., 2018) e che non

è stata spesso studiato in associazione a forme di declino cognitivo. Come la depressione, anche questo genere di disturbi può essere un sintomo neuropsichiatrico nelle fasi di demenza, ma anche un prodromo, oltre che un possibile fattore di rischio per l'AD (Mendez, 2021).

Inoltre, numerosi fattori associati a disturbi d'ansia, come infiammazione e stress ossidativo, sono relati alla patogenesi di forme AD e VaD; questi disturbi sono caratterizzati da uno stress neurotossico cronico dovuto ad alti livelli di glucocorticoidi, i cui effetti nella tarda età possono risultare ulteriormente più dannosi (Becker et al., 2018). Di seguito verranno riportati risultati a favore dell'associazione tra eventi di vita avversi, verosimilmente associati a stress, e disturbi d'ansia nell'esordio di demenza.

2.3.1 Il ruolo dello stress e degli eventi di vita avversi sul rischio di demenza

L'esposizione a multipli stressor psicosociali lungo l'arco di vita è associata a cambiamenti a lungo termine o permanenti nelle risposte emotive, fisiologiche e comportamentali (Stuart & Padgett, 2020); oltre che a inficiare il sistema nervoso centrale e neuroendocrino, lo stress psicologico cronico sembra compromettere anche il sistema immunitario, il quale attivandosi potrebbe promuovere la sintesi di citochine pro-infiammatorie, associate a declino cognitivo e ad alterazioni metaboliche tipiche dell'AD (Palpatzis et al., 2024).

Gli eventi di vita stressanti sono comuni e possono comprendere diverse esperienze, come difficoltà lavorative o finanziarie, malattie gravi che colpiscono la propria persona o un proprio caro, divorzi o separazioni, sperimentare abusi, perdita del coniuge o di un parente stretto (Stuart & Padgett, 2020; Karakose et al., 2024). Questi sembrano essere associati ad un elevato rischio di demenza a causa del loro potenziale nel generare alti livelli di stress, nel mettere in atto comportamenti rischiosi per la salute, oltre che a possibili disfunzioni fisiologiche (Karakose et al., 2024).

I risultati in letteratura che evidenziano la relazione tra eventi di vita stressanti e il rischio di demenza sono limitati e poco uniformi. Inoltre, si tratta di un'associazione che sembra variare anche in base al periodo di insorgenza degli eventi. La revisione di Luo et al. (2023) mostra come soggetti che hanno sviluppato demenza riportano un maggior numero di esperienze avverse nell'infanzia rispetto ai controlli sani, oltre al fatto che una persistente esposizione ad un maggior numero di stressor è associata ad una più alta

prevalenza e incidenza di malattia; gli autori affermano come eventi stressanti cronici abbiano un effetto maggiore sul rischio di demenza se vissuti nell'infanzia e nella prima età adulta.

Lo studio di Palpatzis et al. (2024) ha individuato un'associazione tra eventi di vita stressanti nell'infanzia e nell'età adulta e patologia AD, neuroinfiammazione e ridotto volume cerebrale solo in anziani a rischio AD con una storia pregressa di disturbi psichiatrici. La storia psichiatrica sembra essere un fattore interagente nella relazione tra eventi di vita stressanti e il rischio AD, in quanto l'aver sofferto di un disturbo psichiatrico potrebbe rendere maggiormente suscettibili agli effetti di alcuni eventi stressanti (Palpatzis et al., 2024).

Esperienze avverse vissute nell'infanzia in forma cumulativa risultano essere associate allo sviluppo di demenza; in particolare, l'aver vissuto la morte di un genitore durante l'infanzia sembra essere associata a maggiore prevalenza di demenza rispetto alla morte di qualsiasi altro parente (Luo et al., 2023). Esperienze avverse vissute nell'infanzia possono avere effetti sulla salute lungo tutta la vita interferendo con il normale sviluppo cerebrale, con un maggiore rischio di sviluppare precocemente malattie metaboliche e comportamenti salutari maladattivi (Luo et al., 2023), oltre che ad influenzare i fattori di rischio e di protezione (Fratiglioni et al., 2020).

In particolare, sono stati individuati maggiori livelli di neuroinfiammazione tra anziani a rischio AD che hanno riportato un maggiore numero di eventi di vita stressanti nell'infanzia, suggerendo come traumi infantili possano essere collegati a forme di infiammazione cronica che persistono fino a influenzare la salute nelle fasi più avanzate (Palpatzis et al., 2024). Inoltre, eventi stressanti nell'infanzia sembrano essere associati a maggiori livelli di pressione sanguigna e a lunghezze telomeriche inferiori, oltre che a disregolazione dell'asse HPA (Conde-Sala & Garre-Olmo, 2020).

Patel & Oremus (2022) individuano un'associazione tra eventi stressanti precoci e cognizione che varia in base alle esperienze avverse nell'infanzia, con prestazioni cognitive peggiori a fronte di eventi quali morte materna prematura, divorzio dei genitori, trascuratezza emotiva e fisica, abuso fisico o una combinazione di questi. Inoltre, è stato riscontrato come problemi di salute mentale nell'adolescenza, soprattutto se relati a stress, potrebbero contribuire ad aumentare il rischio di demenza in tarda età (Kuhn et al., 2024).

L'età adulta rappresenta un periodo sensibile per l'esposizione allo stress psicologico; in particolare, un maggior numero di stressor in questa fase sembra essere associato ad un accumulo di patologia amiloide, periodo in cui si ha l'iniziale diffusione della patologia che definisce le fasi precliniche di demenza (Palpatzis et al., 2024).

Luo et al. (2023) hanno considerato l'intervallo compreso tra i 16 e i 64 anni di età per definire il concetto di età adulta, evidenziando come un'esposizione prolungata ad un elevato numero di stressor risulti associata a più alti tassi di demenza. Inoltre, maggiori livelli di stress percepito sono associati a peggiori prestazioni cognitive a livello attentivo, nella memoria di lavoro e nella memoria associativa (Franks et al., 2023).

Evidenze in letteratura hanno riportato diversi eventi potenzialmente stressanti i quali possono essere associati ad un maggiore rischio di declino cognitivo e demenza, non sempre restituendo risultati univoci e lineari.

Lo scioglimento del matrimonio è un evento di vita stressante con conseguenze negative per il benessere psicofisico dell'individuo e, oltre ad episodi di vedovanza, si fa riferimento anche ai cosiddetti *gray divorce*, ovvero divorzi che si verificano tra gli adulti sopra i 50 anni (Brown et al., 2020). Lo scioglimento del matrimonio è spesso considerato un evento traumatico che ha ricadute negative sia a breve che a lungo termine sulla salute degli individui, contribuendo allo sviluppo di declino cognitivo attraverso una riduzione delle risorse sociali, psicologiche ed economiche (Brown et al., 2020).

Secondo Bougea et al. (2020), vedovanza, divorzio e morte prematura di un coniuge sono eventi traumatici associati ad un aumentato rischio di demenza, spiegando questa associazione attraverso l'effetto protettivo che può avere il matrimonio sullo stile di vita. Karakose et al. (2024) hanno individuato un maggiore rischio di demenza per coloro che hanno riportato di aver sofferto di una grave malattia, subito un incidente o un'aggressione e l'aver sperimentato gravi difficoltà finanziarie. Sorprendentemente, gli autori hanno rilevato come gravi malattie, incidenti o aggressioni a parenti stretti fossero eventi associati ad un ridotto rischio di demenza; questo risultato inaspettato sembra esser dovuto alla possibilità che perdere un familiare possa motivare la ricerca di supporto o rafforzare i legami sociali con gli altri (Karakose et al., 2024).

Fratiglioni et al. 2020 parlano di stress lavorativo (*job strain*), spesso generato da un mancato bilanciamento tra carico lavorativo e autonomia decisionale; nel dettaglio, un lavoro è definito ad alto stress (*high-strain*) nel momento in cui presenta alto carico

lavorativo e minima autonomia. In questi casi, si registra un più alto rischio di demenza, soprattutto se le elevate richieste lavorative si presentano nella mezza età (Fratiglioni et al., 2020). Secondo Bougea et al. (2022), occupazioni lavorative complesse non sono necessariamente causa di un innalzamento del rischio di demenza, in quanto la presenza di un'elevata autonomia decisionale funge da fattore protettivo, possibilmente per il fatto che queste occupazioni richiedono maggiori abilità di pensiero critico, consentendo maggiore stimolazione e capacità di coping.

Lo studio di Luo et al. (2022) afferma come il verificarsi di qualsiasi tipo di stressor nella tarda età non risulti significativamente relato alla prevalenza di demenza e la stessa cosa vale considerando specifici eventi, come gravi patologie di familiari, cambi di residenza o un declino nella condizione finanziaria.

Al contrario, Stebbins e colleghi (2022) in un'ampia coorte di soggetti con età pari o superiore ai 65 anni, hanno evidenziato come le associazioni con il livello cognitivo e il tasso di declino sembrano essere guidate in larga parte da eventi vissuti in tarda età. Questo lavoro ha individuato la rilevanza dell'impatto di eventi traumatici solo se verificatisi in età avanzata sul declino cognitivo, anche se il grado e la direzione dell'associazione varia in base allo specifico evento, suggerendo come questi risultati vadano interpretati senza aggregare gli eventi traumatici nello studio delle associazioni tra stress psicologico e demenza (Stebbins et al., 2022).

Uno studio condotto in anziani di età superiore ai 70 anni (Nilaweera et al., 2023) ha dimostrato che specifici eventi avversi in tarda età sono associati al rischio di demenza; in particolare, la morte di un coniuge sembra aumentare di gran lunga il rischio in entrambi i sessi, mentre morte e gravi malattie di propri cari sono associate ad un ridotto rischio di deterioramento cognitivo, in linea con i risultati di Karakose et al., (2024).

Alcuni degli eventi di vita stressanti vissuti nell'anzianità potrebbero essere associati e spiegabili da sintomi prodromici di demenza, aprendo la possibilità ad una causalità inversa nell'interpretazione di alcune delle associazioni osservate, come nel caso delle difficoltà finanziarie (Nilaweera et al., 2023).

2.3.2 Il ruolo dei disturbi d'ansia sul rischio di demenza

Il numero di studi che evidenziano l'associazione tra disturbi d'ansia e il rischio di demenza sono di gran lunga inferiori rispetto a quelli che mettono in luce la relazione tra demenza ed eventi di vita stressanti, con risultati altrettanto poco nitidi e conclusivi.

Livingston e colleghi (2024) riportano dati da studi longitudinali che non hanno identificato un aumento del rischio di demenza in persone con disturbi d'ansia. Alcune evidenze mostrano come individui che hanno seguito efficaci percorsi di terapia psicologica per i disturbi d'ansia riportavano ridotti livelli di incidenza di demenza rispetto a coloro per cui il trattamento non era stato utile; inoltre, viene riportato come non siano state trovate associazioni tra sintomi d'ansia e patologia amiloide e tau (Livingston et al, 2024).

Mendez (2021) riporta come studi recenti hanno indicato i disturbi d'ansia come possibili fattori di rischio di AD indipendentemente dalla presenza di depressione, individuando un'associazione significativa tra ansia al momento della rilevazione ed eventuale AD in un gruppo di soggetti senza demenza con più di 55 anni.

Uno studio di Gimson e colleghi (2018) ha individuato un'associazione positiva tra sintomatologia d'ansia clinicamente significativa e il rischio di demenza lungo un intervallo di minimo 10 anni dalla diagnosi di demenza, rafforzando l'ipotesi di come i disturbi d'ansia nella mezza età possa essere un fattore di rischio per disturbi neurodegenerativi nell'anzianità. Un più ampio intervallo tra i sintomi d'ansia e la diagnosi di demenza sembra fornire evidenze per un meccanismo biologico condiviso tra ansia, depressione e demenza (Gimson et al., 2018); forme di stress anomale come quelle evidenziabili nei disturbi d'ansia, possono essere associate ad un invecchiamento cellulare accelerato che porta a neurodegenerazione, morte neuronale e minore neuroplasticità.

2.4 Concetto di resilienza: il ruolo della Riserva Cognitiva e Affettiva nella demenza

La riduzione del rischio di demenza è un obiettivo conseguibile attraverso la riduzione dei fattori di rischio potenzialmente modificabili o promuovendo l'esposizione ai fattori protettivi. Esporre a comportamenti e stili di vita che risultano essere protettivi contro il rischio di demenza potrebbe contribuire a fronteggiare le conseguenze negative della neuropatologia attraverso meccanismi di resilienza (Pereira et al., 2022).

