



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E
CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**ASSOCIAZIONE TRA SINDROME DEPRESSIVA E
FUNZIONAMENTO COGNITIVO NEL PAZIENTE GERIATRICO**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Olimpia Pino

Controrelatore:

Chiar.ma Dott.ssa Elena De Bernardis

Laureanda:

Laura Braun-Wimmer

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Abstract

Lo studio si propone di identificare l'associazione tra le funzioni cognitive e la sindrome depressiva nel paziente geriatrico. Sono state analizzate 40 cartelle cliniche dell'ospedale "Maria Luigia" di Monticelli (Parma) per individuare il collegamento tra il funzionamento cognitivo misurato tramite il *Mini Mental State Examination* MMSE e l'esame neuropsicologico breve ENB-2 con il disturbo dell'umore nei pazienti geriatrici. La prima domanda di ricerca indaga sul livello cognitivo globale rilevato nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva al tempo t0 e t1 (pre e post trattamento depressivo). Tramite l'utilizzo della regressione lineare è stato identificato un abbassamento globale in tutte le funzioni cognitive che si è rivelato significativo solo per il MMSE al t1. La seconda domanda di ricerca indaga sulla relazione delle funzioni esecutive sul livello cognitivo globale dei pazienti geriatrici con sindrome depressiva al tempo t0 e t1 (pre e post trattamento depressivo). Tramite l'utilizzo della regressione lineare multipla sono stati valutati quali tra i diversi domini cognitivi misurati con il MMSE e l'ENB-2 hanno una relazione significativa con la funzione globale cognitiva. Nella prima parte viene descritta la sindrome depressiva nel paziente geriatrico e le varie difficoltà diagnostiche riscontrate in questa categoria di pazienti. Segue una parte che propone di riportare le maggiori teorie biologiche ed evidenze cliniche per interpretare al meglio i deficit cognitivi presenti nella sindrome depressiva. Infine, la parte empirica che individua un lieve abbassamento generale delle funzioni cognitive associate alla sindrome depressiva e identifica, nei domini delle funzioni esecutive misurate tramite (interferenza di 10 secondi, il test di astrazione, il compito del disegno spontaneo e il test dell'orologio), caratteristiche determinanti del funzionamento cognitivo globale del paziente geriatrico con sindrome depressiva.

Abstract

The study aims to identify the association between cognitive functions and depressive syndrome in the geriatric patient. 40 medical records from the "Maria Luigia" hospital in Monticelli (Parma) were analyzed to identify the link between cognitive functioning measured by the Mini Mental State Examination MMSE and the short ENB-2 neuropsychological examination with mood disorder in geriatric patients. The first research question investigates the general cognitive level detected in geriatric patients with depressive syndrome at time t0 and t1 (pre and post depressive treatment). Through the use of linear regression, a general decrease in all cognitive functions was identified which proved to be significant only for the MMSE at t1. The second research question investigates the relationship of executive functions on the general cognitive level of geriatric patients with depressive syndrome at time t0 and t1 (pre and post depressive treatment). Through the use of multiple linear regression, it was evaluated which of the different cognitive domains measured with the MMSE and ENB-2 have a significant relationship with general cognitive functions. The first part describes the depressive syndrome in the geriatric patient and the various diagnostic difficulties encountered in this category of patients. The second part discusses the major biological theories and clinical evidence to assist in interpreting the cognitive deficits present in the depressive syndrome. Finally, the third part is an empirical part. This part identifies a slight lowering of cognitive functions associated with the depressive syndrome. Additionally, in the domain of executive functions measured, it identifies 4 determining characteristics of the general cognitive functioning of the geriatric patient with depressive syndrome (10-second interference, the abstraction test, the task of spontaneous drawing and the clock test).

Indice

Elenco delle figure:.....	6
Elenco delle tabelle:.....	8
Lista degli acronimi:	9
CAPITOLO 1: LA SINDROME DEPRESSIVA NELL'ANZIANO	10
1.1 Prevalenza della sindrome depressiva nell'anziano	10
1.2 Fattori di rischio	12
1.2.1 Comorbidità.....	13
1.2.2 Sindromi somatiche.....	16
1.3 Diagnosi	17
1.4 Demenza, pseudodemenza e depressione vascolare	20
CAPITOLO 2: NEUROPSICOBIOLOGIA DELLA SINDROME DEPRESSIVA	25
2.1 Neuroanatomia della depressione (MRI strutturale, MRI funzionale, PET, markers elettrofisiologici)	26
2.2 Biomarcatori (Sistema immunitario e infiammazione, stress e asse HPA, BDNF). 33	
2.3 Genetica.....	35
2.4 Neurochimica: farmaci e terapie antidepressive	37
2.5 Neuropsicologia	38
2.5.1 Problemi metodologici	40
2.5.2 Motivazione.....	42
2.5.3 Maggiori deficit neuropsicologici nella sindrome depressiva.....	42
2.5.4 Relazione temporale e gravità	45
2.5.5 Maggiori deficit in EOD.	47
2.5.6 Maggiori deficit in LOD.	47
2.6 Mild Cognitive Impairment.....	49
2.7 Deficit cognitivi della depressione e farmacoterapia	50
CAPITOLO 3: LA RICERCA	52
3.1 Accesso ai dati.....	53
3.2 Strumenti neuropsicologici	54
3.3 Metodologia di analisi	58

3.3.1 Modello lineare.	58
3.3.2 Funzionamento cognitivo globale nel paziente geriatrico con sindrome depressiva	64
3.3.3 Modello di regressione lineare MMSE(t0)~GDS(t0).....	64
3.3.4 Modello di regressione lineare MMSE(t1)~GDS(t1).....	67
3.3.5 Modello di regressione lineare ENB-2(t0)~GDS(t0)	71
3.3.6 Modello di regressione lineare multipla.....	74
3.3.7 Domini cognitivi che maggiormente influenzano il funzionamento cognitivo globale.	75
3.3.8 Modello di regressione lineare multipla MMSE.t0 ~ MMSE.(11 items a t0).....	76
3.3.9 Modello di regressione lineare multipla MMSE.t1 ~ MMSE(11 items a t1).....	78
3.3.10 Modello di regressione lineare multipla ENB-2.t0~ENB-2(16 items a t0).....	80
3.4 Risultati	83
3.5 Discussione.....	84
3.6 Conclusione	89
Bibliografia	91

Elenco delle figure:

