



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di laurea magistrale

**VALUTAZIONE DELLA STORIA PSICOLOGICA E COGNITIVA IN
PAZIENTI CON DEMENZA: UNO STUDIO PILOTA**

Assessment of psychological and cognitive history in patients with dementia: a pilot
study

Relatrice

Prof.ssa Elisa di Rosa

Correlatori

Dott. Andrea Melendugno

Prof. Massimo Nucci

Laureanda: Antonella Gentile

Matricola: 2080296

Anno accademico 2023 - 2024

INDICE

ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL AND COGNITIVE HISTORY IN PATIENTS WITH DEMENTIA: A PILOT STUDY	1
---	----------

<u>INTRODUZIONE</u>	<u>4</u>
----------------------------------	-----------------

<u>CAPITOLO 1: INQUADRAMENTO E CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE DEMENZE</u>	<u>6</u>
--	-----------------

<u>1. INTRODUZIONE ALLA DEMENZA</u>	<u>6</u>
--	-----------------

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA	7
--	----------

1.3 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA DEMENZA	10
--	-----------

1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE	13
--	-----------

1.4.1 MALATTIA DI ALZHEIMER (MA)	14
---	-----------

1.4.2 DEMENZA FRONTOTEMPORALE	19
--	-----------

1.4.3 DEMENZA CON CORPI DI LEWY	21
--	-----------

1.4.4 DEMENZA VASCOLARE	23
--------------------------------------	-----------

<u>CAPITOLO 2: FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA</u>	<u>27</u>
---	------------------

2.1 FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA	28
--	-----------

2.2 IL RUOLO DELL'AMBIENTE NELLA DEMENZA	29
---	-----------

2.2.1 FATTORI DI RISCHIO NELLA PRIMA INFANZIA	31
--	-----------

2.2.2 FATTORI DI RISCHIO NELLA MEZZA ETÀ	31
---	-----------

2.2.3 FATTORI DI RISCHIO IN ETÀ AVANZATA	33
---	-----------

2.3 L'EFFETTO DELLO STRESS NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA	37
---	-----------

2.3.1 IL RUOLO DI EVENTI PSICOSOCIALI STRESSANTI	39
---	-----------

2.4 INTRODUZIONE AL CONCETTO DI RISERVA COGNITIVA	42
--	-----------

<u>CAPITOLO 3: LA RICERCA</u>	<u>47</u>
--	------------------

3.1 CONTESTO DI RIFERIMENTO	47
--	-----------

3.2 METODO	48
-------------------------	-----------

3.2.1 PARTECIPANTI	48
---------------------------------	-----------

3.2.2. MATERIALI E PROCEDURE	49
---	-----------

3.3 ANALISI STATISTICHE	52
--------------------------------------	-----------

3.4.1 STATISTICHE DESCRITTIVE	53
--	-----------

3.4.2 STATISTICHE INFERENZIALI	55
---	-----------

<u>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE</u>	<u>58</u>
---	------------------

4.1 PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DELLA RICERCA, E DIREZIONI FUTURE	61
--	-----------

4.2 CONCLUSIONI	62
------------------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA64

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi trent'anni si è assistito ad una crescita considerevole dell'interesse nei confronti dei processi neuropsicologici e neurofisiologici legati all'invecchiamento normale e al deterioramento cognitivo di natura patologica. In effetti, lo studio delle demenze continua a rappresentare un terreno eccezionalmente fertile, capace di produrre una grande quantità di dati e pubblicazioni scientifiche, ad un ritmo tale da rendere spesso obsolete anche le più recenti acquisizioni. Le ragioni di questo interessamento alla tematica della demenza sono legate a molteplici aspetti, tra cui il progressivo invecchiamento della popolazione, l'aumento della vita media, nonché l'incremento progressivo dell'incidenza della patologia in relazione all'incidere dell'età (De Beni, 2009).

Il panorama attuale della ricerca scientifica sulle demenze riconosce un valore sempre più determinante al contributo dell'epidemiologia genetica, della genetica molecolare e delle nuove metodiche di neuroimaging, le quali, in ragione dei progressi generati, stanno persino sostituendo -oltre che affiancando- lo studio clinico e neuropatologico della malattia. Un dato scientifico ormai assodato ed ampiamente condiviso dagli studiosi è la necessità di adottare un approccio multidimensionale, interdisciplinare e, in definitiva, globale che renda ragione della complessità delle patologie dementigene, ovvero che tenga conto in ottica integrata e coordinata dei diversi aspetti -medici, neurologici, neuropsicologici, affettivo-relazionali, socio-assistenziali, ambientali e bioetici- coinvolti nell'esperienza di essere malato.

La demenza viene considerata dall'organizzazione mondiale della sanità come la settima causa di morte al mondo e una priorità mondiale per la salute pubblica. Attualmente, non esiste una cura, tuttavia, quello che si può e dovrebbe fare è agire tempestivamente sui fattori di rischio modificabili che incrementano la probabilità di sviluppare la malattia. L'ultimo rapporto della commissione Lancet, pubblicato nel 2024, ha evidenziato dodici fattori di rischio modificabili che hanno un ruolo determinante sullo sviluppo futuro di demenza (Livingstone et al., 2024). Minore attenzione è stata posta, invece, al ruolo che gli eventi psicosociali a cui si è esposti durante la vita, e lo stress ad essi conseguente, esercitano sul rischio di sviluppo della malattia in età successive. Lo stress, infatti, può favorire l'insorgenza di demenza attraverso una serie di reazioni fisiologiche nel sistema nervoso centrale, endocrino, immunitario e cardiovascolare (Johansson et al., 2013).

Ad oggi, sempre più interesse si sta manifestando nei confronti di fattori di rischio psicosociali, tuttavia, la maggior parte dei lavori presenti in letteratura presentano numerosi limiti legati a tipo di metodologia adottata. Sulla base di questi dati, l'obiettivo della presente ricerca è quello di individuare uno strumento ad hoc che mira a rilevare in maniera puntuale e specifica la presenza di eventi stressanti e avversi durante la vita, con l'ipotesi che gli individui con una diagnosi di decadimento cognitivo siano stati esposti ad un numero di situazioni negative maggiore rispetto a coloro che non presentano la malattia.

Il primo capitolo presenta un'introduzione al concetto di demenza e rispettivi dati epidemiologici. Vengono poi descritti i criteri diagnostici della demenza e la sua classificazione in demenze primarie e secondarie. Gli ultimi paragrafi sono dedicati alle principali tipologie di demenza riscontrate nel contesto clinico-diagnostico.

Il secondo capitolo è dedicato ai fattori di rischio modificabili nella demenza, evidenziando quali fattori esercitano un'influenza superiore nella demenza tardiva e quali nella demenza giovanile. Viene poi introdotto il ruolo dello stress sul rischio di sviluppo della malattia e passati in rassegna gli studi che hanno indagato quali eventi di vita stressanti psicosociali aumentano la possibilità di sviluppare demenza.

Nel terzo capitolo viene descritto lo studio, ovvero la somministrazione di un protocollo che prevedeva una serie di test volti ad indagare le caratteristiche cognitive e psicoaffettive di pazienti con diagnosi di decadimento neurocognitivo maggiore. Viene anche presentato il nuovo questionario, in fase di taratura, che ha come obiettivo quello di individuare gli eventi di vita negativi, la sintomatologia di ansia e depressione connessa alla presenza di tali episodi, nonché la presenza di eventuali risorse a disposizione dei soggetti per fronteggiare alcune situazioni particolarmente difficili. Inoltre, nel presente capitolo vengono presentate le ipotesi che hanno guidato lo studio, le caratteristiche del campione di riferimento e la metodologia utilizzata. Gli ultimi paragrafi sono dedicati all'analisi statistica e ai risultati.

Infine, nel quarto ed ultimo capitolo vengono discussi i risultati ottenuti, con riferimento alla letteratura esistente. L'elaborato si conclude con la presentazione dei limiti dello studio condotto e delle direzioni future.

CAPITOLO 1: INQUADRAMENTO E CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE DEMENZE

1. INTRODUZIONE ALLA DEMENZA

Sin dall'antichità il termine "demenza" ha connotato un severo stato di deterioramento intellettuale acquisito che interferisce significativamente con il funzionamento personale, sociale ed occupazionale dell'individuo e che lo rendono dipendente dalla cura e dalla supervisione di altri (Kurz & Lautenschlager, 2010).

Il termine "demenza" deriva dal latino "dementia" il cui significato è letteralmente "senza mente" (Gambina & Pasetti, 2008). La terminologia adottata mette in luce l'idea di un disturbo mentale acquisito centrato su un deficit cognitivo che presenta, tra i vari aspetti, una serie di manifestazioni comportamentali quali apatia, aggressività, compromissione del comportamento sociale, deliri e allucinazioni (Henderson & Jorm, 2000). In quanto "disturbo acquisito", il concetto di demenza si distingue da quello di "oligofrenia", che fa riferimento ad uno sviluppo difettuale delle risorse cognitive e si oppone alla nozione di "stato confusionale", legato ad un deterioramento acuto e potenzialmente reversibile delle funzioni cognitive. In modo più specifico, al concetto di demenza è associato il significato di "deterioramento globale progressivo e irreversibile delle funzioni cognitive".

La storia della demenza risale ai tempi degli antichi filosofi greci e romani e, nel corso degli ultimi due secoli, il concetto si è evoluto dall'idea che si trattasse di un declino mentale tipico dell'età avanzata sino ad essere definito oggi come un insieme specifico di caratteristiche cliniche e patologiche (Berchtold & Cotman, 1998). A fronte di ciò, tuttavia, molta della letteratura attualmente disponibile sulla demenza senile deriva dallo psichiatra Alois Alzheimer, il quale nel 1906 offrì una descrizione accurata e approfondita della neuropatologia della demenza in una donna di 51 anni, Auguste D, la cui sintomatologia era iniziata con un delirio di gelosia, seguito da disturbi della memoria, disorientamento spazio-temporale, confusione mentale, deficit della comprensione, afasia, disturbi psicotici, sino alla presentazione di disturbi focali, allettamento ed ulcere. Alla sua morte, l'autopsia mostrò un cervello atrofico in assenza di lesioni focali macroscopiche mentre l'esame istologico sottolineò una grave perdita neuronale negli strati superficiali del cervello, diffuse placche amiloidi e alterazioni importanti delle neurofibrille.

Attualmente, la Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD-10) descrive la demenza come il risultato di una malattia del cervello, di solito di natura cronica e progressiva (ICD-10, 2021). Nella demenza, infatti, sono coinvolte molteplici funzioni corticali di alto livello, tra cui la memoria, il pensiero, la comprensione, il calcolo, la capacità di apprendimento, il linguaggio, le capacità di giudizio critico. Inoltre, i disturbi delle funzioni cognitive sono solitamente accompagnati, e spesso preceduti, da cambiamenti nel controllo emozionale, nel comportamento sociale e motivazionale.

Si tratta, pertanto, di una malattia neurodegenerativa che colpisce il cervello, danneggiando progressivamente le risorse cognitive e, successivamente, la funzionalità del corpo determinandone una non autosufficienza fino alla sua morte.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA

Nei paesi sviluppati, il progressivo aumento dell'aspettativa di vita ha determinato il prepotente emergere delle problematiche di salute dell'anziano. Le condizioni patologiche che tendenzialmente si manifestano con l'avanzare dell'età riguardano le malattie cardiovascolari, l'incidenza di tumori e i disturbi del metabolismo, ma nessuna di queste è così specifica dell'anziano da identificarsi quasi con l'invecchiamento stesso. Le demenze, quindi, rappresentano l'aspetto più rilevante, inquietante e per certi versi sconosciuto dell'invecchiamento.

I tassi di incidenza e prevalenza della demenza variano considerevolmente nelle varie parti del mondo. Queste disparità sono in parte legate ad un'assenza di uniformità metodologica tra gli studi, tra cui i criteri diagnostici utilizzati ma anche alle differenze culturali e socioeconomiche (Rizzi et al., 2014). Pur considerando queste potenziali fonti di bias, la demenza si distribuisce diversamente a seconda delle aree considerate e non è sorprendente constatare come la prevalenza di questa malattia e dell'Alzheimer in particolare sia più alta nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo. Questa maggior prevalenza nei paesi sviluppati sembra essere associata ad un maggior livello di esposizione a fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione, il fumo, l'obesità ed il diabete (Livingston et al., 2020).

Nel dicembre del 2005 è stata pubblicata sulla rivista "The Lancet" un'ampia revisione della letteratura epidemiologica sull'occorrenza della demenza nel mondo. I dati sono

mostrati nella **Tabella 1** e le stime sono riferite ad otto diverse zone in cui viene diviso il mondo da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Tabella 1. Occorrenza della demenza nel mondo (2005)

	Popolazione ≥ 60 anni (milioni)	Prevalenza demenza (%)	Incidenza annua per 1000	Nuovi casi di demenza per anno (milioni)	N di persone con demenza (milioni)			Aumento proporzionale di persone con demenza	
					2001	2020	2040	2001-2020	2001-2040
Europa occidentale	89,6	5,4	8,8	0,79	4,9	6,9	9,9	43	102
Europa orientale (bassa mortalità)	27,4	3,8	7,7	0,21	1,0	1,6	2,8	51	169
Europa orientale (alta mortalità)	44,6	3,9	8,1	0,36	1,8	2,3	3,2	31	84
Nord America	53,1	6,4	10,5	0,56	3,4	5,1	9,1	49	172
America Latina	40,1	4,6	9,2	0,37	1,8	4,1	9,2	120	393
Nord Africa e Medio Oriente	27,5	3,6	7,6	0,21	1,0	1,9	4,7	95	385
Occidente Pacifico Sviluppato	34,5	4,3	7,0	0,24	1,5	2,9	4,3	99	189
Cina Occidente Pacifico in via di sviluppo	151,1	4,0	8,0	1,21	6,0	11,7	26,1	96	336
Indonesia Tailandia Sri Lanka	23,7	2,7	5,9	0,14	0,6	1,3	2,7	100	325
India Sud Asia	93,1	1,9	4,3	0,4	1,8	3,6	7,5	98	314
Africa	31,5	1,6	3,5	0,11	0,5	0,9	1,6	82	235
TOTALI	616,2	3,9	7,5	4,6	24,3	42,3	81,1	74	234

L'incidenza stimata, intesa come il numero di nuovi casi in un certo periodo di tempo, varia da un minimo di 3,5 casi ogni 1.000 persone in Africa ad un massimo di 10 casi per 1.000 persone nel Nord America con un'incidenza media nel mondo di 7,5 casi per 1.000 (Prince et al., 2015).

Tuttavia, Livingston e collaboratori (2020) hanno osservato tassi d'incidenza inferiori in persone nate in periodi più recenti rispetto a coloro nati precedentemente. Questo dato è spiegato dagli autori in termini di migliore qualità di vita, grazie a fattori quali un

maggiore accesso all'istruzione, condizioni socioeconomiche più vantaggiose ed una migliore assistenza sanitaria.

Parallelamente, la prevalenza, definita come la percentuale di popolazione con una determinata malattia in un dato momento è mediamente pari a 3,5 casi per 100 persone. Considerando la situazione a livello planetario si può stimare che vi siano oggi più di 24 milioni di persone con demenza destinate ad aumentare a 79 milioni nel 2030 e a 139 milioni nel 2050 (Livingston et al., 2020).

In merito al panorama europeo, un recente studio di Bacigalupo e collaboratori (2018) ha preso in considerazione nove lavori svolti in Europa tra il 1993 e il 2018 ed ha individuato un tasso di prevalenza della demenza del 7,1%, una stima che arriverà a raggiungere i 15,9 milioni di persone con demenza nel 2040. A livello europeo, così come nel resto del mondo, la prevalenza presenta un trend in crescita con l'invecchiamento della popolazione (Bacigalupo et al., 2018).

Un altro fattore da prendere in considerazione è l'andamento temporale della mortalità, strumento insostituibile per meglio comprendere le dinamiche demografiche e sociali di una malattia, in questo caso della demenza. La velocità con cui i tassi di mortalità della malattia di Alzheimer sono aumentati nel corso degli anni sono sorprendenti: la mortalità che era meno dell'uno per mille nei primi anni Ottanta è cresciuta fino a diventare del 10 per mille nel 2000. Infatti, come riportato dall'Alzheimer Association Report, nel 2019 sono deceduti 121.499 individui a causa della malattia di Alzheimer, un dato che raggiunge le 271,872 persone se si considerano anche i decessi legati ad altre forme di demenza. In altri termini, la mortalità per Alzheimer è decuplicata negli ultimi venti anni con una dinamica che non ha uguali per nessuna patologia. La malattia di Alzheimer, infatti, rappresenta ad oggi l'ottava causa principale di morte di tutta la popolazione ma è la terza causa nella popolazione ultrasessantacinquenne (Gambina & Pasetti, 2008). Tuttavia, pur essendo fortemente indicativo e informativo, l'indice di mortalità rappresenta un dato incerto; non è possibile determinare in maniera precisa la percentuale di decessi legati alla demenza a causa dello scarso rigore metodologico con il quale vengono registrate le cause di morte.

Per quanto concerne le differenze di genere, le donne hanno una probabilità quasi doppia degli uomini di sviluppare una qualsiasi forma di demenza con una prevalenza di malattia più alta nella fascia d'età over 65 (Prince et al., 2015). Questa differenza è probabilmente

dovuta ad una maggiore aspettativa di vita delle donne e mortalità degli uomini; tuttavia, non è ancora chiaro se questo dato sia legato ad un minore accesso all'istruzione e ad un ridotto coinvolgimento in attività intellettuali da parte delle donne. È ugualmente necessario tenere in considerazione il ruolo di altri fattori che possono svolgere un ruolo determinante nell'insorgenza della demenza come differenze biologiche, ormonali ed epigenetiche, una diversa esposizione ai fattori di rischio e a quelli protettivi nel corso della vita.

Di converso, la demenza vascolare, così come ictus e disturbi cardiovascolari, prevale nella fascia di popolazione maschile.

Nonostante molti studi epidemiologici si concentrino prevalentemente sul decadimento cognitivo in soggetti over 65 la demenza è un fenomeno che interessa anche individui più giovani, sebbene ci siano pochi dati a disposizione in merito. Un recente studio condotto in Inghilterra ha individuato come la prevalenza della demenza nella fascia d'età 30-64 è di 54 nuovi casi su 100.000 persone mentre aumenta nella fascia 45-64, nella quale raggiunge i 98 casi per 100.000 persone (van der Flier & Scheltens, 2005). Diversamente dagli studi condotti sugli individui over 65, gli uomini sembrano presentare un rischio maggiore delle donne di ammalarsi di demenza prima di raggiungere l'età anziana e l'Alzheimer è la più diffusa forma di demenza tra i giovani, seppure con una minore predominanza rispetto agli anziani. Relativamente ad altre forme di decadimento, la variante frontotemporale e la demenza relata all'abuso di alcool sono più frequenti tra i giovani mentre non si osservano differenze rilevanti tra giovani e anziani per quanto riguarda la demenza vascolare.

Tutte queste evidenze portano a concludere che non ci si può limitare a considerare queste malattie come un qualcosa di indistinguibile dall'invecchiamento ma è necessario riconsiderare le demenze alla luce dei dati riportati.

1.3 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA DEMENZA

Negli ultimi due decenni, i criteri diagnostici per la diagnosi di demenza hanno subito innumerevoli cambiamenti apportati dai clinici e dai ricercatori, sulla base delle differenze tra i vari profili neurologici e neuropsicologici. Pertanto, è apparso evidente come gli individui affetti da demenza presentassero un certo grado di eterogeneità e ciò ha reso difficile l'identificazione e differenziazione dei vari tipi di demenza.