Un recente studio (Nichols et al., 2023) ha confermato come cambiamenti neuropatologici non portino inevitabilmente a demenza. Su 2695 persone decedute sopra gli 80 anni negli Stati Uniti e nel Regno Unito, il 91% mostrava due o più tipi di neuropatologia; maggiore era il numero di queste al momento della morte, più alta era la probabilità che avessero sofferto di demenza. Nonostante ciò, alcune persone con numerose neuropatologie non avevano mai sviluppato sintomi di rilevanza clinica.

La capacità adattiva dei processi cognitivi che consente di spiegare le differenze individuali nella vulnerabilità cognitiva e funzionale di fronte a processi di invecchiamento o relati a patologia, è definita riserva cognitiva e, molto spesso risulta essere positivamente associata ai livelli di attività fisica, cognitiva e sociale; in generale, persone con uno stile di vita salutare, le quali praticano una regolare attività fisica, non fumano, non eccedono nel consumo di alcol e sono coinvolte in attività cognitive in età avanzata, sono più abili nel fronteggiare l'effetto della neuropatologia rispetto ad individui con stili di vita meno salutari. Questi esempi di riduzione dei fattori di rischio sono rafforzati dai dati che riportano una riduzione dell'incidenza della demenza in alcuni paesi negli ultimi 25 anni, senza però mostrare la stessa tendenza per gli indici di neurodegenerazione (Livingston et al., 2024).

Nella recente *Lancet Commission* (Livingston et al., 2024) viene riportato un modello che descrive i potenziali meccanismi di protezione dalla demenza (*Figura 9*). Affrontando i fattori di rischio modificabili è possibile intervenire attivamente su quei meccanismi cerebrali che, potenziando o mantenendo la riserva cognitiva, possono prevenire e ritardare l'esordio di demenza (Livingston et al., 2024).

Nel presente paragrafo verranno così trattati i meccanismi di resilienza, associati ai concetti di riserva cognitiva e cerebrale (Pereira et al., 2022).

Inoltre, verrà introdotto il recente concetto di riserva affettiva (Di Rosa, 2024), sviluppato a partire dalle evidenze che vedono un'interazione tra disposizioni affettive e cognizione e dal ruolo che i disturbi affettivi hanno nell'esordio di declino cognitivo e demenza.

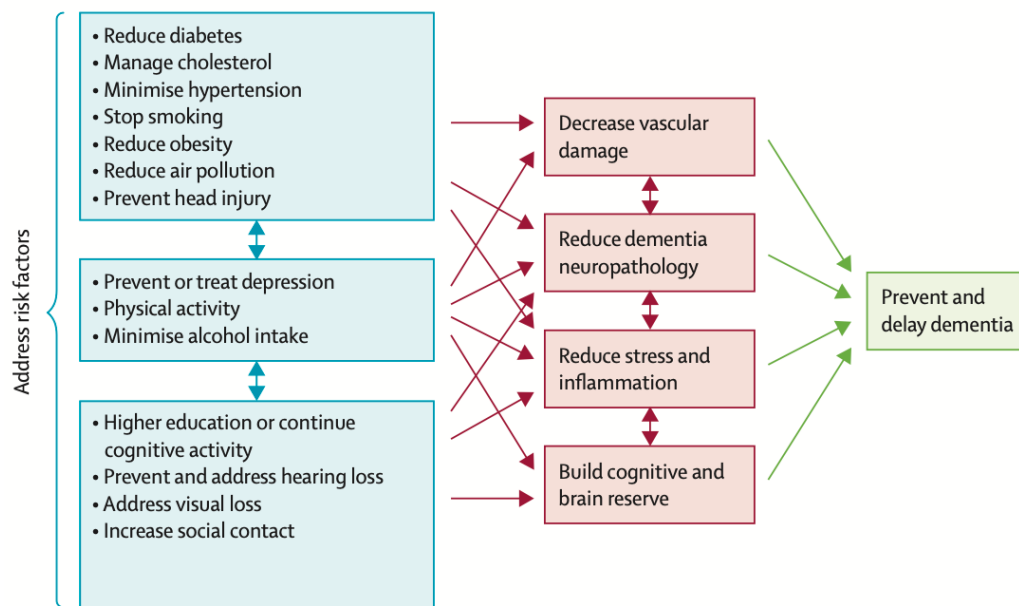


Figura 9. Possibili meccanismi cerebrali per il potenziamento o riduzione della riserva cognitiva e per la riduzione del rischio associato a fattori di rischio potenzialmente modificabili nella demenza (Livingston et al., 2024)

2.4.1 Riserva Cognitiva e Riserva Cerebrale

Stern e colleghi (2020) hanno redatto un documento di riferimento che fornisce una panoramica approfondita su quei meccanismi di riserva che rendono gli individui, con determinate storie di vita, resilienti all'invecchiamento o alla malattia. Lo studio di questi complessi meccanismi altamente interattivi, relati alle differenze individuali nella vulnerabilità al declino, risulterebbe fondamentale per le conseguenti implicazioni a livello politico-sanitario e preventivo-terapeutico (Stern et al., 2020).

Il concetto di *resilienza*, costruito che spiega i meccanismi di adattamento a fronte di cambiamenti relati ad invecchiamento e a patologie, viene così utilizzato per riferirsi a multipli processi di riserva, in particolare alla riserva cognitiva (*Cognitive Reserve* – CR) e alla riserva cerebrale (*Brain Reserve* – BR; Stern et al., 2020).

Il termine di **riserva cognitiva** si riferisce all'adattabilità dei processi cognitivi che spiega la vulnerabilità differenziale, a livello cognitivo e funzionale, agli effetti dell'invecchiamento cerebrale, delle patologie o di un danno cerebrale (Stern et al., 2020). La riserva cognitiva sembra essere supportata da processi cerebrali funzionali altamente adattivi e dinamici, tanto da definirla un modello attivo di riserva, in cui questi processi tentano di compensare i cambiamenti e i danni a livello cerebrale (Stern et al.,

2020; Pereira et al., 2022). Le differenze nella riserva cognitiva sono determinate da una variabilità interindividuale in questi processi, influenzati da un'interazione tra differenze individuali innate ed esperienza accumulate nel corso della vita (Stern et al., 2020).

Quando si presentano cambiamenti cerebrali relati all'età o a una patologia, le differenze individuali nei processi di riserva cognitiva possono influenzare il grado di efficacia con cui una persona riesce ad affrontare questi cambiamenti, attraverso un utilizzo più efficiente di preesistenti reti neurali o attraverso una compensazione o il reclutamento di reti neurali alternative (Pereira et al., 2022).

Per **riserva cerebrale** si intende il capitale neurobiologico in un dato momento (numero di neuroni, sinapsi, volume cerebrale ecc.) le cui caratteristiche strutturali permettono ad alcuni individui di affrontare in maniera più ottimale l'invecchiamento cerebrale rispetto ad altri, prima che i cambiamenti cognitivo-cerebrali emergano (Stern et al., 2020).

Quello della riserva cerebrale è considerato un modello passivo, in quanto non invoca un adattamento attivo dei processi cognitivi e funzionali in presenza di un insulto cerebrale; in particolare, deficit cognitivo-funzionali si manifesteranno solo se una certa soglia fissa viene raggiunta: coloro che possiedono una maggiore riserva cerebrale possono subire danni strutturali superiori senza però mostrare segni evidenti di declino, fino al raggiungimento della suddetta soglia (Stern et al., 2020).

Tuttavia, le evidenze scientifiche suggeriscono come le esperienze di vita e il coinvolgimento in attività cognitive stimolanti possano modificare l'anatomia cerebrale, promuovendo plasticità neurale (Pereira et al., 2022); i due concetti di riserva affrontati finora, quindi, non sono mutualmente esclusivi, ma si influenzano a vicenda. In particolare, recentemente è stato introdotto il concetto di mantenimento cerebrale, definito come una minore progressione nel tempo dei cambiamenti cerebrali legati all'età o all'insorgenza di una patologia, che sia essa influenzata da fattori genetici e/o ambientali e psicosociali. Quindi, se la riserva cerebrale restituisce lo stato di salute strutturale del cervello in un dato momento, il mantenimento cerebrale è quantificabile longitudinalmente e rappresenta il processo di preservazione dell'integrità cerebrale (Stern et al., 2020; Pereira et al., 2022).

Il mantenimento cerebrale riflette la nozione di plasticità del cervello basata sull'esperienza, mostrando come fattori genetici e ambientali possano portare a differenze individuali nel declino morfologico e funzionale del cervello. Si può affermare come

riserva e mantenimento cerebrale siano concetti relati e come un migliore mantenimento cerebrale possa sostenere una più alta riserva cerebrale e cognitiva (Stern et al., 2020; *Figura 10*).

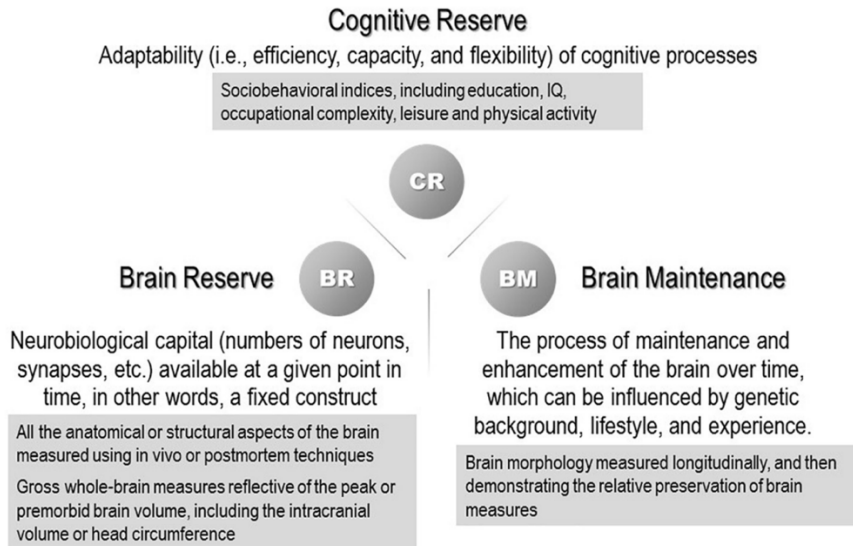


Figura 10. Definizione dei costrutti relati alla riserva (Uchida et al., 2022)

La riserva cognitiva è spesso stimata tramite indicatori quali il livello d'istruzione e la complessità dell'occupazione lavorativa (Stern et al., 2020; Nelson et al., 2021).

Infatti, come descritto precedentemente, una più alta istruzione è associata ad un ridotto rischio di sviluppare AD (Stern et al., 2020). Inoltre, il coinvolgimento in attività cognitivamente e socialmente stimolanti nel tempo libero è associato ad un ridotto rischio di sviluppare demenza (Duffner et al., 2022).

Proprio perché soggetti con maggiore riserva cognitiva dovrebbero essere in grado di tollerare maggiori livelli di patologia AD, l'esordio della sintomatologia clinica tipica della demenza dovrebbe essere posticipato nel tempo. Individui con meno di 8 anni di istruzione mostrano un rischio di demenza più che duplicato rispetto a coloro con più anni di istruzione; la stessa cosa è stata individuata sia per coloro che possiedono un basso livello occupazionale, sia per individui con una maggiore partecipazione nelle attività nel tempo libero (Stern, 2012) rispetto alle loro controparti.

Paradossalmente, a seguito della presentazione clinica AD, pazienti con maggior riserva cognitiva presentano un declino più rapido di quello riscontrabile in soggetti con bassa riserva; comparando pazienti a parità di severità clinica, coloro che mostravano maggiori livelli d'istruzione e occupazionali mostravano un declino cognitivo più rapido e

morivano precocemente rispetto alla controparte (Stern, 2012). L'ipotesi avanzata per spiegare queste evidenze afferma come individui con maggiore riserva cognitiva, i quali riescono a tollerare un elevato grado di patologia in fase preclinica, all'esordio di declino cognitivo avranno livelli di patologia altamente avanzati, mostrando un declino più rapido anche nella compromissione delle abilità funzionali (Stern, 2012; *Figura 11*).

