



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**La depressione come prodromo e fattore di rischio per la
demenza: revisione della letteratura e proposta di un nuovo
strumento di valutazione**

**Depression as a prodrome and a risk factor for dementia: a literature review and
proposal of a new assessment tool**

Relatrice

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureanda: Giulia Marchesani

Matricola: 2047915

Anno Accademico 2023/2024

ABSTRACT.....	5
CAPITOLO 1 - La demenza e i fattori di rischio modificabili.....	6
1.1 Epidemiologia.....	6
1.2 Definizioni.....	6
1.2.1 Mild Cognitive Impairment.....	9
1.2.2 Mild Behavioural Impairment.....	9
1.2.2 Demenza di Alzheimer.....	11
1.2.3 La demenza vascolare.....	12
1.2.4 La demenza a corpi di Lewy.....	13
1.2.5 La demenza frontotemporale.....	15
1.3 Fattori di rischio modificabili della demenza.....	16
1.3.1 Fattori psicosociali.....	17
CAPITOLO 2 - Il legame fra demenza e depressione.....	20
2.1 Epidemiologia e definizione della depressione.....	20
2.2 Il legame fra demenza e depressione.....	22
2.3 La depressione in età adulta come fattore di rischio modificabile.....	23
2.4 La depressione in età avanzata come prodromo della demenza.....	27
2.4.1 Meccanismi neuropatologici sottostanti il legame tra depressione e demenza.....	30
CAPITOLO 3 - Proposta di un nuovo strumento di valutazione della storia psicologica dell'individuo.....	34
3.1 Psychological History Questionnaire (PSY-q).....	34
CONCLUSIONI.....	38
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	39

ABSTRACT

Il legame fra depressione e demenza è oggetto di studio di crescente interesse, dato l'aumento della prevalenza mondiale di entrambi i disturbi e l'impatto significativo sulla qualità di vita della persona che questi causano. Inizialmente questo elaborato si concentrerà sul definire la demenza nelle sue varie forme, e sul definire i fattori di rischio modificabili per la demenza. In seguito, verranno analizzati studi longitudinali e trasversali che, esaminando l'associazione tra depressione e demenza, suggeriscono come la depressione in età adulta sia un fattore di rischio per la demenza, mentre la depressione con insorgenza in età avanzata (ovvero dopo i 60 anni) potrebbe già essere considerabile come un sintomo prodromico della demenza. Vengono inoltre esaminati i meccanismi biologici sottostanti, tra cui l'infiammazione cronica, la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'atrofia ippocampale, che possono contribuire alla neurodegenerazione. Infine verrà proposto uno strumento per la valutazione della storia psicologica dell'anziano, capace di valutare la presenza di depressione sia in età adulta che in età avanzata.

CAPITOLO 1

La demenza e i fattori di rischio modificabili

1.1 Epidemiologia

La demenza è sempre più al centro dell'attenzione degli studiosi, poiché la popolazione mondiale sta invecchiando e le persone affette da questo disturbo sono in costante aumento. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che dalla cifra di 1 miliardo di persone over 60 anni nel 2020, si passerà alla cifra di 2.1 miliardi nel 2050. Inoltre, si stima anche che il numero di persone ultraottantenni nel 2050 triplicherà fino ad arrivare a 426 milioni (OMS, s.d.). Invece, per ciò che riguarda i dati relativi all'incidenza attuale e quella prevista della demenza, questi sono spesso discordanti fra loro, anche a causa delle difficoltà che si possono incontrare nel fare una stima epidemiologica nei paesi in via di sviluppo (Livingston et al., 2020). Il dato che rimane costante, però, è quello della continua crescita delle persone affette da questa malattia. Secondo l'OMS, le persone con una diagnosi di demenza saranno circa 140 milioni nel 2050.

Questi dati sono preoccupanti anche alla luce dei costi che questo disturbo porta con sé. Nel 2019, quando le persone affette da demenza erano circa 55 milioni, il costo mondiale della demenza veniva stimato a 1313,4 miliardi di dollari, di cui il 50% erano costi di assistenza informale. L'enormità del costo mondiale della demenza, sociale ed economico, mette grandi pressioni sia sui sistemi sanitari di ciascun paese sia sulle famiglie, ripercuotendosi così anche sulla salute fisica e mentale delle persone che prestano assistenza, ovvero caregiver (Wimo et al., 2023).

1.2 Definizioni

La comprensione della demenza e delle sue varie forme è di fondamentale importanza sia per i clinici che per i ricercatori, e inizialmente questo capitolo si concentrerà sull'inquadrare e definire la demenza. La definizione di questo disturbo è stata oggetto di intenso dibattito lungo il corso degli anni, con l'obiettivo di arrivare a una formulazione che da un lato renda conto della varietà di sintomi esperiti dai pazienti, e

dall'altro possa essere un saldo punto di riferimento per la diagnosi, particolarmente difficile per questo disturbo.

Secondo la definizione del *Royal College of Physicians del 1981*, la demenza:

“Consiste nella compromissione globale delle cosiddette funzioni corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste della vita di tutti i giorni e di svolgere le funzioni percettivo-motorie già acquisite in precedenza, di conservare un comportamento socialmente adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive; tutto ciò in assenza della compromissione dello stato di vigilanza. La condizione è solitamente irreversibile e progressiva” (*Organic Mental Impairment in the Elderly Implications for Research, Education and the Provision of Services*).

Da questa definizione possiamo estrapolare gli aspetti principali di questa malattia, ovvero la difficoltà e l'inadeguatezza ad affrontare i vari momenti della vita quotidiana, in quella che Spinnler definisce “*incompetenza cognitiva ecologica*” (Spinnler, 1985), e la compromissione cognitiva di natura irreversibile e progressiva.

È anche importante sottolineare che la diminuzione delle capacità mnemoniche è uno dei sintomi principali e più evidenti di questa patologia. Tuttavia, oltre a questo aspetto, si manifestano deficit in altre funzioni cognitive, insieme a sintomi non cognitivi. Proprio a questo proposito, è interessante citare come il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) abbia introdotto il termine Disturbo Neurocognitivo Maggiore (suggerendo anche una continuità con il Disturbo Neurocognitivo Minore) e abbia aggiornato i criteri per la diagnosi differenziale rispetto al DSM-IV (American Psychiatric Association, 2013). Infatti attualmente per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore non ci riferisce ai disturbi mnestici come elemento determinante, ma è necessario che ci siano una o più importanti alterazioni cognitive fra:

- Attenzione complessa
- Apprendimento e memoria
- Funzioni esecutive
- Linguaggio
- Funzioni percettivo-motorie
- Cognizione sociale

L'enfasi su questi aspetti non direttamente legati alla memoria è molto importante, in quanto i problemi mnestici sono il sintomo principale della demenza di Alzheimer, ma non necessariamente degli altri tipi di demenza. Ad esempio, nel caso della demenza frontotemporale si presentano spesso altri tipi di deficit, come disturbi comportamentali o di linguaggio, che risultano egualmente invalidanti per il paziente (Román, 2002).

È inoltre doveroso sottolineare che questa malattia si caratterizza per la presenza anche di sintomi non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative e il comportamento. Questi potrebbero essere a volte trascurati, ma rivestono un'importanza significativa nella gestione del paziente, anche da parte dei caregiver. Risulta quindi fondamentale una cura e un'assistenza del paziente a tutto tondo, sia da parte del personale medico che da parte dei caregiver (Saz et al., 2009).

A livello anatomico-fisiologico, possiamo solitamente ricondurre la demenza al fenomeno della *neurodegenerazione*. Questa consiste nella progressiva perdita della normale funzione o struttura dei neuroni, che porta alla loro morte e quindi a modifiche cerebrali strutturali macroscopiche, nella cosiddetta atrofia (Làdavas, 2020).

Essendo quindi la demenza un disturbo complesso e con sintomatologia anche molto varia fra i pazienti, nel corso del tempo sono state molte le classificazioni proposte. Alcune classificazioni prendono in considerazione la sede della lesione, il profilo neuropsicologico o l'eziologia. Ad esempio, Manzoni e Torelli (2020) propongono questa classificazione eziologica:

- *demenze primarie o degenerative*: queste sono patologie dal carattere degenerativo, e ad oggi sono incurabili, anche se si può intervenire sia sullo stile di vita che su ambiti riabilitativi. Queste sono: Malattia di Alzheimer, Demenza a corpi di Lewy, Demenza frontotemporale, Malattia di Parkinson, Paralisi sopranucleare progressiva, Degenerazione cortico-basale, Malattia di Huntington
- *demenze secondarie*: queste patologie, sebbene presentino sintomi dementigeni, non sono associate a cause di per sé degenerative, e a volte possono essere reversibili. Queste sono: demenza vascolare, idrocefalo normoteso, demenze post- infettive (da prioni e da HIV), forme post-traumatiche, demenze da atrofia

cerebrale paracarcinomatosa, demenze tossiche, demenze disendocrine, demenze carenziali, pseudodemenze.

1.2.1 Mild Cognitive Impairment

Riguardo al Disturbo Neurocognitivo Minore sopracitato, anche detto *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, questa è una condizione per cui il profilo cognitivo della persona non risulta completamente nella norma, ovvero sono presenti lievi difficoltà cognitive, ma la sua condizione non soddisfa i criteri per una forma di demenza. C'è un deterioramento cognitivo evidenziato da declino misurabile nel tempo, ma rimane comunque una completa autonomia nelle attività di base della vita quotidiana e un risparmio pressoché completo dell'indipendenza del soggetto (Bolognini & Papagno, 2020). La diagnosi di MCI si divide in due ampie categorie, ovvero *MCI amnesico* e *MCI non amnesico*, a seconda di quanto sia deficitario il dominio cognitivo della memoria. C'è un'ulteriore divisione in MCI a singolo dominio e MCI a dominio multiplo in base al numero di domini cognitivi compromessi. La diagnosi di MCI e la classificazione dell'individuo in uno dei sottotipi deriva quindi dal rilevamento di prestazioni patologiche in test che indagano sia la memoria che gli altri domini cognitivi. La principale ragione di interesse nei confronti di questo disturbo risiede nella possibilità di intercettare in una fase precoce i soggetti affetti da demenza, e in particolare da Alzheimer. In questo modo possono essere forniti dei trattamenti specifici in grado di rallentare o interrompere il processo neuropatologico alla base del disturbo. La percentuale di conversione ad Alzheimer nei pazienti MCI varia in base ad alcuni fattori, ma le stime oscillano circa fra il 5 e il 20%. Sembra, in particolare, che i pazienti con MCI amnesico a dominio multiplo presentino un maggior rischio di sviluppare demenza (Bolognini & Papagno, 2020).