Con l'obiettivo di trovare una definizione operativa, nell'edizione del Manuale Diagnostico DSM-III è stato posto al centro della definizione di demenza il riscontro di un deficit di memoria, approccio successivamente confermato nel DSM-IV. L'ultima versione del DSM, il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR) propone la revisione dei criteri diagnostici e della nomenclatura della demenza. Ad oggi, la demenza viene riconosciuta sotto il termine di "Major Neurocognitive Disorder" o "Disturbo Neurocognitivo Maggiore", da distinguersi dalla condizione di "Mild Cognitive Impairment" (MCI) o "Disturbo Neurocognitivo Lieve" (Reisberg, 2006). Una sostanziale differenza tra il DSM-5 e la sua versione precedente è che la compromissione del dominio della memoria non è più un requisito necessario per porre una diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, tranne nel caso in cui il disturbo sia da attribuirsi ad un decadimento di tipo Alzheimer, per il quale è richiesta la compromissione di due domini, uno dei quali è quello della memoria. Questa modifica è funzionale per gli individui colpiti da altre forme di decadimento, come la demenza frontotemporale, nella quale la memoria è relativamente intatta fino alla fase moderata-severa della malattia (Simpson, 2014)

Secondo il DSM-5 per porre una diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore devono essere soddisfatti i seguenti criteri diagnostici:

- A. Prova di significativo declino cognitivo nel livello precedente di performance in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, prestazione percettivo-motoria, cognizione sociale) basata su:
 - 1. Preoccupazione dell'individuo, un informatore esperto, o del clinico che si sia verificato un significativo declino nella funzione cognitiva;
 - 2. Una sostanziale compromissione nella performance cognitiva, preferibilmente documentata attraverso test neuropsicologici standardizzati oppure, in sua assenza, tramite un'altra valutazione clinica di tipo quantitativo.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane (es. al minimo, richiedere assistenza in attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare un conto o gestire i farmaci).
- C. I deficit cognitivi non occorrono esclusivamente nel contesto di delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (es. Disturbo Depressivo Maggiore, Schizofrenia).

Il DSM-5 richiede, inoltre, di specificare il sottotipo eziologico e quindi se dovuto a:

- Malattia di Alzheimer;
- Degenerazione Lobare Frontotemporale;
- Malattia con Corpi di Lewy;
- Malattia Vascolare;
- trauma cranio-encefalico;
- uso di sostanze/farmaci;
- infezione da HIV;
- Malattia da prione;
- Malattia di Parkinson;
- Malattia di Huntington;
- altra condizione medica generale;
- eziologie multiple;
- disturbo neurocognitivo non specificato.

Il DSM-5 sottolinea anche l'importanza di rilevare la presenza di disturbi del comportamento, ovvero dei cosiddetti Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), maggiori responsabili dell'istituzionalizzazione degli individui affetti da demenza, di una riduzione della qualità di vita degli stessi e dei loro caregiver e fonte estrema di disabilità in quanto associati ad un declino funzionale superiore a quanto deficit cognitivi presentatisi in maniera isolata potrebbero condurre (Finkel, 2000). I BPSD si riferiscono a sintomi non-cognitivi, quali disturbi della percezione, del contenuto del pensiero (delirio), dell'umore o del comportamento, la cui eziologia è multifattoriale. Infatti, alcuni comportamenti possono essere il risultato di cambiamenti neurotrasmettitoriali generati dalla malattia stessa, altri il riflesso di un'interazione complessa tra condizioni cliniche e di natura medica, caratteristiche personologiche dell'individuo, capacità di comunicazione e risposte ambientali. Lo spettro dei sintomi psicologici e comportamentali della demenza, talvolta definiti neuropsichiatrici può includere:

- oppositività e/o aggressività;
- irrequietezza e/o agitazione;
- labilità emotiva;
- ansia e/o apatia;

- depressione;
- psicosi (misidentificazioni, allucinazioni, deliri);
- alterazioni del ciclo sonno-veglia;
- sundowning (sindrome del tramonto);
- shadowing (“attaccamento” al caregiver);
- wandering (affaccendamento afinalistico);
- hoarding (comportamento d’accumulo);
- disinibizione sociale e/o sessuale;
- altri comportamenti considerati inappropriati al contesto (Tible et al., 2017).

È utile considerare i BPSD dei “comportamenti reattivi”, ovvero delle risposte emesse dalla persona con demenza in seguito ad una sollecitazione ambientale. Il panorama attuale, infatti, riconosce in questi comportamenti una forma di comunicazione dell’individuo piuttosto che un random imprevedibile e senza significato di eventi che derivano dalla malattia; si tratta del miglior tentativo della persona di rispondere alla loro situazione attuale e comunicare i loro bisogni, incomunicabili in altro modo (Lowery & Warner, 2009).

È altresì importante considerare questi comportamenti alla luce della loro natura multifattoriale e a causa della quale non tutti i comportamenti sono strettamente responsivi a stimoli ma piuttosto alcuni di essi possono essere correlati a cambiamenti neurochimici nel cervello, che possono contribuire a manifestazioni comportamentali in risposta a stress ambientali.

1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE

A seconda dell’eziologia sottostante e dei meccanismi di disfunzionalità, la demenza può essere divisa in due categorie: le demenze primarie (o degenerative) e le demenze secondarie (o sintomatiche). Le demenze primarie sono caratterizzate da una perdita neuronale selettiva in aree cerebrali vulnerabili e funzionalmente connesse, la cui manifestazione prevalente è il declino cognitivo. La maggior parte delle demenze primarie sono legate ad un processo patologico che comporta l’accumulo anomalo di proteine il quale, a sua volta, conduce ad una perdita di neuroni e a processi

neuroinfiammatori (Salardini, 2019). Generalmente, questo processo neuropatologico inizia già molti anni prima della manifestazione clinica dei deficit.

Le demenze primarie possono essere distinte in demenze corticali e demenze sottocorticali. Queste ultime comportano disfunzioni intellettive e della memoria meno gravi e non presentano afasia, agnosia e aprassia, tipiche delle demenze corticali (Huber et al., 1986). Di contro, le demenze sottocorticali si differenziano per una prevalenza maggiore di segni motori, solitamente assenti nelle demenze corticali (Whitehouse, 1986). Tipici esempi di demenze corticali sono la malattia di Alzheimer e la malattia di Pick o degenerazione lobare frontotemporale mentre tra le demenze sottocorticali rientrano la demenza con corpi di Lewy e la malattia di Parkinson, le quali, in aggiunta alle caratteristiche tipiche della demenza presentano deficit extrapiramidali che si manifestano precedentemente o in maniera concomitante ai sintomi cognitivi (Emre, 2009).

Le demenze secondarie rappresentano quadri sindromici potenzialmente reversibili che si presentano come conseguenza di patologie che interessano altri sistemi e, così come accade nelle demenze primarie, comportano un deterioramento cognitivo. Le forme secondarie della demenza possono essere suddivise in tre grandi gruppi sulla base della patofisiologia e dei meccanismi tramite i quali esperiscono i loro effetti sulle funzioni cognitive. Queste includono (i) disturbi che danneggiano direttamente il tessuto cerebrale, (ii) disturbi che determinano un aumento della pressione intracranica e (iii) disturbi che provocano un malfunzionamento delle cellule cerebrali intatte a causa di condizioni endocrine, metaboliche e organiche inadeguate. Tra le forme più frequenti di demenze secondarie citiamo la demenza vascolare e l'idrocefalo normoteso.

Di seguito una descrizione più approfondita delle patologie più frequenti.

1.4.1 Malattia di Alzheimer (MA)

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease - AD) è un disturbo neurocognitivo con uno sviluppo insidioso ed una graduale progressione dei deficit cognitivi e si configura come la forma più comune di demenza, rappresentando tra il 50 ed il 70% di tutti i casi di deterioramento cognitivo nell'adulto (Quirion, 1993). Tipicamente, il declino nell'apprendimento e nella memoria è una caratteristica predominante che si presenta precocemente e, infatti, in accordo con il DSM-5, la diagnosi di un disturbo

neurocognitivo legato alla malattia di Alzheimer può essere posta esclusivamente in presenza di un deficit in almeno due domini cognitivi, uno dei quali deve essere l'apprendimento e la memoria (Sachdev et al., 2014).

Il processo patogenetico sottostante è caratterizzato da una progressiva estensione di lesioni degenerative neuronali che interessano prevalentemente il lobo temporale mediale, il giro ippocampale e la corteccia entorinale, a cui segue uno sfoltimento graduale di alcune popolazioni neuronali, prevalentemente corticali ed una crescente inefficienza neurotrasmettitoriale presinaptica di acetilcolina, noradrenalina e dopamina (Quirion, 1993). A livello macroscopico, la perdita massiccia di neuroni che si osserva con l'avanzamento della malattia si manifesta in grossolane alterazioni anatomiche del cervello come dilatazione dei ventricoli e assottigliamento del manto corticale. Inoltre, si assiste ad una riduzione del peso cerebrale e ad una pronunciata atrofia corticale principalmente nelle aree frontali, temporali e parietali, insieme ad un allargamento dei solchi e ad un appiattimento delle circonvoluzioni (Braak et al., 1999). A livello microscopico, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata su di una proteina immersa nella membrana neuronale, l'APP (Amyloid Precursor Protein), la cui erronea frammentazione determina la formazione di un piccolo frammento, detto proteina β -amiloide. L'accumulo patologico e neurotossico della proteina β -amiloide nello spazio extracellulare rappresenta uno dei biomarcatori morfologici caratteristici dell'AD. Insieme alle placche amiloidi, un altro segno indicativo della malattia è rappresentato dai grovigli neurofibrillari, agglomerati di proteina Tau fosforilata che si accumulano nello spazio intracellulare (Dickson, 2011). Ad oggi, le incertezze sui meccanismi neurodegenerativi dell'AD vanno via via riducendosi; recenti evidenze, infatti, sottolineano come concentrazioni anomale di β -amiloide e Tau nel liquido cerebrospinale costituiscano un requisito necessario per la diagnosi di malattia (Dubois et al., 2014).

Da un punto di vista neuropsicologico, l'AD provoca un declino ad esordio subdolo, progressivo e infine globale delle funzioni cognitive associato ad un deterioramento della personalità e della vita relazionale. L'ammalato, infatti, perde progressivamente l'autonomia nell'esecuzione degli atti quotidiani della vita e diventa in toto dipendente dagli altri. La diagnosi certa è possibile esclusivamente con il riscontro neuropatologico ma numerosi studi hanno mostrato che la diagnosi clinica, se effettuata con il supporto di criteri diagnostici standardizzati, consente un'accuratezza diagnostica superiore al 90%

(Gambina & Pasetti, 2008). Di seguito sono riportati i criteri diagnostici proposti dal National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dall'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) per porre una diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile:

1. Presenza di demenza (stabilita in base all'esame clinico e documentata dal MMSE, dalla scala di Blessed o da altri esami simili e confermata da una valutazione neuropsicologica).
2. Deficit in due o più aree cognitive.
3. Insorgenza fra i 40 e i 90 anni.
4. Progressione del deficit di memori e degli altri deficit cognitivi in un periodo > 6 mesi.
5. Assenza di alterazioni della coscienza.
6. Assenza di altre malattie organiche sistemiche o cerebrali che possano spiegare il deterioramento cognitivo (McKhann et al., 2011).

Sebbene la definizione della malattia di Alzheimer basata esclusivamente su marcatori biologici abbia guadagnato notevole attenzione nella ricerca, studi recenti suggeriscono che questa definizione non è ancora pronta per essere applicata nella pratica clinica e nella diagnosi di individui senza compromissione cognitiva. Le prove attuali sulla storia naturale delle persone asintomatiche a rischio con marcatori biologici positivi sono insufficienti per prevedere il successivo declino cognitivo e la demenza. Pertanto, si raccomanda di evitare di etichettare come malattia di Alzheimer individui che, pur avendo marcatori biologici positivi e una funzione cognitiva intatta, sono a rischio di progressione verso una fase prodromica o di demenza da Alzheimer. La diagnosi clinica di Alzheimer dovrebbe restare basata sulla presentazione clinica fenotipica. La raccomandazione proposta dall'International Workplace Group (IWG) è quella di limitare la diagnosi di AD agli individui che manifestano clinicamente i sintomi della malattia e che mostrano contemporaneamente una positività ai biomarker per AD. Gli individui che presentano esclusivamente una positività ai biomarcatori ma alcun segno clinico vengono considerati a rischio di progressione verso l'AD (Dubois et al., 2021).

Secondo il National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) "la malattia esiste quando la prima manifestazione della patofisiologia dell'Alzheimer (AD) può essere rilevata mediante biomarcatori, anche se l'insorgenza dei sintomi può avvenire

anni dopo” e hanno proposto una distinzione tra una fase asintomatica della malattia e una in cui diventano evidenti i disturbi cognitivi. Questo punto è di particolare rilevanza perché la progressione dalla fase asintomatica a quella della malattia vera e propria non è semplice da definire e dipende non solo dalle alterazioni neurobiologiche tipiche del processo di Alzheimer, ma anche dalla comorbidità neuropatologica, dalla politerapia, dallo stato di fragilità e da variabili legate alla storia socioculturale e allo stile di vita. La fase clinica della malattia di Alzheimer può, pertanto, manifestarsi dopo diversi anni e in un modo difficilmente prevedibile basato esclusivamente sui dati biologici dell'individuo (Bianchetti et al., 2023).

Nonostante l'AD presenti una certa eterogeneità sotto diversi aspetti -età d'insorgenza, durata, pattern di sintomi neuropsicologici, comportamentali e neurologici- nei casi più tipici la malattia manifesta decorso e caratteristiche riconoscibili.

Nella prima fase possono presentarsi disturbi aspecifici, quali alterazioni del ritmo sonno-veglia o insonnia precoce con sonnolenza diurna; talvolta, i sintomi possono essere più specifici ma si presentano in maniera subdola e graduale, al punto da essere minimizzati ed attribuiti allo stress quotidiano o all'invecchiamento. Tra i sintomi specifici rientrano i disturbi di apprendimento e di memoria associati ad una compromissione degli aspetti semantici del linguaggio. Nelle fasi precoci della malattia, infatti, si osservano le prime difficoltà nella sfera linguistica in circa un terzo dei casi; infatti, è stata dimostrata la presenza di sottili cambiamenti nelle abilità linguistiche in soggetti che in seguito svilupperanno AD già anni o decenni prima della comparsa della demenza vera e propria (Ahmed et al., 2013). In questi casi, il linguaggio è caratterizzato da un impoverimento del contenuto informativo, con frequenti pause (latenze anomiche), circonlocuzioni ed un incremento nell'utilizzo di pronomi. I pazienti riferiscono sintomi come “perdita del filo del discorso” o difficoltà nel recupero di parole, specialmente a bassa frequenza d'uso che vengono ovviati da un maggior utilizzo di parole passe-partout. Mentre inizialmente la comprensione è preservata, con il progredire della malattia emergono difficoltà nella capacità di capire comandi complessi e peggiora anche il vocabolario fino ad arrivare ad una grave compromissione della comunicazione (Luzzatti, 1996). In questa prima fase si possono osservare anche deficit prassico-costruttivi e nelle abilità di calcolo; tuttavia, un fenomeno patognomiconico è rappresentato dal disorientamento topografico, di frequenza e durata ingravescente, a causa del quale al paziente capita di smarrirsi anche in luoghi

noti e di non riuscire a ritrovare il percorso di casa. In questo stadio la persona può conservare la consapevolezza dei propri deficit e, per tale ragione, chiudersi in sé stessa, rinunciare agli hobby e ritirarsi da una vita sociale che lo espone a fallimenti e sentimenti di inadeguatezza ed inefficacia.

Nello stadio intermedio della malattia, tutte le funzioni cognitive si deteriorano ulteriormente: peggiorano i deficit di memoria recente, anche per eventi emotivamente rilevanti, così come il disorientamento spazio-temporale, il linguaggio viene gravemente compromesso e caratterizzato dalla presenza di parafasie semantiche e -meno frequentemente- fonemiche, discorsi frammentari e contenuti estremamente impoveriti ed incoerenti (“empty speech”) mentre comprensione e competenze fonologiche sono sempre più ridotte. In questa fase si osservano franchi disturbi dell’attenzione quali un aumento della sensibilità all’interferenza, distraibilità e difficoltà nel portare a termine un’operazione e contemporaneamente emergono importanti difficoltà nelle abilità strumentali della vita quotidiana come cucinare, guidare, utilizzare il telefono (Weintraub et al., 2012). Si manifestano prosopagnosia anche per i familiari e conseguenti misidentificazioni e compaiono i primi BPSD che si riflettono prevalentemente sul versante produttivo (agitazione, aggressività fisica e verbale, allucinazioni visive, deliri) o difettuale (apatia, abulia, depressione).

Nella fase avanzata di malattia, le funzioni intellettive sono così gravemente compromesse da non poter essere valutate: i disturbi mnesici diventano molto gravi, le abilità comunicative limitate ai bisogni primari e con comparsa di grave afasia, i deficit agnosici e aprassici peggiorano ulteriormente, al punto da comportare un severo impaccio nell’esecuzione di tutte le attività della vita quotidiana. Dal punto di vista comportamentale, si osserva deambulazione compulsiva, affaccendamento afinalistico, disturbi del sonno o inversione del ritmo sonno-veglia, turbe della condotta alimentare che includono iperfagia o anoressia, aggressività e tendenza alla fuga o inerzia.

Con l’ingresso nella fase terminale, si assiste alla comparsa di segni neurologici, quali difficoltà nella deambulazione, nella percezione visiva, nel controllo sfinterico e nell’alimentazione autonoma. Il peggioramento di tali disturbi comporta l’allettamento del paziente, il quale in presenza di forti alterazioni delle funzioni vegetative (regolazione della temperatura corporea, pressione arteriosa e respirazione), muore.

1.4.2 Demenza frontotemporale

La demenza frontotemporale (frontotemporal dementia – FTD) è un termine ombrello utilizzato per raggruppare un insieme di disturbi neurodegenerativi, caratterizzati da un progressivo declino delle funzioni esecutive, del linguaggio o del comportamento. Si tratta della terza forma più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer e la demenza con corpi di Lewy e si configura come la più frequente nelle persone di età inferiore ai 65 anni.

La prima descrizione di un paziente con demenza frontotemporale viene riportata da Arnold Pick nel 1892; l'individuo in questione presentava afasia, un'atrofia lobare ed una demenza presenile.

Dal punto di vista anatomopatologico, si osserva una selettiva degenerazione dei lobi frontali e/o temporali che risultano essere atrofici mentre microscopicamente di rilevano delle inclusioni intraneuronali che rappresentano l'accumularsi anomalo delle proteine TAU, TDP-43 e FUS in aree corticali e sottocorticali quali la corteccia frontoinsulare, i poli temporali anteriori, i gangli della base, il tronco encefalico ed il talamo (Elahi & Miller, 2017).

La FTD si divide in tre principali varianti cliniche: la variante comportamentale (behavioural variant frontotemporal dementia – bvFTD, l'afasia progressiva primaria non fluente (nonfluent variant primary progressive aphasia – nvPPA) e la demenza semantica (semantic variant primary progressive aphasia – svPPA). Pur presentando profili clinici differenti e peculiari, con il progredire della malattia, i sintomi tendono a convergere e l'atrofia, che inizialmente interessa regioni focali, si diffonde a zone più ampie nei lobi frontali e temporali.

La demenza frontotemporale a variante comportamentale rappresenta la forma più comune, l'esordio tipicamente avviene in epoca presenile e la durata della malattia è in media di otto anni. Solitamente, la bvFTD si associa ad un'atrofia bilaterale, solitamente simmetrica, dei lobi frontali e le indagini funzionali confermano un ipometabolismo frontale bilaterale (Mackenzie & Neumann, 2016). In uno stadio iniziale, la malattia è caratterizzata da cambiamenti di personalità che includono abulia, disinibizione, inerzia e spiccata distraibilità a fronte di una relativa conservazione della memoria. Questi cambiamenti comportamentali possono mimare molti disturbi psichiatrici come depressione, stati maniacali o psicosi e ciò comporta, oltre ad una diagnosi errata, un

ritardo di quella corretta. In questi casi l'individuo può apparire socialmente disinibito o impulsivo, eccessivamente amichevole nei confronti di sconosciuti o insolitamente scortese, può manifestare comportamenti ripetitivi di tipo compulsivo come un'estrema necessità di pulire l'ambiente circostante e/o se stesso o un'eccessiva preoccupazione per la simmetria. Nemmeno le abitudini alimentari sono esenti da tali cambiamenti: la persona può manifestare un'eccessiva voracità, soprattutto nei confronti di dolci ed alcool e, in casi più estremi, può ingurgitare anche cibo avariato o sostanze non commestibili. Si nota una perdita costante di capacità critica e di empatia e l'incapacità di prevedere le conseguenze delle proprie azioni mentre in altri casi, al contrario, si nota ritiro sociale, apatia, perdita d'interesse o volubilità che impedisce di portare a termine i progetti intrapresi (Bang et al., 2015). Dal punto di vista cognitivo, le funzioni esecutive sono del tutto compromesse, mentre quelle visuospatiali e linguistiche sono conservate. Inoltre, pur non essendoci un franco disturbo mnesico, le prestazioni ai test di memoria possono essere inficiate dalla presenza del deficit attentivo e dall'assenza di strategie di apprendimento e rievocazione adeguate (Snowden et al., 2002).