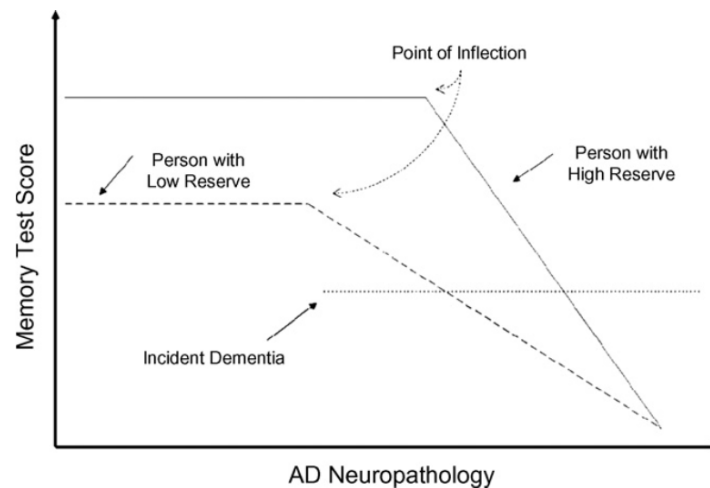


Figura 11. Illustrazione teorica di come la riserva cognitiva media la relazione tra patologia AD e la sua presentazione clinica (Stern, 2009).

Per provare questa ipotesi, è stato valutato il flusso sanguigno cerebrale regionale a riposo come surrogato della patologia AD; a parità di sintomatologia clinica, è stata trovata una relazione che vedeva livelli di istruzione e occupazionali più elevati associati ad una maggiore deplezione del flusso sanguigno nell'area temporoparietale – regione primariamente colpita nelle prime fasi AD – dimostrando come pazienti con maggiore riserva cognitiva mostrino una più severa patologia AD rispetto a soggetti clinicamente simili con bassa riserva (Stern, 2012).

Nonostante ciò, rimangono sconosciuti i meccanismi neurali che sottendono la riserva a contrasto della patologia relata all'invecchiamento o all'Alzheimer. Stern (2012) propone come uno dei modelli di implementazione neurale della riserva cognitiva possa essere ben spiegato dalla compensazione neurale.

La compensazione neurale si riferisce alla capacità di reclutare reti cerebrali alternative quando quelle abituali risultano essere compromesse. In uno studio di imaging funzionale, a fronte di un compito volto a valutare la funzionalità della memoria di lavoro, sia in soggetti giovani che anziani si attiva una rete che coinvolge aree relate a componenti

esecutive della memoria; solo negli anziani risulta attiva una seconda rete, associata a peggiori performance e principalmente reclutata in presenza di atrofia nella rete primaria. I soggetti con alta riserva cognitiva sembrano tollerare meglio l'atrofia nella prima rete neurale, senza dover compensare con la seconda e, anche quando la utilizzano, ottengono risultati migliori nel task rispetto a coloro con bassa riserva (Stern, 2012).

2.4.2 Ipotesi della Riserva Affettiva

Come ampiamente trattato nei paragrafi precedenti, disturbi affettivi come depressione, ansia e disturbi relati allo stress possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di declino cognitivo, ma anche palesarsi come primi sintomi prodromici di demenza; si ha così un'interazione tra processi cognitivi e affettivi che merita di essere presa in considerazione per poter andare oltre al costrutto di riserva cognitiva e approfondire il legame tra componente cognitiva e affettiva.

Recentemente è stato così introdotto il concetto di **riserva affettiva** (*Affective Reserve* – AR; Di Rosa, 2024) definito come la capacità di regolare disposizioni e stati affettivi utile a spiegare la vulnerabilità interindividuale e la variabilità nelle risposte agli eventi di vita stressanti e avversi, alle patologie e ai processi di invecchiamento. Si presuppone, dunque, che gli stessi eventi di vita avversi o i medesimi processi di invecchiamento possano generare risposte differenti in ciascun individuo, con tali differenze che possono essere determinate dalla variabilità individuale nella capacità di regolare emozioni, umore e motivazione (Di Rosa, 2024).

Gli indicatori osservabili proposti per la riserva affettiva sono la regolazione emotiva, strategie di coping e supporto sociale; come per quanto riguarda gli indicatori sociocomportamentali individuati per la riserva cognitiva, anche questi sono utilizzati come variabili indirette (*proxy*) per stimare i costrutti di riserva individuali, i quali risultano difficilmente misurabili direttamente (Stern et al., 2020; Di Rosa, 2024).

Il concetto di riserva affettiva viene così proposto come un nuovo possibile modello predittivo di resilienza (Di Rosa, 2024), ma le evidenze attualmente disponibili necessitano di ulteriori sviluppi per poter giungere a conclusioni definitive sul suo possibile ruolo.

CAPITOLO 3 – LA RICERCA

3.1 Obiettivi ed ipotesi della ricerca

Dalle evidenze fino ad ora descritte emerge la necessità di indagare ulteriormente il ruolo di possibili fattori di rischio e protezione, soprattutto modificabili, che possano agire sull'esordio e la manifestazione della demenza. Nello specifico, una delle necessità è quella di indagare in maniera precisa e strutturata la storia psicologica di individui che hanno ricevuto una diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore, in modo tale da poter risalire a possibili fattori psicologici e psicosociali che possono aver influito nell'esordio cognitivo di malattia.

Il presente lavoro di tesi considererà quindi uno strumento recentemente sviluppato volto a valutare in maniera espansiva e dettagliata la storia psicologica di individui con diagnosi di demenza. In particolare, lo strumento è atto alla raccolta sistematica di informazioni sulla presenza lungo l'arco di vita di eventi stressanti e avversi, sintomi di depressione e disturbo d'ansia generalizzato, nonché le risorse psico-sociali disponibili per affrontare tali avversità. Di seguito verranno riportate le ipotesi che hanno guidato lo studio condotto ai fini di questa tesi:

- H1.** Si ipotizza che ci possa essere una correlazione tra eventi di vita avversi e profilo cognitivo e affettivo attuale. Nel dettaglio, ci si aspetta una relazione negativa tra numero di eventi avversi e funzionamento cognitivo e una relazione positiva tra il numero di eventi avversi e l'attuale sintomatologia ansioso-depressiva
- H2.** Inoltre, si ipotizza una correlazione positiva tra storia di depressione e disturbi d'ansia e sintomatologia ansioso-depressiva attuale e funzionamento cognitivo, con una maggiore sintomatologia ansioso-depressiva nel corso della vita associata a livelli più elevati di depressione e ansia attuali e ad un peggiore profilo cognitivo.
- H3.** Infine, ci si aspetta che una maggiore disponibilità di risorse psico-sociali nel corso della vita siano associate ad una migliore performance cognitiva e ad una minore sintomatologia ansioso-depressiva attuale.

Al fine di testare queste ipotesi, sono stati raccolti dati tramite un nuovo questionario (Psychological History Questionnaire, Di Rosa et al., *in preparation*) in un gruppo di pazienti con diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore.

3.2 Metodologia

3.2.1 Partecipanti

Lo studio ha coinvolto individui con diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore, frequentanti il centro diurno e residenziale presso *Casa Madre Teresa di Calcutta* di Rubano (PD) nel periodo di rilevazione dei dati. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica (Area 17) dell'Università di Padova.

Criteri di inclusione: diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore; età superiore ai 60 anni; madrelingua italiana; frequentanti il centro diurno e residenziale di Casa Madre Teresa; capacità nel fornire il consenso.

Criteri di esclusione: incapacità nel fornire il consenso; condizioni di demenza severa; disturbi del linguaggio; disturbi sensoriali.

3.2.2 Materiali e procedure

Le informazioni sociodemografiche e psicodiagnostiche dei partecipanti sono state raccolte prendendo in considerazione le cartelle cliniche dei pazienti nel periodo tra marzo 2024 e marzo 2025. Di seguito verranno riportati gli strumenti utilizzati per valutare il funzionamento cognitivo, lo stato affettivo attuale, la riserva cognitiva e la storia psicologica dei soggetti.

La valutazione del funzionamento cognitivo generale è stata effettuata somministrando il **Montreal Cognitive Assessment Test** (MoCA; Nasreddine et al., 2005), un breve strumento di screening che indaga il funzionamento di distinti domini in condizioni di deterioramento cognitivo. Il MoCA è composto da semplici compiti cognitivi, rapidi e sensibili utili ad una rapida valutazione della memoria a breve e a lungo termine, delle abilità esecutive e visuospatiali, delle capacità attentive e di calcolo, del linguaggio e dell'orientamento spazio-temporale. Per questo studio è stata scelta la versione 8.1, con punteggio massimo di 30 punti, facendo riferimento ai dati normativi italiani di Dapor colleghi (2025).

La valutazione dell'attuale sintomatologia depressiva è stata indagata utilizzando la forma breve della **Geriatric Depression Scale** (GDS; Yesavage & Sheikh, 1986), uno dei principali strumenti per la rilevazione di possibili componenti depressive in contesti geriatrici, anche in presenza di disturbi neurocognitivi. La forma breve è composta da 15 item a risposta dicotomica sì/no, di cui 10 indicavano la presenza di depressione con

risposta positiva, i restanti con risposta negativa. Il punteggio finale può quindi variare da 0 (assenza di sintomi depressivi) a 15 (presenza di depressione severa), con uno stadio intermedio (6–9) che individua un grado di depressione lieve.

Per la misurazione dei livelli d'ansia è stata utilizzata lo *State-Trait Anxiety Inventory Form Y* (STAI-Y; Spielberger, 1983), strumento composto da due scale le quali misurano rispettivamente l'ansia di stato (Y1) e l'ansia di tratto (Y2). La scala Y1 misura come il soggetto si sente nel momento specifico della somministrazione, valutandone l'intensità dei sentimenti di tensione, nervosismo, preoccupazione e apprensione. La scala Y2 misura come il soggetto si sente abitualmente, individuando le differenze individuali nella predisposizione all'ansia. Se l'ansia di stato è maggiormente indicativa del momento corrente che il soggetto sta vivendo, l'ansia di tratto è una misura maggiormente stabile che caratterizza il soggetto nella sua quotidianità. Entrambe le scale sono composte da 20 item formulati come frasi che i soggetti devono valutare su una scala Likert a 4 punti: per Y1 la scala va da 1 = “per nulla” a 4 = “moltissimo”, mentre per Y2 da 1 = “quasi mai” a 4 = “quasi sempre”. Il punteggio può variare da un minimo di 20 ad un massimo di 80 punti in entrambe le scale, con una classificazione che individua degli intervalli di punteggi sulla base della severità delle risposte riportate dai partecipanti: “nessun/basso livello di ansia” (20-37), “ansia moderata” (38-44) e “ansia elevata” (45-80).

Il *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq; Nucci et al., 2012) è stato implementato per quantificare la riserva cognitiva accumulata dai soggetti nel corso della vita. Per poterlo fare, è stato introdotto un indice di riserva cognitiva, calcolato sulla base di 20 item suddivisi in tre sezioni: il *CRI-Scuola* in cui sono richiesti gli anni di istruzione, il *CRI-Lavoro* il quale richiede le occupazioni e per quanto tempo sono state svolte e il *CRI-TempoLibero*, con il quale vengono individuate le attività cognitivamente stimolanti svolte durante il tempo libero. Nel dettaglio, il *CRI-Lavoro* classifica le attività professionali su cinque livelli differenti sulla base del grado di coinvolgimento intellettuale e di responsabilità personale, mentre il *CRI-TempoLibero* racchiude gli item che indagano la partecipazione ad attività intellettuali, sociali e sportive in termini di frequenza e durata in anni. Ognuna di queste sezioni restituisce un punteggio specifico che va a confluire in un indice globale, il quale viene classificato come segue: “basso” per valori inferiori a 70; “medio-basso” per punteggi compresi tra 71 e 84; “medio” tra 85 e 114; “medio-alto” tra 115 e 130; “alto” per valori superiori a 130.

Per raccogliere informazioni sulla storia psicologica dei pazienti è stato somministrato lo ***Psychological History questionnaire*** (PSYq; Di Rosa et al., *in preparation*), un'intervista strutturata con l'obiettivo di valutare la presenza di sintomi di disturbo depressivo maggiore, disturbo d'ansia generalizzato e di eventi di vita avversi nel corso dell'intera vita degli individui. Inoltre è stata somministrata una sottoscala di questo strumento volta ad indagare la presenza di risorse psicosociali quali strategie di coping adattive, supporto sociale e strategie di regolazione emotiva. Per valutare questi elementi, il questionario si divide in tre sezioni, con la prima (*PSYq_eventi*) che misura l'esposizione a eventi di vita avversi sulla base di una serie di item (ad esempio: difficoltà economiche e lavorative, malattie gravi personali e dei congiunti, lutti ecc.).