1.2.2 Mild Behavioural Impairment

I sintomi neuropsichiatrici sono comuni sia nella demenza conclamata che nella sua fase prodromica e sono sempre più attenzionati da clinici e ricercatori in quanto sono associati a maggior onere per i caregivers, percentuali più alte di istituzionalizzazione, qualità di vita minore e declino più veloce allo stato severo della demenza (Ismail et al., 2016). In questo contesto, è stata proposta una categoria diagnostica specificatamente

pensata per la fase prodromica della demenza: la lieve compromissione comportamentale (*Mild Behavioral Impairment, MBI*). Questa categoria mira a inquadrare meglio le persone che manifestano cambiamenti nel comportamento o nella personalità non attribuibili a una diagnosi di demenza o ad altri problemi psichiatrici (Martin & Velayudhan, 2020). L'MBI è definita come una sindrome neurocomportamentale con presenza di un insieme di sintomi neuropsichiatrici nei seguenti ambiti: riduzione dell'interesse e della motivazione (apatia), disregolazione affettiva/emotiva (sintomi legati all'umore e ansia), discontrollo degli impulsi (agitazione e aggressività), inadeguatezza sociale (compromissione della cognizione sociale) e pensieri e percezioni anormali (sintomi psicotici come deliri e allucinazioni) (Creese et al., 2020). Sono stati sviluppati criteri diagnostici provvisori che richiedono la presenza di almeno un sintomo, anche solo occasionalmente, per 6 mesi o più, causando almeno una minima compromissione nelle relazioni, nel funzionamento sociale o nel lavoro (Ismail et al., 2016).

Un interessante studio longitudinale ha seguito i pazienti con diagnosi di MCI e diagnosi di MBI per 5 anni e ha dimostrato che la presenza di sintomi psichiatrici era associata a un declino cognitivo più rapido. Inoltre, confrontando i due gruppi, emerge che pazienti con MBI, anche senza deficit cognitivi, declinano in modo più rapido rispetto a pazienti con MCI e senza sintomi neurocomportamentali (Martin & Velayudhan, 2020). Questi risultati suggeriscono che sintomi psichiatrici insorti in età anziana, anche in una forma moderata, dovrebbero far sospettare neurodegenerazione o una possibile demenza.

Possiamo quindi concludere che il concetto di MBI considera prevalentemente l'asse neurocomportamentale, mentre il concetto di MCI incorpora l'asse neurocognitivo per quello che riguarda gli stati prodromici della demenza. Sono quindi considerati come stati precedenti alla demenza diversi, che possono però presentarsi in modo simultaneo, separato o consecutivo fra loro (Martin & Velayudhan, 2020).

Sono necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi sottostanti a questo processo così da prevenire o rallentare ulteriormente il decadimento cognitivo verso la demenza.

1.2.2 Demenza di Alzheimer

La demenza di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) è sicuramente il tipo di demenza più conosciuto e diffuso nel mondo (Rizzi et al., 2014). Secondo Làdavvas questa è una demenza che va sospettata ogni volta che una persona con età superiore ai 45 anni presenta disturbi di memoria che diventano lentamente ma inesorabilmente più gravi con il passare del tempo, e quando a questi si aggiungono anche altri disturbi di natura cognitiva e/o psichiatrica (Làdavvas, 2020). Per quanto riguarda i criteri diagnostici, questi si sono evoluti notevolmente nel corso degli ultimi anni. Fino al 2007 si riteneva che una diagnosi certa potesse essere posta solo tramite autopsia, ma grazie a una revisione dei criteri diagnostici sono stati introdotti dei biomarker analizzabili in vivo, in particolare tramite tecniche di neuroimmagine strutturale e funzionale e analisi del liquido cerebrospinale (Dubois et al., 2007). Recentemente è stata proposta un'ulteriore rivisitazione dei criteri diagnostici: Bianchetti e colleghi (2023) propongono una distinzione in fase asintomatica, quando sono presenti i biomarker della patologia ma nessun sintomo cognitivo, e in una fase di malattia conclamata quando sono evidenti i deficit cognitivi.

Per ciò che concerne i sintomi cognitivi, essi sono progressivi e almeno un deficit deve essere quello mnestico. Riguardo al deficit di memoria, nelle fasi iniziali i pazienti AD presentano in particolar modo problemi alla memoria episodica, solitamente anterograda. Questi deficit riguardano anche la memoria autobiografica e quella prospettica. La memoria procedurale e quella a breve termine, invece, sono abbastanza risparmiate in una fase iniziale della malattia (Làdavvas, 2020).

A livello di substrato neuropatologico, l'AD è associato alle *placche amiloidi* (anche dette placche senili) e alla *degenerazione neurofibrillare* (DNF). Entrambi formano degli aggregati che rendono difficile la comunicazione interneuronale fino a causare la morte cellulare, con conseguente atrofia cerebrale; il modo in cui agiscono, però, è diverso. Le placche amiloidi sono formate dall'aggregazione del polipeptide β amiloide, prodotto catabolico che deriva da una proteina di maggiori dimensioni detta *amyloid protein precursor* (APP). Questi aggregati si trovano in posizione extracellulare nella sostanza grigia corticale. Invece, gli ammassi neurofibrillari sono aggregati intracellulari formati dalla proteina tau iperfosforilata. Ricordiamo che la funzione della proteina tau è quella di regolare la stabilità dei microtubuli in funzione del suo stato di

fosforilazione. Una fosforilazione eccessiva provoca il disgregamento dei microtubuli, con conseguente blocco dell'approvvigionamento neuronale e inizio del processo che porta agli ammassi neurofibrillari (Delacourte et al., 2007). Queste modificazioni microscopiche portano a modificazioni macroscopiche come l'atrofia corticale. Quest'ultima può essere localizzata in specifiche regioni come i lobi frontali o le regioni parieto-temporo-occipitali, o invece essere globale (Làdavas, 2020).

Per quanto riguarda le possibili cause di questa forma di demenza, si ipotizza una complessa interazione geni-ambiente. A livello genetico, la mutazione di alcuni geni è associata ad una maggior formazione di placche amiloidi e di degenerazione fibrillare, come per esempio la forma allelica $\epsilon 4$ del gene APOE (Scheltens et al., 2021). Altri fattori di rischio per questa forma di demenza sono l'età, fattori cardiovascolari e in generale fattori legati ad uno stile di vita poco sano, come il fumo o il bere eccessivamente (Scheltens et al., 2021).

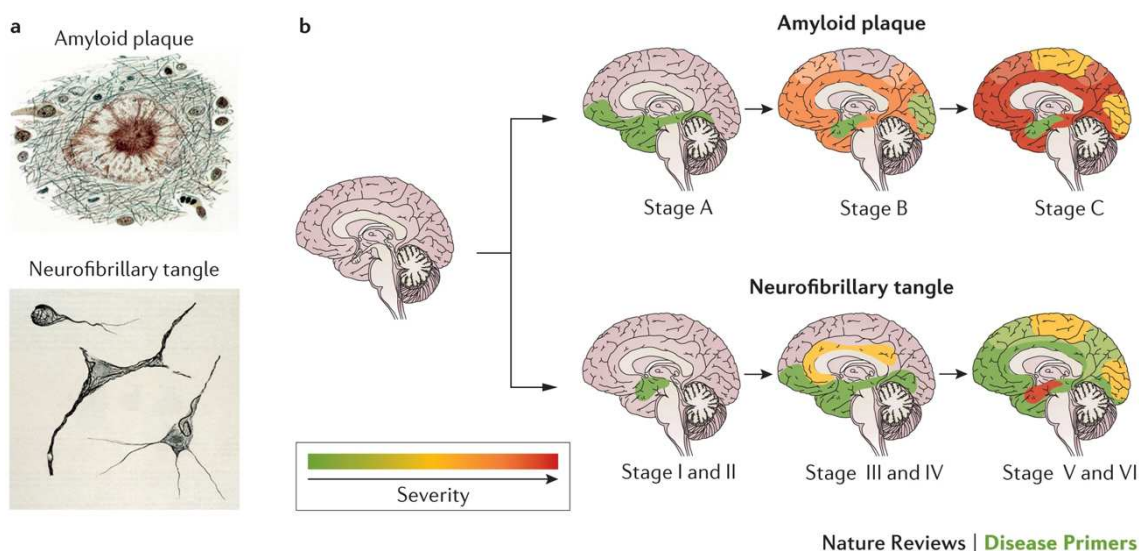


Figura 1. Rappresentazione grafica della neurodegenerazione a carico di placche amiloidi e dei ammassi neurofibrillari (Masters et al., 2015)

1.2.3 La demenza vascolare

La demenza vascolare è il tipo di demenza non degenerativa più comune (Korczyn et al., 2012). Anche in questa patologia il deterioramento cognitivo è conclamato, con incompetenza cognitiva ecologica. Ciò è però da attribuire a lesioni cerebro-vascolari,

che possono essere emorragiche o ischemiche, singole o multiple, e sono dimostrate da esami di neuroimmagine. Infatti ad oggi il termine demenza vascolare è un termine ombrello per una serie di disturbi: la demenza multi-infartuale, la demenza da singolo infarto, la demenza da emorragie cerebrali singole o multiple, la demenza da ipoperfusione, la demenza vascolare sottocorticale e le forme genetiche di demenza vascolare (O'Brien & Thomas, 2015).

Per porre una diagnosi di demenza vascolare è fondamentale dimostrare la correlazione temporale fra le lesioni e i sintomi cognitivi riportati dal paziente. Secondo gli attuali criteri diagnostici, l'intervallo temporale fra l'evento vascolare e l'insorgenza dei sintomi deve essere di massimo tre mesi (Bolognini & Papagno, 2020).

Per quanto riguarda i sintomi della demenza vascolare, questi variano grandemente in base alla zona del danno cerebrale e in base alla gravità dello stesso. I cosiddetti sintomi tipici sono deficit nelle funzioni esecutive, che riguardano problemi nella pianificazione, nell'attenzione, difficoltà in attività complesse e pensieri, emozioni e comportamenti disorganizzati (Korczyn et al., 2012). Rimane però la presenza di grande variabilità interindividuale in base all'estensione e alla localizzazione del danno. Questa grande variabilità sussiste anche per quanto riguarda il decorso della malattia e il possibile recupero o il possibile peggioramento.

Alcuni fattori di rischio per sviluppare questo tipo di demenza sono legati a patologie direttamente legate al flusso ematico come ipertensione, presenza di aneurismi, cardiomiopatia, fibrillazione atriale, colesterolo. Altri fattori di rischio riguardano lo stile di vita della persona come fumo, alcol, dieta, scarsa attività fisica (Lo Coco et al., 2016).

1.2.4 La demenza a corpi di Lewy

La demenza a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia, LBD*) è la seconda forma di demenza degenerativa a livello di frequenza, dopo la AD (Ballard, 2004). È caratterizzata dalla presenza dei cosiddetti corpi di Lewy, ovvero aggregati endocellulari di particolari sostanze (*alfa sinucleina e ubiquitina*) che si accumulano nel citoplasma delle cellule gliali corticali e che è possibile osservare tramite biopsia post mortem. Questi si accumulano nella corteccia e nelle strutture sottocorticali, e portano a neurodegenerazione e morte neuronale. La sintomatologia è varia: allucinazioni visive,

fluttuazioni dell'attenzione, disturbi del sonno REM e sintomi motori simili al Parkinson. È frequente anche la presenza di deficit mnestico, ma non necessariamente questo problema si presenta agli esordi della patologia o come il deficit più marcato.

È importante inoltre sottolineare come la LBD condivide con il morbo di Parkinson molti aspetti sia a livello neuropatologico che clinico. Questo è spiegato dal fatto che il Parkinson è un altro morbo con presenza di corpi di Lewy, in questo caso però in posizione sottocorticale. La diagnosi differenziale tra demenza da morbo di Parkinson e LBD si basa sulla differenza temporale nella presentazione dei sintomi cognitivo-comportamentali e motori. In particolare, nella LBD i sintomi cognitivi precedono i parkinsonismi di circa un anno, mentre nel morbo di Parkinson l'ordine in cui si presentano i sintomi è invertito (Walker et al., 2015).