L'afasia progressiva primaria non fluente si caratterizza per un progressivo ed insidioso declino delle abilità linguistiche e, infatti, il disturbo linguistico è il sintomo principale per i primi due anni della malattia. I deficit includono la produzione linguistica, talvolta disprosodica e telegrafica e caratterizzata da inceppi, distorsioni ed errori nella pronuncia, parafasie semantiche e agrammatismo. Inoltre, si evidenziano disturbi nella comprensione di frasi, soprattutto di quelle sintatticamente complesse, con relativo risparmio delle singole parole. La produzione scritta può essere connotata dalla presenza di errori grammaticali ma in alcuni casi si mantiene inalterata, pur essendoci deficit evidenti nel linguaggio parlato. Pur non essendo l'anomia un deficit centrale di questa sindrome possono evidenziarsi difficoltà nella ricerca e denominazione di parole, con frequenti esitazioni e pause. Nella fase più avanzata della malattia cominciano a presentarsi anche disturbi comportamentali ed esecutivi, a testimonianza dell'estensione del processo patologico nelle aree frontali.

L'afasia progressiva primaria a variante semantica, anche conosciuta sotto il termine di demenza semantica, è legata ad una degenerazione solitamente asimmetrica dei lobi temporali anteriori, più marcata a sinistra. Il quadro clinico è caratterizzato da un eloquio fluente e sintatticamente corretto ma si evidenzia un'importante riduzione del lessico,

frequenti anomalie ed un progressivo deficit di comprensione, le cui difficoltà riguardano principalmente le parole a bassa frequenza d'uso. La perdita di conoscenza semantica interessa tutte le modalità sensoriali e i deficit si estendono alla capacità di lettura e scrittura, con comparsa di dislessia e disgrafia. Sebbene la produzione linguistica e la grammatica siano inizialmente inalterate, la comunicazione diventa gradualmente più difficile con un impoverimento dei contenuti ed un linguaggio sempre più vago. Oltre alla compromissione della memoria semantica che determina una progressiva perdita della conoscenza concettuale è presente un'importante agnosia associativa; quest'ultima coinvolge il dominio visivo ma si estende anche a quello tattile, olfattivo e gustativo. Nei rari casi in cui il lobo temporale destro sia maggiormente atrofico, può presentarsi prosopagnosia o deficit visuospatiali progressivi. Tra tutte le sindromi del quadro FTD è quella associata a tempi più lunghi di sopravvivenza (Elahi & Miller, 2017). Con il tempo, gli individui vanno incontro ad un deterioramento cognitivo globale e a deficit motori e negli stadi finali si presentano difficoltà nell'alimentazione, nel movimento e nella deglutizione. La morte solitamente sopraggiunge dopo circa otto anni dall'insorgenza dei sintomi ed è causata da polmoniti o da altre infezioni secondarie.

1.4.3 Demenza con corpi di Lewy

La demenza con corpi di Lewy (Lewy bodies dementia – LBD) rappresenta la seconda forma di demenza neurodegenerativa nella popolazione mondiale, con tassi di prevalenza che variano dal 5-7% in persone con età superiore a 60 anni e sale al 20% negli over 85 (Chin et al., 2019).

La neuropatologia che caratterizza la LBD riguarda l'aggregarsi ed il progressivo accumularsi della proteina sinaptica alfa-sinucleina (α -syn) che si presenta sotto forma di corpi e neuriti di Lewy nelle aree del tronco encefalico, nelle regioni limbiche e in quelle corticali.

Clinicamente, la malattia condivide gran parte della sintomatologia con la malattia di Alzheimer e si manifesta con un progressivo declino associato ad alterazioni cognitive, sintomi motori e allucinazioni visive. Inoltre, sono spesso presenti difficoltà attentive, deficit nelle funzioni esecutive e nelle abilità visuospatiali, al contrario della memoria che rimane relativamente conservata nelle fasi iniziali della malattia. Sebbene gran parte delle demenze siano caratterizzate dalla presenza di sintomi neuropsichiatrici, essi

costituiscono un tratto distintivo della LBD, essendo presenti in circa l'80% degli individui affetti da questa forma di malattia. Le allucinazioni visive, complesse e ben strutturate, sono associate ad uno stress importante del caregiver e rappresentano la principale causa di ingresso in residenzialità. Esse possono riguardare bambini e animali e sono correlate all'aggravarsi del deficit attentivo ed esecutivo (Cagnin et al., 2015). Seppur meno frequentemente, le allucinazioni possono riguardare anche altre modalità sensoriali e, infatti, circa il 30% dei pazienti presenta allucinazioni uditive (Klatka et al., 1996). Altre forme di allucinazioni possono includere misidentificazioni e la sindrome di Capgras ne è un esempio identificativo, essendo ampiamente documentata nella demenza con corpi di Lewy e presentandosi nella fase moderata della malattia; essa si caratterizza per la falsa credenza che un familiare o il caregiver sia stato rimpiazzato da un impostore (Thaipisutikul et al., 2013). Altri sintomi neuropsichiatrici molto spesso frequenti sono depressione, ansia e apatia, presenti tra il 20 e il 65% dei casi (Simard et al., 2000). Molto comuni nella LBD, i disturbi del sonno si manifestano in circa l'80% dei pazienti e riguardano la messa in atto di comportamenti quali calci e pugni che rappresentano un potenziale rischio per sè o per gli altri e che normalmente sono assenti nella normale fase REM (Rapid Eye Movement) del sonno. Alcune evidenze suggeriscono addirittura che tali problematiche rappresentino dei prodromi della malattia (Iranzo et al., 2013) e che si manifestino già 6-10 anni prima dall'insorgenza dei sintomi cognitivi (Boeve et al., 2013). L'assenza di atonia muscolare durante la fase REM del sonno rappresenta ad oggi uno dei biomarker indicativi di demenza con corpi di Lewy (McKeith et al., 2007). L'eccessiva sonnolenza diurna e/o l'ipersonnia rappresentano un'ulteriore caratteristica della LBD e sembrano essere indipendenti dall'efficienza del sonno notturno e dal grado di severità della demenza (Ferman et al., 2014). Un ulteriore cluster di sintomi distintivi della malattia è rappresentato dai deficit motori e parkinsonismo che si presentano nel 50% dei casi che si trovano in una fase precoce, percentuale che raggiunge l'85% con il progredire della demenza. Sebbene questo corpus di sintomi che include tremore, bradicinesia e rigidità sia presente nella maggior parte dei pazienti, non rappresenta un requisito necessario per porre la diagnosi di LBD. Infine, altri pattern sintomatologici comprendono disfunzioni a livello autonomico che riguardano un'ipotensione ortostatica, costipazione, incontinenza vescicale, disfunzione erettile, eccessiva sudorazione e iposmia (Chin et al., 2019).

A causa della specificità sintomatologica, la LBD è la forma più frequentemente associata ad una peggiore qualità di vita e di salute, nonché ad un maggior carico assistenziale e ad alti tassi di mortalità.

Da un punto di vista diagnostico, la malattia presenta diverse sovrapposizioni con il morbo di Parkinson, tuttavia, vi sono delle differenze tra le due. Secondo l'American Psychiatric Association, nella malattia con corpi di Lewy la demenza precede o si verifica entro un anno dall'insorgenza di parkinsonismo mentre nel Parkinson la demenza si manifesta almeno un anno dopo dall'insorgenza dei sintomi motori (Chin et al., 2019) ma in genere inizia 10-15 anni dopo la loro comparsa.

La demenza del morbo di Parkinson può interessare più domini cognitivi, tra cui l'attenzione, la memoria, e le funzioni visuospatiale, di costruzione, ed esecutive. La disfunzione esecutiva si verifica in genere più precocemente ed è più comune nella demenza del morbo di Parkinson rispetto alla malattia di Alzheimer. Sintomi psichiatrici (p. es., allucinazioni, deliri) sembrano essere meno frequenti e/o meno gravi che nella demenza con corpi di Lewy. Nella demenza del morbo di Parkinson, instabilità posturali e anomalie dell'andatura sono più comuni, il declino motorio è più rapido, e le cadute sono più frequenti che nel morbo di Parkinson senza demenza.

1.4.4 Demenza vascolare

La demenza vascolare (Vascular Dementia – VaD) è la forma più comune di demenza tra quelle secondarie; una recente metanalisi, infatti ha evidenziato come essa rappresenti il 17,6% di tutte le diagnosi di demenza (Fratiglioni et al., 2000).

La VaD comprende un insieme di quadri clinici caratterizzati dalla presenza di una costellazione di deficit cognitivi e funzionali identificabili come conseguenza della compromissione cognitiva associata al danno cerebrovascolare (Lee, 2011). Per porre una diagnosi di VaD, pertanto, è necessario verificare la presenza di un danno di natura vascolare pregresso – sia esso ischemico, ipossico o emorragico – e di un deterioramento cognitivo che non solo sia consecutivo al danno cerebrale, ma che ne sia una chiara conseguenza. Bisogna aggiungere che questa particolare forma di demenza può essere il risultato di un singolo infarto cerebrale posto in posizione strategica, di infarti multipli corticali oppure di infarti lacunari (sottocorticali). In ogni caso, i criteri diagnostici di demenza vascolare sono tuttora molto discussi e l'accordo sulla diagnosi non è facilitato

dall'utilizzo di tecniche di neuroimmagine che spesso mostrano segni di sofferenza della microcircolazione vascolare riscontrabili anche in pazienti affetti da AD. Nella diagnosi differenziale con AD, quindi, è importante tener presente che nei pazienti con demenza vascolare i deficit di memoria sono più lievi, si osservano soprattutto nelle prove di rievocazione libera e possono essere corretti con l'utilizzo di suggerimenti. Inoltre, in questi casi, è spesso presente disartria ma il linguaggio e la fluenza semantica sono solitamente preservati.

A seconda della causa sottostante e dell'area cerebrale coinvolta si possono osservare profili neuropsicologici molteplici ed eterogenei e i deficit che ne conseguono sono solitamente focali e connessi all'ampiezza e alla gravità della lesione. Classicamente, il quadro che emerge in seguito ad un ictus di tipo emorragico è caratterizzato da perdite di memoria, cambiamenti del tono dell'umore, riduzione del funzionamento frontale, difficoltà linguistiche e ridotta concentrazione e attenzione. L'ictus cerebrale ischemico include diversi quadri sindromici, tra cui la demenza multi-infartuale (MID), la più frequente e originariamente considerata l'unica forma di demenza vascolare, caratterizzata da infarti grandi, completi e multipli, in genere dovuti all'occlusione di grossi vasi sottocorticali e corticali. Un'altra forma di deterioramento conseguente ad ictus ischemico è la demenza da infarti singoli strategici (SID), una forma abbastanza rara caratterizzata da piccole lesioni ischemiche localizzate in aree corticali e sottocorticali funzionalmente importanti come il talamo e la regione temporale. La demenza da ipoperfusione, invece, può conseguire ad una prolungata ischemia cerebrale globale, secondaria ad arresto cardiaco o a ipotensione profonda, o a un'ischemia localizzata in territori spartiacque, che comprendono la sostanza bianca periventricolare ma anche gangli della base ed ippocampo.

A differenza delle demenze primarie, sia l'ictus ischemico che quello emorragico, comportano un quadro dementigeno che presenta un esordio acuto ed un decorso fluttuante (Weintraub et al., 2012), ad eccezione della SID che a causa dei piccoli infarti lacunari determina un esordio piuttosto insidioso e un decorso lento, in analogia all'AD (Wetzel & Kramer, 2008). Nei pazienti con VaD si osserva un brusco decadimento di molte performance strumentali e funzionali, compromissione dell'attenzione selettiva, disorientamento spazio-temporale e disturbi della memoria che riguardano inizialmente la componente a breve termine, in presenza di una relativamente conservata memoria a

lungo termine. Le maggiori difficoltà, tuttavia, si riscontrano nel ragionamento astratto e nella formulazione di concetti mentre le capacità aprassiche e linguistiche sono comparabili a quelle di altre demenze; quindi, ben preservate fino agli stadi intermedi e gravi della malattia. Nella VaD la consapevolezza di malattia e le conseguenze ad essa associate sono assai ridotte a differenza dell'AD ed il decorso discontinuo prevede un andamento a gradini in cui vi è un miglioramento, una stabilizzazione ed un successivo peggioramento causato da un nuovo evento ischemico. Talvolta, tuttavia, le fluttuazioni sono così poco evidenti che il declino può apparire graduale, complicando la diagnosi.

1.4.5 Idrocefalo normoteso

L'idrocefalo normoteso (Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus – iNPH) consiste in una patologia neurologica cronica e progressiva caratterizzata da un aumento dei livelli pressori all'interno dello spazio intraventricolare che determina l'allargamento dei ventricoli (Gallia et al., 2006). In condizioni normali esiste un delicato equilibrio tra la produzione, la circolazione e l'assorbimento del liquido cerebrospinale nei ventricoli. L'idrocefalo si sviluppa quando il liquor non è in grado di defluire attraverso le cavità ventricolari o quando la quantità di liquor assorbita in circolo è inferiore a quella prodotta. Solitamente, questa particolare condizione colpisce prevalentemente la fascia di popolazione più anziana poiché l'età media d'insorgenza è di circa 70 anni e coinvolge uomini e donne in egual misura (Williams & Malm, 2016).

Il quadro clinico caratteristico dell'idrocefalo normoteso fa riferimento alla cosiddetta “triade di Hakim” che include atassia della marcia, demenza ed incontinenza urinaria. L'atassia della marcia implica disturbi dell'equilibrio ed instabilità; la deambulazione, a piccoli passi e a base allargata, con un'attitudine camptocormica¹, può assomigliare a quella parkinsoniana, ma non si accompagna a rigidità e tremore. Ne risulta un passo strascicato, la tendenza a cadere, una sensazione di piedi pesanti, difficoltà nei movimenti di avvio e transizione da una posizione all'altra, difficoltà nel girare su sé stessi. A causa

¹ La **camptocormia** è un atteggiamento posturale caratterizzato da

- tronco e capo in lieve flessione;
- arti superiori addotti, con spalle anteposte e avambracci in semiflessione e intrarotazione;
- arti inferiori addotti, con cosce in semiflessione sul tronco, gambe in leggera flessione e piedi in atteggiamento di iniziale varismo (Williams & Malm, 2016).

della somiglianza con i disturbi del movimento che si osservano nella malattia di Parkinson e nella demenza con corpi di Lewy, spesso risulta difficile distinguere la causa della sintomatologia. Per quanto riguarda la compromissione cognitiva, questa è legata al deterioramento dei lobi frontali per cui si osservano apatia e/o depressione, rallentamento ideativo che comporta una lentezza nel processo di elaborazione delle informazioni e conseguente difficoltà nella risoluzione dei problemi, disturbi dell'attenzione e deficit di memoria. Infine, l'incontinenza urinaria si manifesta inizialmente sotto forma di aumento della frequenza e dell'urgenza minzionale mentre negli stadi avanzati la persona manifesta la cosiddetta "incontinenza frontale", caratterizzata dall'indifferenza ai suoi disturbi sfinterici (Williams & Malm, 2016).

La diagnosi di idrocefalo normoteso richiede la presenza di evidenze convergenti derivate dalla storia clinica, dall'esame fisico e dalle neuroimmagini. La TC cerebrale evidenzia un aumento del volume ventricolare in assenza di atrofia corticale mentre la RM può mostrare trasudazione transependimale del liquor² (Gambina & Pasetti, 2008).

Ad oggi, l'unico trattamento riconosciuto prevede il ricorso ad una procedura di derivazione per drenare il liquor in eccesso; il miglioramento del quadro clinico dopo sottrazione di 30 cc di liquor ha un valore altamente predittivo del successo dello shunt (Williams & Malm, 2016).

² Il liquor è prodotto in maniera attiva e costante nei plessi corioidei, indipendentemente dalla pressione endocranica (**intracranial pressure – ICP**) che viene mantenuta costante da fini meccanismi fisiologici compensatori (compliance cerebrale): ogni aumento/riduzione del volume cerebrale implica necessariamente la riduzione/aumento del volume del liquor. Grazie ai villi aracnoidei, che hanno la funzione di "valvola" si verifica il riassorbimento del liquor. Nel momento in cui la pressione intracranica dovesse risultare alta, la velocità di riassorbimento registrata sarà maggiore. La rottura di questo equilibrio produzione-assorbimento può determinare idrocefalia (Williams & Malm, 2016).

CAPITOLO 2: FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA

Le stime della frequenza della demenza sono fondamentali per comprendere la portata e l'impatto del problema sanitario da essa creato sulla vita quotidiana dell'ammalato e dell'intera famiglia che lo supporta. Questo approccio comporta la possibilità di istituire e pianificare una politica di sanità pubblica in grado di fronteggiare la condizione patologica. Di contro, sebbene importante per i pianificatori dell'assistenza sanitaria, la frequenza delle malattie di per se non è la questione più importante; attualmente, non esiste una terapia specifica in grado di curare la demenza e, difatti, gli interventi proposti, cognitivi/comportamentali e farmacologici, non sono in grado di arrestare il processo neurodegenerativo sottostante la demenza ma consentono esclusivamente di limitare e contenere l'impatto della sintomatologia clinica a cui il malato va incontro.

In quest'ottica risulta prioritaria la ricerca dei meccanismi che causano la demenza, adottando un approccio multidisciplinare ed integrando le conoscenze biologiche sottostanti la malattia con lo studio dei fattori di vita modificabili, il cui ruolo è stato a lungo ignorato ed impropriamente banalizzato (van der Flier & Scheltens, 2005). L'ambizione è quella di prevenire l'esordio della malattia ed impedirne la manifestazione clinica o, per lo meno, ritardarla.

Gli studi sui fattori di rischio per la demenza si sono concentrati principalmente sull'AD, poiché è la causa più frequente di demenza. L'età è il fattore di rischio più noto per la demenza; gli studi sulla prevalenza e sull'incidenza della demenza e dell'AD hanno costantemente mostrato un aumento quasi esponenziale con l'avanzare dell'età, in quanto le stime sia della prevalenza che dell'incidenza raddoppiano con ogni aumento di cinque anni dell'età. Inoltre, è stato ripetutamente dimostrato che il sesso femminile è associato ad un aumento del rischio di AD, soprattutto in età avanzata (Livingston et al., 2020). Altri elementi legati ad un rischio maggiore di ammalarsi di demenza includono i fattori genetici.

Al di là di questi fattori imm modificabili e sui quali non è possibile agire, un corpo crescente di evidenze supporta l'esistenza di dodici fattori di rischio modificabili nell'insorgenza della demenza. L'ultimo report pubblicato dalla commissione Lancet circa la prevenzione, l'intervento e la cura della demenza sottolinea come l'insieme di questi

indici sia in grado di ridurre del 40% le probabilità di andare incontro ad una diagnosi di demenza (Livingston et al., 2020).

2.1 FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA

Ad eccezione dell'aumento dell'età, poche evidenze circa i fattori di rischio non genetici sono proposte ed universalmente accettate. Come accennato in precedenza, dopo i 65 anni di età, l'incidenza e la prevalenza di AD raddoppia ogni 5 anni. Si ritiene che gli individui più anziani siano esposti più a lungo a presunte influenze ambientali e genetiche. Tuttavia, l'AD in età avanzata non è inevitabile; esistono delle differenze nella distribuzione e nella densità delle placche senili e dei grovigli neurofibrillari tra i pazienti ed i controlli di pari età (McCullagh et al., 2001). Lavori più recenti suggeriscono che l'accelerazione dei tassi di incidenza rallenta in età molto avanzata (anche se non si evidenzia un calo del tasso) e questo supporta l'idea che l'AD sia correlata all'età piuttosto che dipendente da essa.

Anche tenendo conto delle differenze nella longevità, diversi studi (Altmann et al., 2014; Mosconi et al., 2017; Payami et al., 1996) concordano nell'affermare che le donne corrono un rischio maggiore di sviluppare la malattia di Alzheimer. Ciò è complicato dall'osservazione che gli uomini presentano una maggiore probabilità di andare incontro a demenza vascolare, il che può ridurre la probabilità di sviluppare AD pura. Le differenze di rischio legate al genere potrebbero essere almeno in parte attribuite a fattori ormonali poiché alcuni autori suggeriscono come la sostituzione degli estrogeni possa prevenire o ritardare l'insorgenza dell'AD. Un follow-up di 16 anni su quasi 500 donne ha rilevato che la terapia ormonale sostitutiva ha prodotto una riduzione del 54% del rischio di malattia (Kawas et al., 1997). Tuttavia, un successivo lavoro che ha esplorato il valore terapeutico degli estrogeni in soggetti con AD non è stato in grado di dimostrare alcun miglioramento nelle capacità cognitive o nella progressione della malattia (Mulnard et al., 2000). Gli estrogeni possono essere implicati nella malattia in diversi modi, ad esempio attraverso la riduzione dell'accumulo di proteina β -amiloide, il miglioramento del flusso sanguigno, la neuroprotezione o la soppressione dell'ApoE (McCullagh et al., 2001).