La sezione *PSYq_sintomi* valuta la presenza e la frequenza dei sintomi di depressione e ansia lungo l'intero arco di vita, sulla base dei criteri individuati dal DSM-5 (Uher et al., 2014; Stein & Sareen, 2015). In particolare, per la rilevazione delle manifestazioni depressive è stato richiesto se per almeno due settimane i soggetti avessero provato sentimenti di tristezza, disperazione o irritabilità, scarso interesse o piacere per le attività di vita quotidiana, significativa perdita o aumento di peso non voluto, insonnia o ipersonnia, agitazione o rallentamento psicomotorio, faticabilità o mancanza di energia, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria, senso di colpa o svalutazione. Per la rilevazione dei sintomi d'ansia, è stato indagato se per almeno sei mesi fossero stati percepiti ansia e preoccupazione eccessiva, difficoltà nel controllare la preoccupazione, irrequietezza, facile affaticamento, difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria, irritabilità, tensione muscolare e alterazione del sonno.

L'ultima sezione (*PSYq_risorse*) esamina le possibili strategie di coping, gli stili di regolazione emotiva e il supporto sociale in risposta alle avversità. Al partecipante viene richiesto di indicare il grado e la frequenza di accordo con ognuno degli item riportati. Alcuni esempi: “in caso di difficoltà sono una persona ottimista”; “cerco di utilizzare le esperienze difficili per crescere come persona”; “sono una persona di fede/spirituale”; “penso di poter contare sulla mia famiglia in caso di difficoltà”.

Per ogni item di ciascuna sezione è stato richiesto al partecipante di indicare la frequenza dell'evento/sintomo e il periodo di vita in cui si è verificato, basandosi sulle seguenti fasce d'età: infanzia/adolescenza (6–18 anni); prima età adulta (18–40 anni); età adulta media (40–65 anni); tarda età (dopo i 65 anni). Per il calcolo del punteggio di ciascuna

sezione, ogni item può assumere il valore di 0 o 1, andando ad individuare un punteggio massimo per ognuna di esse (*PSYq_eventi*: 48 punti; *PSYq_sintomi*: 72 punti; *PSYq_risorse*: 40 punti). Inoltre, è possibile individuare un punteggio parziale per ogni singola fascia d'età (*PSYq_eventi*: 12 punti; *PSYq_sintomi*: 18 punti; *PSYq_risorse*: 10 punti). Infine, il questionario richiede ai partecipanti se i sintomi e gli eventi riportati avessero causato loro disagio in ambito familiare, sociale e lavorativo, se avessero mai seguito un percorso di supporto psicologico/psicoterapico a seguito dei sintomi/eventi riportati e se avessero mai assunto psicofarmaci o ricevuto una diagnosi di disturbo psicologico.

Ai fini esplorativi di questo lavoro di tesi, al termine della somministrazione dello PSYq è stato chiesto di valutare ad alcuni partecipanti (N = 14) il grado di piacevolezza, attivazione e fatica cognitiva esperite durante la somministrazione dello stesso questionario. La scala di valutazione adottata è stata di tipo visivo, adattata da Sainz-de-Baranda Andujar et al. (2022), a partire dall'originale *Self-Assessment Manikin* (SAM; Bradley & Lang, 1994; vedi *Figura 11*).

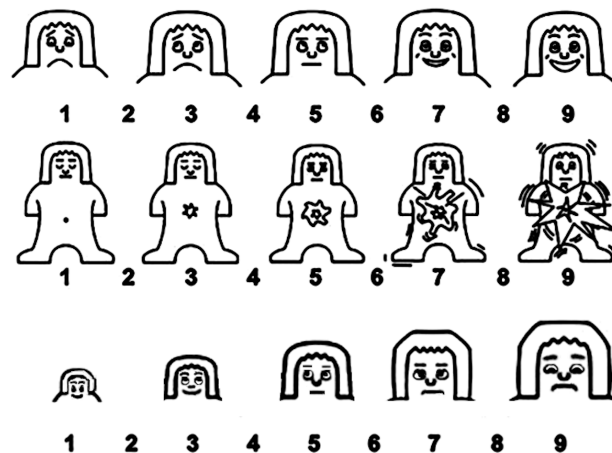


Figura 12. SAM utilizzato al fine della misurazione delle dimensioni di Piacevolezza, Attivazione Psicofisiologica e Fatica cognitiva durante la somministrazione dello PSYq (adattato da: Sainz-de-Baranda Andujar et al., 2022)

La somministrazione avveniva in due sessioni distinte per alleviare il carico cognitivo dei partecipanti la prima prevedeva la valutazione del funzionamento cognitivo e dello stato affettivo attuale, mentre la seconda si concludeva con la somministrazione di CRIq, PSYq e SAM.

Ogni partecipante prima di prendere parte alla raccolta dati della ricerca è stato informato in merito alle sue finalità e ha firmato un modulo di consenso informato, il quale poteva essere ritirato in ogni momento durante la somministrazione dei protocolli.

Nella somministrazione del protocollo al campione, ho personalmente reclutato 14 dei 35 partecipanti presenti.

3.3 Analisi dei dati

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software Jamovi (versione 2.6.26.0; The jamovi project, 2024). Sono state condotte analisi descrittive ed inferenziali, per poter testare la validità delle ipotesi sopra esposte. Data la non normalità della distribuzione dei dati, sono stati adottati test non parametrici, precisamente correlazioni di Spearman (Rho), e test U di Mann-Whitney.

3.4 Risultati

3.4.1 Statistiche descrittive

Caratteristiche sociodemografiche

Il campione è caratterizzato da 35 partecipanti con diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore (M = 81.1 anni; DS = 6.67; range = 62–91), di cui 74.3% di sesso femminile. La scolarità media corrisponde a 7.17 anni (DS = 3.70; range = 1–18), dove la licenza elementare risulta essere il titolo più frequente (42.9%). Vedi *Tabella 1*.

Tabella 1. Variabili sociodemografiche suddivise per genere

	Genere	N	Media	DS	Min	Max
Età	M	9	75.67	7.89	62	86
	F	26	82.96	5.13	68	91
Scolarità	M	9	10.67	4.74	5	18
	F	26	5.96	2.34	1	12

Note: N = numerosità del campione; M = maschio; F = femmina.

Caratteristiche cliniche

Le diagnosi del campione preso in esame sono riportate in *Tabella 2*. Vengono inoltre riportati alcuni dei possibili fattori di rischio che possono avere avuto un ruolo nell'insorgenza di decadimento cognitivo e demenza, come riportato in *Tabella 3*.

La gravità di malattia è stata ricavata convertendo i punteggi grezzi al MoCA in punteggi al *Mini Mental State Examination* (MMSE) utilizzando la tabella di conversione fornita da Aiello et al. (2022). Questo passaggio rende possibile la classificazione della severità di malattia sulla base del punteggio MMSE convertito come segue: 30 = mancanza di demenza; 26–29 = demenza sospetta; 21–25 = demenza lieve; 11–20 = demenza moderata; 0–10 = demenza severa (Perneckzy et al., 2006).

Tabella 2. Frequenze diagnosi

Diagnosi	N	%
AD	9	25.7
DLB	1	2.9
PDD	2	5.7
VaD	5	14.3
Mista	13	37.1
Decadimento cognitivo degenerativo	4	11.4
Decadimento cognitivo NAS	1	2.9

Tabella 3. Frequenze fattori di rischio

Fattori di rischio	N	%
Ipoacusia	10	21.7
Trauma cerebrale	2	4.3
Ipertensione	20	43.5
Abuso di alcol	0	0
Obesità	7	15.2
Fumo	7	15.2
Diabete	9	19.6

Note: AD = Malattia di Alzheimer; DLB = Demenza con Corpi di Lewy; PDD = Parkinson Disease Dementia; VaD = Vascular Dementia; NAS = Non Altrimenti Specificato

Il punteggio totale medio del MoCA è risultato pari a 11.4 (DS = 5.63; range = 2–25), mentre per il CRIq è stato di 94.97 (DS = 20.12; range = 64–141). Vedi *Tabella 4*.

Tabella 4. Punteggi MoCA e CRIf suddivisi per genere

	Genere	Media	DS	Min	Max
MoCA	M	14.44	6.02	4	23
	F	10.35	5.19	2	25
CRIf	M	112.00	18.61	90	141
	F	89.08	17.30	64	124

Le stesse analisi sono state condotte per i risultati alla GDS con un punteggio medio di 2.74 (DS = 2.87; range = 0–11) e per entrambe le scale Y1 e Y2 dello STAI-Y, rispettivamente con punteggio medio di 31.54 (DS = 7.64; range = 20–50) e 34.14 (DS = 7.73; range = 23–51). Per quanto riguarda queste due scale, i punteggi medi risultano essere al di sotto dei rispettivi cut-off clinici (cut-off GDS = 6; cut-off STAI-Y = 38), con risultati simili tra i due generi a livello descrittivo (*Tabella 5*).

Tabella 5. Punteggi GDS e STAI-Y suddivisi per genere

	Genere	Media	DS	Min	Max
GDS	M	2.78	2.77	0	8
	F	2.73	2.96	0	11
STAI-Y1	M	33.11	9.62	20	46
	F	31.00	6.97	21	50
STAI-Y2	M	34.56	5.73	26	44
	F	34.00	8.40	23	51

Note: Cut-off GDS: “nessun segno di sintomi depressivi” (0-5); “discreta possibilità di depressione” (6-9); “probabile presenza di depressione (10-15); Cut-off STAI-Y: “nessuna/lieve ansia” (20-37); “ansia moderata” (38-44); “ansia elevata” (45-80).

3.4.2 *Statistiche inferenziali*

Dalle analisi inferenziali emerge come la prestazione al MoCA sia rispettivamente correlata negativamente con l'età ($\rho = -.440$, $p = .008$) e positivamente con la scolarità ($\rho = .475$, $p = .004$). Inoltre, emerge come il punteggio al MoCA sia correlato positivamente al punteggio GDS ($\rho = .357$, $p = 0.035$), mentre non risultano esserci correlazioni significative con nessuna delle due scale STAI.

I punteggi al CRIq correlano positivamente con il MoCA; nello specifico, il *CRI-Scuola* correla positivamente con il punteggio al MoCA ($\rho = .451$, $p = .007$), mentre il punteggio totale al CRIq correla moderatamente con i domini esecutivo ($\rho = .450$, $p = .007$) e attentivo ($\rho = .415$, $p = .0013$) del MoCA.

Eventi di vita avversi, funzionamento cognitivo e sintomatologia ansioso-depressiva attuale

La correlazione tra il punteggio totale al MoCA e il numero complessivo di eventi avversi riportati dai partecipanti è positivamente moderata e significativa ($\rho = .436$, $p = .009$), indicando come un maggior numero di eventi sia associato ad una migliore prestazione cognitiva (*Figura 13*). Questa relazione rimane valida considerando il dominio esecutivo ($\rho = .436$, $p = .009$) e del linguaggio ($\rho = .394$, $p = .019$) e la rievocazione differita ($\rho = .360$; $p = .034$).

Per quanto riguarda il totale degli eventi avversi riportati dai partecipanti, non risultano esserci correlazioni significative con alcuna scala di rilevazione dell'attuale sintomatologia ansioso-depressiva, anche se si evidenzia una marginale significatività con il punteggio alla GDS ($\rho = .325$, $p = .057$).

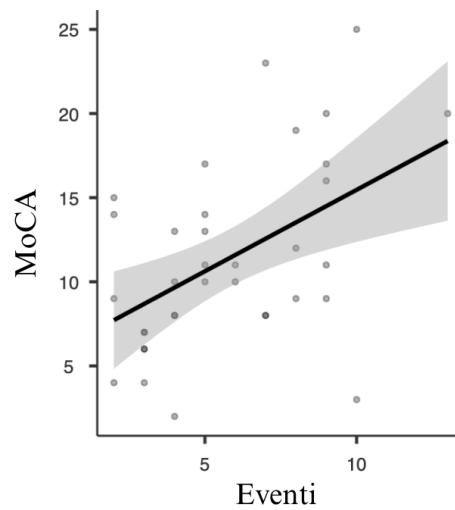


Figura 13. Correlazione tra eventi (asse x) e MoCA (asse y)

Suddividendo gli eventi totali per le fasce d'età definite dallo PSYq, si individuano correlazioni significative con il punteggio al MoCA soprattutto per gli eventi accaduti tra i 18 e i 40 anni ($\rho = .425$, $p = .011$) e tra i 40 e i 65 ($\rho = .380$, $p = .024$). La correlazione risulta invece essere negativa ma non significativa per gli eventi dai 6 ai 18 anni ($\rho = -.134$, $p = .442$).