Inoltre, i criteri diagnostici della LBD sono stati ulteriormente rivisitati nel 2017. Ad oggi per effettuare una diagnosi di demenza a corpi di Lewy è necessaria innanzitutto una diagnosi di demenza; in aggiunta a ciò, le altre caratteristiche del disturbo sono state divise in centrali e di supporto. Le caratteristiche centrali sono: cognizione fluttuante, allucinazioni visive ricorrenti, disturbi del sonno REM, e uno o più dei sintomi cardine del parkinsonismo (bradicinesia, tremore a riposo o rigidità). Anche i biomarker relativi a questa patologia sono quindi stati divisi in centrali e di supporto (McKeith et al., 2017).

In altri casi, invece, è possibile che l'esordio e anche l'andamento clinico siano simili alla malattia di Alzheimer. In questo caso un contributo significativo alla diagnosi differenziale fra i due disturbi viene dato dalle neuroimmagini, e possibilmente anche dal profilo neuropsicologico (ricordiamo che nella LBD sono solitamente maggiori i deficit attentivo-esecutivi e quelli visuo-percettivi rispetto a quelli mnestici). Queste difficoltà nel porre la diagnosi potrebbero, almeno in parte, causare il fatto che ad oggi ci sia una minor aspettativa di vita dopo la diagnosi rispetto all'aspettativa di vita in seguito alla diagnosi di Alzheimer (Bolognini & Papagno, 2020). C'è quindi un concreto bisogno di approfondimento di questo disturbo tramite lo studio di altri biomarker, chiarificando la terminologia e i criteri diagnostici e determinando i fattori di rischio per arrivare a formulare criteri ancor più efficaci per una diagnosi differenziale (Walker et al., 2015).

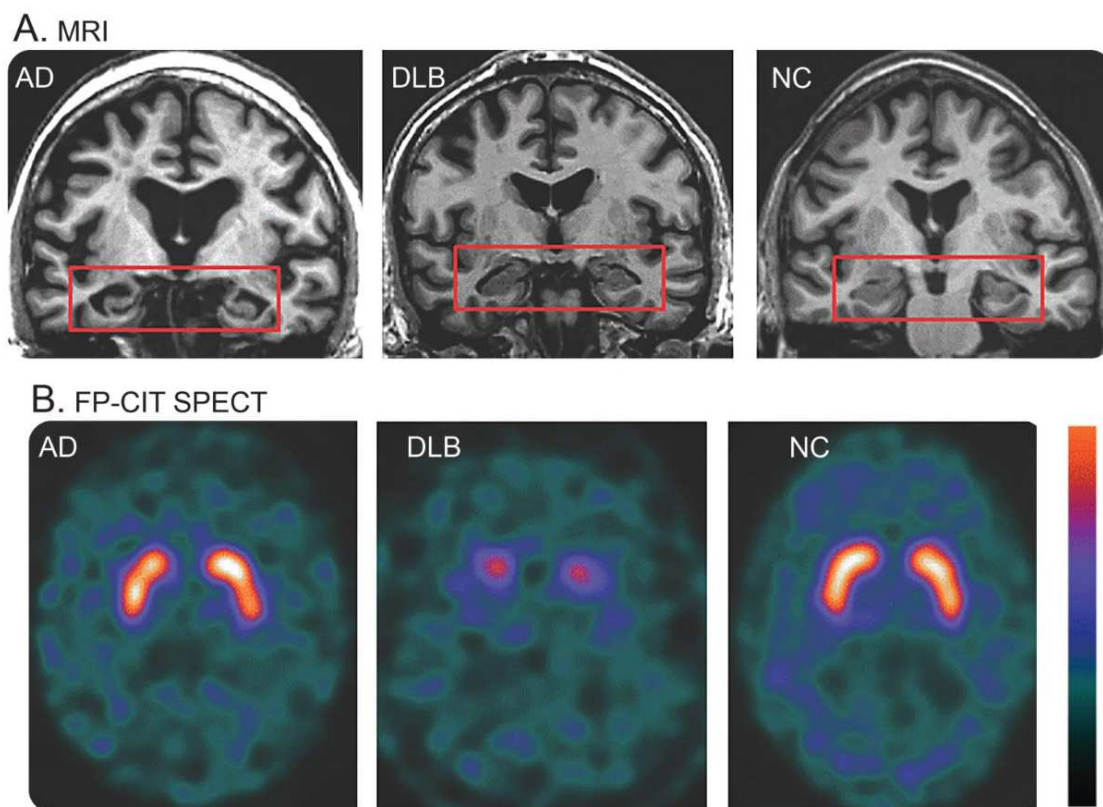


Figura 2: (A) Nella risonanza magnetica (MRI), si nota la relativa preservazione del volume del lobo temporale mediale (rettangoli) nella DLB, simile al controllo (NC), mentre l'atrofia è evidente nell'AD. (B) Nelle immagini FP-CIT SPECT, si nota un'assunzione minima nella DLB, limitata al caudato, rispetto alla robusta assunzione nel caudato e putamen in AD e NC (McKeith et al., 2017).

1.2.5 La demenza frontotemporale

Al giorno d'oggi con il termine demenza frontotemporale si indica una gamma diversificata di vari quadri clinici, spesso legati a differenti condizioni neuropatologiche (Làdavas, 2020). L'elemento comune di questi diversificati quadri clinici è una patologia degenerativa che colpisce le aree prefrontali e/o temporali. Sono compresi nella definizione disordini clinici caratterizzati da cambiamenti nel comportamento, nel linguaggio, nel controllo esecutivo e spesso nei sintomi motori (Bolognini & Papagno, 2020). Attualmente la demenza frontotemporale è categorizzata in tre tipi clinici: la variante *comportamentale*, che si manifesta con deficit precoci nel comportamento ed

esecutivi; la variante *non-fluente dell'afasia primaria progressiva*, che porta a un declino progressivo nel linguaggio, nella grammatica e nella produzione di parole; e la variante *semantica dell'afasia primaria progressiva*, caratterizzata da un progressivo deterioramento della conoscenza semantica e della capacità di denominare le cose. I sintomi che la persona può riportare all'esordio variano infatti in base alla sede prevalente del danno neuronale; ovvero generalmente ci saranno disturbi comportamentali/esecutivi per danni alla corteccia prefrontale e disturbi del linguaggio per danni al lobo temporale (Bolognini & Papagno, 2020).

I disturbi comportamentali, che comprendono una variegata gamma di sintomi come comportamenti inappropriati, azioni impulsive e commenti non socialmente appropriati, spesso portano a una errata diagnosi di disturbo psichiatrico, rallentando così il processo per avere una diagnosi corretta. (Bang et al., 2015)

1.3 Fattori di rischio modificabili della demenza

Considerando anche i dati epidemiologici sulla demenza, emerge chiaramente l'importanza della prevenzione per tutti i cittadini.

Il fattore di rischio più importante per tutti i tipi di demenze è sicuramente l'età, in quanto quest'ultima aumenta il rischio di malattie neurodegenerative e cerebrovascolari. Ci sono inoltre dei contributi genetici allo sviluppo di questa malattia, ovvero alcune forme alleliche espongono a una maggiore probabilità di sviluppare demenza (Scheltens et al., 2021). Ma, contrariamente a ciò che molti possono pensare, tanto può essere fatto per prevenire questo disturbo. Un rapporto della "Lancet commission on dementia prevention" (commissione Lancet sulla prevenzione della demenza), pubblicato nel 2024, ha evidenziato che fino al 45% dei casi di demenza potrebbe essere prevenuto, o almeno ritardato, concentrandosi su 14 fattori di rischio modificabili identificati nel report. Questi fattori sono: la scarsa educazione (in giovane età), perdita dell'udito, depressione, inattività fisica, diabete, fumo, traumi cranici, ipertensione, abuso di alcol, obesità e un alto valore di colesterolo LDL (in età adulta), isolamento sociale, inquinamento dell'aria e perdita della vista (in età anziana) (Livingston et al., 2024). Questo recente studio inserisce nella lista di fattori di rischio modificabili 2 nuovi fattori

rispetto al precedente report (Livingston et al., 2020), ovvero la perdita della vista e un alto valore di colesterolo LDL.

Possiamo dunque dividere questi 14 fattori di rischio in due macro categorie: fattori legati a patologie preesistenti (che non verranno trattati in questo elaborato) e i fattori psicosociali, che comprendono uno scarso livello di istruzione, l'isolamento sociale (*par. 1.3.1*) e la depressione (che verrà trattata in modo esteso nel *Capitolo 2*).

1.3.1 Fattori psicosociali

Istruzione

È ormai confermato da numerose evidenze che un alto livello di istruzione può essere considerato come un fattore protettivo contro la demenza, ed è inoltre correlato ad una miglior prestazione cognitiva e mnemonica in età anziana (Dekhtyar et al., 2015; Kremen et al., 2019; Wang et al., 2017). Al contrario, un basso livello di istruzione è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza (Schmand et al., 1997).

Questo fattore di rischio è il primo a presentarsi nel corso della vita: è infatti provato che il cervello è maggiormente plastico nei primi anni di vita, fino all'età di 20 anni circa; risulta quindi fondamentale il livello di istruzione raggiunto a questa età. Una maggior stimolazione cognitiva iniziale corrisponde proprio ad una diminuzione del rischio di sviluppare demenza, dunque con effetto molto prolungato nel tempo (Kremen et al., 2019). Inoltre, il livello di istruzione in infanzia e adolescenza è legato ai livelli di realizzazione occupazionale, all'adozione di uno stile di vita sano e al coinvolgimento in attività stimolanti intellettualmente. A causa di ciò, non è sempre facile distinguere l'effetto dell'istruzione ricevuta da piccoli dall'effetto di una successiva stimolazione cognitiva, ma anche recenti studi confermano l'indubbia importanza dell'istruzione giovanile. (Kremen et al., 2019).

A loro volta, l'istruzione e i fattori ed essa legati fanno parte del costrutto di Riserva Cognitiva (*Cognitive Reserve*, CR). La Riserva Cognitiva è definita come la capacità del cervello di affrontare attivamente i danni cerebrali, utilizzando metodi diversi per svolgere i compiti, sia usando approcci preesistenti rispetto al danno sia ricorrendo ad approcci compensatori (Stern, 2006). Ergo, gli individui con una maggior riserva

cognitiva (quindi maggior istruzione, maggior coinvolgimento in attività intellettuali e maggior realizzazione occupazionale) sarebbero più efficaci nel gestire la stessa quantità di danni cerebrali. Nel pratico, ciò significa che fra pazienti con lo stesso livello di danneggiamento cerebrale, è più probabile che siano i soggetti con minor riserva cognitiva a presentare i sintomi o a presentarli in modo più grave rispetto a quelli con maggior riserva cognitiva (Katzman et al., 1988; Snowden, 2003).