Figura 1: Statistiche a livello mondiale di patologie e disturbi, misurato con il fattore YLD (Hegerl et al., 2001).	11
Figura 2: La prevalenza di depressione divisa per età e genere.	11
Figura 3: Valutazione delle prestazioni cognitive di anziani con demenza e pseudodemenza Piattino, S., e Chiorri, C. (2007)	23
Figura 4: Network maggiormente compromessi nei pazienti LOD specificando anche la localizzazione e le funzioni di questi (Wang et al., 2015).	30
Figura 5: Collegamenti schematici tra la corteccia prefrontale e le strutture limbiche implicate nella depressione (Palazidou, 2012).	32
Figura 6: Schematizza le diverse cause che contribuiscono alla sindrome depressiva, partendo da un aspetto di attivazionale (elettrofisiologica, fMRI o PET), volumetrico strutturale (MRI), di disregolazione dell'HPA, di livelli di BDNF, per arrivare anche all'influenza immunologica, di infiammazione, genetica e ambientale (Palazidou, 2012).	36
Figura 7: Maggiori strutture involte nella LOD e collegamento tra funzione cognitiva e struttura (Dai et al., 2019).	40
Figura 8: Domini cognitivi coinvolti nella depressione e descrizione delle funzioni di ogni dominio (Papakostas, 2013).	43
Figura 9: Correlazione tra deterioramento cognitivo, miglioramento dei sintomi e ricadute di episodi depressivi (Hammar & Årdal, 2009).	45
Figura 10: Variabili di correzione per età e scolarità	55
Figura 11: Tabella dei punteggi GDS dei pazienti al momento t0 in ingresso e al momento t1 in dimissione.	61
Figura 12: Tabella dei punteggi MMSE dei pazienti al momento t0 in diagnosi e al momento t1 in dimissione.	62
Figura 13: Tabella dei punteggi ENB-2 dei pazienti al momento t0 in diagnosi.	63
Figura 14: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t0.	64
Figura 15: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.	65
Figura 16: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t0 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.	66

Figura 17: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t1.....	68
Figura 18: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t1 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.....	69
Figura 19: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.....	70
Figura 20: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e ENB-2 al momento t0.....	71
Figura 21: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e ENB-2 al momento t0 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.....	72
Figura 22: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.....	73
Figura 23: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.....	77
Figura 24: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.....	80
Figura 25: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.....	82

Elenco delle tabelle:

Tabella 1: tabella dei coefficienti di regressione nel primo modello di regressione lineare multipla MMSEt0~MMSE(11 domini t0) con errori standard e i p-value di ciascun regressore. 77

Tabella 2: tabella dei coefficienti di regressione nel secondo modello di regressione lineare multipla MMSEt1~MMSE(11 domini t1) con errori standard e i p-value di ciascun regressore. 79

Tabella 3: tabella dei coefficienti di regressione nel terzo modello di regressione lineare multipla ENB-2 t0~ENB-2(16 domini t0) con errori standard e i p-value di ciascun regressore. 81

Lista degli acronimi:

ACTH	- <i>Adreno-Cortico-Tropic Hormone</i>
AD	- <i>Alzheimer Dementia</i>
APA	- <i>American Psychiatric Association</i>
BDNF	- <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CF	- <i>Cystic Fibrosis</i>
CRH	- <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
CFS	- <i>Chronic Fatigue Syndrome</i>
DDM	- <i>Major Depressive Disorder</i>
DSM5	- <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DTI	- <i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EOD	- <i>Early Onset Depression</i>
fMRI	- <i>Functional Magnetic Resonance imaging</i>
GDS	- <i>Geriatric Depression Scale</i>
HPA	- <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal</i>
IBS	- <i>Irritable Bowel Syndrome</i>
ILs	- <i>Inter-Leukins</i>
LOD	- <i>Late Onset Depression</i>
MCI	- <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDD	- <i>Major Depressive Disorder</i>
MMSE	- <i>Mini-Mental State Examination</i>
MoA	- <i>monoamine cerebrali</i>
MRI	- <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OFC	- <i>Orbital Frontal Cortex</i>
OMS	- <i>Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)</i>
PET	- <i>Positron Emission Tomography</i>
PFC	- <i>Pre-Frontal Cortex</i>
SSRI	- <i>Inibitori selettivi del Reuptake di serotonina</i>
WHO	- <i>World Health Organization (OMS)</i>
WML	- <i>White Matter Lesion</i>
YLD	- <i>Years Lived with Disability</i>
5-HTTLPR	- <i>Serotonin Transporter-Linked Promoter Region</i>

CAPITOLO 1: LA SINDROME DEPRESSIVA NELL'ANZIANO

L'invecchiamento porta con sé una serie di tematiche che vanno a interessare diversi ambiti della nostra società: quello economico, quello demografico, quello sanitario e quindi clinico. A livello mondiale l'età media della popolazione è cresciuta rapidamente; infatti, nell'ultima decade gli over sessanta sono aumentati di un milione e gli studi indicano che nel 2030 si arriverà a 1.4 milioni per poi arrivare a 2.1 milioni nel 2050 (Zenebe et al., 2021). Di pari passo alla longevità si osserva anche un incremento di problemi psichici e fisici che molto spesso accompagnano la vita di un anziano, difatti bisogna considerare una moltitudine di variabili rilevanti per ottimizzare le diagnosi e i trattamenti nei pazienti geriatrici.

1.1 Prevalenza della sindrome depressiva nell'anziano

Osservando le statistiche a livello mondiale di patologie e disturbi che maggiormente vanno a intaccare il benessere psicologico e fisico delle persone, al primo posto già dagli anni 90 troviamo la sindrome depressiva, un disturbo del tono dell'umore che si manifesta maggiormente sottoforma di episodi depressivi ricorrenti. Il grafico rappresentato nella fig. 1 mostra i dati dello studio di YLD del 1990 (*Years Lived with Disability*; Murray & Lopez, 1996) che riporta le principali cause di disabilità nel mondo. Come evidente dalla fig. 1, la WHO pubblica nel 2021 i dati che indicano i maggiori disturbi psichici riscontrati a livello mondiale e posiziona la sindrome depressiva al primo posto stimando che il 3.8% di tutta la popolazione mondiale ne soffre. Dallo studio della WHO compiuto nel 2021 sembra che la sindrome depressiva sia prevalente nel genere femminile, nell'età avanzata e a livello geografico sia distribuito maggiormente nelle regioni asiatiche.

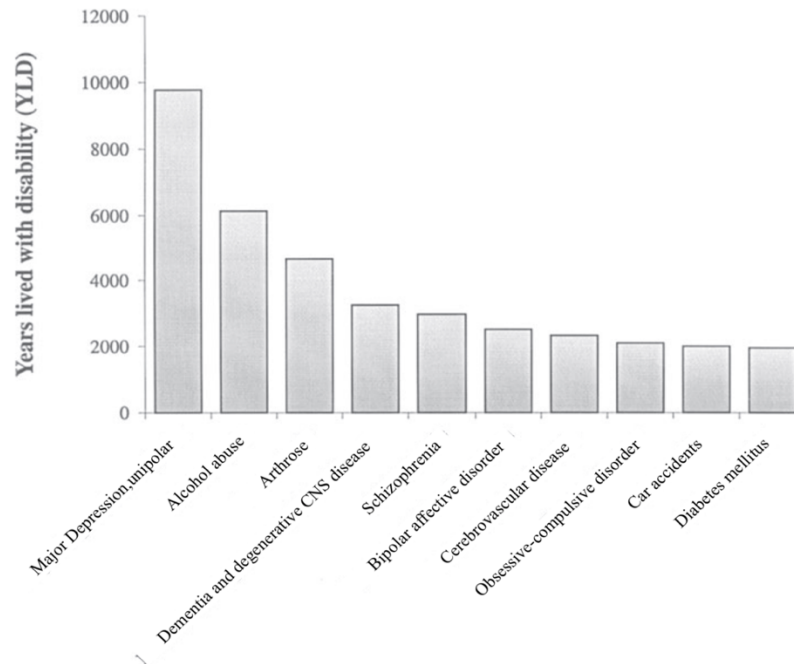


Figura 1: Statistiche a livello mondiale di patologie e disturbi, misurato con il fattore YLD (Hegerl et al., 2001).