Analizzando le correlazioni tra gli eventi avversi esperiti in età precoce (6-18) e i domini del MoCA, è presente una relazione significativa negativa con il test dell'orologio (*Clock Drawing Test – CDT*; $\rho = -.354$, $p = .037$), oltre che con l'intero dominio visuospatiale di cui fa parte ($\rho = -.401$, $p = .017$).

Ai fini esplorativi di questa tesi, il campione è stato diviso quindi in due gruppi: coloro che hanno vissuto almeno un evento avverso tra i 6 e i 18 anni e coloro che non hanno riportato eventi in quella stessa fascia d'età. Confrontando per età ($U = 137$, $p = .663$, $r = .09$), scolarità ($U = 127$, $p = .429$, $r = -0.15$) e gravità di malattia ($U = 129$, $p = .415$, $r = -0.14$), non sono emerse differenze significative tra i due gruppi.

Inoltre, i due gruppi presentavano una differenza significativa ai punteggi ottenuti al CDT ($U = 87.5$, $p = .027$, $r = .42$) e al dominio visuospatiale ($U = 84.0$, $p = .018$, $r = .44$): il gruppo che ha riportato almeno un evento avverso possedeva una media significativamente inferiore dei punteggi ottenuti al CDT e al dominio visuospatiale rispetto al gruppo contrapposto (*Figura 14; Figura 15*)

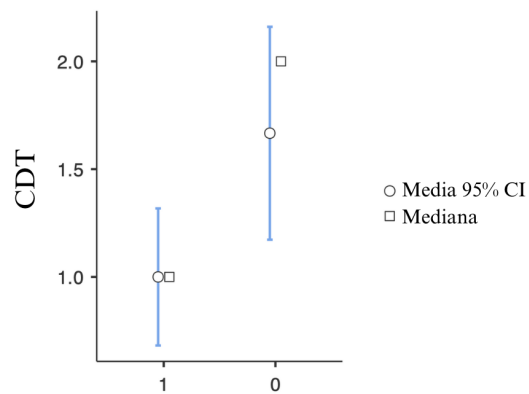


Figura 14. Confronto tra le medie dei punteggi al CDT nei gruppi con e senza eventi avversi nella fascia 6-18 anni.

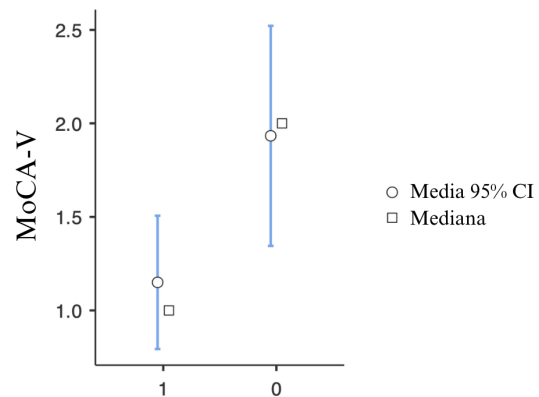


Figura 15. Confronto tra le medie dei punteggi al MoCA-V nei gruppi con e senza eventi avversi nella fascia 6-18 anni.

Note: 1 = gruppo con almeno un evento avverso nella fascia d'età 6-18; 0 = gruppo senza alcun evento avverso nella fascia d'età 6-18; MoCA-V = dominio visuospatiale del MoCA.

Anche per quanto riguarda il punteggio al MoCA e ai restanti domini si è osservata la stessa tendenza, ma in questo caso le differenze non risultano essere significative, come riscontrato anche per gli altri domini. La *Tabella 6* riporta i risultati per ogni dominio.

Tabella 6. Risultati del test U di Mann-Whitney per il confronto della performance ai domini del MoCA tra partecipanti con e senza eventi avversi nella fascia 6-18 anni.

	U	p	r
CDT	87.5	.027	.42
MoCA-E	128.5	.414	.14
MoCA-V	84.0	.018	.44
MoCA-A	123.5	.367	.18
MoCA-L	109.0	.160	.27
MoCA-DR	146.0	.833	.027
MoCA-O	144.0	.852	.040
MoCA	114.0	.236	.24

Note: MoCA-E = dominio esecutivo del MoCA; MoCA-A = dominio attentivo del MoCA; MoCA-L = dominio linguistico del MoCA; MoCA-DR = richiamo differito del MoCA; MoCA-O = dominio del linguaggio del MoCA; MoCA = punteggio totale al MoCA

Le stesse analisi sono state svolte dividendo nuovamente il campione in due gruppi: coloro che hanno riportato almeno un evento nella fascia di età tra i 40 e i 65 anni e coloro che nello stesso periodo non hanno riportato eventi significativi.

Anche in questo caso, i due gruppi non presentavano differenze significative in termini di età ($U = 90.5$, $p = .212$, $r = -0.27$), scolarità ($U = 98.5$, $p = .316$, $r = -0.212$) e gravità di malattia ($U = 96.0$, $p = .215$, $r = -0.23$).

Tra i due gruppi è stata individuata una differenza significativa nella prestazione al CDT ($U = 60.5$, $p = .012$, $r = 0.52$) e al dominio visuospatiale ($U = 58.0$, $p = .009$, $r = 0.54$), con coloro con almeno un evento avverso nell'età adulta media che riportano un punteggio medio superiore rispetto a coloro che non avevano vissuto alcun evento (Figura 16; Figura 17).

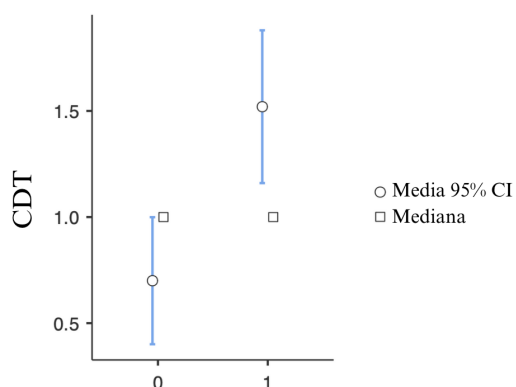


Figura 16. Confronto tra le medie dei punteggi al CDT nei gruppi con e senza eventi avversi nella fascia 40-65 anni.

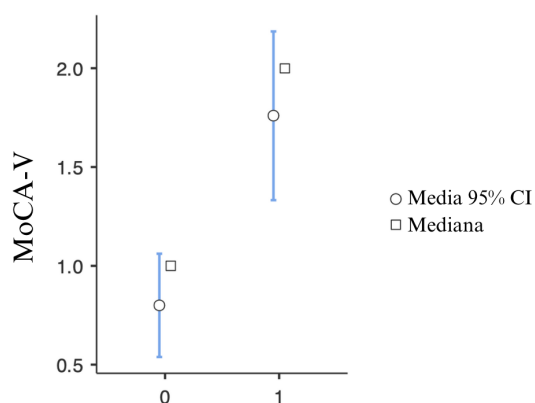


Figura 17. Confronto tra le medie dei punteggi al MoCA-V nei gruppi con e senza eventi avversi nella fascia 40-65 anni.

Note: 1 = gruppo con almeno un evento avverso nella fascia d'età 40-65; 0 = gruppo senza alcun evento avverso nella fascia d'età 40-65;

Anche in questo caso, la differenza tra i due gruppi nei punteggi al MoCA e ai restanti domini non risultava essere significativa, ma rimane comunque una discrepanza, la quale risulta essere a favore del gruppo che ha riportato almeno un evento avverso (*Tabella 7*).

Tabella 7. Risultati del test U di Mann-Whitney per il confronto della performance ai domini del MoCA tra partecipanti con e senza eventi avversi nella fascia 40-65 anni.

	U	p	r
CDT	60.5	.012	.52
MoCA-E	106.5	.443	.15
MoCA-V	58.0	.009	.54
MoCA-A	121.0	.894	.032
MoCA-L	82.5	.111	.34
MoCA-DR	105.0	.197	.16
MoCA-O	89.0	.187	.28
MoCA	84.0	.138	.33

Storia ansioso-depressiva, sintomatologia ansioso-depressiva attuale e funzionamento cognitivo

Prendendo in considerazione il punteggio complessivo dei partecipanti alla sezione *PSYq_sintomi* si rileva una correlazione fortemente positiva e significativa con il punteggio alla scala GDS ($\rho = .579$, $p = <.001$; *Figura 18*).

Considerando invece il punteggio alle due scale dello STAI-Y, si evidenziano delle correlazioni positive e significative, più deboli di quella individuata con la GDS (Y1: $\rho = .412$, $p = .014$; Y2: $\rho = .385$, $p = .022$; *Figura 19*; *Grafico 20*).

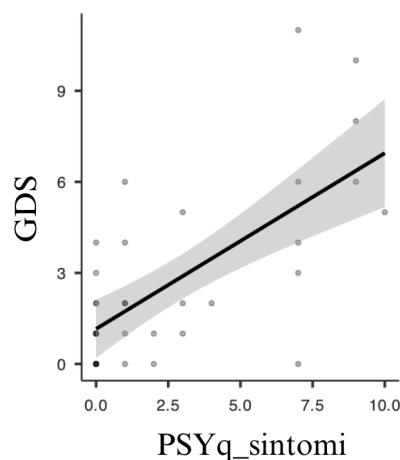


Figura 18. Correlazione tra la sezione PSYq_sintomi (asse x) e GDS (asse y)

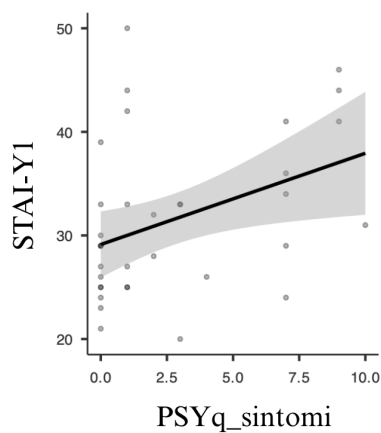


Figura 19. Correlazione tra sezione PSYq_sintomi (asse x) e STAI-Y1 (asse y)

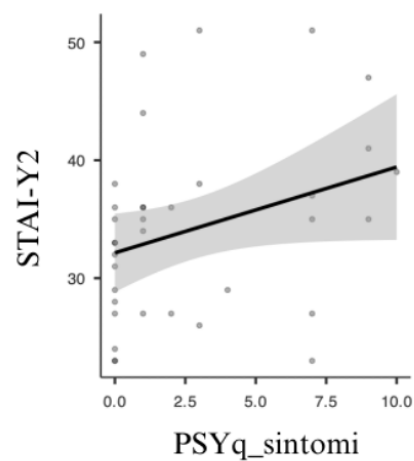


Figura 20. Correlazione tra la sezione PSYq_sintomi (asse x) e STAI-Y2 (asse y)

Considerando la storia di depressione e ansia, quest'ultima correla significativamente e debolmente con la prestazione al MoCA ($\rho = .342$, $p = .044$), mentre con la storia depressiva non risulta alcun tipo di associazione ($\rho = .097$, $p = .580$). Prendendo in considerazione i domini che definiscono il MoCA, si evidenziano delle correlazioni positive lievi-moderate tra i sintomi d'ansia e il dominio esecutivo ($\rho = .409$, $p = .015$) e del linguaggio ($\rho = .369$, $p = .029$).

Risorse personali, funzionamento cognitivo e sintomatologia ansioso-depressiva attuale

Confrontando il punteggio alla sezione *PSYq_risorse* con il punteggio complessivo del MoCA si ottiene una correlazione non significativa ($\rho = .136$, $p = .443$). Nessuna correlazione significativa è stata individuata con l'attuale sintomatologia affettiva, riscontrata ai punteggi di GDS ($\rho = -.142$, $p = .424$), della scala Y1 ($\rho = -.237$, $p = .177$) e la scala Y2 ($\rho = -.090$, $p = .613$) dello STAI-Y.

Risulta inoltre una correlazione positiva marginalmente significativa con il numero totale di eventi avversi riportati dai soggetti ($\rho = .330$, $p = .056$).