La CR è misurabile tramite il Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRI-q), sviluppato da Nucci e colleghi (2012) che misura la Riserva Cognitiva (*Cognitive Reserve*, CR) dell'individuo basandosi su tutta la sua storia. Infatti, il questionario utilizza 3 indici di riferimento: il *CRI-scuola*, che tiene conto di quanti anni di istruzione ha ricevuto l'individuo e di eventuali corsi di formazione, il *CRI-lavoro*, che registra il tipo di impieghi svolti e la relativa durata, e il *CRI-tempo libero*, che tiene conto di attività svolte fuori dall'orario di lavoro che possono essere ritenute stimolanti cognitivamente, come la lettura di giornali o la partecipazione a mostre (Massimo Nucci et al., 2012).

Isolamento sociale

È risaputo che può non essere facile per persone anziane mantenere numerosi contatti sociali, a causa dei problemi fisici e sociali che l'invecchiamento, anche quello sano, comporta. È stato però dimostrato che il contatto sociale può essere considerato come un fattore protettivo contro la demenza (Livingston et al., 2020). È anche interessante notare come diversi studi distinguano fra l'effettiva quantità di contatto sociale sperimentato dai soggetti e la sensazione soggettiva di solitudine. Questi due fattori sembrano interagire fra loro ma essere distinti, ovvero non necessariamente chi ha poco contatto sociale si sente solo e viceversa. La sensazione di solitudine pare essere legata ad altri fattori di rischio per la demenza, sia sul piano comportamentale (maggior probabilità di bere e di fumare, minore attività fisica) che sul piano clinico (ipertensione, diabete e obesità), senza contare che la sensazione di solitudine è legata anche alla depressione (Sutin et al., 2020). Inoltre, se viene a mancare il contatto sociale, è possibile che ci sia una ridotta stimolazione cognitiva, e di conseguenza anche una minor riserva cognitiva (Holwerda et al., 2014).

A questo proposito, è molto interessante il recente studio di Sutin e colleghi (2020) che utilizza un campione molto esteso, ovvero di 12.030 persone. Dalle loro analisi emerge che la sensazione di solitudine e l'isolamento sociale sono dei fattori di rischio per la demenza, sottolineando come non solo sia importante il contatto sociale, ma anche la valutazione soggettiva dei propri rapporti. Come loro stessi evidenziano, però, attualmente non ci sono studi sul legame fra sensazione di solitudine e demenza con un lungo follow-up, e misurando il livello di solitudine vicino all'esordio della malattia c'è il rischio di causalità inversa. Ma rimane il fatto che la sensazione di solitudine sia indice di un maggior rischio di sviluppare demenza, anche dopo aver tenuto in considerazione i fattori di rischio comportamentali, clinici e genetici per la demenza, e i sintomi depressivi.

CAPITOLO 2

Il legame fra demenza e depressione

2.1 Epidemiologia e definizione della depressione

Oltre alla bassa scolarità e allo scarso contatto sociale, un altro fattore di rischio per la demenza di natura psicosociale è la *depressione*. Nel 2017, l'Organizzazione Mondiale della Sanità stimava che 322 milioni di persone nel mondo soffrissero di depressione (OMS, 2017). È doveroso sottolineare come ci sia una marcata differenza nelle fasce d'età colpite da questo disturbo: la prevalenza negli adulti è molto maggiore rispetto alla prevalenza nelle altre fasce d'età (American Psychiatric Association, 2013). Un altro dato ricorrente nell'epidemiologia della depressione è che questo disturbo è maggiormente frequente nelle donne, con il 7,5% di donne adulte affette contro il 5,5% di uomini adulti affetti (OMS, 2017). Anche in questo caso, come per la demenza, i dati mostrano un incremento delle persone affette da questo disturbo: fra il 2005 e il 2015 la stima delle persone affette da depressione è aumentata del 18,4%, aumento che non può essere spiegato solamente dalla crescita della popolazione mondiale o da diverse metodologie utilizzate nella raccolta dei dati (OMS, 2017). Infatti, studi più recenti, come quello condotto da Moreno-Agostino e colleghi (2021), mostrano un aumento nella prevalenza della depressione, e grazie all'esclusione dalla metanalisi di studi con diverse valutazioni della depressione o diverse procedure di campionamento, viene ridotta la possibilità che questo aumento nella prevalenza del disturbo sia dovuto a cambiamenti nei metodi di accertamento dei tassi della depressione o nella consapevolezza dei fornitori di assistenza sanitaria.

Questo disturbo ha forti ripercussioni sulla vita quotidiana degli individui, tanto che l'OMS l'ha identificato come la prima causa di disabilità al mondo (OMS, 2023). La depressione causa difficoltà in tutti gli aspetti di vita, compresi quelli sociali, lavorativi e fisici.

Quando si parla di disturbi depressivi, ci si riferisce a una categoria diagnostica che comprende diversi disturbi. Tuttavia, comunemente si fa riferimento al *Disturbo*

Depressivo Maggiore. Secondo i criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, per diagnosticare un Disturbo Depressivo Maggiore devono essere presenti contemporaneamente almeno cinque dei seguenti sintomi per un periodo di due settimane, rappresentando un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- Marcata riduzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
- Significativa perdita di peso o diminuzione/incremento dell'appetito
- Insonnia/ipersonnia
- Agitazione/rallentamento psicomotorio
- Faticabilità o mancanza di energia
- Autosvalutazione o sensi di colpa eccessivi
- Ridotta capacità di concentrarsi o prendere delle decisioni
- Pensieri ricorrenti di morte o ideazione suicidaria

Ai fini della diagnosi è necessaria la presenza di almeno un sintomo fra umore depresso e perdita di interesse o piacere.

Questo disturbo viene definito episodico, ovvero i sintomi sono presenti per specifici periodi e tendono ad essere ricorrenti. Si parla invece di *Disturbo Depressivo Persistente* quando si riscontra umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due anni (American Psychiatric Association, 2013).

Possiamo quindi sintetizzare dicendo che il Disturbo Depressivo Maggiore comporta aspetti disfunzionali principalmente in 3 domini: emotivo-affettivo, somatico e cognitivo. La compromissione cognitiva della depressione maggiore interessa principalmente l'attenzione e la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni esecutive e la memoria. Il livello di compromissione cognitiva varia anche in base alla gravità della sintomatologia depressiva. Tuttavia, i deficit cognitivi non sempre correlano con la gravità dei sintomi affettivi e possono non rispondere al trattamento dei sintomi affettivi. Questo suggerisce un'indipendenza, almeno parziale, tra le due tipologie di sintomi (Bolognini & Papagno, 2020).

2.2 Il legame fra demenza e depressione

È ancora aperto il dibattito sulla relazione fra depressione e demenza e sulla direzionalità di questa relazione. Nel corso degli anni sono state proposte varie ipotesi: la prima possibilità è che la depressione e la demenza condividano una predisposizione genetica o substrati neuropatologici comuni (Elser et al., 2023). Un'altra ipotesi è che i sintomi depressivi sorgano in risposta al declino cognitivo (Bature et al., 2017). La depressione potrebbe anche essere un prodromo della demenza, ipotesi sostenuta da un aumento del rischio da 2 a 5 volte per la demenza associata alla depressione in età avanzata. Inoltre, la depressione che si verifica in giovane età potrebbe giocare un ruolo eziologico nell'insorgenza della demenza attraverso vari meccanismi biologici (Elser et al., 2023). Una delle ipotesi maggiormente studiate dai ricercatori è quella della depressione come prodromo della demenza, ipotesi anche basata sul fatto che questi due disturbi spesso co-occorrono in età anziana (Mulyala & Varghese, 2010). Un'altra ipotesi, che ha sempre più evidenze a suo supporto, è quella della depressione come fattore di rischio modificabile per il successivo sviluppo della demenza (Brenowitz et al., 2021). In particolare, la depressione potrebbe causare dei danni permanenti alla struttura e alla funzionalità del cervello, che potrebbero portare allo sviluppo di demenza (Miller & Raison, 2016). Dunque la differenza fra le due ipotesi sopracitate potrebbe risiedere nel *momento temporale* in cui si è sviluppata la depressione: la depressione in età avanzata potrebbe essere già un sintomo dementigeno, mentre sviluppare la depressione in età adulta potrebbe essere un fattore di rischio modificabile (Byers & Yaffe, 2011). Questa ipotesi è anche supportata dalla “Lancet commission on dementia prevention”, che nel report del 2020 inseriva la depressione come fattore di rischio in età avanzata, mentre nel più recente report di Luglio 2024 afferma che, grazie ai nuovi studi emersi, è possibile considerare la depressione nell'età adulta come fattore di rischio, e quella in età avanzata come sintomo di demenza preclinico (Livingston et al., 2020; Livingston et al., 2024).

A rinforzo di questa idea, si riscontrano anche delle differenze nella manifestazione della depressione in età adulta e in età avanzata: la depressione in età avanzata (intesa come depressione la cui insorgenza avviene dopo i 60 anni) è associata a maggiori deficit nelle funzioni esecutive e nel processamento delle informazioni. Difatti, alcuni

studi stimano che fino a metà delle persone aventi depressione in età avanzata abbiano anche deficit cognitivi (Mulyala & Varghese, 2010).

Tuttavia, le prove sul legame demenza-depressione rimangono a volte discordanti, anche a causa delle differenze nella popolazione studiata, numero insufficiente di pazienti giovani, follow-up limitato e differenze nella valutazione della depressione e della demenza (Elser et al., 2023). Sono quindi necessari ulteriori dati per l'approfondimento del tema, così da attuare una migliore cura e prevenzione.

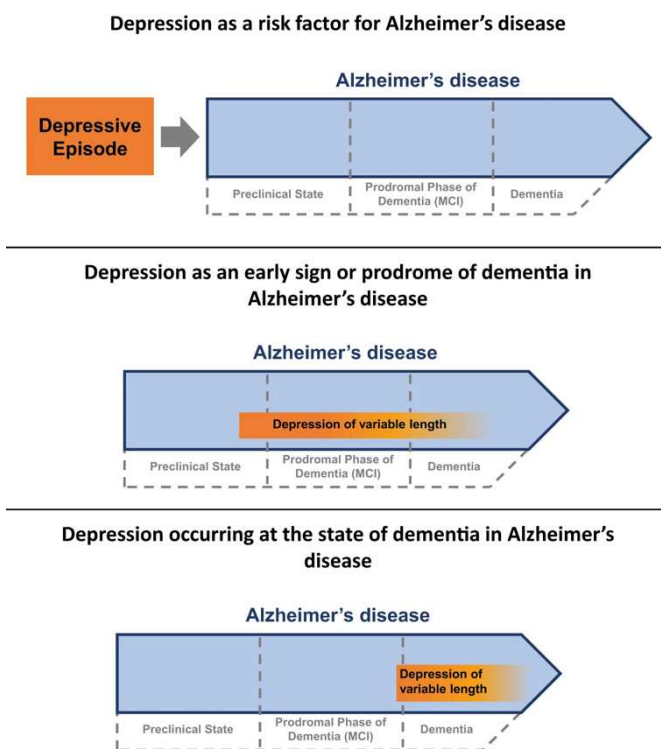


Figura 3. La depressione e il possibile legame con la demenza di Alzheimer (Dafsari & Jessen, 2020).

2.3 La depressione in età adulta come fattore di rischio modificabile

Per quello che riguarda l'effetto della depressione manifestata in età adulta sull'aumento del rischio di sviluppare demenza in un secondo momento, sebbene le prove non siano del tutto omogenee, indicano comunque la depressione come potenziale fattore di rischio. Questo risulta particolarmente degno di nota dal momento che la depressione è maggiormente frequente proprio negli adulti, come detto nel *paragrafo 2.1*.