Il grafico della fig. 2 pubblicato dalla WHO nel 2021 mette in correlazione la prevalenza del disturbo depressivo con l'età e riporta con una percentuale del 5.7 % una maggioranza rilevata negli over 60 in confronto al 5% della popolazione adulta.

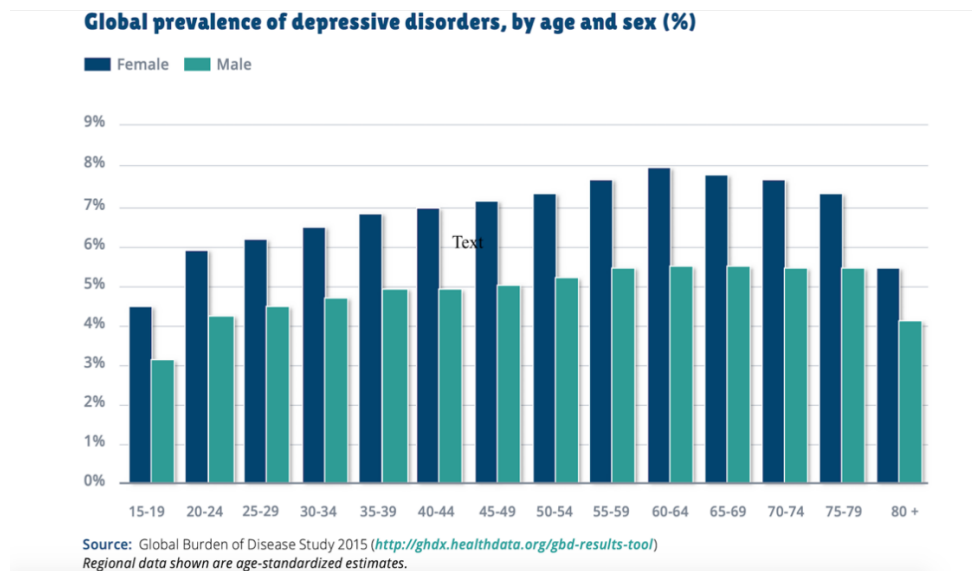


Figura 2: La prevalenza di depressione divisa per età e genere.

Lasciando da parte i dati che riguardano la popolazione mondiale e prendendo in considerazione solo la popolazione italiana over 60, la ricerca passi d'Argento nel 2019 ha riportato la prevalenza della sindrome depressiva in relazione all'età e al genere. In complessivo tra gli anziani che vivono in Italia la percentuale divisa in genere è del 3% tra gli uomini e il 5,1% tra le donne, questo divario di genere diventa ancora più netto con l'aumentare dell'età superando per le ottantacinquenni il 20% contro il 10% degli uomini della stessa età (<https://www.istat.it/it/files/2021/07/Report-anziani-2019.pdf>). Nel paziente geriatrico la depressione è sicuramente molto più prevalente di quanto riportano le statistiche, anche perché in questo tipo di paziente il disturbo di depressione si manifesta maggiormente sottoforma di una depressione velata con sintomi somatoformi e deficit cognitivi. Infatti, a livello clinico nel 50 % dei casi rimane non diagnosticato (Koenig et al., 1988; Shah et al., 1996).

1.2 Fattori di rischio

La depressione si può verificare in associazione a tutte le diagnosi psichiatriche e fisiche e i fattori di rischio che aumentano la probabilità di soffrire di questo disturbo fanno spesso parte della vita degli anziani. Malattie mediche croniche, deterioramento cognitivo, processi legati all'invecchiamento tra cui aterosclerosi, processi infiammatori, cambiamenti immunitari compromettono l'integrità delle zone del frontostriatale, amigdala e ippocampo aumentando la vulnerabilità alla depressione; anche avversità psicosociali tipo isolamento e trasferimento in strutture contribuiscono ulteriormente alla depressione (Alexopoulos, 2005).

La valutazione dei sintomi di un episodio depressivo maggiore nell'anziano è particolarmente sfidante perché spesso si tratta di un individuo che presenta in multi-comorbidità condizioni somatiche, fisiche e psichiatriche (Hegerl et al., 2013). Tipici sintomi somatici che spesso si possono riscontrare sono: pressione al petto, cefalea, dolore locale diffuso, vertigini, problemi gastrointestinale senza base organica, calo ponderale, alterazione del ritmo circadiano, sintomi

cardiovascolari tra cui palpitazioni e tachicardia (Koenig et al., 1993), perdita di interesse, problemi di concentrazione e ipocondria; anche malattie fisiche come malattie cardiovascolari, ictus, stroke, condizioni croniche di infiammazione e modificazioni ormonali si trovano spesso in concomitanza con la depressione e possono influenzare l'integrità di vari circuiti cerebrali e volumi di materia grigia (Leyhe et al., 2017) a cui si aggiungono anche i fattori psicosociali indicati prima. Tutte queste variabili sono determinanti nell'anamnesi dato che le combinazioni possono essere molteplici:

- una malattia fisica con una sindrome depressiva,
- una sindrome depressiva sotto forma di sintomi somatici,
- una malattia fisica che porta alla sindrome depressiva.

La sindrome depressiva è una condizione reversibile se riconosciuta e trattata in modo adeguato anche se bisogna ricordare l'evidenza di una certa bidirezionalità tra disturbo psicologico e malattia fisica e invecchiamento a causalità ancora da stabilirsi. Nel senso che in alcuni casi la depressione aumenta il rischio di sviluppare malattie, dall'altra, condizioni di malattie croniche aumentano il rischio di depressione e l'invecchiamento in generale è maggiormente incline ad entrambi le variabili.

1.2.1 Comorbidità. In uno studio prospettico di pazienti depressivi Blazer (2003) ha trovato una minore risposta dei linfociti T in risposta alla stimolazione antigenica o mitogenica e con l'avanzare dell'età la scarsa risposta ai mitogeni delle cellule T durante la bastogenesi aumentava. Sempre lo stesso studio rileva, negli anziani con una sindrome depressiva, livelli elevati della citochina ILs-6 (interleuchina-6), una condizione che indica un continuo processo di infiammazione. In un paziente anziano questa condizione può portare ad un riassorbimento osseo che aumenta a sua volta la probabilità di sviluppare altre condizioni di malattia come perdere la forza, essere più soggetti a cadute, al rischio di fratture, specialmente a fratture

all'anca che a loro volta rendono la vita dell'anziano ancora più sedentaria aggiungendo lunghi percorsi di convalescenza e riabilitazione (Michelson et al., 1996; Schweiger et al., 1994).