CAPITOLO 4 – DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi si è indagata la possibile associazione che sussiste tra la storia di vita psicologica di 35 partecipanti con attuale diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore e il loro profilo cognitivo e affettivo al momento della rilevazione.

Per poter studiare questa relazione, è stato utilizzato un nuovo strumento – lo PSYq – utile alla rilevazione di informazioni inerenti alla storia di sintomi di depressione e ansia dei partecipanti, oltre che a raccogliere quelli che sono potenzialmente stati eventi avversi e stressanti che hanno segnato gli individui nell’arco della loro vita; questi potrebbero essere considerati fattori psicologici e psicosociali di rischio per l’esordio di declino cognitivo e demenza nelle fasi più avanzate d’età.

4.1 Eventi di vita avversi e profilo cognitivo e affettivo attuale

Al contrario dell’ipotesi iniziale, si è riscontrata una correlazione moderatamente positiva tra il punteggio ottenuto al MoCA e il numero di eventi di vita avversi e stressanti riportati dai partecipanti, in contrasto con le evidenze riportate in letteratura (Stuart & Padgett, 2020; Bougea et al., 2022; Karakose et al., 2024). Nonostante ciò, alcuni studi mostrano come un’analisi degli eventi in forma cumulativa non sia adatta a cogliere gli effetti differenziali delle diverse avversità e del differente periodo in cui sono state vissute. I gruppi di lavoro di Nilaweera (2023) e di Karakose (2024) hanno individuato come individui che hanno vissuto una grave malattia, un incidente o la morte di un proprio familiare stretto mostrassero un ridotto rischio di sviluppare demenza.

Lo studio di Comijs e colleghi (2011) ha individuato delle associazioni differenziali tra diversi eventi di vita negativi e declino cognitivo, affermando come esistano eventi associati ad un ridotto deterioramento o persino ad un miglioramento nel funzionamento cognitivo, mentre altri siano relati ad un peggioramento del profilo; in particolare, hanno riscontrato che coloro che riportano una grave malattia del coniuge o di un parente, o l’aver sperimentato profondi conflitti interpersonali, mostrino un ridotto calo della prestazione cognitiva, mentre persone che hanno vissuto un trasferimento abitativo o il lutto di un figlio o di un nipote, riportano un più severo declino (Comijs et al., 2011).

Künzi e collaboratori (2023) hanno individuato come sia la specificità dell’evento, che il periodo di vita in cui questo si è presentato, abbiano un ruolo nel modellare la relazione

con il deterioramento cognitivo nelle fasi più avanzate della vita. Nel dettaglio, hanno individuato come le avversità vissute in età precoce, specialmente se si tratta di aver sperimentato la fame e difficoltà economiche, siano associate ad una peggiore prestazione cognitiva in tarda età; eventi di vita stressanti esperiti in età adulta mostravano una relazione positiva con il funzionamento cognitivo, risultando in un minor declino (Künzi et al., 2023).

Luo e colleghi (2022) riportano come individui con eventi stressanti cronici vissuti nell'infanzia e nell'adolescenza mostrassero un rischio di demenza superiore rispetto a coloro che non hanno esperito avversità nello stesso periodo; in particolare, l'evento che mostrava la più forte associazione con demenza coincide con la morte di un genitore.

A fronte di queste evidenze, nel presente lavoro di ricerca sono state condotte analisi suddividendo gli eventi in base al periodo di vita in cui sono stati vissuti. In linea con le evidenze, coloro che riportano di aver vissuto esperienze negative e stressanti in età precoce mostrano un peggior funzionamento cognitivo in età avanzata, nonostante la correlazione non risulti essere significativa considerando il punteggio totale al MoCA.

A seguito delle analisi conseguite considerando singoli test e domini del MoCA, si ottiene una correlazione negativa significativa con il CDT – test che permette la valutazione delle abilità visuospatiali ed esecutive come pensiero astratto, pianificazione, organizzazione e flessibilità cognitiva (Palsetia et al., 2018) – e con il punteggio al dominio MoCA-V, composto dallo stesso CDT e dalla Copia del cubo, test atto alla valutazione delle capacità visuocostruttive, ma che a sua volta richiede buone capacità di pianificazione, sottese al funzionamento del lobo frontale (Julayanont et al. 2012).

Inoltre, se si confrontano le medie dei punteggi ottenuti al CDT e più in generale al dominio MoCA-V, si rileva una differenza significativa tra coloro che riportano almeno un evento avverso in età precoce rispetto agli individui che non ne hanno fatto esperienza, con i primi che ottengono una prestazione significativamente peggiore rispetto ai secondi. Come anticipato, le capacità esecutive sono funzioni sostenute dalla corteccia prefrontale, una struttura cerebrale altamente eterogenea costituita da numerose unità anatomiche con proprietà citoarchitettoniche, neurochimiche e microstrutturali proprie, dalle quali dipendono le diverse funzioni sottese dalle aree che compongono la corteccia prefrontale. Ognuna di queste aree è implicata in un pattern di connessioni cortico-corticali e cortico-

sottocorticali, andando a generare reti neurali che possiedono un ruolo centrale nel funzionamento esecutivo (Menon & D'Esposito, 2022).

Queste aree prefrontali relate a funzioni di ordine superiore come il funzionamento esecutivo sembrano essere quelle a più alto rischio di compromissione a seguito di eventi stressanti vissuti in età precoce; in particolare, queste esperienze avverse interferiscono con il normale corso della neurogenesi (Pechtel & Pizzagalli, 2011).

La disregolazione dell'asse HPA rimane il principale meccanismo che spiega gli effetti deleteri di stressor cronici sull'organismo; specificamente, regioni cerebrali ad alta densità di recettori per i glucocorticoidi, caratterizzate da fasi prolungate di sviluppo postnatale (come la corteccia prefrontale e l'ippocampo), risultano essere più suscettibili a queste disfunzioni (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Lo studio di Kirsch et al. (2020) individua come eventi di vita avversi che si verificano nell'infanzia e adolescenza hanno importanti conseguenze sul cervello in fase di sviluppo; ciascuna regione cerebrale presenta un periodo sensibile durante il quale si ritiene che queste siano massimamente vulnerabili agli effetti dello stress precoce. In particolare, il periodo sensibile allo stress per la corteccia prefrontale è compreso tra i 14 e i 16 anni (Kirsch et al., 2020).

Butler e colleghi (2017) hanno riscontrato un'elevata risposta di cortisolo al risveglio in maschi sani in età adulta che hanno riportato di aver vissuto eventi di vita stressanti precocemente, oltre ad individuare un'associazione negativa con le capacità di pianificazione e di *problem solving*. Questo risultato è in linea con quelli tracciati da Nikulina & Widom (2013), i quali hanno individuato come eventi avversi nell'infanzia predicessero una prestazione esecutiva deficitaria nell'età adulta.

Un recente lavoro di Mudalige et al. (2025) ha individuato un'associazione tra eventi avversi avvenuti nell'infanzia e una compromissione cognitiva severa, coincidente con un maggior rischio di demenza. Inoltre, viene riportato come alcune esperienze avverse vissute in età precoce siano relate ad un ridotto flusso sanguigno nella corteccia prefrontale, impedendone il corretto sviluppo e portando ad una peggiore prestazione esecutiva in coloro che hanno vissuto avversità nell'infanzia rispetto al non averne riportate nello stesso periodo (Mudalige et al., 2025). Luo e colleghi (2022) propongono un potenziale meccanismo che spiegherebbe il ruolo degli eventi avversi in età precoce sul corretto sviluppo cerebrale, potenzialmente esponendo gli individui ad un rischio maggiore di patologie metaboliche, a una capacità di riserva cognitiva inferiore e a

comportamenti di salute meno favorevoli, aumentando così il rischio di sviluppare demenza.

Per quanto riguarda gli eventi avversi presentatisi nell'età adulta, in particolare tra i 40 e i 65 anni, si è riscontrato un risultato significativo opposto, con coloro che hanno riportato almeno un'esperienza di vita avversa che hanno ottenuto una migliore prestazione al CDT e al MoCA-V rispetto a coloro che invece non hanno riportato avversità.

Una spiegazione per questa dissociazione nei risultati è fornita da Künzi et al. (2023), i quali affermano come individui nella loro età adulta potrebbero avere accumulato numerose risorse per affrontare le avversità – o comunque avere vissuto un numero maggiore di esperienze avverse – e quindi potrebbero sfruttarle in modo maggiormente adattivo rispetto alle risorse disponibili in età precoce. Una stessa situazione stressante potrebbe essere attivamente affrontata da individui in età adulta con le capacità e le risorse di cui dispongono, mentre soggetti in età precoce possiedono un minore controllo sulle situazioni avverse, dipendendo prettamente dai genitori (Künzi et al., 2023).

Al contrario delle ipotesi inizialmente formulate, non sono emerse relazioni significative tra il numero di eventi riportati dai partecipanti e lo stato ansioso-depressivo attuale, nonostante una marginalità nella significatività della relazione positiva tra il punteggio alla GDS e il numero di eventi avversi.

I risultati ottenuti in questo lavoro di tesi in parte confermano la prima ipotesi generata, in quanto l'aver vissuto eventi stressanti e avversi in età precoce porta ad una prestazione significativamente peggiore nelle prove neuropsicologiche che richiedono buone capacità di monitoraggio e pianificazione, facoltà sottese dalle aree prefrontali. Questo dato è in linea con quelli ottenuti in letteratura, in quanto analizzare gli eventi avversi in maniera cumulativa porta a dei risultati inconcludenti, i quali non tengono conto della differenziazione per tipologia e per periodo in cui sono stati vissuti.

4.2 Storia ansioso-depressiva e profilo cognitivo e affettivo attuale

Un risultato controintuitivo è quello che mostra un'associazione positiva tra la storia di disturbi d'ansia e il punteggio al MoCA e in alcuni suoi domini, che risulta essere contrario all'ipotesi formulata e alle evidenze in letteratura (Becker et al., 2018; Gimson et al., 2018; Mendez, 2021), anche se gli studi considerati da Livingston et al. (2024) affermano come i disturbi d'ansia non siano considerabili fattori di rischio di demenza.

In questo lavoro di tesi si è riscontrata una relazione positiva tra quella che è la storia psicologica riportata dai partecipanti allo studio e i punteggi ottenuti nelle scale di rilevazione della sintomatologia depressiva (GDS) e di ansia (STAI-Y).

Questo risultato è in linea con la seconda ipotesi tracciata, la quale presupponeva una continuità tra la sintomatologia ansioso-depressiva riportata nell'arco della loro vita e la sintomatologia attuale.

O'Grady e colleghi (2010) confrontano l'ipotesi della cicatrice (*scar hypothesis*) con quella della vulnerabilità (*vulnerability hypothesis*). La prima suggerisce come un episodio depressivo possa comportare cambiamenti duraturi nella personalità e nel concetto di Sé, ponendo l'individuo in uno stato di alta vulnerabilità a disturbi dell'umore in futuro; la seconda afferma come persone con una storia di depressione possiedano delle caratteristiche pregresse che rendono loro vulnerabili alla depressione e che persistono oltre la remissione dall'episodio depressivo (O'Grady et al., 2010). A sostegno di queste teorie che spiegano il mantenimento della sintomatologia depressiva, O'Grady e colleghi (2010) hanno individuato come individui con una pregressa storia depressiva valutino gli eventi quotidiani in modo più negativo; in situazioni stressanti, coloro con storia depressiva mostrano un aumento nelle valutazioni disadattive correlate agli eventi avversi e stati d'animo maggiormente negativi. Quindi, sia cicatrici psicosociali che vulnerabilità preesistenti possono causare un mantenimento dei pattern di funzionamento maladattivi tipici di forme depressive, anche a seguito di remissione (O'Grady et al., 2010).