Una recente revisione della letteratura da parte di Kuring e colleghi (2020) sottolinea come avere la depressione in un primo tempo causi un aumento del rischio di sviluppare demenza in un secondo momento. Gli autori sottolineano però l'importanza di studi longitudinali che valutino l'intero arco della vita adulta per differenziare ulteriormente fra natura causale o prodromica di questo disturbo.

Uno dei motivi per cui è così difficile definire la relazione tra depressione e demenza è rappresentato sicuramente dalla diversità metodologica tra i vari studi. A questo proposito, è utile citare lo studio di Barnes e colleghi (2012), in quanto per valutare la depressione nell'età adulta è stata posta ai partecipanti la domanda "Ti senti spesso infelice o depresso?", ed era sufficiente una risposta affermativa per essere classificati come aventi sintomi depressivi nella vita adulta (anche se sono stati analizzati anche i dati presenti nelle cartelle cliniche dei partecipanti). Al contrario, le persone in età anziana sono state classificate come aventi sintomi depressivi solamente in base a diagnosi e ospedalizzazioni per depressione. Sebbene abbiano trovato un aumento del rischio di sviluppare demenza sia nel caso in cui questa fosse presente in età adulta sia in cui lo fosse in età anziana, è possibile che questo metodo di classificazione possa aver portato a risultati almeno parzialmente confusi.

È inoltre significativo lo studio di Larsen et al., (2022) che prende in considerazione i dati di quasi 600.000 uomini con 55 anni di età. Effettuando un confronto fra chi ha ricevuto una diagnosi di depressione da un operatore sanitario e un gruppo di controllo, dai risultati emerge che c'è sicuramente un maggiore rischio di demenza nelle persone affette da depressione, anche tenendo conto nell'analisi di diversi fattori confondenti.

Brenowitz e colleghi (2021) hanno seguito 15.000 uomini e donne di etnia bianca e nera con un follow-up fino a 11 anni; come misura per la depressione è stata usata la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-10 (CESD-10)*, ovvero un questionario di 10 domande di screening per la depressione. Hanno inoltre considerato altri fattori di rischio nella loro analisi, come per esempio il sesso, il diabete, il fumo e l'uso di antidepressivi. I risultati indicano che i sintomi depressivi sono associati con un maggiore rischio di declino cognitivo. In particolare, nelle prime fasi dell'età adulta, sintomi depressivi anche moderati sono associati con un 59% di probabilità in più di un successivo declino cognitivo. Inoltre, maggiori sintomi depressivi sono associati a una cognizione inferiore all'inizio dello studio, ma non a tassi di declino cognitivo più rapidi

nel tempo. È anche interessante notare come i risultati rimangano stabili sia fra i sessi che fra le diverse etnie. Questi dati sono concordi con l'ipotesi che la depressione, già nella prima parte dell'età adulta, sia un fattore di rischio per il successivo decadimento cognitivo e sviluppo di demenza.

Nello studio di Yang e colleghi (2021) sono stati analizzati i dati di un campione molto grande di coppie di gemelli per testare l'ipotesi che i fattori ambientali durante l'infanzia e la predisposizione genetica abbiano un'influenza sull'associazione fra depressione e demenza; i risultati però non mostrano una significativa influenza di questi fattori sul legame depressione-demenza. Tuttavia, i dati hanno comunque dimostrato che avere la depressione nell'età adulta, nell'età anziana, o dall'età adulta all'età anziana, correla con un significativo aumento del rischio di sviluppare demenza, in modo differenziato per la demenza vascolare e quella di Alzheimer. Al contrario avere la depressione in giovane età non correlava con un maggior rischio di sviluppare demenza. Dallo studio è anche emerso un altro risultato interessante: l'educazione non modifica l'associazione fra demenza e depressione in età anziana, ma invece modifica la relazione fra depressione in età adulta e demenza, ovvero avere anni di scolarità minori è un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione. Secondo gli autori, questo supporta l'ipotesi che la depressione nell'età adulta potrebbe essere un fattore di rischio, mentre la depressione in età anziana potrebbe essere una fase prodromica o un segno anticipatorio della demenza.

Oltre alla depressione, anche *altri disturbi psichiatrici* potrebbero essere considerati dei fattori di rischio, anche se non è ancora presente un numeroso corpus di studi a riguardo. La revisione sistematica condotta da Amy Gimson e colleghi (2018) esplora l'ansia diagnosticata nell'età adulta come potenziale fattore di rischio indipendente per la demenza. L'ipotesi era verificare se l'ansia significativa clinicamente, diagnosticata almeno dieci anni prima della diagnosi di demenza, possa aumentare il rischio di sviluppare questo disturbo. I risultati indicano che esiste un'associazione positiva tra ansia clinicamente significativa e demenza futura. Tuttavia, a causa dell'eterogeneità tra gli studi esaminati, non è stato possibile condurre una meta-analisi; sono quindi necessarie ulteriori ricerche.

Un altro importante concetto da considerare quando si parla della depressione come fattore di rischio è il numero di episodi depressivi o la gravità di questi. Infatti, partendo

dall'assunto che la depressione modifica il cervello in modo tale da danneggiarlo ed esporlo conseguentemente ad un maggior rischio di demenza, ci si può ragionevolmente aspettare che a un numero maggiore di sintomi depressivi o maggior gravità di questi corrisponda un maggior rischio di sviluppare demenza. A questo proposito è molto pertinente menzionare lo studio di Kessing e colleghi (2012), in cui hanno utilizzato dei dati provenienti dai registri ospedalieri e hanno trovato che i pazienti con ospedalizzazioni multiple per depressione avevano un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto a quelli con una sola ospedalizzazione. In media il rischio di sviluppare demenza aumentava del 13% con ogni episodio depressivo che portava all'ammissione in ospedale.

Per ciò che riguarda l'uso di antidepressivi nella relazione fra depressione in età adulta e demenza, ci sono particolari difficoltà nello studio di quest'ambito, in quanto sarebbero necessari studi longitudinali lunghi anche trenta o quarant'anni. Per ovviare a questo problema, Kessing e colleghi hanno preso in considerazione dei dati da registri medici nazionali in diversi studi. Inizialmente hanno constatato che le persone che assumevano antidepressivi avevano inizialmente un rischio più alto di demenza (probabilmente a causa della depressione stessa), ma l'uso continuato a lungo termine era associato a una riduzione del rischio (Kessing et al., 2009). Gli autori hanno poi effettuato un secondo studio basato su un campione di pazienti con depressione più grave, e questo ha mostrato risultati diversi. L'uso continuato di antidepressivi più vecchi (come i triciclici) era associato a un minor rischio di demenza, mentre gli SSRI e i nuovi antidepressivi (non SSRI) non mostravano questo effetto (Kessing et al., 2011). Gli autori ipotizzano quindi che gli antidepressivi più recenti potrebbero essere più efficaci nel prevenire la demenza in casi di depressione meno grave, mentre gli antidepressivi più vecchi potrebbero essere più efficaci nei casi più gravi.

Per quello che riguarda i diversi tipi di demenza e come sono correlati alla depressione dell'età adulta, questa sembra essere maggiormente associata alla demenza vascolare; mentre la depressione in età avanzata sembra essere maggiormente associata al morbo di Alzheimer, anche se ci sono forti associazioni anche fra la depressione in età adulta e l'AD. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che in base all'età in cui si presentano i sintomi depressivi, sono presenti diversi meccanismi a livello neuropatologico, a rafforzare l'ipotesi che siano rispettivamente un fattore di rischio e un prodromo della

demenza (Bennett & Thomas, 2014; Kuring et al., 2020; Yaffe, 2012; Yang et al., 2021; Zilkens et al., 2014).

2.4 La depressione in età avanzata come prodromo della demenza

La depressione e il deterioramento cognitivo sono entrambi problemi comuni in età avanzata, e spesso occorrono in modo congiunto, compromettendo ulteriormente il funzionamento e la qualità di vita della persona. Come già sottolineato nel *paragrafo* 2.2, è comune riscontrare deficit cognitivi in individui con depressione. Allo stesso tempo, però, è comune riscontrare sintomi depressivi in persone con deficit cognitivi o con conclamata demenza (Ochi et al., 2022). Uno studio condotto da Solfrizzi e colleghi (2017) ha trovato che il 63% dei pazienti affetti da MCI presentava sintomi depressivi. Un altro studio, invece, ha trovato che la presenza di depressione in un individuo con MCI diagnosticato aumentava, fino a farla raddoppiare, la probabilità di conversione in demenza (Lara et al., 2017). Per quello che riguarda la demenza conclamata, l'incidenza di depressione fra i malati di AD è fra il 30% e il 40%, e fino al 50% nei malati di demenza vascolare (Byers & Yaffe, 2011).

Sebbene l'ipotesi che la depressione in età anziana possa essere un prodromo della demenza sia ormai avallata da diversi studi (Bennett & Thomas, 2014; Kuring et al., 2020; Singh-Manoux et al., 2017), le evidenze a riguardo rimangono non del tutto concordi, probabilmente anche a causa delle diverse tipologie di indagine utilizzate nei vari studi; non è quindi sempre possibile escludere un rapporto di causalità inversa fra le due patologie. In generale però possiamo affermare che i sintomi depressivi sono antecedenti comuni di diversi disturbi neurodegenerative come il Parkinson o Huntington e possono essere visti come una manifestazione comportamentale, precoce e non specifica, del cervello sottoposto a stress (Almeida et al., 2017).

Da diverse revisioni della letteratura (Bennett & Thomas, 2014; Byers & Yaffe, 2011; Kuring et al., 2020) emerge che la depressione in età anziana, presente qualche anno prima della diagnosi di demenza, sia considerabile come un prodromo piuttosto che come un fattore di rischio indipendente. È quindi molto importante stabilire la relazione temporale fra i due disturbi, ma questo non è sempre facile in quanto la fase prodromica della demenza si estende fino a 10 anni prima della diagnosi clinica (Bennett & Thomas, 2014). È necessario notare però che non tutti gli studi esaminati nella revisione di

Bennett hanno trovato un legame significativo fra demenza e depressione, in particolare se quest'ultima era esclusivamente presente in giovane età (Becker et al., 2009; Lippa et al., 2013; citati in Bennett & Thomas, 2014).

In uno studio di Singh-Manoux et al. (2017), con un campione di più di 10.000 persone e con un follow-up di 28 anni, è stato trovato che solo persone con sintomi depressivi ricorrenti o cronici nell'età anziana avevano un rischio maggiore di demenza. È significativo annotare che è stata trovata una differenza nei sintomi depressivi fra persone sane e coloro con demenza già 11 anni prima che avvenisse la diagnosi di demenza, e la differenza nella quantità dei sintomi esperiti dai due gruppi è notevolmente aumentata nell'anno in cui è stata effettuata la diagnosi.

Anche secondo lo studio di Almeida et al. (2017), con un follow-up medio di 14 anni, la depressione in età avanzata parrebbe essere un sintomo prodromico della demenza anziché un fattore di rischio. I ricercatori hanno coinvolto circa 5000 individui, senza deficit cognitivi e senza demenza, con un'età media di 77,2 anni, e hanno misurato l'attuale livello di sintomi depressivi tramite una misura self-report, ovvero la *Geriatric Depression Scale*. I risultati mostrano come le persone con depressione erano particolarmente a rischio di sviluppare demenza nei primi 5 anni di follow-up, dopodiché l'associazione fra le due patologie diventava non significativa. C'è inoltre un'associazione fra gravità dei sintomi esperiti dalla persona e probabilità di sviluppare demenza, ovvero le persone con sintomi più gravi erano maggiormente a rischio di ricevere successivamente una diagnosi di demenza.