Tramite lo studio di Whyte et al. (2001) i ricercatori hanno trovato un'attivazione piastrinica maggiore nei pazienti anziani depressi e specialmente chi era portatore di un polimorfismo del trasportatore della serotonina della regione promotore 5-HTTLPR aveva livelli piastrinici e livelli di betatromboglobulina significativamente elevati che aumentavano il rischio di una cardiopatia ischemica che a sua volta è un fattore di rischio per sviluppare un disturbo del tono dell'umore.

Sintomi depressivi quali il poco appetito possono portare ad una significativa perdita di peso che può provocare una minore densità di minerali nelle ossa che nel paziente anziano portano a osteoporosi e a condizioni di fragilità (Mezuk et al., 2012). La fragilità è una condizione definita da Rockwood come l'essere vulnerabili al declino fisico in terza età (Rockwood et al., 1994). Lo sviluppo di questa condizione come una sindrome è determinato dalla sua frequenza nella realtà clinica, empiricamente viene spesso rilevata come una rappresentazione alternativa della depressione negli anziani tipo una depressione senza tristezza o una depressione vegetativa. Infatti, nel paziente geriatrico si parla anche di depressione senza tristezza (Gallo & Rabins, 1999) con disturbi per lo più somatici cioè senza un problema fisico sottostante (Katon & Sullivan, 1990) e (Birrer & Vemuri, 2004) supponendo che frequentemente la sindrome depressiva viene confusa con un declino fisico definito dalla sindrome di fragilità.

Gallo e colleghi sono stati i primi nel 1994 a rilevare che gli anziani con sindrome depressiva riportano meno sintomi di disforia ma maggiormente sensazioni di stanchezza, senso di colpa e disturbi dell'appetito a differenza di giovani adulti con la stessa sindrome (Gallo et al., 1994).

A livello empirico l'influenza reciproca tra depressione e fragilità è ormai un'evidenza anche se rimangono due opinioni diverse su e come trattare queste condizioni; da un lato vengono viste come due sindromi diverse che sono fattori rischio per entrambi dall'altro vengono

definite come la stessa sindrome, cioè come una depressione che nell'anziano si esprime in una condizione di fragilità. Momentaneamente ci sono tre diversi modelli che provano a definire la condizione di fragilità nel paziente anziano:

- Modello di carico cumulativo (*Cumulative burden model di Rockwood*) come riportano Robertson et al. (2013) in cui la fragilità rappresenta la somma di tutti i problemi fisici e psichici che hanno riscontrato i pazienti durante l'arco della loro vita.
- Modello dei domini funzionali (*The functional domains modeled*) (Cigolle et al., 2009) dove la fragilità rappresenta una condizione di accumulo di carenze in diversi domini: quello fisico che nell'anziano può essere l'equilibrio, quello nutritivo che si manifesta sottoforma di perdita di peso, quello cognitivo che nell'anziano si esterna maggiormente con i problemi di memoria e quello sensoriale che può essere l'abbassamento dell'acuità visiva.
- Modello biologico (Fried et al., 2001) dove la fragilità è una sindrome caratterizzata da inattività, stanchezza, perdita di peso ed esaurimento. Questa condizione è spesso riscontrata anche in pazienti con sarcopenia (Frisoli et al., 2011) e in anziani che hanno carenza di vitamina D (Ensrud et al., 2010).

Infine, va ricordata anche la sindrome subdromica (*the significance of subsyndromal depression in geriatrics*) (Lavretsky et al., 2004) che si trova molto spesso in condizioni di ospedalizzazioni e in corrispondenza a problemi fisici. Nel paziente geriatrico si riscontra una prevalenza del 11.8 % di questa sindrome (Ismail et al., 2017) che riflette una condizione in cui i sintomi non hanno una durata tale da poter essere esaustivi per una diagnosi di depressione maggiore, distimia o depressione minore. La sindrome subdromica si osserva maggiormente in pazienti sopra i 60 anni, in assenza di un disturbo di umore e anedonia e si manifesta con sintomi quali poca concentrazione, ritardo psicomotorio, problemi di tipo psicosociale e disabilità (Fitzpatrick-Lewis et al., 2015).

1.2.2 *Sindromi somatiche*. La sindrome depressiva e le sindromi somatiche specifiche tipo *Chronic Fatigue Syndrome* e il *Chronic Pain Syndrome* hanno ampie somiglianze e riportano molti sintomi in comune ma si possono anche differenziare (Goodwin, 2022).

CFS *Chronic Fatigue Syndrome* (Addington et al., 2001): La sindrome dell'affaticamento cronico rappresenta una condizione in cui il paziente ha poca energia e spesso nell'anziano può essere vista come una depressione in forma lieve o velata. L'eziologia di questo disturbo è eterogenea e complessa, ma molti studi che hanno indagato la funzione neuropsicologica indicano che i pazienti con una depressione mostrano variazioni significative nelle funzioni motorie e hanno maggiori problemi di memoria diversamente dai pazienti con il CFS che manifestano un'ipersensibilità corporea agli stimoli e hanno carenze nella funzione cognitiva, condizioni che sono minori nella sindrome depressiva (Lawrie et al., 2000).

CPS *Chronic Pain Syndrome* (Prins et al., 2001): è sindrome che può essere locale o diffusa, che raggruppa sotto un unico termine diverse condizioni, quelle maggiormente conosciute sono il dolore del pavimento pelvico *Pelvic Pain*, il dolore dell'articolazione tempomandibolare *Temporomandibular Joint Pain* e la fibromialgia. Spesso una sindrome depressiva è accompagnata da fibromialgia, una patologia del CPS caratterizzata da dolori muscolari diffusi associati ad affaticamento, rigidità, problemi di insonnia, di memoria e alterazioni dell'umore; ed è spesso l'espressione di forme di stress somatizzato.

Da un lato questi disturbi possono essere visti come un disturbo da conversione di Freud, dall'altro lato ci sono varie opinioni che accettano i sintomi somatici come facenti parte della sindrome depressiva, questo vorrebbe dire che entrambi le sindromi hanno delle caratteristiche biologiche ed ereditarie in comune (Goodwin, 2022).

Come già ripetuto la sindrome depressiva è un disturbo che si manifesta in diversi domini con sintomi estremamente correlati all'età di insorgenza di quest'ultima, dal piano somatico a quello affettivo ma specialmente nel paziente geriatrico anche cognitivo, nel secondo capitolo presenterò in dettaglio il funzionamento cognitivo nel disturbo depressivo.

1.3 Diagnosi

Una sindrome depressiva si divide in due diversi tipi: il cosiddetto *Late Onset Depression* (LOD), che si riflette in una prima manifestazione di depressione dai 65 in poi e la *Early Onset Depression* (EOD), l'altra forma di depressione che sta ad indicare un disturbo depressivo ricorrente ad esordio precoce con almeno un episodio depressivo prima dei 50 anni (Blazer, 2003).