Circa il 5% delle persone con demenza presenta una predisposizione genetica della malattia e questo dato evidenzia come la mutazione genetica sia un elemento di

importanza rilevante nella possibilità di sviluppare più o meno tardivamente una qualsiasi forma di decadimento cognitivo. Nel caso dell'AD, sembra che la mutazione di specifici geni, tra cui quelli codificanti la proteina APP (Amyloid Precursor Protein), la presenilina 1 e la presenilina 2, siano implicati nell'insorgenza della malattia. Tuttavia, i fattori genetici sembrano influenzare anche i casi non familiari di AD che presentano una forma "sporadica" della malattia poiché sembrano implicate anche varianti comuni del DNA, in aggiunta a quelle citate. Queste varianti aumentano significativamente il rischio di malattia ma non sono né necessarie né sufficienti per causare effettivamente un disturbo specifico. Piuttosto, questi geni di rischio mostrano intricati modelli di interazione tra loro e con variabili non genetiche, modificando il rischio di una malattia. Ad esempio, la forma allelica $\epsilon 4$ dell'ApoE rappresenta un fattore di rischio per l'AD ma la sua presenza non implica l'insorgenza della malattia in maniera causale; piuttosto, essa svolge un ruolo moderatore poiché l'effetto ben noto dell'età sull'AD è modificato dall'ApoE. Jen-Hau Chen e collaboratori (2009) riportano che la presenza di questa variante aumenta il rischio di andare incontro ad una demenza dal 20 al 90% e l'età media d'insorgenza si abbassa dagli 84 ai 68 anni. In aggiunta a questi dati, una metanalisi ha sottolineato il ruolo dell'ApoE come fattore di rischio principale in uomini e donne di età compresa tra i 40 ed i 90 anni, a prescindere dal gruppo etnico di appartenenza. Inoltre, è stato suggerito che l'ApoE interagisce anche con i fattori di rischio di tipo vascolare (van der Flier & Scheltens, 2005). A tal proposito, ci sono evidenze a sufficienza per dimostrare che i fattori di rischio vascolari, quali ipertensione, diabete e problemi cardiaci svolgono un ruolo nell'insorgere della demenza ma ad oggi il meccanismo tramite il quale essi operano è sconosciuto (van der Flier & Scheltens, 2005).

2.2 IL RUOLO DELL'AMBIENTE NELLA DEMENZA

Diversamente dalla comprensione dei fattori di rischio genetici nell'insorgenza della demenza, e della malattia di Alzheimer in particolare, l'identificazione dei fattori di rischio modificabili o ambientali è stata molto più lenta. Tuttavia, è probabile che i fattori di rischio non ereditari siano molto più importanti di quanto non si credesse in passato poiché studi condotti su gemelli monozigoti hanno evidenziato un tasso di concordanza che non supera il 40%. Inoltre, diversi gruppi etnici che vivono in ambienti simili mostrano tassi di prevalenza comparabili, suggerendo ancora una volta un ruolo dei fattori

ambientali. Gli studi, spesso irti di problemi metodologici, hanno prodotto ripetutamente risultati contrastanti e la loro interpretazione è ulteriormente ostacolata dalle molteplici interazioni tra diversi fattori. Lo stato dell'apolipoproteina E (ApoE), come abbiamo visto, sembra modulare l'influenza di diversi fattori di rischio ambientale per cui risulta impossibile stabilire un legame di causa-effetto.

Nel 2020, la commissione Lancet propone l'aggiunta di tre fattori di rischio, in aggiunta ai nove proposti nel 2017 i quali possono essere controllati e modificati e svolgono un ruolo determinante sullo sviluppo futuro di demenza. Nel recentissimo report pubblicato nel luglio del 2024 ne vengono ulteriormente aggiunti due, per un totale di quattordici fattori di rischio che sembrano avere un impatto diverso a seconda del periodo di vita nel quale l'individuo è esposto ad esso (**Figura 1**).

Figura 1. Fattori di rischio modificabili nella demenza (Livingston et al., 2024)



In particolare, sembra che nella prima infanzia, il fattore più importante sia l'istruzione, nella mezza età è determinante l'esposizione ad ipertensione, obesità, perdita dell'udito, lesioni cerebrali traumatiche, abuso di alcool e alti livelli di colesterolo LDL mentre in età avanzata sono rilevanti il fumo, la depressione, la sedentarietà, l'isolamento sociale, il diabete, l'inquinamento atmosferico e la perdita della vista (Livingston et al., 2024).

Esistono buone prove per tutti questi fattori di rischio, sebbene alcuni di essi, come la depressione in età avanzata, potrebbero avere un impatto bidirezionale e rappresentare addirittura un prodromo della malattia.

2.2.1 Fattori di rischio nella prima infanzia

Gli studi presenti in letteratura evidenziano come livelli più elevati di istruzione e risultati scolastici migliori nel corso dell'infanzia siano in grado di ridurre il rischio di sviluppare una forma di demenza in un periodo successivo. Il livello di educazione, infatti, agisce sulla riserva cognitiva, ovvero la capacità del cervello di fronteggiare i cambiamenti legati al fisiologico invecchiamento o anche a danni cerebrali specifici (Stern, 2009); si tratta di una risorsa che va coltivata nel corso del tempo, a partire dalla prima infanzia. Sebbene presente durante tutto l'arco di vita, la stimolazione cognitiva raggiunge un plateau nella tarda adolescenza, quando il cervello è nel periodo di massima plasticità, e con relativamente pochi progressi con l'istruzione dopo i 20 anni. Ciò suggerisce come la stimolazione cognitiva che si ottiene studiando, leggendo e perseguendo un buon livello di educazione sia più importante nei primi anni di vita e che gran parte dell'apparente effetto esercitato successivamente potrebbe essere legato al fatto che persone con funzioni cognitive più elevate siano alla ricerca di attività cognitivamente stimolanti. In ogni caso, è difficile separare l'impatto specifico dell'istruzione dall'effetto della capacità cognitiva complessiva. A tal proposito, un ampio studio longitudinale condotto in Cina ha cercato di isolare l'effetto delle risorse cognitive nelle attività svolte in persone con un livello di istruzione più elevato; in 205 persone di età compresa tra i 30 ed i 64 anni seguite fino ai 66-88 anni le attività quali i viaggi, le uscite sociali, la musica, l'arte, l'attività fisica, la lettura e la conoscenza di una seconda lingua erano associate al mantenimento della cognizione, indipendentemente dal livello di istruzione e dallo stato occupazionale raggiunti e dall'attuale integrità cerebrale.

2.2.2 Fattori di rischio nella mezza età

Tra i fattori di rischio più associati nella mezza età allo sviluppo di demenza vi è la perdita dell'udito. Apparentemente irrilevante, sembra invece che la perdita dell'udito potrebbe esercitare il suo effetto generando un isolamento sociale, di per se un fattore di rischio, e determinando una ridotta stimolazione cognitiva ed un declino delle capacità cognitive. In modo particolare, sembra che una riduzione di circa 10 dB comporti un aumento del rischio di andare incontro ad una forma di decadimento cognitivo (Loughrey et al., 2018). Questa evidenza è supportata da uno studio trasversale condotto successivamente su di un campione di 6451 individui con un'età media di 60 anni che ha riscontrato una

riduzione delle capacità cognitive per ogni perdita di 10 dB dell'udito; si tratta di una relazione direttamente proporzionale poiché i livelli subclinici di danno uditivo, inferiori ai 25 dB erano significativamente correlati ad una performance cognitiva di gran lunga al di sotto dei livelli di norma (Golub et al., 2020). Sebbene siano necessari ulteriori chiarimenti, sembra che la presenza di ipoacusia nella mezza età sia associata ad una più marcata perdita di volume a livello del lobo temporale, dell'ippocampo e della corteccia entorinale (Armstrong et al., 2019). Di contro, il ricorso ad apparecchi acustici è in grado di mitigare il declino cognitivo poiché il ricordo immediato e differito peggiora meno dopo l'inizio del suo utilizzo (Maharani et al., 2018). In estrema sintesi, l'utilizzo di questi ausili in seguito ad una lieve perdita dell'udito funge da fattore protettivo nell'insorgenza della demenza.

Un altro fattore di rischio associato allo sviluppo di demenza riguarda l'esposizione a traumi cranici lievi o gravi, definiti rispettivamente dall'ICD come una commozione cerebrale ed una frattura del cranio. Una singola lesione cerebrale è associata negli esseri umani e nei modelli animali ad un accumulo maggiore di proteina tau iperfosforilata nell'ippocampo; il rischio di sviluppare una demenza è massimo in prossimità dell'evento lesivo ed aumenta con il numero di lesioni subite e con la loro gravità (Tolppanen et al., 2017). Non a caso, i veterani di guerra ed i giocatori di football, questi ultimi spesso colpiti da encefalopatia traumatica cronica, presentano maggiori probabilità di sviluppare una forma di demenza a causa delle ripetute lesioni a cui sono esposti.

L'ipertensione persistente nella mezza età è un ulteriore elemento implicato nell'insorgenza di demenza vascolare e malattia di Alzheimer in tarda età. Alcune evidenze supportano questa ipotesi; un aumento della pressione arteriosa sistolica pari o superiore a 130 mm Hg in un'età compresa tra i 45-50 anni ma non in età più avanzata è stata associata ad un aumento del rischio di demenza (Abell et al., 2018), soprattutto se non viene trattata tempestivamente. I motivi alla base di queste osservazioni non sono ancora stati chiariti ma sembra che l'ipertensione esercita il suo effetto attraverso la riduzione dei volumi cerebrali e l'aumento di densità della sostanza bianca ma non sembra essere associata ad un aumento nell'accumulo di proteina β -amiloide. Sorprendentemente, una riduzione dei livelli pressori in età avanzata sembra associarsi al successivo sviluppo di demenza e, addirittura, si configura come un sintomo prodromico di declino cognitivo.

L'abuso di alcool è da tempo associato ad alterazioni cerebrali, deterioramento cognitivo e demenza. Questa relazione si rende particolarmente evidente nel caso delle demenze ad esordio presenile (Schwarzinger et al., 2018) e la riduzione da un consumo di alcool eccessivo ad uno lieve-moderato non riduce il rischio, evidenziando come le alterazioni cerebrali prodotte, specie sull'ippocampo, siano irreversibili nel lungo periodo.

Per quanto riguarda il controllo del peso, si riporta una crescente associazione tra l'aumento dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) e lo sviluppo di una forma di deterioramento cognitivo in età avanzata; 19 studi longitudinali hanno evidenziato che l'obesità (BMI>30) ma non il sovrappeso (BMI 25-30) comporta un aumento del rischio di demenza (Albanese et al., 2017). Alcune evidenze riportano che una perdita di peso di circa 2 kg negli individui con un BMI>25 determina un miglioramento delle capacità attentive e mnesiche ma dalla letteratura di riferimento non emergono informazioni circa gli effetti a lungo termine nel prevenirne la demenza. Inoltre, l'obesità è a sua volta associata ad altri fattori potenzialmente critici quali la scarsa attività fisica e l'isolamento sociale.

Solo recentemente è stato confermato il ruolo del colesterolo LDL nell'insorgenza della demenza. Una metanalisi di tre studi di coorte condotti nel Regno Unito ha evidenziato che un aumento di 1 mmol/L nel colesterolo LDL è associato a un incremento dell'8% nella incidenza di demenza per tutte le cause nei soggetti sotto i 65 anni (Wee et al., 2023). Un altro studio ha mostrato che livelli elevati di LDL (superiori a 3 mmol/L) aumentano il rischio di demenza (Iwagami et al., 2021). L'analisi di un'ampia coorte britannica ha confermato che un elevato colesterolo LDL è correlate a un maggiore rischio di demenza, particolarmente nei soggetti più giovani (Mukadam et al., 2023).

2.2.3 Fattori di rischio in età avanzata

In età avanzata, uno dei fattori di rischio da tenere in considerazione è la sedentarietà. Gli studi in merito l'esercizio fisico sono controversi poiché le attività svolte cambiano in funzione dell'età, del sesso e delle differenze socioculturali; ciononostante, le evidenze suggeriscono che l'impegno settimanale in un'attività di grado moderato-vigorous rappresenta un fattore protettivo nell'insorgenza di una malattia di Alzheimer (Zotcheva et al., 2018). Si ritiene che l'esercizio fisico, ed in particolare quello aerobico, abbia un effetto benefico sulla cognizione in individui sani e in condizioni di deterioramento

cognitivo moderato ma scarseggiano i risultati circa gli effetti delle specifiche attività svolte.

Ormai da tempo il diabete viene individuato come un fattore di rischio nell'insorgenza di qualsiasi forma di demenza ma, anche in questo caso, le controversie non mancano. Una metanalisi condotta nel 2016 su circa 3 milioni di persone con una diagnosi di diabete 2 ha evidenziato come le probabilità di andare incontro a demenza siano maggiori in questa categoria di individui ed il rischio aumenta con la durata e la severità del diabete (Chatterjee et al., 2015). I risultati riguardanti i possibili effetti preventivi delle cure del diabete sono contrastanti poiché da alcuni studi sembra che l'assunzione di metformina, rispetto all'assunzione di un altro medicinale sia in grado di attenuarne il rischio (Sabia et al., 2019) ma altre ricerche non hanno confermato questi risultati (McMillan et al., 2018).

È stato osservato che il fumo, oltre ad essere associato ad un rischio più elevato di sviluppare patologie oncologiche, determina anche un rischio maggiore di demenza ed è associato a morte prematura. Tuttavia, l'astensione da questo comportamento, anche in età più avanzata, ne riduce le probabilità. A livello mondiale, è assodato che il 35% degli adulti non fumatori ed il 40% dei bambini sono esposti al fumo passivo. Nonostante le evidenze in merito scarseggino, uno studio cinese che ha coinvolto donne di età compresa tra i 55 ed i 64 anni ha evidenziato che anche l'esposizione a fumo passivo è associato ad un deterioramento delle funzioni cognitive ed in particolare della memoria (Pan et al., 2018).

La maggior parte delle evidenze che prendono in considerazione i fattori di rischio cardiovascolari non tengono conto del loro potenziale effetto combinato; al contrario, la commissione Lancet raccomanda di valutare l'effetto cumulativo di questi fattori sullo sviluppo futuro di demenza. Sulla base di questi propositi, Sabia e collaboratori (2019) hanno coinvolto 7899 persone con un'età media di 50 anni ed hanno indagato quattro comportamenti relati al rischio cardiovascolare (fumo, alimentazione, attività fisica e BMI) ed è stata evidenziata un'associazione con il livello di atrofia ippocampale e del volume cerebrale (Sabia et al., 2019).

La depressione è un ulteriore fattore associato al rischio di demenza ed agisce tramite diversi meccanismi psicologici e fisiologici. Essa può rappresentare un prodromo della malattia o derivare dalla neuropatologia della demenza che si verifica anni prima

dall'esordio della sintomatologia clinica; queste spiegazioni non si escludono a vicenda. Una metanalisi comprendente 32 studi ha individuato che un singolo episodio depressivo nel corso della propria vita può incrementare il rischio di sviluppare una forma di demenza (Prince et al., 2015). Di contro, uno studio britannico si è concentrato nel distinguere sintomi depressivi in tarda età da quelli in età più precoce ed è stato riscontrato che una sintomatologia depressiva in età avanzata ma non in giovane età aumenta il rischio di demenza (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017). Questo dato supporta l'ipotesi che la depressione possa configurarsi, in alcuni casi, come sintomo prodromico della demenza piuttosto che un fattore causale (Livingstone et al., 2020).

Così come nel diabete, pochi studi hanno distinto tra condizioni di depressione trattata e non trattata; a riguardo, l'Australian longitudinal Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ha condotto uno studio su 755 persone con decadimento cognitivo lieve e con una storia di depressione curata con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), alcuni dei quali noti per la loro capacità di ridurre la formazione di placche amiloidi nei modelli animali (Bartels et al., 2018). Lo studio ha rivelato che tale trattamento, prolungato per quattro anni circa è in grado di ritardare la progressione verso la malattia di Alzheimer diagnosticata clinicamente e sembra che le persone trattate con antidepressivi differiscano da quelle che non seguono alcun trattamento. Sono necessarie altre verifiche che confermino questi risultati, di conseguenza, il dibattito circa l'efficacia del trattamento antidepressivo nel ridurre il rischio di sviluppare la demenza rimane ad oggi aperto.

Il contatto sociale, ormai un fattore protettivo consolidato, aumenta la riserva cognitiva ed incoraggia comportamenti benefici per la salute. Di converso, l'isolamento sociale è fortemente associato all'aumento del rischio di demenza e, talvolta, può rappresentare un sintomo prodromico della malattia. A supporto di questa tesi esistono moltissimi studi, alcuni dei quali hanno evidenziato come il rischio di sviluppare demenza sia più elevato nelle persone vedove o single da molto tempo (Sommerlad et al., 2018). Lo stato civile, infatti, costituisce un importante fonte di arricchimento sociale e sono soprattutto le donne ad esserne coinvolte, le quali sopravvivendo ai propri mariti, vedono ridursi le possibilità di avere contatti sociali. In linea con questi risultati, è stato evidenziato che le persone sposatesi in giovane età rispetto a matrimoni sopraggiunti tardivamente presentino un rischio inferiore di contrarre la demenza: questo fornisce una stima dei benefici del

contatto sociale sulla cognizione nel lungo periodo. Un altro studio giapponese condotto su circa 14mila adulti di età superiore ai 65 anni mostra addirittura una riduzione del 46% nel rischio di sviluppare una qualche forma di demenza nelle persone che riportavano maggiori contatti sociali (Saito et al., 2018). Esistono poche prove circa gli effetti di specifici interventi sociali nelle persone con demenza ma una revisione sistematica che ha preso in esame 576 adulti di età pari o superiore ai 60 anni con funzioni cognitive normali ha rilevato che incontri facilitati e gruppi di discussione erano associati ad un miglioramento della cognizione globale e ad un aumento del volume cerebrale (Livingston et al., 2020).

Infine, l'ultimo elemento da tenere sotto controllo è l'inquinamento atmosferico ed in particolare le particelle inquinanti presenti nell'aria, le quali sono associate ad effetti negativi per la salute. Sebbene gli studi condotti sull'uomo siano ancora discordanti, le ricerche condotte sui modelli animali suggeriscono prove congruenti di un effetto fisiologico sul cervello: le particelle inquinanti accelerano i processi neurodegenerativi attraverso le malattie cerebrovascolari e cardiovascolari, l'accumulo di proteina β -amiloide e l'elaborazione della proteina APP (Chen et al., 2017; Power et al., 2016). Per quanto riguarda l'uomo, si riscontra una correlazione tra l'incidenza delle demenze e l'elevata esposizione a particolari sostanze, tra cui il biossido di azoto ed il particolato (PM 2.5), provenienti dagli scarichi del traffico (Oudin et al., 2018). Naturalmente, l'inquinamento atmosferico non è un fattore sul quale è possibile agire individualmente e queste evidenze sottolineano e portano all'attenzione la necessità e l'urgenza di intervenire a livello politico e legislativo su questo fronte.

La Commissione non aveva precedentemente considerato la perdita di visione come un fattore di rischio per la demenza, ma sono emerse nuove evidenze. Una metanalisi ha esaminato 14 studi di coorte prospettici, e ha riscontrato che la perdita di visione era associata a un rischio aumentato per la demenza (Shang et al., 2021). Un'altra metanalisi ha indicato che la perdita visiva era associata a un rischio di compromissione cognitiva. Inoltre, la perdita dell'acutezza visiva è stata collegata a un aumento del rischio di demenza per tutte le cause (Lipnicki et al., 2016). L'analisi ha evidenziato che la cataratta e la retinopatia diabetica erano associate a un rischio maggiore di demenza, mentre il glaucoma e la degenerazione maculare legata all'età non lo erano.

Uno studio statunitense ha mostrato che il 1,8% della demenza nella popolazione potrebbe essere attribuibile alla perdita di visione, con tassi più elevati in gruppi minoritari (Ehrlich et al., 2022). Un altro studio ha seguito anziani con cataratta per oltre 20 anni, rilevando che quelli che hanno subito un intervento chirurgico per cataratta avevano un rischio significativamente inferiore di demenza.