Questi risultati sono in linea con un altro studio, con un follow-up della stessa durata, in cui le persone con sintomi depressivi avevano una maggiore probabilità di sviluppare demenza in particolar modo nei primi 5 anni di follow up, mentre dopo 10 anni dall'inizio dello studio il legame fra depressione e demenza diventava non significativo (Mirza et al., 2014).

Lo studio di Yaffe e colleghi (2012) risulta degno di nota in quanto tiene in considerazione il tipo di demenza diagnosticata all'individuo. Questo studio ha utilizzato un campione esteso con più di 13000 persone e la diagnosi di depressione era posta secondo i criteri *International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9)*. La media dell'età degli individui a inizio studio era 81 anni, e il follow-up venne eseguito 6 anni dopo. Dallo studio si evince che il 20,7% di individui sani ha sviluppato demenza

contro il 31,4% di persone che soffrivano di depressione; inoltre dallo studio emerge come avere sintomi depressivi in età anziana corrisponda ad aumento del rischio di sviluppare depressione fino al 70%. Per quello che riguarda il tipo di demenza diagnosticato, dai loro dati emerge come la depressione solo in età anziana aumenti il rischio di AD, mentre la depressione sia in età adulta che in tarda età sembra essere maggiormente legata alla demenza vascolare.

È inoltre degno di nota lo studio di Irie et al. (2008) in quanto esamina l'interazione tra la depressione e l'allele APOE ε4 nel rischio di sviluppare demenza in uomini giapponesi americani. Il campione era formato da 1932 uomini di età compresa fra i 71 e i 90 anni, con cognizione normale. Rispetto agli uomini senza depressione e senza l'allele APOE ε4, il rischio di sviluppare successivamente demenza negli uomini senza depressione ma con l'allele APOE ε4 non era significativo. Tuttavia, gli uomini depressi senza l'allele APOE ε4 avevano un rischio 1.6 volte maggiore, mentre quelli con entrambi avevano un rischio 7.1 volte maggiore di sviluppare demenza. Questo suggerisce che l'allele APOE ε4 modifica l'associazione tra depressione e demenza negli anziani; ulteriori ricerche sono necessarie per le donne.

Per quello che riguarda l'uso di *antidepressivi* in età anziana e il conseguente cambiamento del rischio di sviluppare demenza, anche a questo riguardo le evidenze sono contrastanti. È stato provato che gli antidepressivi a base di Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) riducono la formazione di placche amiloidi in modelli animali (Cirrito et al., 2011). Uno studio che prende in considerazione 755 individui con MCI e con storia di depressione a cui vengono somministrati 4 anni o più di SSRI mostra una progressione rallentata verso l'AD. C'è quindi una differenza significativa fra chi viene trattato con antidepressivi e chi no (Bartels et al., 2018).

Nel sopracitato studio di Almeida e colleghi (2017), hanno anche registrato l'uso di antidepressivi degli individui che hanno preso parte allo studio. Contrariamente all'ipotesi iniziale, però, le analisi hanno mostrato come l'uso di antidepressivi non diminuiva il rischio di demenza associata alla depressione.

Un'interessante meta-analisi che prende in considerazione principalmente l'uso di antidepressivi triciclici afferma che l'uso di questo tipo di farmaci in persone anziane con depressione aumenta il rischio di demenza. Questo potrebbe essere spiegato dagli effetti collaterali anticolinergici degli antidepressivi (Wang et al., 2023).

Possiamo quindi concludere che nonostante gli studi a volte discordanti, ci sono robuste evidenze che la depressione in età avanzata possa essere considerata come sintomo prodromico della demenza se questa si manifesta in range di circa 10 anni prima della diagnosi.

2.4.1 Meccanismi neuropatologici sottostanti il legame tra depressione e demenza

La relazione fra depressione ed un aumento del rischio di sviluppare demenza è mediata da diversi meccanismi biologici interconnessi fra loro, di cui uno dei principali è la *risposta infiammatoria*. Questa risposta è un sistema di difesa innato dell'organismo, attivato in presenza di potenziali minacce, siano esse di natura patogena, traumatica o ambientale (Miller & Raison, 2016). Nello specifico, essa consiste in una serie di processi biologici e chimici, come la produzione di *citochine infiammatorie*: queste sono piccole proteine secrete dalle nostre cellule che hanno un effetto specifico sulle interazioni e le comunicazioni tra le cellule, e sono coinvolte nell'aumento della risposta infiammatoria. Le citochine possono agire sulle cellule che le secernono (azione autocrina), sulle cellule vicine (azione paracrina) o, in alcuni casi, su cellule distanti (azione endocrina). Spesso sono prodotte in cascata, poiché una citochina stimola le sue cellule bersaglio a produrre ulteriori citochine. (Zhang & An, 2007). In particolare, questo può avvenire anche in caso di stress o depressione: questi attivano vie infiammatorie chiave nelle cellule del nostro sistema immunitario, e portano a marcati aumenti dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6. La risposta infiammatoria diventa spesso cronica nel caso della depressione, portando a effetti duraturi sul sistema nervoso, potenzialmente contribuendo alla neurodegenerazione e quindi ad un rischio più alto di sviluppare demenza. In sostanza, il corpo produce una risposta immunitaria non solo contro un patogeno, ma anche contro stressor psicologici (Miller & Raison, 2016). L'associazione fra infiammazione e depressione è confermata da diverse prove empiriche, ed è interessante notare come questa associazione rimanga anche nel caso di sintomi più lievi che non raggiungono i criteri per la classificazione di Disturbo Depressivo Maggiore. Infatti, ogni sintomo della depressione – come ad esempio irritabilità, affaticamento o insonnia – è stato associato ad una reazione infiammatoria in individui altrimenti sani (Raison et al.,

2006). A livello cellulare e molecolare, i meccanismi d'azione delle citochine sono vari; uno di questi è l'alterazione nel metabolismo dei neurotrasmettitori. Difatti, le citochine influenzano la sintesi, il rilascio e il riassorbimento di neurotrasmettitori chiave come la serotonina – neurotrasmettitore fondamentale nella depressione - , la noradrenalina e la dopamina (Raison et al., 2006). Le citochine attivano l'enzima indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO), che riduce la disponibilità di triptofano per la sintesi della serotonina, e aumentano l'attività dei trasportatori della serotonina, riducendone dunque la disponibilità sinaptica (Miller & Raison, 2016).

Inoltre, le citochine possono alterare la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA*) portando sia a una disregolazione del feedback mediato dai glucocorticoidi che ad un ulteriore rilascio di citochine infiammatorie (Raison et al., 2006). Le citochine possono inoltre ridurre la produzione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (*Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF*), importante per la neuroplasticità e la neurogenesi (Raison et al., 2006). Nello specifico, questo conduce a una minore neurogenesi nell'ippocampo (Miller & Raison, 2016).

Da una recente revisione della letteratura emerge come le citochine possano avere un ruolo causativo nella demenza: sia la diminuzione della serotonina che un aumento dei glucocorticoidi, causati dalle citochine, sono associati a una maggior formazione di placche amiloidi e ammassi neurofibrillari, meccanismi alla base dell'AD (Dafsari & Jessen, 2020).

Un altro processo implicato nella risposta infiammatoria e associato alla depressione è quello dell'*attivazione della microglia*, ovvero delle principali cellule immunitarie residenti nel cervello insieme agli astrociti. In risposta a segnali infiammatori, la microglia si attiva, cambiando morfologia e funzione. La microglia attivata produce a sua volta citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-1 β , il fattore di necrosi tumorale α e l'interleuchina-6, processo che può amplificare la risposta infiammatoria nel cervello. Anche l'attivazione della microglia può alterare la produzione di BDNF e interagire con l'asse HPA. La presenza di infiammazione a livello cerebrale nel caso di depressione è provata da studi in vivo e post mortem che utilizzano l'analisi del fluido cerebro-spinale, la tomografia a emissione di positroni o l'analisi del tessuto cerebrale (Enache et al., 2019). In aggiunta, è stato trovato che un maggiore livello di attivazione della microglia è associato a una maggior durata del Disturbo Depressivo Maggiore, e

che la durata totale del disturbo era predittiva del livello di attivazione della microglia. L'esposizione a una terapia con antidepressivi, invece, è un predittore negativo dell'attivazione gliale (Dafsari & Jessen, 2020). Inoltre, un corpo sempre maggiore di prove suggerisce che l'attivazione della microglia abbia un ruolo causale nella patogenesi dell'AD e della demenza vascolare, ovvero i due tipi di demenza più comuni. È stato riscontrato in pazienti con AD un alto livello di citochine infiammatorie e anche maggiore attivazione della microglia (Dafsari & Jessen, 2020).

Nelle persone con depressione è inoltre possibile osservare una disregolazione dell'asse HPA con conseguente aumento dei glucocorticoidi, ed in particolare del cortisolo, il cosiddetto ormone dello stress (Mello et al., 2003). Studi clinici hanno scoperto che livelli elevati di cortisolo sono associati a un funzionamento cognitivo complessivo peggiore, così come a una peggiore memoria episodica, funzionamento esecutivo, linguaggio, memoria spaziale, velocità di elaborazione e cognizione sociale. In soggetti cognitivamente sani, livelli più alti di cortisolo sono stati associati a un aumentato rischio di declino cognitivo e morbo di Alzheimer. Livelli elevati di cortisolo nel fluido cerebrospinale possono anche essere associati a un declino cognitivo più rapido nell'MCI dovuto ad AD (Ouanes & Popp, 2019).

Infine, un'altra conseguenza della depressione è la *perdita di volume ippocampale*, struttura cerebrale chiave per la memoria, tanto che l'atrofia ippocampale è considerata come un marker per l'AD (Dubois et al., 2014). Dallo studio di Hickie e colleghi (2005) è emerso che è presente una diminuzione di volume ippocampale nelle persone che sviluppano depressione in età adulta. In aggiunta, la durata dell'episodio depressivo e la durata complessiva della malattia sono negativamente correlate al volume dell'ippocampo: a una maggiore durata della malattia corrisponde un minore volume ippocampale (Colla et al., 2007). Una possibile spiegazione dell'atrofia ippocampale potrebbe risiedere nell'aumentata quantità di cortisolo presente nella depressione, in quanto l'ippocampo presenta un'alta densità di recettori per il cortisolo, che lo rendono quindi particolarmente sensibile agli effetti di quest'ultimo. Un altro fattore che potrebbe contribuire all'atrofia ippocampale potrebbe essere la mancata produzione di BDNF presente nella depressione (Dafsari & Jessen, 2020).

In conclusione, i processi infiammatori e di disregolazione dell'asse HPA portano a neurodegenerazione e minore neurogenesi, con inoltre atrofia ippocampale,

caratteristiche tipiche sia della depressione che dell'AD e delle altre forme di demenza. Questi cambiamenti cerebrali forniscono una possibile spiegazione del perché la depressione costituisca un fattore di rischio per la demenza (Leonard, 2007).