Entrambe le forme di depressione si possono manifestare in modi diversi dato che sostanzialmente riguardano due popolazioni a diversi stadi di età. La sindrome LOD compromette più i domini cognitivi e si manifesta sottoforma di disturbi somatici mentre la EOD influenza maggiormente un piano emotivo. Infatti, molto spesso la forma di depressione LOD è considerata una fase prodromica di un disturbo di demenza (Ribeiz et al., 2013) proprio perché si manifesta per la prima volta nell'anziano e spesso accade che anche se quest'ultimo risponde in modo positivo alla terapia anti-depressiva, è incapace di tornare ad un funzionamento cognitivo normale. La LOD si trova in concomitanza con fattori associati con l'invecchiamento, disfunzione fisica e deterioramento cognitivo, anche se una vera relazione di causalità tra età e depressione non è mai stata significativamente rilevata (Blazer, 2003).

Ribeiz e colleghi (Ribeiz et al., 2013) ricordano che entrambe le forme LOD e EOD, riscontrate ad ogni età aumentano sempre il rischio di sviluppare un futuro deterioramento cognitivo, che esso sia reversibile e riscontrabile solo nel decorso della sindrome o irreversibile considerando la depressione come una fase prodromica ad un decadimento cognitivo.

L'edizione più recente del DSM pubblicata dall'*American Psychiatric Association* (APA) nel 2013, il DSM-5, descrive i sintomi depressivi come “episodi discreti dalla durata di almeno due settimane che coinvolgono evidenti cambiamenti nell'affetto, cognizione e funzione neurovegetativa” (APA, 2013). Originariamente le prime due versioni del manuale pubblicate rispettivamente nel 1952 e 1968 descrivevano i disturbi affettivi come una forma di psicosi (Spitzer et al., 1980). Nel DSM II il disturbo depressivo viene definito come una sorta di malinconia che si manifesta come un “gruppo di psicosi caratterizzato da un unico disturbo dell'umore, depressione estrema o euforia e quello domina la vita mentale del paziente” (Wilson e Spitzer, 1968; Spitzer et al., 1980) classificando le psicosi affettive in tre grandi gruppi: melanconia involutiva, malattia maniaco-depressiva e disturbo affettivo maggiore. Nella versione pubblicata nel 1980 il DSM-III ha apportato numerose modifiche inclusa l'aggiunta di una definizione di base di malattia mentale e di criteri diagnostici che cercano di descrivere diverse condizioni introducendo un sistema multi assiale che valuta i pazienti a più livelli (Spitzer et al., 1980). Per quanto riguarda i disturbi affettivi è stato definito il disturbo depressivo maggiore MDD che rimane uguale fino ad oggi, allontanando il termine di malinconia e lasciando spazio ad una definizione che sottolinea la natura eterogena dei sintomi depressivi (APA, 1980; Spitzer et al., 1980). Il manuale diagnostico DSM-5 elenca i seguenti criteri per disturbo depressivo maggiore:

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi devono essere presenti durante lo stesso periodo di due settimane e rappresentare un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi deve essere 1) stato d'animo depresso o 2) perdita di interesse o di piacere.
1. umore depresso per la maggior parte del giorno, approssimativamente ogni giorno;
 2. marcata diminuzione di interesse o piacere nelle normali attività, per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno;

3. calo o aumento significativo di appetito o peso;
4. alterazione del sonno quasi tutti i giorni (insonnia o ipersonnia);
5. agitazione o rallentamento psicomotorio quasi tutti i giorni;
6. faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni;
7. ridotta capacità di pensare o di concentrarsi o indecisione, quasi tutti i giorni;
8. sentimenti di autosvalutazione o senso di colpa eccessivi o inappropriati, quasi tutti i giorni;
9. ricorrenti pensieri di morte o idee/tentativi di suicidio;

B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti

C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica. DSM5 (APA, 2013)

Come descritto nelle caratteristiche diagnostiche del DSM5 gli individui con depressione possono presentare capacità ridotte di pensare, concentrarsi o prendere decisioni facili e i sintomi causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo e altre aree importanti. Il profilo neurocognitivo della sindrome depressiva risulta essere molto eterogeneo e specialmente nel paziente geriatrico la sua determinazione può risultare spesso sfidante date le molteplici cause sottostanti ai deterioramenti cognitivi. I deficit cognitivi riscontrati negli anziani dipendono da diversi fattori: primariamente sono determinati dalla variabilità individuale al declino delle funzioni cognitive che è influenzato da diversi fattori che includono lo status socio-economico, lo stile di vita, la presenza di malattie croniche e l'assunzione di medicinali (Alexopoulos, 2005). Secondariamente anche l'invecchiamento sano è spesso associato ad una diminuzione delle capacità cognitive in compiti che richiedono attenzione selettiva o in compiti che richiedono di mantenere la concentrazione; infatti, negli anziani vengono spesso riscontrati disturbi di

memoria nelle aree della memoria dichiarativa, episodica e procedurale. Infine, sindromi quali forme di demenze ad uno stadio prodromico, depressione vascolare e pseudodemenza possono portare ad un abbassamento generale del profilo cognitivo. Tutti questi elementi suggeriscono diverse possibilità di intervento per la prevenzione e il trattamento del declino cognitivo nel corso dell'invecchiamento. I punti chiave per fare una diagnosi accurata della depressione in tarda età con un profilo neuropsicologico marcatamente abbassato consiste in primo luogo nell'ottenere una storia dettagliata dai pazienti e dai loro familiari, seguire i pazienti longitudinalmente, indagare sulla possibilità che il paziente faccia uso di sostanze e chiarire l'esistenza di cause iatrogene, che possono contribuire ai sintomi cognitivi dei pazienti, poiché queste possono essere cause reversibili.

1.4 Demenza, pseudodemenza e depressione vascolare

Le malattie neurodegenerative si trovano spesso comorbilità con la sindrome depressiva, infatti, quest'ultima risulta essere un fattore di rischio ma anche un potenziatore per lo sviluppo e la progressione delle forme di demenza. Una moltitudine di sintomi simili come i problemi di memoria e i deficit delle funzioni attentive sono stati rilevati oggettivamente, tramite strumenti di screening neuropsicologici, in entrambi le sindromi. Al momento non è del tutto chiaro se la traiettoria dei sintomi depressivi influenzi la progressione verso forme di demenza e in letteratura ci troviamo di fronte a studi molto contraddittori; tuttavia, ci sono prove a sostegno dei meccanismi eziologici comuni tra la depressione e le patologie neurodegenerative.

La demenza si definisce (American Psychiatric Association, 1997) come una sindrome clinica caratterizzata da deficit cognitivi multipli, comprendenti deficit della memoria e una o più delle seguenti alterazioni cognitive: afasia, agnosia, aprassia e disturbo delle funzioni mnestiche.