4.3 Risorse psicosociali e profilo cognitivo e affettivo attuale

Infine, non è stata rilevata alcuna associazione tra le risorse psicosociali per contrastare le avversità riportate dai soggetti e il punteggio al MoCA e alle scale di valutazione della sintomatologia ansioso-depressiva, risultato in opposizione rispetto alle ipotesi iniziali. Ciò non sembra essere in linea con il recente concetto di riserva affettiva (Di Rosa, 2024), definito come la capacità di regolazione di stati e disposizioni affettive che permette di spiegare le differenze individuali nell'affrontare eventi di vita stressanti, patologie e invecchiamento. In particolare, coping, strategie di regolazione emotiva e supporto sociale sono stati proposti come possibili indicatori di riserva affettiva; un medesimo evento avverso, processo patologico o di invecchiamento può portare a risposte differenti in ogni individuo, e ogni risposta può essere determinata dalla variabilità individuale negli

indicatori riportati (Di Rosa, 2024). Stili di coping adattivi, buone capacità di regolazione emotiva e ampio supporto sociale potrebbero essere considerati fattori protettivi contro deterioramento cognitivo e psicopatologia. Nonostante questi risultati controcorrente, si è ottenuta una correlazione marginalmente positiva tra il numero di eventi riportati dai partecipanti e le risorse psicosociali che essi ritengono di possedere, mostrando come un maggior numero di eventi avversi sia accompagnato da un accrescimento nelle risorse personali; questa marginalità nella significatività potrebbe essere data dal limitato numero di partecipanti di cui il campione disponeva. Inoltre, è possibile che le risposte fornite alla sezione *PSYq_risorse* possano essere state maggiormente influenzate dalla difficoltà da parte degli individui nella comprensione delle domande, le quali richiedono una consolidata capacità di astrazione perché possano essere comprese a pieno.

4.4 Punti di forza e limiti della ricerca

Un elemento di forza del presente studio riguarda l'ampia valutazione che lo PSYq permette di compiere indagando la totale storia psicologica pregressa degli individui, rendendo inoltre possibile la suddivisione di quando certi eventi e sintomi si sono registrati, in modo tale da poter ripercorrere gli elementi psicologici e psicosociali susseguitisi nelle principali fasi di vita.

Inoltre, lo PSYq risulta essere uno strumento valido nel raccogliere la storia di depressione e ansia che i partecipanti possono aver vissuto, dimostrato dalla continuità individuata dalle associazioni positive tra storia pregressa e sintomatologia attuale.

Infine, la parte del campione a cui è stato somministrato il SAM ha riportato alti punteggi sulla scala di Piacevolezza, dimostrando il gradimento dei partecipanti nei confronti del questionario.

Uno dei principali limiti consiste nella difficoltà nel valutare l'autenticità e l'attendibilità delle informazioni riportate dai partecipanti con diagnosi di demenza, in quanto viene chiesto loro di ricordare elementi che risalgono a periodi di vita molto ampi e lontani nel tempo, rischiando così di compromettere la validità dello PSYq.

In aggiunta, essendo il campione composto da individui con una diagnosi di demenza moderata, l'utilizzo del MoCA per la valutazione del funzionamento cognitivo può risultare come un limite, dato che il suo scopo iniziale è l'individuazione e la valutazione del MCI. Infatti, nel presente campione, la sua utilità discriminativa tende a ridursi a causa

di possibili effetti pavimento e di una limitata capacità nel differenziare i profili cognitivi più compromessi.

Uno dei limiti nella fase di analisi è stata l'impossibilità nel suddividere il campione in base alla presenza o meno di almeno un evento avverso all'interno di ogni periodo di vita preso in causa dallo PSYq. In particolare, non si è raggiunto un bilanciamento tra i due gruppi per la fascia d'età 18-40 anni, mentre la possibile presenza di causalità inversa complica l'interpretazione dei dati relativi al periodo oltre i 65 anni, in quanto è plausibile che gli eventi riportati siano avvenuti durante fasi precliniche o prodromiche di malattia. Infine, uno dei limiti principali consiste nella bassa numerosità del campione, nel quale è assente un bilanciamento tra i due generi.

4.5 Conclusioni e direzioni future

Nel presente lavoro di tesi è stato possibile individuare un'associazione negativa tra il numero di eventi di vita stressanti e la performance al CDT e alla Copia del cubo, test nati principalmente per valutare il dominio visuospatiale, ma atti anche alla valutazione di capacità di ordine superiore come quelle esecutive.

Inoltre, coloro che hanno vissuto eventi avversi in età precoce ottengono una prestazione significativamente negativa alle due prove sopracitate rispetto ai partecipanti che non hanno vissuto eventi nello stesso periodo di vita. Questi dati dimostrano il ruolo cruciale dei primi anni di vita nel corretto sviluppo cerebrale e di come fattori psicosociali possano potenzialmente inficiarne il normale processo di crescita.

Per la fascia d'età tra i 40 e i 65 anni si ottiene invece l'opposto, considerando l'aver vissuto almeno un evento di vita avverso come potenziale fattore protettivo per quanto riguarda la prestazione al CDT e alla Copia del cubo. La presenza di eventi avversi in questo periodo dell'età adulta viene plausibilmente sfruttata in modo maggiormente adattivo, data la maggior disponibilità di risorse e capacità nell'affrontare le avversità rispetto a quella fruibile nel periodo dell'infanzia e adolescenza. I risultati mostrano così l'importanza di considerare questi eventi avversi in modo differenziale, non accorpandoli senza tener conto dei differenti periodi in cui questi sono avvenuti.

In futuro potrà essere utile modificare il protocollo di somministrazione, in particolare per quanto riguarda la valutazione del funzionamento cognitivo, prendendo in

considerazione test che possano differenziare in modo più dettagliato i diversi profili cognitivi.

Opzionalmente, potrebbe essere altrettanto valido mantenere l'attuale protocollo prediligendo partecipanti con diagnosi di MCI per poi seguirli longitudinalmente e valutare con ripetuti follow-up il loro declino o individui sani ad elevato rischio di demenza e seguirli nel tempo per individuare chi sviluppa o meno una forma di declino cognitivo.

Data la buona capacità dello PSYq nel rilevare la storia psicologica dei partecipanti, il suo utilizzo potrebbe essere implementato al di fuori dell'ambito neuropsicologico: metterlo a disposizione di figure professionali come psicoterapeuti o medici di base potrebbe permettere di tracciare un profilo psicologico e psicosociale dei futuri pazienti, potenzialmente utile a fornire un quadro di partenza che aiuti ad affrontare un percorso di cura sulla base della storia pregressa di natura psicologica fornita dall'individuo.

Bibliografia

- Aiello, E. N., Pasotti, F., Appollonio, I., & Bolognini, N. (2022). Equating mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA) scores: conversion norms from a healthy Italian population sample. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(7), 1721-1724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02089-w>
- Akhter, F., Persaud, A., Zaokari, Y., Zhao, Z., & Zhu, D. (2021). Vascular dementia and underlying sex differences. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 720715. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.720715>
- Alzheimer's Disease International. (2024). *World Alzheimer Report 2024: Global changes in attitudes to dementia*. Alzheimer's Disease International. <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2024.pdf>
- Alvares Pereira, G., Silva Nunes, M. V., Alzola, P., & Contador, I. (2022). Cognitive reserve and brain maintenance in aging and dementia: An integrative review. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(6), 1615-1625. DOI: <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1872079>
- Antonioni, A., Raho, E. M., Lopriore, P., Pace, A. P., Latino, R. R., Assogna, M., ... & Koch, G. (2023). Frontotemporal dementia, where do we stand? A narrative review. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11732. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411732>
- Aranda, M. P., Kremer, I. N., Hinton, L., Zissimopoulos, J., Whitmer, R. A., Hummel, C. H., ... & Fabius, C. (2021). Impact of dementia: Health disparities, population trends, care interventions, and economic costs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(7), 1774-1783. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.17345>
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of dementia. *Jama*, 322(16), 1589-1599. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Aunsmo, R. H., Strand, B. H., Anstey, K. J., Bergh, S., Kivimäki, M., Köhler, S., ... & Selbæk, G. (2024). Associations between depression and anxiety in midlife and dementia more than 30 years later: The HUNT Study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70036. DOI: <https://doi.org/10.1002/dad2.70036>
- Avan, A., & Hachinski, V. (2023). Global, regional, and national trends of dementia incidence and risk factors, 1990–2019: a Global Burden of Disease study. *Alzheimer's & Dementia*, 19(4), 1281-1291. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12764>
- Becker, E., Rios, C. L. O., Lahmann, C., Ruecker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 213(5), 654-660. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>

- Benussi, A., Alberici, A., Samra, K., Russell, L. L., Greaves, C. V., Bocchetta, M., ... & Verdelho, A. (2022). Conceptual framework for the definition of preclinical and prodromal frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 18(7), 1408-1423. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12485>
- Bir, S. C., Khan, M. W., Javalkar, V., Toledo, E. G., & Kelley, R. E. (2021). Emerging concepts in vascular dementia: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(8), 105864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Boeve, B. F., Boxer, A. L., Kumfor, F., Pijnenburg, Y., & Rohrer, J. D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet Neurology*, 21(3), 258-272. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00341-0)
- Borghammer, P., Okkels, N., & Weintraub, D. (2024). Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: one and the same. *Journal of Parkinson's Disease*, 14(3), 383-397. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-240002>
- Bougea, A., Anagnostouli, M., Angelopoulou, E., Spanou, I., & Chrousos, G. (2022). Psychosocial and trauma-related stress and risk of dementia: A meta-analytic systematic review of longitudinal studies. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 35(1), 24-37. DOI: <https://doi.org/10.1177/0891988720973759>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 25(1), 49-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Brown, S. L., Lin, I. F., Vielee, A., & Mellencamp, K. A. (2021). Midlife marital dissolution and the onset of cognitive impairment. *The Gerontologist*, 61(7), 1085-1094. DOI: <https://doi.org/10.1093/geront/gnaa193>
- Butler, K., Klaus, K., Edwards, L., & Pennington, K. (2017). Elevated cortisol awakening response associated with early life stress and impaired executive function in healthy adult males. *Hormones and behavior*, 95, 13-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.07.013>
- Conde-Sala, J. L., & Garre-Olmo, J. (2020). Early parental death and psychosocial risk factors for dementia: A case-control study in Europe. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(9), 1051-1059. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.5328>
- Chouliaras, L., & O'Brien, J. T. (2023). The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. *Molecular Psychiatry*, 28(10), 4084-4097. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02215-8>

- Dapor, C., Devita, M., Iannizzi, P., Arbia, E., Bruzzano, A., Dessì, M., ... & Priftis, K. (2025). The Montreal cognitive assessment (MoCA) 8.1 version, including the memory index score (MoCA-MIS): Italian norms. *Neurological Sciences*, 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-025-08066-1>
- Delgado-Saborit, J. M., Guercio, V., ... & Love, S. (2021). A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Science of the Total Environment*, 757, 143734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143734>
- Depypere, H., Mosconi, L., Brinton, R. D., & Hampel, H. (2025). Dementia prevention, intervention, and care: Comments on the 2024 report of the Lancet standing Commission. *Maturitas*, 195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2025.108217>
- Di Rosa, E. (2024). Affective reserve: A new reserve concept we should talk about. *PLOS Mental Health*, 1(2), e0000083. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmen.0000083>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., ... & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, 20(6), 484-496. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Duffner, L. A., Deckers, K., Cadar, D., Steptoe, A., De Vugt, M., & Köhler, S. (2022). The role of cognitive and social leisure activities in dementia risk: assessing longitudinal associations of modifiable and non-modifiable risk factors. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 31, e5. DOI: <https://doi.org/10.1017/S204579602100069X>
- Elser, H., Horváth-Puhó, E., Gradus, J. L., Smith, M. L., Lash, T. L., Glymour, M. M., ... & Henderson, V. W. (2023). Association of early-, middle-, and late-life depression with incident dementia in a Danish cohort. *JAMA neurology*, 80(9), 949-958. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2309>
- Ferrari, C., & Sorbi, S. (2021). The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiological reviews*, 101(3), 1047-1081. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2020>
- Federazione Alzheimer Italia. (2024). *Guida al linguaggio per una comunicazione rispettosa e inclusiva sulla demenza.* https://www.alzheimer.it/wp-content/uploads/2024/11/guida_al_linguaggio.pdf
- Franks, K. H., Bransby, L., Cribb, L., Buckley, R., Yassi, N., Chong, T. T. J., ... & Pase, M. P. (2023). Associations of perceived stress and psychological resilience with cognition and a modifiable dementia risk score in middle-aged adults. *The Journals of Gerontology: Series B*, 78(12), 1992-2000. DOI: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad131>