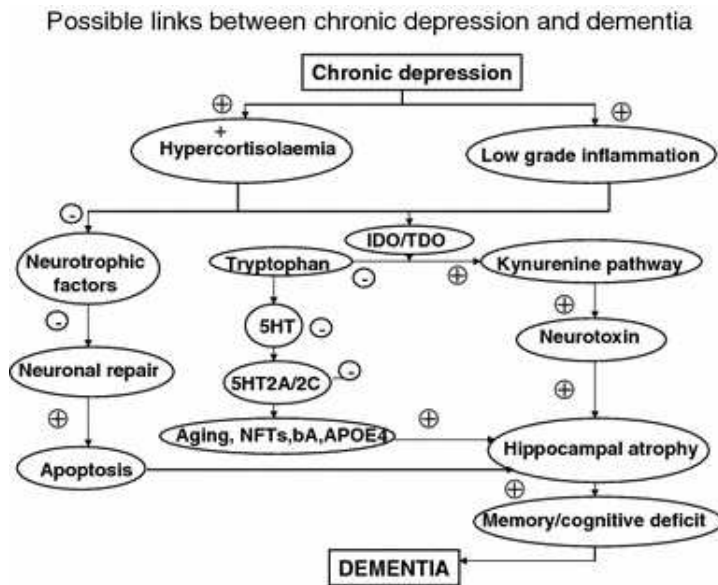


Figura 4. *Illustrazione grafica dei possibili meccanismi che legano la depressione allo sviluppo di demenza (Leonard, 2007).*

CAPITOLO 3

Proposta di un nuovo strumento di valutazione della storia psicologica dell'individuo

3.1 Psychological History Questionnaire (PSY-q)

Sebbene sia ormai chiaro il legame tra depressione e demenza, come evidenziato dalla letteratura revisionata nei capitoli precedenti, ad oggi non esistono strumenti standardizzati per l'anamnesi psicologica dell'individuo anziano atti a valutare la presenza di depressione e patologie correlate durante l'arco della vita. Come precedentemente sottolineato, i fattori di rischio modificabili per la demenza possono essere presenti in tutte le fasi della vita di una persona, ed è quindi fondamentale tenerne conto. Inoltre, potrebbe risultare pertinente valutare anche le risorse che un individuo possiede per contrastare lo sviluppo di demenza nel corso della vita.

Entrambi questi elementi potrebbero risultare grandemente informativi durante l'anamnesi di uno nuovo paziente, in particolare di un anziano, per meglio comprendere il suo rischio di sviluppare demenza. È anche importante sottolineare come, durante l'anamnesi dell'anziano, porre una domanda diretta come “Ha mai sofferto di depressione?” potrebbe non essere realmente informativa della situazione psicologica della persona, in quanto il paziente potrebbe aver esperito dei sintomi senza mai aver ricevuto una diagnosi. Infatti, la depressione è un disturbo ampiamente sotto diagnosticato: secondo recenti studi il numero di persone con depressione che non ricevono una diagnosi potrebbe essere anche il 50% (Pelletier et al., 2017). Inoltre, sono disponibili numerosi strumenti per valutare l'ansia o la depressione, fra cui anche la *Geriatric Depression Scale* (Yesavage et al., 1982), pensata specificatamente per una popolazione più anziana. Tuttavia, la valutazione della presenza del disturbo si riferisce soltanto al momento del colloquio clinico.

Partendo da questi presupposti, il gruppo di ricerca guidato dalla Prof.ssa Elisa Di Rosa e dal prof. Massimo Nucci ha sviluppato un questionario, chiamato *Psychological History Questionnaire (PSY-q)*, che si propone di indagare tutta la storia psicologica dell'individuo, ovvero gli eventi stressanti accaduti, le eventuali malattie e infine le

risorse possedute dall'individuo. Grazie alla sua struttura a fasce d'età, è possibile distinguere con maggior precisione in quale momento della vita sono stati presenti gli stressor psicologici, così da attuare anche una distinzione fra depressione in età adulta e in età avanzata. Il questionario è adatto ad una popolazione più anziana ed è pensato per essere somministrato come un'intervista guidata.

Il nuovo questionario si compone dunque di 3 parti: eventi avversi, salute psicologica e risorse.

Nella prima parte del questionario sono proposti diversi *eventi avversi* e l'individuo deve indicare se questi sono mai accaduti nel corso della sua vita. Le possibili risposte sono "No/Mai", oppure nel caso in cui questi eventi siano accaduti, c'è una distinzione in *quattro fasce d'età*: infanzia e adolescenza, dai 18 ai 40 anni, dai 40 ai 65 anni e dopo i 65 anni. Alcuni degli item proposti sono:

- Difficoltà economiche
- Difficoltà lavorative
- Malattie gravi o croniche o personali o dei congiunti
- Lutti precoci e/o improvvisi
- Episodi di violenza fisica e/o verbale.

Per quello che riguarda la seconda sezione del questionario, ovvero la sezione riguardante la *salute psicologica*, il questionario indaga due delle malattie mentali più comuni (The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators et al., 2004), nonché quelle legate ad un aumento del rischio di sviluppare demenza, ovvero la depressione e l'ansia. Il questionario è composto in modo tale da essere un elenco completo dei criteri diagnostici descritti dal DSM-5 per quello che riguarda la depressione e l'ansia, e viene inoltre richiesto al soggetto di collocare i sintomi nelle quattro fasce d'età sopracitate. I criteri diagnostici della depressione sono stati menzionati nel secondo capitolo, mentre per ciò che riguarda il disturbo d'ansia generalizzata i criteri diagnostici del DSM-5 comprendono i seguenti sintomi, presenti per almeno 6 mesi consecutivamente:

- Ansia e preoccupazione eccessiva quasi tutti i giorni
- Difficoltà nel controllare la propria preoccupazione
- Irrequietezza
- Facile affaticamento

- Difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria
- Irritabilità e tensione muscolare.

Questa parte del questionario si conclude chiedendo alla persona se ha mai assunto psicofarmaci; in caso di risposta affermativa si indagano quali e per quanto tempo, e viene inoltre domandato se si è mai ricevuta la diagnosi di un disturbo psicologico.

Infine, la terza parte del questionario riguarda le *risorse psicologiche*, e si indagano i metodi utilizzati dalla persona per regolare le emozioni, le strategie adottate per affrontare le difficoltà, e inoltre la qualità del sostegno sociale di cui l'individuo dispone. Questi indici potrebbero essere considerati come dei metodi di misura indiretti della Riserva Affettiva (Di Rosa, 2024). Questo costrutto può essere definito come la *“capacità di regolare stati e disposizioni affettive (ovvero emozioni, umore, motivazione) che aiuta a spiegare la diversa suscettibilità e la risposta a eventi di vita stressanti e avversi, patologie e invecchiamento”* (Di Rosa, 2024). Questo permette di evidenziare come le reazioni individuali a sfide simili possano variare significativamente. Il concetto di Riserva Affettiva diventa particolarmente interessante nel contesto della prevenzione della demenza, in quanto sottolinea l'importanza della variabilità interindividuale di fronte a degli stressor che possono potenzialmente rappresentare un fattore di rischio.

Dunque, nell'ultima parte del questionario vengono proposte delle frasi e viene chiesto di indicare se e quanto queste proposizioni rispecchino la persona. Alcune delle domande usate sono:

- In caso di difficoltà pensa di essere una persona ottimista?
- Cerca di utilizzare le esperienze difficili per crescere come persona?
- Quando capita qualcosa di negativo cerca per prima cosa le risorse dentro di sé?
- Quando capita qualcosa di negativo sente di avere il controllo sulle sue emozioni e sui suoi comportamenti?
- È una persona di fede o spirituale?
- In caso di difficoltà psicologiche si è rivolto ad una figura religiosa o di una guida spirituale?
- Pensa di poter contare sulla sua famiglia in caso di difficoltà?

- Pensa di poter contare sui suoi amici in caso di difficoltà?
- Ha avuto dei buoni rapporti con i compagni di scuola e con i suoi colleghi o superiori al lavoro?
- In caso di difficoltà psicologica si è rivolto ad un professionista della salute mentale? (In caso di risposta affermativa si indaga il periodo e la durata del supporto psicologico)

In questa parte del questionario le risposte possibili sono “No/Mai”, altrimenti in caso di risposta affermativa viene richiesto di specificare la frequenza con cui l’affermazione rispecchia la persona, scegliendo tra:

- Di rado
- Spesso
- Sempre

Inoltre, sempre nel caso di risposta affermativa, oltre alla frequenza viene richiesto di specificare le fasce d’età in cui la persona si ritrova nell’affermazione descritta.

Questa struttura del questionario permette di ottenere una visione complessiva degli eventi psicologici, della storia di ansia e depressione e delle risorse psicologiche delle persone, permettendo una comprensione migliore di ciò che essi hanno esperito lungo tutto l’arco della loro vita. Questo strumento potrebbe quindi risultare estremamente informativo durante l’anamnesi di un nuovo paziente, specialmente se anziano. Attualmente lo strumento è in fase di validazione, ed è stato somministrato sia ad un campione di anziani sani che ad un campione di anziani con MCI. Ho inoltre partecipato personalmente alla somministrazione del nuovo questionario agli anziani senza patologie ed alle riunioni del gruppo di ricerca.

Una volta che lo strumento definitivo sarà consolidato, sarà possibile utilizzarlo per indagare in modo più approfondito come la storia di disturbi affettivi, gli eventi avversi e le risorse psicologiche possano influire sulla vulnerabilità alla demenza. Difatti, comprendere meglio il ruolo degli stressor psicologici e della riserva affettiva potrebbe non solo accrescere le conoscenze riguardo i fattori di rischio e di protezione per la demenza, ma potrebbe portare allo sviluppo di programmi di supporto psicologico per gli anziani con l’obiettivo a lungo termine di ridurre, almeno parzialmente, l’incidenza della demenza.

CONCLUSIONI

La presente tesi ha avuto l'obiettivo di revisionare la letteratura riguardo al complesso legame fra demenza e depressione, con particolare attenzione verso i fattori di rischio modificabili. Gli studi esaminati hanno evidenziato come la depressione possa rappresentare un importante fattore di rischio per la demenza, e come possa essere altrimenti un sintomo precoce di un processo neurodegenerativo. Questo sottolinea l'importanza di diagnosi e trattamento adeguato della depressione, sia in età adulta per ciò che riguarda la potenziale esposizione ad un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, sia perché negli anziani un intervento tempestivo potrebbe rallentare il decorso del disturbo.

Inoltre questo lavoro ha avuto l'obiettivo di presentare un nuovo strumento, lo *Psychological History Questionnaire (PSY-q)*, che offre una valutazione approfondita della storia psicologica dell'individuo lungo l'arco della vita, identificando sia i rischi che le risorse che possono influire sullo sviluppo di demenza.