Per identificare i disturbi neurocognitivi il DSM-5 propone i seguenti criteri:

- A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basata su:
1. preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è/vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive;
 2. una significativa compromissione delle performance cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci;
- C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente in un contesto di un delirium
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

L'evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi e una significativa compromissione delle performance cognitive, documentata da test neuropsicologici standardizzati, è rilevabile nel paziente geriatrico sia con una sindrome depressiva che con una forma di demenza. In letteratura è spesso accettato che i deficit neurocognitivi riscontrati nella sindrome depressiva si ristabilizzano dopo il trattamento depressivo mentre quelli di una fase prodromica di una forma di demenza non rispondono al trattamento e progrediscono verso un peggioramento. Il livello temporale, *retest* e studi di *follow-up* possono essere un buon modo per differenziare le diagnosi anche se sono state trovate delle differenze significative anche livello sintomatologico:

Nelle sindromi di demenza ad uno stadio iniziale troviamo le seguenti alterazioni cognitive:

- un funzionamento globale ridotto che si manifesta in modo molto graduale e si esplicita principalmente con dei deficit mnesici. I ritmi circadiani peggiorano, viene riscontrata un'alterazione del ritmo sonno-veglia con un miglior funzionamento cognitivo la mattina che va a peggiorare durante il corso della giornata e trova il suo picco alla sera. A livello emotivo presentano un'apatia e un appiattimento delle emozioni e hanno una scarsa risposta agli antidepressivi.

Nella sindrome depressiva troviamo le seguenti alterazioni cognitive:

- un funzionamento cognitivo ridotto più parziale che si manifesta in modo molto acuto e si esplicita con un rallentamento del pensiero e con problemi nelle funzioni esecutive. A livello cognitivo risultano avere un peggioramento la mattina che va a migliorare nel corso della giornata, la cosa importante è che il paziente è consapevole e si lamenta delle proprie carenze cognitive. I ritmi circadiani sono alterati che si manifestano tramite insonnie o ipersonnia e risvegli precoci. I sintomi affettivi sono tristezza, senso di colpa e anedonia e hanno una buona risposta agli antidepressivi.

Data la similarità di determinati sintomi tra la demenza in una fase prodromica e la depressione in fase acuta è utile ricordare anche gli altri due disturbi che si possono riscontrare nel paziente geriatrico: la pseudodemenza e la depressione vascolare.

Il termine "pseudodemenza" è stato introdotto da Kiloh (1961), quest'ultima è una condizione molto spesso osservata in pazienti con una sindrome LOD che si differenzia però da una fase prodromica di una forma di demenza. La pseudodemenza (Rozzini et al., 2002) è conosciuta anche come "sindrome dementigena della depressione", ha un'insorgenza improvvisa e una progressione rapida e il paziente si lamenta ed è consapevole dei propri disturbi di memoria. I pazienti che soffrono di questa condizione spesso hanno punteggi bassi al MMSE *Mini Mental State Examination* che indicano un decadimento cognitivo moderato e presentano performance

deficitarie ai test cognitivi e ai test di memoria. Nella fig. 3 Vengono riportati i maggiori sintomi rilevati nella pseudodemenza e la demenza.

PSEUDODEMENZA	DEMENZA
Insorgenza improvvisa	Insorgenza insidiosa
Progressione rapida	Progressione solitamente lenta
Consapevolezza dei deficit cognitivo	Paziente non consapevole dei propri deficit
Disturbi della memoria	Confabulazioni
Enfasi sulle proprie difficoltà	Sottovalutazione delle proprie difficoltà
Arrendevolezza durante i test	Il paziente si impegna nei test
Umore depresso	Umore spesso incongruo
Frequenti sintomi vegetativi	Assenza di sintomi vegetativi
Possibili precedenti psichiatrici	

*Figura 3: Valutazione delle prestazioni cognitive di anziani con demenza e pseudodemenza
Piattino, S., e Chiorri, C. (2007)*

Come descritto nella fig. 3 il paziente con pseudodemenza ha consapevolezza del proprio deficit cognitivo che è a insorgenza improvvisa e in concomitanza dell'umore depresso. Al contrario, le forme di demenza hanno un'insorgenza insidiosa a progressione lenta e il paziente è per lo più inconsapevole dei propri deterioramenti cognitivi e sottovaluta le proprie difficoltà cognitive.

La depressione pur essendo considerata una sindrome psichiatrica è governata da meccanismi patofisiologici che sono associati anche alla funzione cardiovascolare. Infatti, si parla spesso di depressione vascolare che è una condizione in cui un'ipertensione della materia bianca o lesioni della materia bianca conseguenti a meccanismi ischemici aumentano la presenza di sintomi depressivi. La persistenza dei deterioramenti cognitivi dopo il trattamento antidepressivo non sempre è attribuibile a forme prodromiche di demenza ma ci sono vari studi che confermano la presenza di una sindrome depressiva e un funzionamento cognitivo abbassato in pazienti con problemi vascolari. Lo studio LADIS (Firbank et al., 2012) ha ipotizzato un'associazione tra la

WMC (*White Matter Lesions*), cambiamenti o lesioni della materia bianca e lo sviluppo della depressione evidenziando che i pazienti che avevano subito uno stroke o avevano WMC risultavano avere un punteggio più elevato alla GDS, più disabilità funzionale e nessun sintomo psicotico. La sintomatologia del disturbo dell'umore viene spesso riscontrata anche dopo traumi cranici, uno studio di Jorge et al. (2004) ha osservato la quotidianità di pazienti entro 6 -12 mesi post trauma cranico e ha rilevato una minor socialità, minore performance nelle funzioni cognitive supponendo una sindrome depressiva causata dal danno fisico del tessuto cerebrale. Tutta questa serie di studi sottolinea la variabilità delle cause che contribuiscono all'eterogeneità del profilo cognitivo nel paziente geriatrico con un disturbo dell'umore; ricordando che pseudodemenza, demenze a uno stadio prodromico e depressioni vascolari sono disturbi possibili, di cui si deve tener conto nella fase di diagnosi di un paziente geriatrico con sintomi depressivi.

CAPITOLO 2: NEUROPSICOBIOLOGIA DELLA SINDROME DEPRESSIVA

La sindrome depressiva, il decadimento cognitivo e i tipi di demenza sono sindromi comuni nei pazienti anziani e la relazione tra queste condizioni è sicuramente molto complessa e bidirezionale. Al momento non è chiaro se la depressione è un fattore di rischio per il declino cognitivo, una reazione psicologica al declino cognitivo o se i cambiamenti nei sintomi depressivi sono correlati ai cambiamenti delle prestazioni cognitive nel tempo. La manifestazione della depressione e il deterioramento cognitivo possono riflettere un effetto causale o avere una causa comune, a seconda dei sintomi specifici sperimentati e le funzioni cognitive interessate.

Negli anziani è evidente non solo un rallentamento corporeo, ma anche un rallentamento cognitivo; questo può essere invalidante in diversi domini cognitivi e può essere descritto come un MCI (*Mild Cognitive Impairment*) che rimane tale o un MCI che può progredire verso una forma di demenza e quasi sempre queste condizioni sono accompagnate da una sindrome depressiva. La prevalenza di depressione in MCI varia da 3 - 81% e a 44.3% nei pazienti ospedalizzanti e la prevalenza di MCI nella depressione varia da 30 - 50% (Wang et al., 2015). Il funzionamento cognitivo rallentato è evidente anche in quei pazienti con condizioni mediche croniche, quali insufficienza renale, emodialisi cronica e broncopneumopatia, anche se diversi studi hanno rilevato che i pazienti geriatrici con una sindrome depressiva LOD hanno un funzionamento cognitivo minore rispetto ai pazienti con condizioni mediche croniche. La LOD si manifesta tramite deficit nella velocità di elaborazione, nella funzione esecutiva e in sottotipi amnestici correlati alla durata della gravità della depressione.