- Fratiglioni, L., Marseglia, A., & Dekhtyar, S. (2020). Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference?. *The Lancet Neurology*, 19(6), 533-543. DOI: [10.1016/S1474-4422\(20\)30039-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30039-9)
- Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J. D., & Marchant, N. L. (2018). Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ open*, 8(4), e019399. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019399>
- Graff-Radford, J., Yong, K. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., ... & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, 20(3), 222-234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
- Griffiths, T. D., Lad, M., Kumar, S., Holmes, E., McMurray, B., Maguire, E. A., ... & Sedley, W. (2020). How can hearing loss cause dementia?. *Neuron*, 108(3), 401-412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.003>
- Gu, D., Ou, S., & Liu, G. (2022). Traumatic brain injury and risk of dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 56(1), 4-16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000520966>
- Holmquist, S., Nordström, A., & Nordström, P. (2020). The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS medicine*, 17(1), e1003016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003016>
- Huang, A. R., Roth, D. L., Cidav, T., Chung, S. E., Amjad, H., Thorpe Jr, R. J., ... & Cudjoe, T. K. (2023). Social isolation and 9-year dementia risk in community-dwelling Medicare beneficiaries in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(3), 765-773. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.18140>
- Iso-Markku, P., Kujala, U. M., Knittle, K., Polet, J., Vuoksima, E., & Waller, K. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *British journal of sports medicine*, 56(12), 701-709. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>
- Javaid, S. F., Giebel, C., Khan, M. A., & Hashim, M. J. (2021). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: Rising global burden and forecasted trends. *F1000Research*, 10, 425. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.50786.1>
- Jones, K. C. (2021). Update on major neurocognitive disorders. *Focus*, 19(3), 271-281. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20210004>
- Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., & Nasreddine, Z. S. (2013). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. *Cognitive screening instruments: A practical approach*, 111-151. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2452-8_6

- Kalaria, R. N., Akinyemi, R. O., Paddick, S. M., & Ihara, M. (2024). Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health. *Expert review of neurotherapeutics*, 24(1), 25-44. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2273393>
- Karakose, S., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2024). Life events and incident dementia: a prospective study of 493,787 individuals over 16 years. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 79(9), gbae114. DOI: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbae114>
- Kasper, S., Bancher, C., Eckert, A., Förstl, H., Frölich, L., Hort, J., ... & Palomo, M. S. M. (2020). Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 21(8), 579-594. DOI: <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1696473>
- Kirsch, D., Nemeroff, C. M., & Lippard, E. T. (2020). Early life stress and substance use disorders: underlying neurobiology and pathways to adverse outcomes. *Adversity and resilience science*, 1(1), 29-47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42844-020-00005-7>
- Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Sabia, S., Nyberg, S. T., Alfredsson, L., ... & Jokela, M. (2019). Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *bmj*, 365. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.11495>
- Kon, T., Tomiyama, M., & Wakabayashi, K. (2020). Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases. *Neuropathology*, 40(1), 30-39. DOI: <https://doi.org/10.1111/neup.12597>
- Kuhn, H. G., Skau, S., & Nyberg, J. (2024). A lifetime perspective on risk factors for cognitive decline with a special focus on early events. *Cerebral Circulation-Cognition and Behavior*, 6, 100217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2024.100217>
- Leistner, C., & Menke, A. (2020). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis and stress. *Handbook of clinical neurology*, 175, 55-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>
- Liss, J. L., Seleri Assunção, S., Cummings, J., Atri, A., Geldmacher, D. S., Candela, S. F., ... & Sabbagh, M. N. (2021). Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *Journal of internal medicine*, 290(2), 310-334. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13244>
- Liu, C., Ma, Y., Hofman, A., Waziry, R., Koton, S., Pike, J. R., ... & Gottesman, R. F. (2023). Educational attainment and dementia: mediation by mid-life vascular risk factors. *Annals of neurology*, 94(1), 13-26. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.26647>

- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, 396(10248), 413-446. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., ... & Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572-628. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Loeffler, D. A. (2021). Modifiable, non-modifiable, and clinical factors associated with progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), 1-27. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-201182>
- Luo, J., Beam, C. R., & Gatz, M. (2023). Is stress an overlooked risk factor for dementia? A systematic review from a lifespan developmental perspective. *Prevention Science*, 24(5), 936-949. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01385-1>
- Maccora, J., Peters, R., & Anstey, K. J. (2020). What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM-population health*, 12, 100654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100654>
- Magrath Guimet, N., Zapata-Restrepo, L. M., & Miller, B. L. (2022). Advances in treatment of frontotemporal dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 34(4), 316-327. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21060166>
- McDade, E. M. (2022). Alzheimer disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(3), 648-675. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001131>
- McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., ... & prodromal DLB Diagnostic Study Group. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 94(17), 743-755. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009323>
- Mendez, M. F. (2021). The relationship between anxiety and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 5(1), 171-177. DOI: <https://doi.org/10.3233/ADR-210294>
- Menon, V., & D'Esposito, M. (2022). The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 90-103. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01152-w>
- Milán-Tomás, Á., Fernández-Matarrubia, M., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2021). Lewy body dementias: a coin with two sides?. *Behavioral Sciences*, 11(7), 94. DOI: <https://doi.org/10.3390/bs11070094>

- Morgan, A. E., & Mc Auley, M. T. (2024). Vascular dementia: From pathobiology to emerging perspectives. *Ageing Research Reviews*, 102278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102278>
- Mudalige, D., Guan, D. X., Ballard, C., Creese, B., Corbett, A., Pickering, E., ... & Ismail, Z. (2025). Early life factors and dementia risk: A study of adverse childhood experiences and later-life cognition and behaviour. *Public Health*, 242, 172-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2025.02.008>
- Mukadam, N., Wolters, F. J., Walsh, S., Wallace, L., Brayne, C., Matthews, F. E., ... & Livingston, G. (2024). Changes in prevalence and incidence of dementia and risk factors for dementia: an analysis from cohort studies. *The Lancet Public Health*, 9(7), e443-e460. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00120-8)
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, M. E., Jester, D. J., Petkus, A. J., & Andel, R. (2021). Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*, 31(2), 233-250. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09478-4>
- Nichols, E., Merrick, R., Hay, S. I., Himali, D., Himali, J. J., Hunter, S., ... & Vos, T. (2023). The prevalence, correlation, and co-occurrence of neuropathology in old age: harmonisation of 12 measures across six community-based autopsy studies of dementia. *The Lancet Healthy Longevity*, 4(3), e115-e125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00019-3)
- Nikulina, V., & Widom, C. S. (2013). Child maltreatment and executive functioning in middle adulthood: a prospective examination. *Neuropsychology*, 27(4), 417. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0032811>
- Nilaweera, D., Gurvich, C., Freak-Poli, R., Woods, R., Owen, A., Murray, A., ... & Ryan, J. (2023). Adverse events in older adults and the risk of dementia and cognitive decline. *Journal of affective disorders reports*, 13, 100592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2023.100592>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218-226. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03654795>
- O'Grady, M. A., Tennen, H., & Armeli, S. (2010). Depression history, depression vulnerability, and the experience of everyday negative events. *Journal of social and clinical psychology*, 29(9), 949-974. DOI: <https://doi.org/10.1521/jscp.2010.29.9.949>

- Palpatzis, E., Akinci, M., Aguilar-Dominguez, P., Garcia-Prat, M., Blennow, K., Zetterberg, H., ... & Vilor-Tejedor, N. (2024). Lifetime stressful events associated with Alzheimer's pathologies, neuroinflammation and brain structure in a risk enriched cohort. *Annals of Neurology*, 95(6), 1058-1068. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.26881>
- Palsetia, D., Rao, G. P., Tiwari, S. C., Lodha, P., & De Sousa, A. (2018). The clock drawing test versus mini-mental status examination as a screening tool for dementia: a clinical comparison. *Indian journal of psychological medicine*, 40(1), 1-10. DOI: https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_244_17
- Patel, P., & Oremus, M. (2023). The association between adverse childhood experiences and late-life cognition: a systematic review of cross-sectional and case-control studies. *The Gerontologist*, 63(6), 1087-1103. DOI: <https://doi.org/10.1093/geront/gnac041>
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214, 55-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2009-2>
- Perneckzy, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J., & Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *The American journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 139-144. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8>
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(3), 371-386. DOI: <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
- Prabha, S., Sajad, M., Hasan, G. M., Islam, A., Hassan, M. I., & Thakur, S. C. (2024). Recent advancement in understanding of Alzheimer's disease: Risk factors, subtypes, and drug targets and potential therapeutics. *Ageing research reviews*, 102476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102476>
- Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., ... & Walia, N. (2023). Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-Month*, 69(5), 101441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441>
- Reuben, D. B., Kremen, S., & Maust, D. T. (2024). Dementia prevention and treatment: a narrative review. *JAMA Internal Medicine*, 184(5), 563-572. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8522>
- Rosen, H. J., Boeve, B. F., & Boxer, A. L. (2020). Tracking disease progression in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration: recent findings from ARTFL and LEFFTDS. *Alzheimer's & Dementia*, 16(1), 71-78. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12004>

- Ryan, J., Fransquet, P., Wrigglesworth, J., & Lacaze, P. (2018). Phenotypic heterogeneity in dementia: a challenge for epidemiology and biomarker studies. *Frontiers in public health*, 6, 181. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00181>
- Rundek, T., Tolea, M., Arikio, T., Fagerli, E. A., & Camargo, C. J. (2022). Vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, 19(1), 68-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*, 10(11), 634-642. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Salinas, J., O'Donnell, A., Kojis, D. J., Pase, M. P., DeCarli, C., Rentz, D. M., ... & Seshadri, S. (2021). Association of social support with brain volume and cognition. *JAMA Network Open*, 4(8), e2121122-e2121122. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21122>
- Sainz-de-Baranda Andujar, C., Gutiérrez-Martín, L., Miranda-Calero, J. Á., Blanco-Ruiz, M., & López-Ongil, C. (2022). Gender biases in the training methods of affective computing: Redesign and validation of the Self-Assessment Manikin in measuring emotions via audiovisual clips. *Frontiers in psychology*, 13, 955530. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.955530>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., De Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 25(4), 289-304. DOI: <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318211c83c>
- Shen, C., Rolls, E. T., Cheng, W., Kang, J., Dong, G., Xie, C., ... & Feng, J. (2022). Associations of social isolation and loneliness with later dementia. *Neurology*, 99(2), e164-e175. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200583>
- Sirkis, D. W., Bonham, L. W., Johnson, T. P., La Joie, R., & Yokoyama, J. S. (2022). Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 27(6), 2674-2688. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01531-9>
- Snowden, J. S. (2023). Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *Journal of Neuropsychology*, 17(2), 211-234. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnp.12297>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. DOI:

- Stebbins, R. C., Maselko, J., Yang, Y. C., Plassman, B. L., Edwards, J. K., & Aiello, A. E. (2022). Lifecourse traumatic events and cognitive aging in the Health and Retirement Study. *American journal of preventive medicine*, 63(5), 818-826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.05.007>
- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059-2068. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1502514>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., ... & Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stuart, K. E., & Padgett, C. (2020). A systematic review of the association between psychological stress and dementia risk in humans. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(1), 335-352. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-191096>
- Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (2022). Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurology and therapy*, 11(2), 553-569. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>
- Taylor, J. P., McKeith, I. G., Burn, D. J., Boeve, B. F., Weintraub, D., Bamford, C., ... & T O'Brien, J. (2020). New evidence on the management of Lewy body dementia. *The Lancet Neurology*, 19(2), 157-169. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30153-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30153-X)
- Uchida, Y., Nishita, Y., Otsuka, R., Sugiura, S., Sone, M., Yamasoba, T., ... & Nakamura, A. (2022). Aging brain and hearing: A mini-review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 791604. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.791604>
- Uher, R., Payne, J. L., Pavlova, B., & Perlis, R. H. (2014). Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depression and anxiety*, 31(6), 459-471. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22217>
- Wiegmann, C., Mick, I., Brandl, E. J., Heinz, A., & Gutwinski, S. (2020). Alcohol and dementia—what is the link? A systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 87-99. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S198772>
- Wong, E. C., & Chui, H. C. (2022). Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum: lifelong learning in neurology*, 28(3), 750-780. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>

- World Health Organization. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. In *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*.
- World Health Organization. (2021). Global status report on the public health response to dementia.
- Yang, Y., Zhao, X., Zhu, Z., & Zhang, L. (2022). Vascular dementia: a microglia's perspective. *Ageing research reviews*, 81, 101734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101734>
- Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (1986). 9/Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. *Clinical gerontologist*, 5(1-2), 165-173. DOI: https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(3), 313-321. DOI: <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Zotín, M. C. Z., Sveikata, L., Viswanathan, A., & Yilmaz, P. (2021). Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Current opinion in neurology*, 34(2), 246-257. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>