Ulteriori ricerche sono necessarie per comprendere in modo più approfondito il complesso legame fra depressione e demenza, e per comprendere meglio anche i meccanismi neuropatologici sottostanti, così da attuare una miglior prevenzione per ciò che riguarda questi disturbi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 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>
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.
- Ballard, C. G. (2004). Definition and Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(Suppl. 1), 15–24. <https://doi.org/10.1159/000074678>
- 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)
- Barnes D.E., Yaffe K., Byers A.L., McCormick M., Schaefer C., Whitmer R.A. Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493–498. [doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481)
- Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., Schneider, A., & for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (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>
- Bature, F., Guinn, B., Pang, D., & Pappas, Y. (2017). Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer’s disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*, 7(8), e015746. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015746>
- Becker, J. T., Chang, Y.-F., Lopez, O. L., Dew, M. A., Sweet, R. A., Barnes, D., Yaffe, K., Young, J., Kuller, L., & Reynolds, C. F. (2009). Depressed Mood is Not a Risk Factor for Incident Dementia in a Community-Based Cohort. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(8), 653–663. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181aad1fe>
- Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?. *Maturitas*, 79(2), 184–190.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009>

- Bianchetti, A., Ikeda, M., Mateos, R., Mondini, S., Rabheru, K., Serrati, C., & De Leo, D. (2023). The NIA-AA revised clinical criteria for Alzheimer's disease: Are they too advanced? *International Psychogeriatrics*, 35(12), 679–681. <https://doi.org/10.1017/S1041610223000868>
- Bolognini, N., & Papagno, C. (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Il mulino.
- Brenowitz, W. D., Zeki Al Hazzouri, A., Vittinghoff, E., Golden, S. H., Fitzpatrick, A. L., & Yaffe, K. (2021). Depressive Symptoms Imputed Across the Life Course Are Associated with Cognitive Impairment and Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(3), 1379–1389. <https://doi.org/10.3233/JAD-210588>
- Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323–331. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- Cirrito, J. R., Disabato, B. M., Restivo, J. L., Verges, D. K., Goebel, W. D., Sathyan, A., Hayreh, D., D'Angelo, G., Benzinger, T., Yoon, H., Kim, J., Morris, J. C., Mintun, M. A., & Sheline, Y. I. (2011). Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(36), 14968–14973. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107411108>
- Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M., & Heuser, I. (2007). Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 41(7), 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.011>
- Creese, B., Griffiths, A., Brooker, H., Corbett, A., Aarsland, D., Ballard, C., & Ismail, Z. (2020). Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *International Psychogeriatrics*, 32(6), 705–717. <https://doi.org/10.1017/S1041610219001200>
- Dafsari, F. S., & Jessen, F. (2020). Depression—An underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 10(1), 160. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1>
- Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Scott, K., Goodman, A., Koupil, I., & Herlitz, A. (2015). A Life-Course Study of Cognitive Reserve in Dementia—From Childhood to Old

- Age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(9), 885–896.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.02.002>
- Delacourte, A., Campion, D., & Davous, P. (2007). Morbo di Alzheimer. *EMC - Neurologia*, 7(4), 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(07\)70544-5](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(07)70544-5)
- Di Rosa, E. (2024). Affective reserve: A new reserve concept we should talk about. *PLOS Mental Health*, 1(2), e0000083.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmen.0000083>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- 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)
- Elser, H., Horváth-Puhó, E., Gradus, J. L., Smith, M. L., Lash, T. L., Glymour, M. M., Sørensen, H. T., & Henderson, V. W. (2023). Association of Early-, Middle-, and Late-Life Depression With Incident Dementia in a Danish Cohort. *JAMA Neurology*, 80(9), 949. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2309>
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 24–40.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
- Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J. D., & Marchant, N. L. (2018). Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: A systematic review. *BMJ Open*, 8(4), e019399.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019399>

- Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., & Parker, G. (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry*, 186(3), 197–202. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.197>
- Holwerda, T. J., Deeg, D. J. H., Beekman, A. T. F., Van Tilburg, T. G., Stek, M. L., Jonker, C., & Schoevers, R. A. (2014). Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(2), 135–142. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302755>
- Irie, F., Masaki, K. H., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Ross, G. W., Taaffe, D. R., Launer, L. J., & White, L. R. (2008). Apolipoprotein E ε4 Allele Genotype and the Effect of Depressive Symptoms on the Risk of Dementia in Men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of General Psychiatry*, 65(8), 906. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.906>
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., Lyketsos, C. G., & ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kessing, L. V. (2012). Depression and the risk for dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(6), 457–461. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328356c368>
- Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2011). Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder?: *International Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 316–322. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834ace0f>
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2009). Antidepressants and dementia. *Journal of Affective Disorders*, 117(1–2), 24–29.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.020>

Korczyn, A. D., Vakhapova, V., & Grinberg, L. T. (2012). Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1–2), 2–10.

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.027>

Kremen, W. S., Beck, A., Elman, J. A., Gustavson, D. E., Reynolds, C. A., Tu, X. M., Sanderson-Cimino, M. E., Panizzon, M. S., Vuoksimaa, E., Toomey, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Fang, B., Dale, A. M., Lyons, M. J., & Franz, C. E. (2019b). Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(6), 2021–2026. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811537116>

Kuring, J. K., Mathias, J. L., & Ward, L. (2020). Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, 274, 247–261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.020>

Làdavvas, E. (2020). *Neuropsychologia* (4^a ed). Il Mulino.

Lara, E., Koyanagi, A., Domènech-Abella, J., Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. (2017). The Impact of Depression on the Development of Mild Cognitive Impairment over 3 Years of Follow-Up: A Population-Based Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3–4), 155–169. <https://doi.org/10.1159/000455227>

Larsen, E. N., Sloth, M. M., Osler, M., Wium-Andersen, I. K., & Jørgensen, T. S. H. (2022). Depression in adulthood and risk of dementia later in life: A Danish register-based cohort study of 595,828 men. *Journal of Affective Disorders*, 302, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.083>

Leonard, B. E. (2007). Inflammation, Depression and Dementia: Are they Connected? *Neurochemical Research*, 32(10), 1749–1756. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9385-y>

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)
- Lo Coco, D., Lopez, G., & Corrao, S. (2016). Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vascular health and risk management*, 12, 105–116. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S75306>
- Luppa, M., Luck, T., Ritschel, F., Angermeyer, M. C., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2013). Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study. *PloS one*, 8(3), e59246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059246>
- Manzoni, G. Camillo & Torelli, Paola. (2020). *Neurologia*. Società Editrice Esculapio.
- Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(2), 146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>
- Massimo Nucci, Daniela Mapelli, & Sara Mondini. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3). <https://doi.org/10.3275/7800>
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer’s disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>

- Mello, A. D. A. F. D., Mello, M. F. D., Carpenter, L. L., & Price, L. H. (2003). Update on stress and depression: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25(4), 231–238. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000400010>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Mirza, S. S., De Bruijn, R. F. A. G., Direk, N., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Ikram, M. A., & Tiemeier, H. (2014). Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. *Alzheimer's & Dementia*, 10(5S). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.10.006>
- Moreno-Agostino, D., Wu, Y.-T., Daskalopoulou, C., Hasan, M. T., Huisman, M., & Prina, M. (2021). Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 281, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Muliyala, K., & Varghese, M. (2010). The complex relationship between depression and dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13(6), 69. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.74248>
- O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1698–1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
- Ochi, S., Mori, T., Iga, J., & Ueno, S. (2022). Prevalence of Comorbid Dementia in Late-life Depression and Bipolar Disorder: A Retrospective Inpatient Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 589–598. <https://doi.org/10.3233/ADR-220052>
- Organizzazione Mondiale della Sanità (s.d.). *Dementia*. Recuperato 14 maggio 2024, da <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>
- Organizzazione Mondiale della Sanità (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-en.g.pdf>
- Organizzazione Mondiale della Sanità (2023). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

- Organic mental impairment in the elderly. Implications for research, education and the provision of services. A report of the Royal College of Physicians by the College Committee on Geriatrics. (1981). *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 15(3), 141–167.
- Ouanes, S., & Popp, J. (2019). High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
- Pelletier, L., O'Donnell, S., Dykxhoorn, J., McRae, L., & Patten, S. B. (2017). Underdiagnosis of mood disorders in Canada. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(4), 414–423. <https://doi.org/10.1017/S2045796016000329>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Román, G. C. (2002). Defining dementia: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106, 6–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.106.s178.2.x>
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Saz, P., López-Antón, R., Dewey, M. E., Ventura, T., Martín, A., Marcos, G., De La Cámara, C., Quintanilla, M. A., Quetglas, B., Bel, M., Barrera, A., & Lobo, A. (2009). Prevalence and implications of psychopathological non-cognitive symptoms in dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(2), 107–116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01280.x>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Schmand, B., Smit, J., Lindeboom, J., Smits, C., Hooijer, C., Jonker, C., & Deelman, B. (1997). Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(9), 1025–1033. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00121-2)

- 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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Snowdon, D. A., & Nun Study (2003). Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Annals of internal medicine*, 139(5 Pt 2), 450–454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_part_2-200309021-00014
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Lozupone, M., Seripa, D., Giannini, M., Sardone, R., Bonfiglio, C., Abbrescia, D. I., Galluzzo, L., Gandin, C., Baldereschi, M., Di Carlo, A., Inzitari, D., Daniele, A., Sabbà, C., Logroscino, G., Panza, F., & Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (2017). Additive Role of a Potentially Reversible Cognitive Frailty Model and Inflammatory State on the Risk of Disability: The Italian Longitudinal Study on Aging. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(11), 1236–1248. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.05.018>
- Spinnler, H. (1985). *Il decadimento demenziale: Inquadramento neurologico e neuropsicologico*. Il pensiero scientifico. <https://books.google.it/books?id=ImSYoAEACAAJ>
- Stern Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 20(3 Suppl 2), S69–S74. <https://doi.org/10.1097/00002093-200607001-00010>
- Sutin, A. R., Stephan, Y., Luchetti, M., & Terracciano, A. (2020). Loneliness and Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology: Series B*, 75(7), 1414–1422. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby112>
- The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., De Girolamo, G., De Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., ... Vollebergh, W. A. M. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta*

- Psychiatrica Scandinavica*, 109(s420), 21–27.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *The Lancet*, 386(10004), 1683–1697.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6)
- Wang, G. H.-M., Li, P., Wang, Y., Guo, J., Wilson, D. L., & Lo-Ciganic, W.-H. (2023). Association between Antidepressants and Dementia Risk in Older Adults with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6342. <https://doi.org/10.3390/jcm12196342>
- Wang, H.-X., MacDonald, S. W. S., Dekhtyar, S., & Fratiglioni, L. (2017). Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study. *PLOS Medicine*, 14(3), e1002251.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002251>
- Wimo, A., Seeher, K., Cataldi, R., Cyhlarova, E., Dielemann, J. L., Frisell, O., Guerchet, M., Jönsson, L., Malaha, A. K., Nichols, E., Pedroza, P., Prince, M., Knapp, M., & Dua, T. (2023). The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimer's & Dementia*, 19(7), 2865–2873. <https://doi.org/10.1002/alz.12901>
- Yang, W., Li, X., Pan, K., Yang, R., Song, R., Qi, X., Pedersen, N. L., & Xu, W. (2021). Association of life-course depression with the risk of dementia in late life: A nationwide twin study. *Alzheimer's & Dementia*, 17(8), 1383–1390.
<https://doi.org/10.1002/alz.12303>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37.
<https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zilkens, R., Bruce, D., Duke, J., Spilsbury, K., & Semmens, J. (2014). Severe Psychiatric Disorders in Mid-Life and Risk of Dementia in Late- Life (Age 65-84 Years): A Population Based Case-Control Study. *Current Alzheimer*

Research,

11(7),

681–693.

<https://doi.org/10.2174/1567205011666140812115004>