Ad oggi ci sono diversi scenari possibili:

- sindrome depressiva in pazienti con MCI

- sindrome depressiva maggiore che si esprime tramite deficit nelle funzioni cognitive, in particolare la forma depressiva LOD si esprime tramite deficit nelle funzioni esecutive
- sindrome depressiva con deterioramento cognitivo causato da uno stadio prodromico di demenza o AD
- le variabili severità e durata della depressione che determinano i deficit delle funzioni cognitive

In un *follow-up* di 2 anni Wang et al. (2015) analizzano 201 anziani depressi non dementi, soggetti ad un deterioramento cognitivo e rilevano che il 15 % progredisce ad una forma di demenza e il 25 % ritorna ad una cognizione normale e il resto manifesta deficit cognitivi persistenti che non si sono trasformati in una forma di demenza. Questo dato rimarca ancor più che la depressione in tarda età con un'alterazione cognitiva ha un'eterogeneità fenotipica e i deficit cognitivi manifestati possono stare a significare diversi meccanismi sottostanti.

Infatti, anomalie funzionali e strutturali hanno un profilo neuropsicologico diverso e grazie a tecniche di imaging è stato possibile descrivere i cambiamenti neurali, volumetrici e biochimici delle regioni cerebrali implicate nella depressione maggiore.

2.1 Neuroanatomia della depressione (MRI strutturale, MRI funzionale, PET, markers elettrofisiologici)

Ribeiz et al. (2013) rilevano nella risonanza magnetica strutturale uno strumento ideale, per identificare anomalie della sostanza grigia all'interno di diverse aree cerebrali. In particolare, si è visto come la corteccia orbitofrontale, la sottocorticale frontale e le reti limbiche giocano un ruolo importante nella fisiopatologia della depressione in età avanzata. Il sistema limbico è composto da diverse regioni corticali e sottocorticali, nel 1937 il neuroanatomista James Papez scopre il collegamento tra queste regioni che venne chiamato il circuito di Papez (Papez, 1937), che risulta importante per le risposte omeostatiche, il sistema autonomo e la regolazione delle

emozioni. Tuttavia, quasi 60 anni di ricerca neuroanatomica hanno portato a nuove evidenze dandogli un ruolo per la memoria piuttosto che per le emozioni (Price & Drevets, 2010). Grazie alle tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica strutturale (MRI) il disturbo dell'umore si può identificare, tramite diminuzioni volumetriche in diverse zone, quali corteccia prefrontale, corteccia orbitofrontale, corteccia cingolata, corteccia cingolata anteriore, putamen, caudato e ippocampo (Koolschijn et al., 2009). La corteccia orbitofrontale (OFC) dall'inglese *Orbitofrontal Cortex*, svolge un ruolo importante nella regolazione emotiva ed è posizionata in un modo centrale, utile per integrare le informazioni sensoriali e viscerali e per modulare il comportamento attraverso il sistema viscerale e motorio. Una recente metanalisi rileva nella corteccia orbitofrontale anche un luogo importante per i compiti di apprendimento e memoria. Le riduzioni volumetriche della OFC sono state riscontrate in diversi studi che hanno esaminato popolazioni anziane depresse; tuttavia, la causa di queste riduzioni rimane da verificare, se questa si sia riscontrata prima dello sviluppo della depressione, o se questa è una conseguenza della depressione, rimane poco chiaro. L'esposizione prolungata allo stress che si traduce in elevati livelli di glucocorticoidi, potrebbero portare ad un'atrofia della OFC e allo stesso tempo anche le lesioni vascolari potrebbero atrofizzare la OFC. Altri studi di neuroimaging avevano rilevato volumi strutturali più piccoli anche in altre aree quali ippocampo, paraippocampo e lobo temporale. L'ippocampo è una struttura coinvolta nella regolazione dell'umore grazie alle sue connessioni con la corteccia prefrontale e le regioni sottocorticali, tra cui amigdala, ipotalamo e gangli della base. Sheline et al. (1996) hanno riscontrato che la durata della depressione predice la perdita di volume ippocampale nelle donne. Studi sugli adulti di Hickie et al. (1995) e Steffens et al. (2002) hanno aggiunto che la disfunzione dell'ippocampo (misurata dalle prestazioni della memoria) è presente sia nei pazienti con il primo episodio di depressione che in quelli con più episodi di depressione e collegano in modo causale la dimensione dell'ippocampo e le performance cognitive: peggiori

sono le prestazioni di memoria inferiori risultano le dimensioni dell'ippocampo. Sempre Steffens et al. (2002) rilevano anche che nei loro pazienti, chi era sotto costante terapia antidepressiva da anni, mostrava un aumento del volume ippocampale. Questa ipotesi è stata confermata anche da Lavretsky et al. (2005) che hanno trovato cambiamenti volumetrici in relazione al trattamento farmacologico, in cui gli anziani con sindrome depressiva avevano volumi di materia grigia più piccoli nella corteccia orbitofrontale al contrario di quei pazienti con una precedente esposizione ad antidepressivi che avevano un volume totale di materia grigia nella corteccia orbitofrontale maggiore rispetto al gruppo senza trattamento farmacologico.

Un'altra struttura presa sotto esame è l'amigdala che presenta un ruolo chiave nella regolazione delle emozioni. Dopo una serie di scoperte contrastanti ad oggi l'ipotesi più valida sembra essere quella che ci sia un aumento di volume nelle prime fasi della sindrome, ma poi con l'allungarsi della sindrome i volumi dell'amigdala si riducono (Frodl et al., 2003). A livello strutturale è stato maggiormente riscontrato che i pazienti con una sindrome depressiva di tipo LOD hanno un volume ridotto della materia grigia nel frontostriatale, nel circuito limbico, nella corteccia prefrontale, orbitofrontale, putamen, talamo, ippocampo, amigdala e gangli base. Specialmente la riduzione volumetrica dell'ippocampo (Bigler et al., 2000) identifica la sindrome LOD come uno stadio prodromo di AD, dato che i pazienti con sindrome depressiva di tipo EOD hanno volumi di materia grigia dell'ippocampo aumentati. Tutti questi risultati postulano una plasticità delle strutture cerebrali che può essere messa in relazione con la presenza/assenza della sindrome depressiva, evidenze, che vanno comunque prese con cautela, dato che ci sono tanti fattori determinanti che non tutti gli studi hanno preso in considerazione, come per esempio i marcatori genetici, la storia di abuso o gli eventi stressanti della prima infanzia che potrebbero essere correlati alle riduzioni volumetriche e che quindi precedono l'insorgenza della depressione. Le variazioni volumetriche riscontrate nei pazienti con