Le associazioni possono essere dovute a malattie sottostanti, alla perdita di visione stessa o a processi neuropatologici condivisi tra retina e cervello. Una ricerca ha supportato l'idea che la gravità della perdita della vista aumenti il rischio di demenza. Esiste quindi un chiaro potenziale per la prevenzione della demenza attraverso il trattamento della perdita visiva, che è efficace per il 90% delle persone, ma spesso non viene trattata.

2.3 L'EFFETTO DELLO STRESS NELL'INSORGENZA DELLA DEMENZA

Il numero di persone con demenza è in crescente aumento e questo dato rende il tema del decadimento cognitivo una delle sfide più grandi da affrontare attualmente. Come discusso nel precedente paragrafo, nel tempo sono stati individuati diversi fattori che possono giocare un ruolo nello sviluppo di una forma di demenza, alcuni dei quali modificabili. Di recente, un ulteriore elemento a cui si sta prestando attenzione è lo stress cronico, un termine ombrello che racchiude al suo interno innumerevoli interpretazioni ma che in questo contesto viene definito come una condizione prolungata nella quale l'individuo si trova a fronteggiare situazioni avverse che possono condurre ad esiti spiacevoli e/o a cambiamenti fisiologici negativi. Una recente ricerca condotta da Wallensten e collaboratori (2023) ha evidenziato una possibile associazione tra stress cronico, lieve compromissione cognitiva e malattia di Alzheimer nella fascia d'età al di sotto dei 65 anni, la cui diagnosi di demenza è meno comune. Si tratta di uno studio di coorte longitudinale, condotto su individui di età compresa tra i 18 ed i 65 anni che ha evidenziato come lo stress cronico possa aumentare di due volte il rischio di sviluppare una malattia di Alzheimer. In particolare, sembra che una condizione di stress prolungato per un periodo di sei mesi, in assenza di tempo ed opportunità sufficienti per una ripresa sia in grado di inficiare le capacità cognitive dei soggetti, i quali riportano alterazioni del ciclo sonno-veglia, senso di esaurimento, difficoltà di concentrazione e di memoria (Wallensten et al., 2023). Lo studio in questione si è anche occupato di valutare il legame tra stress cronico, demenza e depressione ed anche in questo caso è emerso che negli

individui in cui sono presenti entrambe le condizioni, la probabilità di ricevere una diagnosi di demenza arriva ad essere fino a quattro volte superiore rispetto ai soggetti di controllo. Pur non essendo possibile dimostrare un rapporto di causalità tra lo stress e l'AD, il risultato di questo studio è importante in quanto rende possibile migliorare le azioni di prevenzione e comprendere il legame con gli altri fattori di rischio.

A lungo si è riflettuto su quali potessero essere le implicazioni di prolungati periodi di stress sul cervello e sono state individuate diverse spiegazioni neurobiologiche a riguardo che sostengono l'associazione tra questa particolare condizione e l'insorgenza di demenza. Una prima ipotesi che nasce dagli studi che hanno esplorato questo legame sottolinea come l'esposizione ad eventi stressanti determini l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che comporterebbe la produzione di glucocorticoidi, un gruppo di ormoni steroidei secreti dalla corteccia surrenale. Secondo questa logica, questa disregolazione dell'asse HPA, nonché la conseguente sovrapproduzione di glucocorticoidi sarebbe deputata alla compromissione di strutture cerebrali quali l'ippocampo, un'area coinvolta nei processi di apprendimento e memoria e particolarmente sensibile allo stress, attraverso meccanismi di rimodellamento dei dendriti, riduzione del processo di neurogenesi e alterazioni LTP. Queste ipotesi sono sostenute dagli studi condotti su modelli animali i quali hanno mostrato che l'incremento dei livelli di glucocorticoidi e stress cronico determina un accumulo maggiore delle proteine tau e β -amiloide nel cervello (Rothman & Mattson, 2010).

Altre evidenze supportano il ruolo dei processi infiammatori, secondo le quali lo stress incrementa la produzione di citochine proinfiammatorie, proteine coinvolte nel processo infiammatorio, che causano una serie di cambiamenti cerebrali simili a quelli che avvengono nella malattia di Alzheimer.

Nonostante vi siano numerose prove empiriche a supporto della validità di tali meccanismi nello spiegare il legame tra eventi stressanti e demenza, non è ancora stata stabilita una direzione causale tra i due. Nondimeno, alcuni autori ritengono che lo stress possa contribuire in maniera indiretta allo sviluppo di una forma di demenza, determinando una maggiore probabilità di andare incontro a disturbi cardiovascolari ed ipertensione (Rothman & Mattson, 2010). Parallelamente, altri studi supportano l'idea che una risposta disfunzionale allo stress possa rappresentare un indicatore precoce di demenza piuttosto che una conseguenza di essa (Johansson et al., 2013). L'ipotesi

sottostante è che le alterazioni cerebrali associate al comune invecchiamento o a stati patologici comportino una ridotta capacità di inibizione del cortisolo, esacerbando il processo di neurodegenerazione. In quest'ottica tale disinibizione nella produzione di cortisolo condurrebbe ad un esaurimento dei suoi recettori e alla disregolazione dell'asse HPA, con conseguente ipersecrezione di glucocorticoidi. Questa ipotesi, quindi, suggerisce che elevati livelli di cortisolo e un'anomala risposta allo stress siano una conseguenza della malattia piuttosto che una causa (Stuart & Padgett, 2020). L'assunto di partenza è che il processo neuropatologico legato alla malattia, che inizia anni prima dalla manifestazione clinica sintomi, rende gli individui più vulnerabili ad eventi di vita stressanti.

2.3.1 Il ruolo di eventi psicosociali stressanti

In un recente report pubblicato dal National Institutes of Health (NIH) si afferma che “[...]i fattori sociali forniscono un importante contributo nella comprensione di alcune condizioni di salute poichè si osserva frequentemente un'interazione con i fattori biologici nel determinarne l'esito di malattia” (Hill et al., 2015).

Il termine “sociale” comprende al suo interno diversi domini quali lo status socioeconomico, socioculturale e sociodemografico ma l'accostamento del prefisso “psico” suggerisce il coinvolgimento dei fattori psicologici nel determinare cambiamenti fisiopatologici più o meno impattanti per l'individuo. I fattori psicosociali possono agire singolarmente o combinarsi tra loro ed esercitare il loro effetto anche in fasi di vita distanti dal momento in cui sono occorsi (Hemingway & Marmot, 1999). Lo studio dell'invecchiamento e delle condizioni patologiche che lo caratterizzano necessita di focalizzarsi anche sull'influenza di fattori che operano in altri periodi della vita dell'individuo poiché anche eventi remoti o presentatisi precocemente possono essere di grande importanza per la comprensione di molte malattie, tra cui la demenza. Sono stati proposti numerosi modelli a tal proposito, ognuno dei quali può ritenersi valido ed operare simultaneamente, essendo peraltro complesso separarli empiricamente (Ben-Shlomo & Kuh, 2002). Alcuni di questi suggeriscono l'esistenza di periodi critici, all'interno dei quali la presenza di alcuni fattori di rischio potrebbe influenzare tardivamente la salute dell'individuo. Infatti, si ritiene che l'esposizione a fattori stressanti in giovane età possa comportare una vulnerabilità biologica e psicologica che predispone all'insorgenza di

declino cognitivo e sintomi depressivi in età avanzata. In particolare, Korten e collaboratori (2014) hanno osservato come l'esposizione ad eventi avversi nella prima infanzia sia associata ad un maggiore declino nella velocità di elaborazione. Questa relazione, tuttavia, si evidenzia solo negli individui che presentano sintomi depressivi in concomitanza. Una ridotta capacità nell'elaborare le informazioni si osserva anche in coloro che riportano eventi negativi più recenti ma non è stato evidenziato alcun declino delle funzioni cognitive. Alla luce di questi risultati è evidente che, pur essendo entrambi implicati nella compromissione cognitiva in età avanzata, gli eventi occorsi in età infantile comportano un rischio maggiore di andare incontro ad una diagnosi di demenza, probabilmente a causa dell'effetto cumulativo dello stress (Korten et al., 2014). Non a caso, alcuni dei modelli che cercano di spiegare il legame tra fattori di rischio psicosociali e demenza suggeriscono che sia proprio l'esposizione cumulativa ad alcune esperienze di vita a determinare un maggior rischio di malattia in fasi successive. Uno dei primi lavori basatosi su questa teoria ha coinvolto un campione di individui di età compresa tra i 70 ed i 79 anni ed ha analizzato diciotto potenziali fattori di rischio psicosociali implicati nell'insorgenza della demenza, di cui cinque compresi tra l'infanzia e l'adolescenza, cinque che interessano l'età adulta ed otto da tenere in considerazione dopo i 60 anni (Persson & Skoog, 1996). È emerso che il decesso di un genitore prima dei 16 anni, lo svolgimento di un lavoro manuale faticoso, una malattia fisica del coniuge e la malattia grave di un figlio dopo i 65 anni si configurano come fattori di rischio per lo sviluppo di demenza. È interessante notare che, ad eccezione della morte precoce di un genitore, gli altri lutti non sono stati associati ad un aumento del rischio di malattia in questa fascia d'età e quest'assenza di relazione viene spiegata dagli autori ipotizzando che la morte prematura di un genitore possa avere un impatto più profondo e pervasivo rispetto a quando l'evento si presenta in età adulta. In aggiunta, anche l'effetto cumulativo dello stress sul rischio di demenza è stato confermato poiché il 20% degli individui esposti a tre o più fattori stressanti ha presentato una forma di demenza mentre solo l'8% dei soggetti esposti ad uno o due fattori stressanti ha sviluppato la malattia. Alla base della relazione osservata tra eventi stressanti nel corso dell'infanzia e sviluppo di demenza sembra essere un ridotto sviluppo della corteccia prefrontale e dei circuiti frontostriatali, i quali comportano la riduzione delle abilità esecutive. Inoltre, si osserva una disfunzione nello sviluppo dell'asse HPA e della risposta allo stress durante l'intero arco della vita ed

un incremento del processo infiammatorio che favorisce la patologia amiloide. A partire da questi risultati sono stati proposti molti altri lavori, alcuni dei quali hanno sottolineato come l'esposizione ad un numero superiore di eventi psicosociali stressanti nella mezza età, tra cui lo stato civile, la presenza di malattie fisiche o mentali di un parente di I grado, problemi di coppia e difficoltà lavorative, possa aumentare il rischio di demenza in tarda età ed in particolare dell'AD (Johansson et al., 2010).

La maggior parte degli studi considerati finora si sono focalizzati nel riportare l'esistenza di particolari periodi nei quali la presenza di alcuni episodi possono condurre ad esiti di malattia più o meno infausti così che l'insieme congiunto di tali eventi possa amplificarne l'impatto. Secondo un'altra prospettiva, invece, bisognerebbe raggruppare i fattori di rischio secondo una sequenza temporale sino a formare una catena di eventi che incrementa il rischio di demenza. Sembra, infatti che le probabilità di sviluppare una forma di decadimento cognitivo si raddoppiano quando si è esposti con una certa frequenza ad eventi stressanti durante la vita, rispetto a coloro che non presentano questa condizione; l'aver ricevuto una diagnosi di malattia grave durante la propria vita, seguita da un intervento chirurgico rappresenta il dato più riportato. A seguire vi sono problemi familiari, la morte del proprio coniuge o di una persona cara, difficoltà finanziarie e difficoltà professionali (Tsolaki et al., 2010). Pur essendoci delle evidenti differenze di genere a sfavore delle donne, è opportuno considerare le caratteristiche individuali e le capacità di coping di ciascun individuo; apparentemente, alti livelli di affettività negativa, nevroticismo e angoscia sono associati ad un rischio maggiore di andare incontro a demenza, nonché ad una progressione molto più rapida della malattia (Rothman & Mattson, 2010).

Parallelamente, si evidenzia una chiara associazione positiva tra ansia clinicamente significativa esperita nella mezza età ed il rischio di demenza a esordio tardivo, con un intervallo medio di almeno 10 anni tra la valutazione dell'ansia e la diagnosi di demenza. Questo suggerisce che l'ansia potrebbe rappresentare un indicatore di rischio per disturbi neurodegenerativi in età avanzata (Niles et al., 2015). Già da tempo alcuni studi hanno collegato sintomi ansiosi al rischio di demenza e declino cognitivo, ma non sempre in modo conclusivo. I risultati attuali supportano l'idea che l'ansia potrebbe essere un segnale precoce di declino cognitivo e si allineano con studi recenti che collegano ansia e deterioramento cognitivo lieve (MCI). Inoltre, suggeriscono che ansia, depressione e

demenza potrebbero condividere vie biologiche comuni, come l'invecchiamento cellulare accelerato e la neurodegenerazione, anche se non esiste ancora un meccanismo biologico convincente. Una successiva meta-analisi di Santabàrbara et al. (2019) ha valutato quantitativamente l'associazione tra ansia e rischio di demenza negli anziani ed ha evidenziato che le persone con ansia hanno un rischio significativamente maggiore del 29% di sviluppare demenza rispetto a quelle che non presentano questa condizione. Inoltre, sembra che essa si configuri come un fattore di rischio per la demenza indipendente dalla depressione. Sono state avanzate diverse ipotesi per spiegare l'aumento del rischio di demenza associato all'ansia. Si ipotizza che essa possa favorire una neuroplasticità negativa che riduce la riserva cognitiva nel corso della vita e che potrebbe essere coinvolta in un invecchiamento accelerato attraverso vari processi. Esistono anche evidenze crescenti di un'associazione tra ansia e cambiamenti infiammatori nel sistema nervoso centrale, caratteristici dell'Alzheimer (Santabàrbara et al., 2019). Considerando l'alta prevalenza dell'ansia nelle popolazioni anziane a livello mondiale, questi risultati suggeriscono che trattare o prevenire l'ansia potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza e la prevalenza della demenza, così come il pesante carico che questa condizione comporta. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare in che misura l'ansia sia una causa della demenza piuttosto che un prodromo o un indicatore della malattia.

2.4 INTRODUZIONE AL CONCETTO DI RISERVA COGNITIVA

Lo studio dei fattori di rischio è certamente fondamentale al fine di prevenire lo sviluppo della demenza, tuttavia, non bisogna sottovalutare il ruolo esercitato dalla presenza di elementi che possono fungere da protezione. In questa sede, l'interesse viene posto sull'importanza della riserva cognitiva e nel modo in cui essa funge da elemento mediatore nel determinare un esito di malattia più o meno infausto.

Il concetto di riserva è stato inizialmente proposto per descrivere la discrepanza che a volte si osserva tra un danno cerebrale o una patologia e le conseguenti manifestazioni cliniche (Stern, 2002). Per parlare di riserva è opportuno prevedere una distinzione tra due modelli: uno passivo ed uno attivo. La riserva cerebrale è un esempio di modello passivo che dipende direttamente dalle dimensioni del cervello e dal conteggio neuronale; cervelli più grandi possono sostenere un danno maggiore prima che emerga un deficit clinico grazie alla presenza di un substrato neurale sufficiente a supportare la normale

funzione cognitiva. Questo approccio presuppone l'esistenza di un limite o una soglia fissa uguale per tutti al di sotto della quale emergerebbero specifici deficit clinici e funzionali. Nel caso dell'AD, questa soglia potrebbe essere rappresentata dall'esaurimento delle sinapsi al punto da rendersi evidente la manifestazione clinica della malattia. In secondo luogo, questi modelli prevedono essenzialmente approcci quantitativi, per cui presumono che un tipo specifico di danno cerebrale avrà lo stesso effetto su ciascun individuo ed ignorano le differenze individuali nel determinare il modo in cui il cervello sarà in grado di fronteggiare il danno presentatosi.

In contrasto con i modelli passivi, la riserva cognitiva prevede che il cervello tenti attivamente di far fronte al danno cerebrale ricorrendo a processi compensatori. Secondo questa logica, a parità di riserva cerebrale, un individuo con una riserva cognitiva maggiore sarà in grado di tollerare una lesione più ampia prima che il danno clinico si renda manifesto. Un'altra differenza con i modelli passivi è che in questo caso non si presuppone l'esistenza di una soglia fissa ma piuttosto ci si concentra sui processi che consentono agli individui di sostenere danni cerebrali e mantenere la funzione. La riserva cognitiva è ulteriormente scomponibile in due sottocomponenti: la riserva neurale e la compensazione neurale. La prima si riferisce al grado di variabilità interindividuale – in termini di efficienza e flessibilità – nelle reti cerebrali che sono alla base dell'esecuzione di compiti cognitivi in cervelli sani; gli individui con reti più efficienti hanno maggiori capacità e sono più flessibili, per cui potrebbero essere maggiormente in grado di far fronte allo sconvolgimento imposto da una patologia cerebrale. La compensazione neurale si riferisce al grado di variabilità interindividuale nella capacità di compensare l'interruzione delle reti di elaborazione standard da parte della patologia cerebrale attraverso il ricorso a strutture e/o reti cerebrali che normalmente non vengono utilizzate dagli individui con un cervello intatto. Questa compensazione è funzionale per la persona poiché consente di mantenere e talora migliorare le prestazioni dei soggetti in determinati compiti cognitivi.

È evidente come la demarcazione tra riserva cerebrale e riserva cognitiva non sia così netta. In primo luogo, così come la riserva cerebrale, anche la riserva cognitiva necessita di una base fisiologica che sia in grado di mediare tutte le funzioni cognitive. Presumibilmente, la variabilità fisiologica inclusa nella riserva cognitiva riguarda l'organizzazione sinaptica e l'utilizzo di specifiche reti all'interno delle regioni cerebrali

mentre la riserva cerebrale implica delle differenze nella quantità di substrato neurale disponibile. In secondo luogo, molti dei fattori associati all'aumento di riserva cognitiva, come le esperienze cognitivamente stimolanti, hanno un effetto diretto sul cervello. La letteratura sullo sviluppo infantile, infatti, suggerisce che non solo gli individui con QI più elevato hanno un volume cerebrale maggiore ma che anche aspetti cognitivamente stimolanti dell'esperienza di vita possono essere associati all'aumento di volume cerebrale (Willerman et al., 1991). Altri studi supportano quest'idea ed evidenziano come gli ambienti stimolanti e l'esercizio fisico in particolare siano in grado di promuovere la neurogenesi nel giro dentato (Praag et al., 2005) e di regolare i fattori che aumentano la plasticità, come il BDNF e la resistenza alla morte cellulare. Altre prove suggeriscono che l'arricchimento ambientale potrebbe agire direttamente per prevenire o rallentare l'accumulo della patologia di AD (Lazarov et al., 2005). Pertanto, un resoconto più completo della riserva cognitiva dovrebbe integrare queste complesse interazioni tra genetica, influenze ambientali e capacità di compensare attivamente gli effetti di una patologia cerebrale.

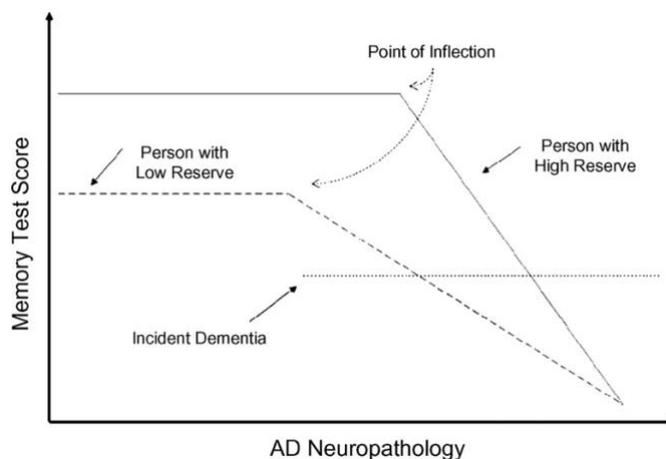
Mentre la riserva cerebrale può essere calcolata tramite il ricorso a misure anatomiche come il volume cerebrale, la circonferenza della testa, il conteggio sinaptico o la ramificazione dendritica, la riserva cognitiva può essere solo inferita tramite le esperienze di vita della persona. In particolare, lo status socioeconomico, il reddito, i risultati scolastici e professionali e le attività ricreative costituiscono gli elementi da tenere in considerazione. In alcune popolazioni, il grado di alfabetizzazione ed il QI sono considerati gli indicatori migliori per stimare la riserva cognitiva, tuttavia, gli studi più recenti hanno dimostrato effetti separati o sinergici per risultati scolastici e professionali più elevati e per le attività ricreative, suggerendo che ciascuna di queste esperienze contribuisce in modo indipendente alla riserva (Richards et al., 2006). Queste osservazioni sottolineano come la riserva cognitiva non sia fissa ma risulta dalla combinazione di innumerevoli esposizioni che possono avvenire in qualsiasi momento della vita.

2.4.1 La relazione tra riserva cognitiva e demenza

Il modo in cui la riserva cognitiva può mediare tra la demenza e la sua espressione clinica è illustrato nella **Figura 2**.

Presumiamo che la patologia dementigena, in questo caso l'AD, aumenti lentamente nel tempo. Questo andamento è rappresentato lungo l'asse delle ordinate mentre su quello delle ascisse è rappresentata la performance ad un test di memoria. Da tempo è risaputo che la patologia dell'AD inizia a svilupparsi molti anni prima che la malattia si esprima clinicamente e diventi lentamente più grave. Supponendo che la patologia di AD aumenti nel tempo alla stessa velocità in due individui con alta e bassa riserva cognitiva si possono fare delle previsioni circa l'andamento della malattia. Il punto di flesso indicato nella figura rappresenta l'esatto momento nel quale la patologia inizia a produrre i primi cambiamenti cognitivi sino a raggiungere una gravità sufficiente per consentire la diagnosi clinica di AD. I modelli attivi di riserva cognitiva prevedono che, oltre alla presenza di differenze individuali nelle capacità di compensazione, esistano delle caratteristiche distintive anche nella quantità di patologia richiesta per l'espressione iniziale dei sintomi clinici e la successiva diagnosi di malattia. Nella figura si osserva che gli individui con una riserva cognitiva superiore presentano una neuropatologia della malattia maggiore nel momento in cui viene posta la diagnosi di demenza. Queste osservazioni indicano che, a parità di altre condizioni, la malattia dovrebbe emergere più tardi nelle persone con una riserva cognitiva più elevata.

Figura 2. Illustrazione teorica del ruolo della riserva cognitiva nella demenza (Stern, 2009)



Alla luce di questi dati risulta intuitiva la necessità di implementare interventi volti all'incremento delle capacità di riserva cognitiva. Uno studio longitudinale condotto da Stern e collaboratori (1994) ha preso in esame 593 individui di età superiore ai 60 e senza una diagnosi di demenza ed ha evidenziato che, a distanza di 4 anni, in 106 avevano manifestato la demenza. Il rischio di sviluppare la patologia era due volte maggiore nei soggetti con un basso livello d'istruzione e con un basso rendimento professionale nel corso della vita (Stern et al., 1994). Nella misura in cui gli aspetti dei risultati scolastici e professionali riflettono le esposizioni che aumentano la riserva cognitiva, sarebbe logico aspettarsi che anche le esposizioni ambientali avvenute più avanti con l'età siano ugualmente benefiche. Pertanto, è stata valutata la partecipazione ad una varietà di attività ricreative intellettuali e sociali come leggere o visitare gli amici ed è emerso che i soggetti coinvolti in tali esperienze presentavano un rischio di sviluppare la demenza del 38% in meno. Integrando i dati a disposizione si constata che una riserva cognitiva è associata ad un rischio significativamente ridotto di demenza. In aggiunta ai risultati ottenuti circa la patologia dementigena, esistono anche prove dell'esistenza di una riserva cognitiva negli studi sul declino correlato all'età. Nello studio di Manly e collaboratori (2003) è emerso che una maggiore alfabetizzazione, presumibilmente associata alla qualità e alla portata dell'istruzione, è associata ad un declino più lento della memoria, delle funzioni esecutive e delle abilità linguistiche (Manly et al., 2003). Anche altri studi che si sono occupati di invecchiamento normale hanno riportato un declino cognitivo e funzionale più lento negli individui con un livello di istruzione più elevato (Albert & Teresi, 1999; Colsher & Wallace, 1991). Queste evidenze suggeriscono che gli stessi fattori che ritardano l'insorgenza della demenza consentono anche agli individui sani di affrontare in modo più efficace i cambiamenti cerebrali incontrati nel normale invecchiamento. È pur vero che, come affermato poc'anzi, una volta che la patologia emerge, le persone con livelli d'istruzione e risultati professionali superiori e che svolgono un numero di attività ricreative maggiore prima della diagnosi presentano un declino molto più rapido.

Da sempre, la riserva cognitiva è stata indagata in relazione alla sua capacità di attenuare o accelerare l'esito di malattia, in funzione del livello di neuropatologia cerebrale. Tuttavia, è stato sottovalutato il suo ruolo in merito alle possibilità di mediare l'effetto esercitato da lunghi periodi di stress o da eventi depressivi, le cui indagini sono ancora in atto.

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Contesto di riferimento

L'inarrestabile proliferarsi della patologia dementigena, insieme all'elevato costo sanitario e sociale che essa comporta, implica l'adozione di una visione della malattia che non si limiti esclusivamente alla presa in carico del malato -seppur il bisogno di garantire una buona qualità di vita anche nelle fasi terminali sia un tema da attenzionare- ma che si estenda anche alla promozione di una politica informativa e preventiva volta a ritardare e, nella migliore delle ipotesi evitare, l'esordio della patologia.

È ormai da tempo documentata l'esistenza di alcuni fattori implicati nell'insorgenza della demenza, la cui presenza potrebbe potenzialmente aumentare le possibilità di ammalarsi di tale patologia. Alcuni di questi elementi riguardano le alterazioni genetiche sulle quali i margini di intervento sono praticamente inesistenti mentre esistono altri fattori che possono essere modificati per ridurre il rischio. Essi coinvolgono principalmente l'ambito medico e le conseguenti raccomandazioni cliniche promuovono l'astensione dal fumo e dall'alcool, un maggior coinvolgimento in attività sportive e, in generale, l'adozione di uno stile di vita sano ed equilibrato.

Inoltre, un ruolo ugualmente importante è ricoperto dai fattori di rischio psicosociali, la cui importanza è stata solo di recente sottolineata grazie, soprattutto, alle sempre più numerose evidenze in merito (Johansson et al., 2010; Tsolaki et al., 2010; Wallensten et al., 2023). L'individuazione dei fattori di rischio di natura psicosociale rappresenta un ambito di ricerca in via di sviluppo che necessita di un'attenta e puntuale rassegna degli eventi occorsi nella vita di questi individui. Tuttavia, la maggior parte dei lavori presenti in letteratura sono condotti adottando una metodologia di tipo retrospettivo, tramite la quale l'effetto dello stress sull'insorgenza della demenza viene misurato tramite ricerche d'archivio che comportano l'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti. Il principale limite di tale approccio consiste proprio nel tipo di metodologia adottata poiché gran parte degli episodi di vita stressanti vengono liberamente riportati dai pazienti per cui non sono sottoposti ad una raccolta dati attenta e rigorosa. Si aggiunga la presenza di bias informativi da parte del clinico e del paziente stesso che non permettono di ottenere informazioni complete ed esaustive sugli eventi oggetto di studio. Da qui la necessità di individuare uno strumento ad hoc che consenta di tabulare facilmente e precisamente la

presenza o meno di eventi avversi o episodi particolarmente stressanti nelle persone che hanno sviluppato una qualsiasi forma di demenza nel corso della loro vita.

3.2 Scopo della ricerca e ipotesi

Il presente lavoro di ricerca si concentra sulla discussione di uno studio pilota che ha l'obiettivo di valutare l'appropriatezza di un nuovo strumento volto a descrivere in maniera esaustiva e approfondita la storia psicologica di individui che, nel corso della loro vita, hanno sviluppato una qualsiasi forma di demenza. Precisamente, lo scopo è quello di indagare la presenza di eventi avversi, disturbi affettivi correlati a tali episodi e risorse a cui gli individui sono ricorsi per fronteggiare le avversità. Studi precedenti, infatti, hanno sottolineato come l'esposizione a fattori stressanti influenzi il periodo di insorgenza della malattia, anticipandola (Johansson et al., 2013); tuttavia, i dati raccolti tramite le metodologie adottate non possono essere considerati affidabili ed accurati.

Si ipotizza che vi sia una continuità tra la presenza di eventi di vita psicologici e psicosociali e la prestazione cognitiva attuale di persone con una diagnosi di decadimento neurocognitivo maggiore. In particolare, si ritiene che l'aver esperito un maggior numero di eventi negativi sia determinante nell'inficiare la performance. Una relazione simile si attende tra capacità cognitive e presenza di sintomi di ansia e depressione. Di contro, si ipotizza che la possibilità di ovviare alle problematiche di vita tramite un maggior numero di risorse a disposizione comporti un miglioramento della prestazione cognitiva.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Lo studio ha previsto il coinvolgimento di 20 individui con una diagnosi di decadimento neurocognitivo maggiore, 16 donne e 4 uomini di età compresa tra i 62 ed i 91 anni. Tutti i partecipanti frequentavano il centro diurno presso Casa Madre Teresa di Calcutta di Rubano (PD) nel periodo di raccolta dati. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica area 17- Università di Padova.

3.2.2. Materiali e procedure

Le informazioni sociodemografiche e psicodiagnostiche dei pazienti, così come la presenza di eventuali fattori di rischio sono state ottenute tramite l'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti stessi nel periodo tra marzo 2024 e agosto 2024 mentre i dati relativi alla storia psicologica e cognitiva e al funzionamento cognitivo e stato affettivo attuale sono stati raccolti ricorrendo all'utilizzo di cinque diversi strumenti, descritti di seguito.

Il primo strumento utilizzato è il **Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)**, un test di screening per valutare il funzionamento delle principali abilità cognitive (Nasreddine et al., 2005). In particolare, il MoCA consiste in prove che valutano la memoria, immediata e differita, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive e di calcolo, l'attenzione, la concentrazione, la memoria di lavoro, il linguaggio e l'orientamento spazio-temporale. Le potenzialità di tale strumento risiedono nella sua capacità di fornire una valutazione rapida ed accurata delle funzioni cognitive, essenziale per la diagnosi precoce e la gestione di condizioni quali le malattie neurodegenerative. L'ulteriore vantaggio del MoCA risiede nelle sue capacità di discriminare gli individui che nel corso del tempo mostreranno un ulteriore declino cognitivo e, tali previsioni, consentono di fornire informazioni preziose sulla prognosi dei pazienti. In questo studio è stata utilizzata la versione 8.1 del MoCA che prevede un punteggio complessivo finale di massimo 30 punti. Per lo scoring dei punteggi si è fatto riferimento alle norme psicometriche di Aiello et al. (2022).

Per valutare la presenza di sintomi depressivi è stata utilizzata la **Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage & Sheikh, 1986)** nella sua forma breve. Si tratta di una delle scale di valutazione più diffuse per la rilevazione dei sintomi depressivi negli individui anziani in condizioni di fragilità, qual è la demenza. Il precedente questionario era formato da 30 item, ma la seguente scala a 15 items è stata recentemente convalidata per l'applicazione clinica (Herrmann et al., 1996). È uno strumento composto da quindici domande di tipo dicotomico, ad ognuna delle quali viene assegnato un punteggio di 1 o 0. Il punteggio finale può variare da 0 (nessun segno di sintomi depressivi) a 15 (probabile presenza di depressione) con uno stato intermedio tra i 6 e i 9 punti in cui i sintomi mostrano una discreta possibilità di depressione.

È stato utilizzato lo **State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y; Spielberg, 1964)** per la misurazione dell'ansia di tratto e di stato. Lo STAI-Y si presenta suddiviso in due scale

(Y1 e Y2), che valutano rispettivamente l'ansia di stato e l'ansia di tratto. L'ansia di stato viene misurata tramite domande riferite a come il soggetto si sente al momento della somministrazione del questionario ed esprime una sensazione soggettiva di tensione o preoccupazione in risposta ad un relativo stimolo, transitorio e di intensità variabile. Parallelamente, l'ansia di tratto si riferisce a come il soggetto si sente abitualmente, ovvero ad una condizione più duratura e stabile della personalità che caratterizza l'individuo in modo continuativo, indipendentemente da una situazione particolare. È possibile in tal modo operare una prima discriminazione tra l'ansia intesa come sintomo e l'ansia espressa come modalità abituale di risposta agli stimoli esterni. Si tratta di un questionario di autovalutazione, in forma di Scala Likert, dove il soggetto valuta su una scala da 1 a 4 (con 1 = per nulla e 4 = moltissimo) quanto diverse affermazioni si addicono al proprio comportamento. La STAI è composta da un totale di 40 domande, 20 riguardano l'ansia di stato (Y1) e 20 l'ansia di tratto (Y2) ed i punteggi di entrambe le scale possono variare da un minimo di 20 ad un massimo di 80 per ognuna delle due scale. I punteggi vengono classificati come segue: "nessun/basso livello di ansia" (20-37), "ansia moderata" (38-44), e "ansia elevata" (45-80).

È stato utilizzato il **Cognitive Reserve Index questionnaire** (CRI-q; Nucci et al., 2012) per stimare la riserva cognitiva, ovvero un processo attivo adottato dal cervello per compensare o contrastare, in maniera efficiente e flessibile, il danno causato al cervello utilizzando strategie cognitive formatesi prima del danno e/o reti neurali differenti (Stern, 2009). Il CRIq valuta diversi fattori che possono influire sulla CR, tra cui la scolarità, l'occupazione, e lo stile di vita, con una serie di domande che chiedono informazioni sul livello di scolarità della persona, sulla carriera professionale, sulla partecipazione ad attività ricreative, sulla frequenza di hobby e attività cognitive e mansioni svolte con frequenza fissa, con riferimento all'età adulta. Il CRIq consta di tre componenti che includono il CRI-scuola, il CRI-lavoro ed il CRI-tempo libero ed è possibile ottenere un punteggio specifico per ciascuna categoria. Le risposte a tali domande vengono poi utilizzate per calcolare un punteggio globale, che rappresenta il livello di CR dell'individuo. Un aspetto fondamentale di questo strumento è la frequenza (settimanale, mensile, annuale) con la quale ogni attività è stata svolta al fine di indagarne la durata. Il punteggio totale ottenuto è un valore che può oscillare dalla fascia "basso", se il punteggio è uguale o inferiore a 70, "medio-basso", se il punteggio oscilla tra 71 e 84, "medio", se

il punteggio è tra 85 e 114, “medio-alto”, se il punteggio si trova tra 115 e 130 e “alto” se il punteggio è superiore a 130.

Infine, è stato impiegato lo **Psychological History Questionnaire (PsyQ; Di Rosa et al., in preparazione)** per la valutazione della storia psicologica. Lo PsyQ è un questionario di etero somministrazione in fase di taratura che nasce dalla necessità di sviluppare uno strumento ad hoc volto ad approfondire la storia psicologica degli individui. In particolare, esso consta di tre parti dedicate a raccogliere informazioni circa gli eventi di vita avversi vissuti da ciascun individuo, i sintomi di depressione e ansia, e le risorse possedute da ciascuno di essi. Nella prima parte del questionario (PSYq_eventi), relativa agli eventi psicologici, viene richiesto al partecipante di indicare la presenza o meno di una serie di eventi e situazioni negative e/o avverse esperite nel corso della vita e, qualora presenti, di riportarne la frequenza ed il periodo nel quale tali situazioni si sono verificate. Gli item in questione indagano diversi aspetti della vita, tra cui la presenza di difficoltà economiche e/o lavorative, di episodi di violenza fisica e/o verbale sino al riscontro di esperienze di caregiving prolungate o di lutti precoci e/o improvvisi. Per ognuna di queste categorie, il partecipante deve indicare se ha mai esperito questo tipo di situazioni in uno dei seguenti periodi di vita: infanzia e adolescenza (6-18 anni), prima età adulta (18-40 anni), età lavorativa (40-65 anni), post pensione (dopo i 65 anni). Inoltre, in riferimento a questa sezione del questionario, viene chiesto all'individuo di riportare se tali episodi abbiano comportato una condizione di disagio in ambito familiare, sociale e lavorativo, se sia stato necessario ricorrere all'utilizzo di psicofarmaci e se, in seguito a tali eventi, sia mai stata posta una diagnosi di disturbo psicologico, quali depressione, ansia, panico. La seconda parte del questionario (PSYq_sintomi) è dedicata alla raccolta di informazioni circa la presenza di sintomi di depressione e ansia esperiti nel corso della vita. In particolare, si richiede al soggetto di indicare se nel corso della propria vita abbia mai esperito, per un periodo di almeno due settimane, sentimenti di tristezza, disperazione o irritabilità, scarso interesse per le attività di vita quotidiana, insonnia o ipersonnia, significativa perdita o aumento di peso non voluto, pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria. Per quanto riguarda la rilevazione dei sintomi d'ansia si chiede di indicare se, per un periodo di almeno sei mesi, siano stati presenti ansia e preoccupazione eccessiva quasi tutti i giorni, difficoltà nel controllare le preoccupazioni, irritabilità, tensione muscolare. In ognuno di questi casi, i sintomi riportati fanno riferimento al manuale

DSM-5 (First et al., 2022), e viene chiesto al partecipante di riportare il periodo di vita nel quale tali stati d'animo si sono presentati.

Infine, nell'ultima parte (PsyQ_risorse) si registra la presenza di risorse psicologiche che la persona ha avuto a disposizione per fronteggiare situazioni di disagio e avversità. Il partecipante deve indicare il grado di accordo con ognuno degli item presentati, indicando quanto spesso si sia rispecchiato in tali affermazioni ed in quale periodo di vita. Si riportano 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 concludere, viene chiesto al soggetto di riferire se ha mai svolto un percorso di supporto psicologico e/o psicoterapico ed eventualmente in quale periodo di vita.

Per calcolare il punteggio totale viene attribuito un valore di 0 o 1 per ogni singolo item, dopodichè vengono sommati tutti i valori per ciascuna delle tre parti previste dal questionario. In questo modo è possibile ottenere un punteggio per ciascun sottodominio. Nella sezione PSYq_eventi il punteggio massimo è di 48, mentre per quanto riguarda PSYq_sintomi è possibile ottenere un punteggio totale di 72, e per PSYq_risorse il punteggio massimo ottenibile è di 40. In questo elaborato, data la natura esplorativa dello studio, sono stati calcolati anche dei punteggi parziali per ogni fascia d'età che si desidera considerare. Per ciascuna di esse, il punteggio totale è rispettivamente di 12 per gli eventi, 18 per i sintomi e 10 per le risorse. Inoltre, sempre ai fini esplorativi, nella sezione PSYq_sintomi sono stati calcolati separatamente i punteggi relativi ai sintomi depressivi (punteggio massimo 40) e a quelli ansiosi (punteggio massimo 32).

A ciascun individuo che ha preso parte alla ricerca sono stati somministrati i sopra citati test. Inoltre, tutti i familiari di ogni partecipante sono stati informati circa la natura dello studio ed hanno firmato un consenso informato in un momento precedente alla somministrazione. Ciascun ospite ha manifestato la volontà di prendere parte alla ricerca, così come è stata presentata loro la possibilità di interrompere la procedura in un qualsiasi momento.

3.3 Analisi statistiche

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software RStudio (Version 4.2.2, 2024). Sono state condotte delle analisi descrittive al fine di visionare le caratteristiche

sociodemografiche e psicodiagnostiche del campione di riferimento mentre per le analisi inferenziali, che consentono di fare affermazioni sulla popolazione da cui i dati di campionamento sono stati prelevati, si è ricorsi all'utilizzo del test tau di Kendall in modo tale da stabilire una correlazione tra le caratteristiche cognitive e la storia affettiva degli individui. Si è ricorsi all'utilizzo di questo test non parametrico poiché la distribuzione di gran parte delle variabili considerate è risultata non normale in seguito al test di verifica della normalità.

3.4 Risultati

3.4.1 Statistiche descrittive

Caratteristiche sociodemografiche

Il campione è caratterizzato da 20 individui con una diagnosi di decadimento neurocognitivo maggiore, di cui 16 femmine (80%) e 4 maschi (20%) di età compresa tra i 62 ed i 91 anni. L'età media è di 80.7 anni (DS = 7.4) mentre il livello medio di scolarità è di 7.6 anni (DS = 4.4) con un valore minimo di 1 ed un massimo di 18 anni.

Caratteristiche cliniche

La diagnosi più frequentemente riportata è l'AD, seguita dalla demenza vascolare. Nella **Tabella 2** sono riassunte le frequenze delle diverse diagnosi riscontrate. Inoltre, tramite l'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti è stata individuata la presenza di eventuali fattori di rischio nell'insorgenza della demenza, tra cui la perdita dell'udito, la presenza di traumi cerebrali, ipertensione, abuso di alcool, obesità, fumo e diabete. Nella **Tabella 3** sono riportate le relative statistiche. Si nota come il fattore più frequentemente riscontrato sia la presenza di ipertensione, seguito dalla perdita di udito.

Tabella 2. Frequenze diagnosi demenza

Diagnosi	N	%
AD	8	40
VaD	5	25
Mista	4	20
LBD	2	10
PD	1	5
Tot	20	100

NOTE:

AD = Malattia di Alzheimer;

VaD = Demenza Vascolare;

Mista = AD+VaD;

LBD = Demenza con Corpi di Lewy;

PD = Demenza da Parkinson.

Tabella 3. Frequenze fattori di rischio

Fattori di rischio	N	%
Perdita udito	7	35
Trauma cerebrale	1	5
Ipertensione	11	55
Alcool	0	0
Obesità	6	30
Fumo	4	20
Diabete	6	30

Caratteristiche cognitive e affettive

Nel presente campione sono state calcolate le medie dei punteggi totali ottenuti al MoCA e al CRIq (**Tabella 4**). Si osserva che il punteggio medio del MoCA è di 11.3 (DS = 6.1) mentre il punteggio medio al CRIq è di 91.8 (DS = 21.8); ciò suggerisce che il campione è caratterizzato per lo più da persone con una riserva cognitiva media, nonostante vi sia un'ampia variabilità tra i diversi individui.

Tabella 4. Punteggi al MoCA e CRIq

	Media	Dev. Standard	Min	Max
MoCA	11.3	6.1	2	25
CRIq	91.8	21.8	64	141

NOTE:

Cut-off CRIq: "basso" (≤ 70), "medio-basso" (71-84), "medio" (85-114), "medio-alto" (115-130), "alto" (> 130).

Per la valutazione delle caratteristiche affettive sono riportate nella **Tabella 5** le medie dei punteggi ottenuti alla GDS e allo STAY. La media della GDS è di 2.8 (DS = 2.7) e ciò suggerisce che gli individui mediamente non presentano sintomi depressivi (cut-off = 6) mentre i punteggi medi ottenuti allo STAY-1 e allo STAY-2 sono rispettivamente di 29.9 (DS = 8.4) e 34.6 (DS = 8.6), per cui si registrano, in media, bassi livelli di ansia all'interno del campione (cut-off = 37).

Tabella 5. Punteggi alle scale GDS, STAY-1 e STAY-2.

	Media	Dev. Standard	Min	Max
GDS	2.8	2.7	0	11
STAY-1	29.9	8.4	20	50
STAY-2	34.6	8.6	23	51

NOTE:

Cut-off GDS: "nessun segno di sintomi depressivi" (0-6), "discreta possibilità di depressione" (7-9), "probabile presenza di depressione" (10-15).

Cut-off STAY: "nessun/basso livello di ansia" (20-37), "ansia moderata" (38-44), "ansia elevata" (45-80).

3.4.2 Statistiche inferenziali

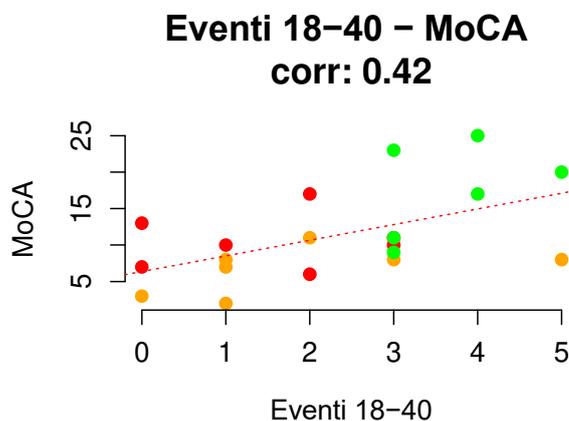
Storia cognitiva

Una correlazione statisticamente significativa ($\tau = .40$; $p < .05$) emerge dalla relazione tra MoCA ed eventi di vita avversi riportati all'interno del questionario PsyQ). Diversamente dalle ipotesi iniziali, la correlazione sottolinea come i partecipanti che hanno segnalato una quantità maggiore di episodi avversi presentano delle prestazioni cognitive superiori. La possibilità di raggruppare gli eventi in diverse fasce d'età (6-18, 18-40, 40-65, +65) ha consentito di effettuare delle analisi di correlazioni con il MoCA per ciascuna delle quattro categorie. Gli eventi che sembrano maggiormente correlare con la prestazione cognitiva ($\tau = .42$; $p < .05$) sono quelli che si sono verificati nella fascia 18-40, come visibile dalla **Figura 3**.

Di conseguenza, un maggior numero di eventi avversi esperito tra i 18 ed i 40 anni si riflette con una migliore performance cognitiva.

Inoltre, suddividendo il campione per livelli di CR ai fini esplorativi, si evidenzia che i partecipanti che riportano un numero di eventi elevato ed una prestazione cognitiva migliore, hanno anche un livello di CR elevato.

Figura 3. Correlazione tra eventi 18-40 (asse x) e MoCA (asse y)



NOTE:

In riferimento alla suddivisione prevista dal CRIq, il colore rosso indica gli individui con una CR bassa (0-84), l'arancione segnala una CR media (85-114) mentre il verde è utilizzato per individuare gli individui con un'alta CR (115-130).

Diversamente dalle ipotesi iniziali, non si evidenzia una correlazione tra la prestazione cognitiva e la presenza di sintomi di ansia e depressione esperiti nel corso della vita ($\tau = .03$; $p < .05$).

Allo stesso modo, non emerge alcuna correlazione significativa tra le risorse riportate dai partecipanti allo scopo di superare la presenza di eventi avversi e la prestazione cognitiva ($\tau = .01$; $p > .05$).

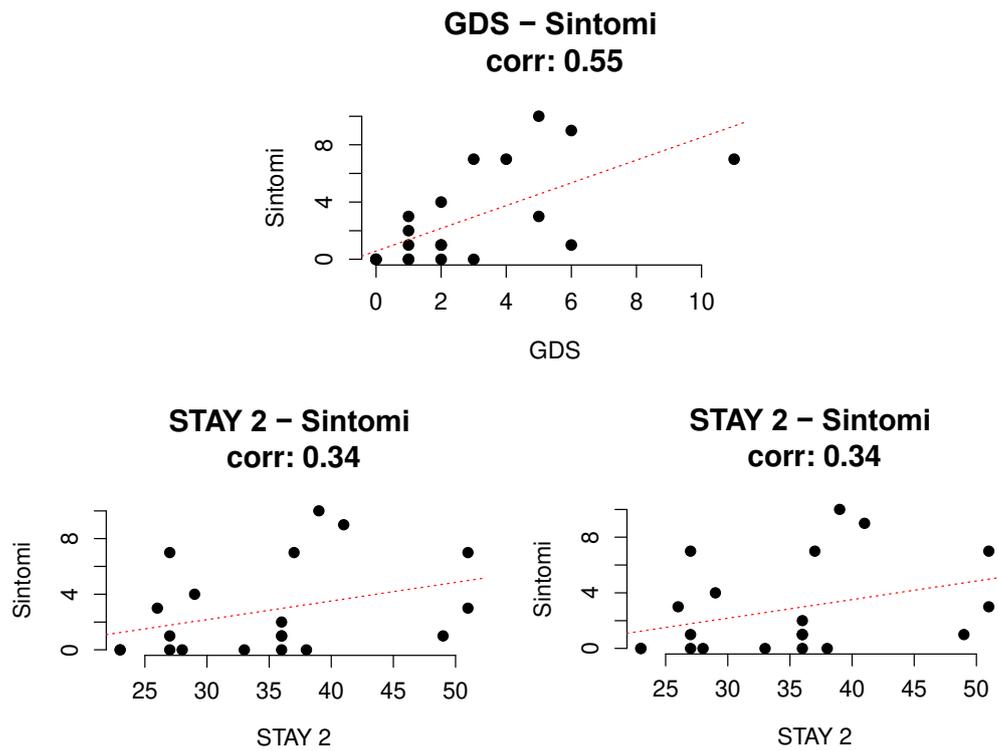
Storia affettiva

I risultati del tau di Kendall mostrano una continuità tra la storia affettiva riportata dai partecipanti ed i sintomi di ansia depressione attuali. La correlazione è rappresentata nella **Figura 4**. In particolare, emerge una correlazione statisticamente significativa tra i sintomi riportati dai partecipanti all'interno del questionario PsyQ e la scala GDS ($\tau = .55$; $p < .001$). Questo risultato indica che la maggior parte degli individui che hanno

riportato la presenza di sintomi depressivi nel corso della vita continuano attualmente ad averli.

Pur ai limiti della significatività, i risultati evidenziano delle correlazioni tra il punteggio totale PSYq_sintomi ed i punteggi alle scale STAY-1 ($\tau = .33$; $p = .05$) e STAY-2 ($\tau = 0.34$; $p = .05$).

Figura4. Correlazione tra GDS (asse x) e PSYq_Sintomi (asse y)



CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Nel presente lavoro di tesi è stato condotto uno studio pilota volto ad indagare la storia psicologica di individui con una diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore, con l'obiettivo di valutare l'affidabilità e la validità di un nuovo strumento in fase di taratura, lo PsyQ.

Lo studio nasce dalla necessità di indagare se vi sia una relazione tra il profilo cognitivo e la presenza di una storia psicologica caratterizzata da sintomi di ansia e depressione, e da eventi avversi.

Sono stati coinvolti 20 individui con una diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore a cui sono stati somministrati test cognitivi e questionari volti a conoscere il loro umore e livello di ansia, la loro riserva cognitiva e la loro storia psicologica.

Un risultato interessante ed inaspettato emerge dalla correlazione positiva tra MoCA e numero di eventi negativi riportati dai partecipanti. Si tratta di un dato controintuitivo poiché diverse evidenze in letteratura supportano l'ipotesi contraria (Comijs et al., 2011; Korten et al., 2014; Tschanz et al., 2013). Sembra, infatti che eventi avversi, soprattutto se presentatisi nel periodo dell'infanzia e/o adolescenza siano associati a sintomi depressivi e a declino cognitivo in età avanzata. Tuttavia, altri lavori sostengono che non tutti gli eventi avversi determinano un declino cognitivo. Lo studio di Comijs et al. (2011) ha approfondito quest'ipotesi esaminando se eventi negativi della vita fossero associati a un declino nelle prestazioni cognitive generali, nella velocità di elaborazione delle informazioni, nell'apprendimento e nella memoria. Esaminando gli eventi singolarmente, gli autori hanno notato che alcuni eventi sono associati ad una minore riduzione delle prestazioni cognitive o persino ad un miglioramento, mentre altri comportavano un vero e proprio peggioramento. Ad esempio, il decesso di un partner o l'essere vittima di un crimine non si associano a declino cognitivo mentre un periodo prolungato di caregiving determina un peggioramento maggiore nella performance. Allo stesso modo, è emerso che esperienze di trasloco o lutti precoci e/o improvvisi di persone care comportano un declino cognitivo molto più importante. Di contro, sembra che la presenza di conflitti interpersonali determini un miglioramento delle capacità cognitive. Tale miglioramento è probabilmente legato alla necessità di operare delle rivalutazioni personali in seguito al confronto con altri individui che attiverebbe meccanismi di plasticità cerebrale con ripercussioni sulle risorse cognitive. Quest'ipotesi spiegherebbe il motivo per cui nei

soggetti in cui si è osservata una correlazione più forte tra le due variabili si osserva una riserva cognitiva superiore. Inoltre, nello studio di Comijs et al. (2011) è emerso che le persone con funzioni cognitive deficitarie mostrano un declino cognitivo meno importante in presenza di un numero di eventi negativi, il che potrebbe anche spiegare il risultato ottenuto nel presente lavoro poiché gran parte dei partecipanti presentavano una riserva cognitiva medio-bassa. Nello studio sopra citato, inoltre, si evidenzia un miglioramento della prestazione cognitiva in presenza di lutti significativi, quali la perdita di un amico, di un animale domestico o del proprio partner. È probabile che, non trattandosi di lutti inaspettati o avvenuti precocemente, l'individuo sia stato in grado di operare una sorta di rivalutazione cognitiva dell'evento e sia riuscito ad affrontare e superare al meglio il lutto.

Un'ipotesi alternativa che potrebbe spiegare i risultati ottenuti riguarda la valutazione soggettiva effettuata dagli individui allo scopo di attribuire una causa ad eventi, conflitti e situazioni negative che quotidianamente si verificano, nonché il senso di controllo esercitato nei confronti di tali situazioni. È plausibile sostenere che le persone che effettuano un tipo di valutazione basato sulle proprie capacità nell'affrontare gli eventi negativi si sentano molto più responsabili nel momento in cui si verificano tali episodi ed esperiscano sentimenti di ansia e depressione in misura maggiore ma anche senso di colpa e vergogna. Pertanto, si ritiene che non tutti gli eventi negativi comportano un peggioramento nelle funzioni cognitive ma che ogni situazione ha un impatto diverso sulla psiche dell'individuo e che molto dipende dalle capacità che ognuno di noi possiede per fronteggiare tali situazioni avverse. Sarebbe opportuno testare quest'ipotesi con un opportuno test che consenta di accertare il legame tra il senso di controllo esercitato dagli individui in presenza di eventi avversi e la performance cognitiva.

Un risultato inatteso emerge dall'assenza di correlazione tra la performance cognitiva e il numero di risorse a disposizione dall'individuo per far fronte agli eventi negativi. Il dato rilevato, infatti, non si allinea con il concetto di Riserva Affettiva (Affective Reserve; AR; Di Rosa, 2024), recentemente proposto per spiegare la capacità di regolare gli stati affettivi (emozioni, umore, motivazione) e di rispondere in maniera differenziale a eventi stressanti e patologici, nonché all'invecchiamento. In pratica, uno stesso evento negativo o patologico determina una diversa risposta in ciascun individuo e questa risposta è determinata da un certo grado di suscettibilità e variabilità individuale nella capacità di

regolare i propri stati affettivi. Di conseguenza, questo nuovo modello considera le strategie di regolazione emozionale, le strategie di coping e il supporto sociale come possibili indicatori di riserva affettiva. Inoltre, si suggerisce che l'AR possa servire come indicatore di resilienza, che rappresenta la variabilità nella risposta agli eventi negativi. Diversamente dalle evidenze presenti in letteratura, nel campione di riferimento non si osserva questa relazione tra risorse e prestazione cognitiva, tantomeno si evidenzia la presenza di un numero maggiore di risorse all'aumentare di eventi negativi. Tuttavia, è opportuno considerare che il campione è costituito da un numero ridotto di individui, il che potrebbe spiegare, almeno in parte, l'assenza di questo legame nello studio in questione.

Inoltre, la correlazione più importante si evidenzia per gli eventi avversi presentatisi nel periodo tra i 18 ed i 40 anni. Questo dato potrebbe essere spiegato dal cosiddetto fenomeno del *reminiscence bump* o urto della reminiscenza e identifica la tendenza a memorizzare molto meglio qualsiasi accadimento vissuto nell'intervallo temporale della giovinezza (Munawar et al., 2018). La facoltà di richiamare alla memoria cose vedute o apprese, infatti, si definisce reminiscenza e riguarda prevalentemente proprio quel periodo. In questa fascia d'età si forma l'identità, come insieme di gusti, esposizione agli eventi, esperienze e pensieri che ci definiranno poi per il resto della vita; c'è dunque una cristallizzazione del proprio Io ed è per questo che la memoria si fissa con maggior vigore. In parte la spiegazione è anche fisiologica e riguarda le facoltà cerebrali che, nella capacità di fissare un ricordo e archivarlo, raggiungono l'apice della parabola, in parte invece riguarda il fatto che si tratta di tutte le prime volte della propria vita e che normalmente a quell'età si condividono maggiormente i ricordi e la condivisione aiuta a fissarli. Infine, è anche facile che si indugi più spesso in alcuni ricordi, proprio perché si richiamano alla mente gli anni più spensierati o magari anche difficili, ma comunque gli anni giovanili.

Un altro dato emerso dalle analisi di correlazione evidenzia una continuità tra la storia affettiva riportata dai pazienti al questionario PsyQ e la sintomatologia odierna di depressione e ansia. Si tratta di un risultato prevedibile se si considera che l'aver esperito un maggior numero di sintomi di ansia e depressione a seguito di eventi negativi potrebbe riflettere le generali strategie di fronteggiamento del problema utilizzate dagli individui nel corso delle esperienze di vita quotidiana. L'idea di fondo è che le persone che tendono

a superare le problematiche focalizzandosi sulle proprie emozioni potrebbero sperimentare con maggior frequenza sentimenti di ansia e depressione. Trattandosi di caratteristiche piuttosto stabili di personalità (Stephenson & DeLongis, 2020) è probabile che gli individui che hanno presentato sintomi di ansia e depressione maggiori nel corso della loro vita continuano a manifestarli in età avanzata, persistendo nell'adottare le stesse modalità di fronteggiamento del problema.

4.1 Punti di forza e di debolezza della ricerca, e direzioni future

Il principale punto di forza dello strumento riguarda la finestra temporale in cui gli eventi avversi e i sintomi di depressione e ansia sono stati registrati. La possibilità di tabulare la loro presenza in periodi di vita ben precisi e di definire con precisione un limite temporale consente un'interpretazione maggiore degli eventi riscontrati come fattori di rischio per lo sviluppo di demenza, piuttosto che sintomi prodromici della malattia. Ad esempio, in letteratura è riportato come la presenza di depressione dieci anni prima dell'insorgenza della demenza, si configura come fattore di rischio indipendente della malattia, mentre la presenza di depressione entro dieci anni dalla diagnosi è più probabile che rappresenti un sintomo prodromico della demenza (Prince et al., 2014). Tramite lo PsyQ è possibile tenere sotto controllo questi fattori di confondimento ed operare una distinzione relativamente netta tra quelli che sono i sintomi prodromici della malattia e quelli che sono implicati in maniera causale nell'insorgenza della demenza. Allo stesso tempo, una finestra temporale così ampia potrebbe rappresentare un limite qualora lo stesso questionario venisse somministrato a persone con una diagnosi di demenza o con deficit di memoria.

Un ulteriore limite di questo studio è principalmente legato alla numerosità campionaria e al non corretto bilanciamento tra maschi e femmine. Questa criticità non consente di poter generalizzare i risultati ad un'intera popolazione. Tuttavia, trattandosi di uno studio pilota volto a valutare l'affidabilità di un nuovo strumento che consenta di esplorare la storia psicologica, ci consente di ottenere preziose informazioni sulla tipologia di soggetti a cui lo PsyQ può essere rivolto. In questo caso, è plausibile pensare che la somministrazione del questionario non sia opportuna nelle persone con una diagnosi di decadimento cognitivo, poiché non è possibile valutare l'affidabilità e l'autenticità delle informazioni riportate. Una possibile direzione futura, infatti, potrebbe essere quella di

destinare il questionario ad individui senza una diagnosi in modo tale da verificare, tramite studi longitudinali, se coloro che presentano un numero di eventi negativi maggiore sviluppano una forma di demenza in un qualsiasi momento della loro vita. In quest'ottica sarebbe anche possibile studiare l'eventuale ruolo moderatore delle risorse a disposizione riportate dai soggetti nella manifestazione clinica della malattia, variabile che non poteva essere controllata nel campione di riferimento trattandosi di individui con una diagnosi certa.

Pur essendo nato con lo scopo di individuare i fattori di rischio psicosociali nello sviluppo di decadimento neurocognitivo, lo PsyQ potrebbe essere utilizzato per valutare il rischio di sviluppo di altre malattie. Dalla letteratura emerge che la presenza di sintomi di ansia e depressione, oltre ad essere implicata nell'insorgenza della demenza, aumenta la suscettibilità del sistema immunitario, predisponendo la persona ad andare incontro ad una serie di patologie croniche e debilitanti, quali il diabete, l'obesità, le malattie cardiovascolari, i tumori (Niles et al., 2015). Di conseguenza, si tratta di uno strumento che non si limita ad essere utilizzato esclusivamente in ambito neuropsicologico ma l'auspicio è che possa essere impiegato anche in altri contesti. Ad esempio, potrebbe essere messo a disposizione del medico di base o dello psicoterapeuta per ricavare informazioni esaustive sulla storia di vita affettiva dei nuovi pazienti e conoscere quali sono le risorse a disposizione, in modo tale da avere un quadro completo della persona che si ha di fronte e adeguare il percorso di cura sulla base di tali conoscenze.

4.2 Conclusioni

La “marea crescente” della demenza (Ineichen, 1987) è certamente una caratteristica delle società industrializzate, legata ai profondi cambiamenti verificatisi negli ultimi cento anni che hanno portato una maggior quota di persone a raggiungere un'età molto più avanzata. Di fatto, è probabile che la demenza si attesti come la caratteristica epidemiologica più significativa della fine del XX secolo e la sua presenza avrà effetti profondi e durevoli sull'intera società che comporterà cambiamenti politici, economici e sociali. Gli studi promossi fino a questo momento si sono concentrati sulle cure farmacologiche e non delle persone colpite da questa malattia e mirano a garantire una qualità di vita adeguata. Ad oggi, infatti, la prevenzione delle demenze è un argomento socialmente ancora poco dibattuto e conosciuto. Tuttavia, si tratta di un ambito che deve essere tenuto presente

nella presa in carico del paziente e, soprattutto, deve essere divulgato tra la popolazione adulto-giovanile mediante apposite campagne informative. Qualora fossero osservati alcuni stili di vita conseguenti a delle semplici indicazioni sanitarie, circa un terzo delle demenze potrebbero essere evitate, almeno i due terzi del rischio di insorgenza di malattia di Alzheimer (AD) verrebbero abbattuti ed un eventuale inizio di malattia dementigena verrebbe posticipata di alcuni anni (Kitwood, 1997).

Solo di recente, altrettanta importanza viene posta all'individuazione dei fattori di rischio psicosociali implicati nell'insorgenza della demenza. Si ritiene, infatti, che l'aver esperito episodi particolarmente stressanti nella propria vita possa incrementare e talora accelerare il rischio di ricevere una diagnosi. Il presente studio è stato svolto al fine di indagare se e in quale misura le variabili psicosociali siano influenti sul declino cognitivo e sulla diagnosi di demenza: i fattori di rischio della demenza sono un interessante argomento di indagine, poiché conoscendo le variabili più importanti si possono progettare interventi sempre più efficaci. Vi sono fattori di rischio che non sono modificabili, come l'età e la genetica, e altri che sono modificabili tramite trattamenti farmacologici, ad esempio il diabete, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, o cambiamenti nelle abitudini, come fumo, alcool e attività fisica. Allo stesso tempo, i fattori psicosociali modificabili quali umore depresso e solitudine possono essere particolarmente interessanti per la figura dello psicologo, poiché tramite interventi mirati e una particolare attenzione si può tentare di limitare gli effetti negativi che essi possono avere sul decorso della malattia e soprattutto sulla vita del paziente. L'individuazione dei fattori di rischio psicosociali è un campo di studio in divenire, che necessita di ulteriori approfondimenti e soprattutto di strumenti adeguati allo scopo. Pertanto, tramite questo lavoro di tesi si è cercato di promuovere l'utilizzo di un nuovo questionario volto alla valutazione anamnestica della storia psicologica dell'individuo.

Nonostante ad oggi sia impossibile fermare il progredire della malattia dementigena, rimane di fondamentale importanza prestare attenzione a tutti quei fattori, psicologici e non, che possono aiutare a migliorare la qualità di vita di ogni individuo nel tentativo di posticipare, per quanto possibile, tutte le complicazioni che la demenza porta con sé a livello sociale ed emotivo.

BIBLIOGRAFIA

Abell, J. G., Kivimäki, M., Dugravot, A., Tabak, A. G., Fayosse, A., Shipley, M., Sabia, S., & Singh-Manoux, A. (2018). Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: Role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *European Heart Journal*, *39*(33), 3119–3125. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy288>

Ahmed, S., Haigh, A.-M. F., de Jager, C. A., & Garrard, P. (2013). Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *136*(Pt 12), 3727–3737. <https://doi.org/10.1093/brain/awt269>

Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., & Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *8*, 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>

Albert, S. M., & Teresi, J. A. (1999). Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *American Journal of Public Health*, *89*(1), 95–97. <https://doi.org/10.2105/AJPH.89.1.95>

Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry*, *7*(5), e1117–e1117. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>

Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., Greicius, M. D., & Investigators, A. D. N. I. (2014). Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *75*(4), 563–573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>

Armstrong, N. M., An, Y., Doshi, J., Erus, G., Ferrucci, L., Davatzikos, C., Deal, J. A., Lin, F. R., & Resnick, S. M. (2019). Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *145*(9), 794–802. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1610>

Bacigalupo, I., Mayer, F., Lacorte, E., Di Pucchio, A., Marzolini, F., Canevelli, M., Di Fiandra, T., & Vanacore, N. (s.d.). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*(4), 1471–1481. <https://doi.org/10.3233/JAD-180416>

- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., & Schneider, A. (2018). Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s Dementia in Individuals With Previous Depression. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 232–241. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040404>
- Ben-Shlomo, Y., & Kuh, D. (2002). A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *International Journal of Epidemiology*, 31(2), 285–293. <https://doi.org/10.1093/ije/31.2.285>
- Berchtold, N. C., & Cotman, C. W. (1998). Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer’s Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiology of Aging*, 19(3), 173–189. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00052-9)
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Ahlskog, J. E., Caselli, R. J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T. G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D. C., ... Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Medicine*, 14(8), 754–762. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer’s disease: What is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(3), S14–S22. <https://doi.org/10.1007/PL00014168>
- Cagnin, A., Bussè, C., Gardini, S., Jelcic, N., Guzzo, C., Gnoato, F., Mitolo, M., Ermani, M., & Caffarra, P. (2015). Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(3), 442–449. <https://doi.org/10.1159/000441184>
- Chatterjee, S., Peters, S. A. E., Woodward, M., Mejia Arango, S., Batty, G. D., Beckett, N., Beiser, A., Borenstein, A. R., Crane, P. K., Haan, M., Hassing, L. B., Hayden, K. M., Kiyohara, Y., Larson, E. B., Li, C.-Y., Ninomiya, T., Ohara, T., Peters, R., Russ, T. C., ... Huxley, R. R. (2015). Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than

100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*, 39(2), 300–307.
<https://doi.org/10.2337/dc15-1588>

Chen, H., Kwong, J. C., Copes, R., Tu, K., Villeneuve, P. J., Donkelaar, A. van, Hystad, P., Martin, R. V., Murray, B. J., Jessiman, B., Wilton, A. S., Kopp, A., & Burnett, R. T. (2017). Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: A population-based cohort study. *The Lancet*, 389(10070), 718–726.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32399-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32399-6)

Chin, K. S., Teodorczuk, A., & Watson, R. (2019). Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(4), 291–303. <https://doi.org/10.1177/0004867419835029>

Colsher, P. L., & Wallace, R. B. (1991). Longitudinal application of cognitive function measures in a defined population of community-dwelling elders. *Annals of Epidemiology*, 1(3), 215–230. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(91\)90001-S](https://doi.org/10.1016/1047-2797(91)90001-S)

Comijs, H. C., Van Den Kommer, T. N., Minnaar, R. W. M., Penninx, B. W. J. H., & Deeg, D. J. H. (2011). Accumulated and Differential Effects of Life Events on Cognitive Decline in Older Persons: Depending on Depression, Baseline Cognition, or ApoE 4 Status? *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66B(Supplement 1), i111–i120. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr019>

Dickson, D. W. (2011). Introduction to Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. In *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders* (pp. 1–5). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781444341256.ch1>

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614–629.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)

Ehrlich, J. R., Goldstein, J., Swenor, B. K., Whitson, H., Langa, K. M., & Veliz, P. (2022). Addition of Vision Impairment to a Life-Course Model of Potentially Modifiable Dementia Risk Factors in the US. *JAMA Neurology*, 79(6), 623–626.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0723>

- Elahi, F. M., & Miller, B. L. (2017). A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature Reviews. Neurology*, *13*(8), 457–476. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.96>
- Emre, M. (2009). Classification and diagnosis of dementia: A mechanism-based approach. *European Journal of Neurology*, *16*(2), 168–173. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02379.x>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Lin, S.-C., Wszolek, Z., Van Gerpen, J. A., Uitti, R., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Silber, M. H., & Boeve, B. F. (2014). Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimer's Research & Therapy*, *6*(9), 76. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0076-z>
- Finkel, S. (2000). Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(S1), S2–S4. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(200004\)15:1+<S2::AID-GPS159>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(200004)15:1+<S2::AID-GPS159>3.0.CO;2-3)
- Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Soininen, H., & Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), S10-15.
- Gallia, G. L., Rigamonti, D., & Williams, M. A. (2006). The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nature Clinical Practice Neurology*, *2*(7), 375–381. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0237>
- Golub, J. S., Brickman, A. M., Ciarleglio, A. J., Schupf, N., & Luchsinger, J. A. (2020). Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *146*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.3375>
- Hemingway, H., & Marmot, M. (1999). Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *318*(7196), 1460–1467. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7196.1460>

- Henderson, A. S., & Jorm, A. F. (2000). Definition, and Epidemiology of Dementia: A Review. In *Dementia* (pp. 1–68). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470842350.ch1>
- Hill, C. V., Pérez-Stable, E. J., Anderson, N. A., & Bernard, M. A. (s.d.). The National Institute on Aging Health Disparities Research Framework. *Ethnicity & Disease*, 25(3), 245–254. <https://doi.org/10.18865/ed.25.3.245>
- Huber, S. J., Shuttleworth, E. C., Paulson, G. W., Bellchambers, M. J., & Clapp, L. E. (1986). Cortical vs subcortical dementia. Neuropsychological differences. *Archives of Neurology*, 43(4), 392–394. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040072023>
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., Vilas, D., Lladó, A., Gaig, C., & Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(5), 443–453. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5)
- Iwagami, M., Qizilbash, N., Gregson, J., Douglas, I., Johnson, M., Pearce, N., Evans, S., & Pocock, S. (2021). Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: A retrospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity*, 2(8), e498–e506. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00150-1)
- Johansson, L., Guo, X., Hällström, T., Norton, M. C., Waern, M., Ostling, S., Bengtsson, C., & Skoog, I. (2013). Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer’s disease: A 38-year longitudinal population study. *BMJ Open*, 3(9), e003142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003142>
- Johansson, L., Guo, X., Waern, M., Ostling, S., Gustafson, D., Bengtsson, C., & Skoog, I. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: A 35-year longitudinal population study. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 8), 2217–2224. <https://doi.org/10.1093/brain/awq116>
- Klatka, L. A., Louis, E. D., & Schiffer, R. B. (1996). Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: A clinicopathologic study using Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease comparison groups. *Neurology*, 47(5), 1148–1152. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1148>

- Korten, N. C. M., Penninx, B. W. J. H., Pot, A. M., Deeg, D. J. H., & Comijs, H. C. (2014). Adverse Childhood and Recent Negative Life Events: Contrasting Associations With Cognitive Decline in Older Persons. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(2), 128–138. <https://doi.org/10.1177/0891988714522696>
- Kurz, A. F., & Lautenschlager, N. T. (2010). The concept of dementia: Retain, reframe, rename or replace? *International Psychogeriatrics*, 22(1), 37–42. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991013>
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.-P., Hairston, I. S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V. M.-Y., Hersh, L. B., Sapolsky, R. M., Mirnic, K., & Sisodia, S. S. (2005). Environmental Enrichment Reduces A β Levels and Amyloid Deposition in Transgenic Mice. *Cell*, 120(5), 701–713. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.015>
- Lee, A. Y. (2011). Vascular Dementia. *Chonnam Medical Journal*, 47(2), 66. <https://doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.66>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Loughrey, D. G., Kelly, M. E., Kelley, G. A., Brennan, S., & Lawlor, B. A. (2018). Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 144(2), 115–126. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2513>

- Lowery, D., & Warner, J. (2009). Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): The Personal and Practical Costs of Dementia. *Journal of Integrated Care*, *17*(2), 13–19. <https://doi.org/10.1108/14769018200900010>
- Mackenzie, I. R. A., & Neumann, M. (2016). Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: Insights into disease mechanisms from postmortem studies. *Journal of Neurochemistry*, *138*(S1), 54–70. <https://doi.org/10.1111/jnc.13588>
- Maharani, A., Dawes, P., Nazroo, J., Tampubolon, G., Pendleton, N., & Group, on behalf of the S.-C. W. (2018). Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(6), 1130–1136. <https://doi.org/10.1111/jgs.15363>
- Manly, J. J., Touradji, P., Tang, M.-X., & Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 680–690. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.680.14579>
- McCullagh, C. D., Craig, D., McIlroy, S. P., & Passmore, A. P. (2001). Risk factors for dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, *7*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1192/apt.7.1.24>
- McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booij, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubini, R., Bonuccelli, U., Volterrani, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I., Reiningner, C., & DLB Study Group. (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: A phase III, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, *6*(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1)
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (2011). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS—ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *77*(4), 333–333. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000400650.92875.cf>
- McMillan, J. M., Mele, B. S., Hogan, D. B., & Leung, A. A. (2018). Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, *6*(1), e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>

- Mosconi, L., Berti, V., Quinn, C., McHugh, P., Petrongolo, G., Varsavsky, I., Osorio, R. S., Pupi, A., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J., & Brinton, R. D. (2017). Sex differences in Alzheimer risk. *Neurology*, 89(13), 1382–1390. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004425>
- Mukadam, N., Marston, L., Lewis, G., Mathur, R., Lowther, E., Rait, G., & Livingston, G. (2023). South Asian, Black and White ethnicity and the effect of potentially modifiable risk factors for dementia: A study in English electronic health records. *PLOS ONE*, 18(10), e0289893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289893>
- Mulnard, R. A., Cotman, C. W., Kawas, C., van Dyck, C. H., Sano, M., Doody, R., Koss, E., Pfeiffer, E., Jin, S., Gamst, A., Grundman, M., Thomas, R., Thal, L. J., & for the Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2000). Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 283(8), 1007–1015. <https://doi.org/10.1001/jama.283.8.1007>
- Munawar, K., Kuhn, S. K., & Haque, S. (2018). Understanding the reminiscence bump: A systematic review. *PLOS ONE*, 13(12), e0208595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208595>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & 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. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Niles, A. N., Dour, H. J., Stanton, A. L., Roy-Byrne, P. P., Stein, M. B., Sullivan, G., Sherbourne, C. D., Rose, R. D., & Craske, M. G. (2015). Anxiety and Depressive Symptoms and Medical Illness Among Adults with Anxiety Disorders. *Journal of psychosomatic research*, 78(2), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.018>
- 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. <https://doi.org/10.1007/BF03654795>
- Oudin, A., Segersson, D., Adolfsson, R., & Forsberg, B. (2018). Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLOS ONE*, 13(6), e0198283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198283>

- Pan, X., Luo, Y., & Roberts, A. R. (2018). Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China. *American Journal of Epidemiology*, *187*(5), 911–918. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx377>
- Payami, H., Zarepari, S., Montee, K. R., Sexton, G. J., Kaye, J. A., Bird, T. D., Yu, C. E., Wijsman, E. M., Heston, L. L., Litt, M., & Schellenberg, G. D. (1996). Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: A possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *American Journal of Human Genetics*, *58*(4), 803–811.
- Persson, G., & Skoog, I. (1996). A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*(1), 15–22. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199601\)11:1<15::AID-GPS262>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199601)11:1<15::AID-GPS262>3.0.CO;2-5)
- Power, M. C., Adar, S. D., Yanosky, J. D., & Weuve, J. (2016). Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology*, *56*, 235–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.004>
- Praag, H. van, Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *Journal of Neuroscience*, *25*(38), 8680–8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends*.
- Quirion, R. (1993). Cholinergic markers in Alzheimer disease and the autoregulation of acetylcholine release. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, *18*, 226–234.
- Reisberg, B. (2006). Diagnostic Criteria in Dementia: A Comparison of Current Criteria, Research Challenges, and Implications for DSM-V. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *19*(3), 137–146. <https://doi.org/10.1177/0891988706291083>
- Richards, M., Sacker, A., & Deary, I. J. (2006). Lifetime antecedents of cognitive reserve. In *Cognitive Reserve*. Psychology Press.
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International*, *2014*, e908915. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>

- Rothman, S. M., & Mattson, M. P. (2010). Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Medicine*, *12*(1), 56–70. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8107-9>
- Sabia, S., Fayosse, A., Dumurgier, J., Schnitzler, A., Empana, J.-P., Ebmeier, K. P., Dugravot, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2019). Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*, *366*, 14414. <https://doi.org/10.1136/bmj.14414>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Saito, T., Murata, C., Saito, M., Takeda, T., & Kondo, K. (2018). Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: A prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*, *72*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209811>
- Salardini, A. (2019). An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Seminars in Neurology*, *39*, 153–166. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683445>
- Schwarzinger, M., Pollock, B. G., Hasan, O. S. M., Dufouil, C., Rehm, J., Baillot, S., Guibert, Q., Planchet, F., & Luchini, S. (2018). Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: A nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health*, *3*(3), e124–e132. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)
- Shang, X., Zhu, Z., Wang, W., Ha, J., & He, M. (2021). The Association between Vision Impairment and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, *128*(8), 1135–1149. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.12.029>
- Simard, M., van Reekum, R., & Cohen, T. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(4), 425–450. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.4.425>
- Simpson, J. R. (2014). DSM-5 and Neurocognitive Disorders. *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, *42*(2).
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A

- 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 712–718. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. A. (2002). Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry*, 180(2), 140–143. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.140>
- Sommerlad, A., Ruegger, J., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2018). Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(3), 231–238. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316274>
- Stephenson, E., & DeLongis, A. (2020). Coping Strategies. In *The Wiley Encyclopedia of Health Psychology* (pp. 55–60). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119057840.ch50>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA*, 271(13), 1004–1010. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510370056032>
- 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: JAD*, 78(1), 335–352. <https://doi.org/10.3233/JAD-191096>
- Thaipisutikul, P., Lobach, I., Zweig, Y., Gurnani, A., & Galvin, J. E. (2013). Capgras syndrome in Dementia with Lewy Bodies. *International psychogeriatrics / IPA*, 25(5), 843–849. <https://doi.org/10.1017/S1041610212002189>
- Thiruchelvi, A., & Supriya, M. V. (2012). An Investigation on the Mediating Role of Coping Strategies on Locus of Control—Wellbeing Relationship. *The Spanish Journal of Psychology*, 15(1), 156–165. https://doi.org/10.5209/rev_SJOP.2012.v15.n1.37302
- Tible, O. P., Riese, F., Savaskan, E., & von Gunten, A. (2017). Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 10(8), 297–309. <https://doi.org/10.1177/1756285617712979>

- Tolppanen, A.-M., Taipale, H., & Hartikainen, S. (2017). Head or brain injuries and Alzheimer's disease: A nested case-control register study. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(12), 1371–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.04.010>
- Tschanz, J. T., Pfister, R., Wanzek, J., Corcoran, C., Smith, K., Tschanz, B. T., Steffens, D. C., Østbye, T., Welsh-Bohmer, K. A., & Norton, M. C. (2013). Stressful life events and cognitive decline in late life: Moderation by education and age. The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(8), 821–830. <https://doi.org/10.1002/gps.3888>
- Tsolaki, M., Papaliagkas, V., Kounti, F., Messini, C., Boziki, M., Anogianakis, G., & Vlaikidis, N. (2010). Severely stressful events and dementia: A study of an elderly Greek demented population. *Psychiatry Research*, *176*(1), 51–54. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.06.001>
- van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*(Suppl 5), v2–v7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.082867>
- Wallensten, J., Ljunggren, G., Nager, A., Wachtler, C., Bogdanovic, N., Petrovic, P., & Carlsson, A. C. (2023). Stress, depression, and risk of dementia – a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimer's Research & Therapy*, *15*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01308-4>
- Wee, J., Sukdom, S., Bhat, S., Marklund, M., Peiris, N. J., Hoyos, C. M., Patel, S., Naismith, S. L., Dwivedi, G., & Misra, A. (2023). The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *15*(1), e12395. <https://doi.org/10.1002/dad2.12395>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(4), a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Wetzel, M. E., & Kramer, J. H. (2008). The neuropsychology of vascular dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, *88*, 567–583. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)88030-4](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)88030-4)
- Whitehouse, P. J. (1986). The concept of subcortical and cortical dementia: Another look. *Annals of Neurology*, *19*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410190102>

Willerman, L., Schultz, R., Neal Rutledge, J., & Bigler, E. D. (1991). *In vivo* brain size and intelligence. *Intelligence*, *15*(2), 223–228. [https://doi.org/10.1016/0160-2896\(91\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0160-2896(91)90031-8)

Williams, M. A., & Malm, J. (2016). Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2 Dementia), 579–599. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000305>

Zotcheva, E., Bergh, S., Selbæk, G., Krokstad, S., Håberg, A. K., Strand, B. H., & Ernsten, L. (2018). Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*(2), 825–833. <https://doi.org/10.3233/JAD-180768>