sindrome depressiva potrebbero dipendere anche da lesioni della sostanza bianca WML o da alterazioni cellulari (Naismith et al., 2012). Infatti, studi neuropatologici che indagano il funzionamento cognitivo nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva hanno dimostrato cali nella densità e nella dimensione dei neuroni in PFC corteccia prefrontale e riduzioni della densità delle cellule gliali nelle regioni limbiche. Le lesioni della sostanza bianca sembrano essere una chiave determinante per l'insorgenza dei sintomi cognitivi; infatti, dai dati ricavati dallo studio di coorte longitudinale LADIS, Inzitari et al. (2007) suggeriscono che le WML predicono in modo indipendente il declino funzionale e la disabilità negli anziani (Inzitari et al., 2007). Altre regioni cerebrali lesionate sono state trovate anche da Sexton et al. (2009) tramite la DTI (imaging del tensore di diffusione), che sfrutta il fatto che le molecole di acqua si diffondono più velocemente lungo la principale asse delle fibre rispetto alla diffusione perpendicolare; che identifica le regioni frontali, temporali fascicolo uncinato, corona radiata anteriore, corpo calloso e cingulum come particolarmente lesionate nei pazienti geriatrici con un disturbo dell'umore. Gli studi di Berman et al. (2011) scoprono che la sindrome depressiva è caratterizzata da un'eccessiva rete di default, un'eccessiva connettività funzionale neurale tra la corteccia cingolata posteriore e anteriore che risulta particolarmente attiva durante il periodo di riposo; questa attivazione anomala è stata collegata a comportamenti di ruminazione mentale. La scoperta dell'eccessiva connettività è stata confermata e completata anche da Sheline et al. (2010) che trova una connettività funzionale anormalmente aumentata tra diverse reti importanti per controllo cognitivo, modale e affettivo. Specialmente nei pazienti con sindrome depressiva di tipo LOD sono state identificate diverse anomalie nella connettività delle reti neurali in termini di interruzioni di varie reti funzionali e di eccessiva connessione. Nella fig. 4 il grafico di Wang et al. (2015) mostra i network maggiormente compromessi nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva.

Network	Components	Functions	Associated deficits in late-life depression
Default mode network	Medial prefrontal cortex Posterior cingulate cortex Precuneus Medial temporal lobe	Internal monitoring Autobiographical memory retrieval Future planning Theory of mind	Persistent negative rumination
Cognitive control network	Dorsolateral prefrontal cortex Dorsal anterior cingulate cortex Posterior parietal cortex	Decision making Working memory Task switching	Attention and working memory impairments Slowed processing speed
Affective/frontolimbic cortex	Amygdala Subgenual anterior cingulate cortex Hypothalamus Orbitofrontal cortex Nucleus accumbens	Emotional processing Motivation of behavior	Apathy
Corticostriatal circuits	Loop 1: Dorsolateral prefrontal cortex → dorsolateral caudate nucleus → globus pallidus (lateral dorsomedial part) → thalamus (ventral anterior nucleus part) → thalamus Loop 2: Lateral orbitofrontal cortex → ventromedial caudate nucleus → globus pallidus (medial dorsomedial part) → thalamus (medial ventral anterior nucleus part) Loop 3: Anterior cingulate cortex → ventral striatum → globus pallidus → thalamus (medial dorsal nucleus, posteromedial part)	Loop-specific mediation of motor, executive control, or emotional behavior Reward processing	Apathy Anhedonia

Figura 4: Network maggiormente compromessi nei pazienti LOD specificando anche la localizzazione e le funzioni di questi (Wang et al., 2015).

Il default mode network è il sistema della condizione di default (DMN) che è stato associato a eccessivi pensieri negativi e a comportamenti di ruminazione mentale nella sindrome di tipo LOD. La rete del controllo cognitivo è la sede della memoria di lavoro e della presa di decisione, anch'essa risulta alterata nei pazienti con sindrome LOD e si manifesta tramite disturbi dell'attenzione e deficit nella memoria di lavoro. La corteccia frontolimbica, detta anche circuito affettivo, controlla le emozioni e il livello motivazionale di un comportamento e si esprime nella sindrome di tipo LOD attraverso comportamenti di apatia ed elaborazione rallentata delle informazioni. Infine, anche i tre circuiti corticostriatali importanti per il controllo delle funzioni esecutive risultano alterati e si manifestano nella sindrome di tipo LOD tramite assenza di motivazione, apatia e anedonia affettiva. Tutte le caratteristiche cliniche riscontrate nei pazienti con sindrome depressiva, come le disfunzioni esecutive, possono essere localizzate all'interruzione di alcune di queste reti e questo spiega anche la causa della non remissione dei sintomi cognitivi dopo il trattamento farmacologico.

A livello di risonanza magnetica funzionale, sempre nei pazienti con una depressione di tipo LOD, sono state rilevate alcune alterazioni nell'attività cerebrali, le cosiddette regioni ipoattive quali la corteccia frontale e temporale e le regioni iperattive che hanno un aumento di attività cerebrale durante compiti con salienza emotiva (Palmer et al., 2015). Fitzgerald et al. (2006) rilevano una maggiore attività BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) sia nel sistema limbico che nelle regioni orbitocorticali e in quelle identificate da Palmer et al. (2015). Sempre il gruppo di Fitzgerald et al. (2008) identificano, tramite la fMRI, diverse regioni cerebrali dei pazienti con sindrome di tipo LOD risultanti ipoattive e iperattive durante l'esecuzione di diversi compiti: compito con stimoli emotivi, stimoli cognitivi e la *resting condition*.

Nei compiti a stimoli emotivi rilevano un'iperattivazione delle aree limbiche, quali ippocampo, talamo, amigdala e globo pallido e un'ipoattivazione del cingolato anteriore, del putamen e dell'amigdala destra.

Nei compiti cognitivi questi pazienti hanno un'iperattivazione del putamen sinistro, talamo destro e frontale mediale sinistro a cui si aggiunge un'ipoattivazione del talamo sinistro.

Nella *resting condition* condizione di riposo questi pazienti mostrano un'iperattivazione dell'amigdala, del paraippocampo e del putamen e un'ipoattivazione del lobo temporale superiore e del cingolato anteriore.

Le alterazioni del segnale BOLD nelle aree subcorticali e nelle aree limbiche nel task di *resting condition* stanno a indicare una maggiore attivazione delle aree subcorticali. Questa eccessiva attivazione delle strutture subcorticali viene interpretato da Palmer et al. (2015) come eccessivi pensieri negativi, anedonia, apatia e comportamenti di ruminazione mentale. Anche Rive et al. (2013) documentano tramite fMRI aberrazioni nell'attivazione cerebrale nei pazienti con sindrome LOD in risposta a una varietà di stimoli emotivi e cognitivi, suggerendo che la depressione è associata a disfunzioni nella regolazione delle emozioni (Rive et al., 2013).

A livello elettrofisiologico i pazienti con sindrome depressiva di tipo LOD hanno un'attivazione cerebrale e un'elaborazione delle informazioni ad onde più lente e prolungate che significa una diminuzione di eccitazione del segnale cerebrale. Sono stati fatti diversi studi per esaminare questo fenomeno e quello maggiormente utilizzato è stato il paradigma di go/no go e l'ERP (*Event-Related Potential*) potenziale evento-correlato che era significativamente ridotto nei pazienti con sindrome LOD rispetto ai non depressi. Inoltre, gli studi di PET tomografia a emissioni di positroni rilevano anomalie multiple del flusso sanguigno regionale e del metabolismo del glucosio nelle strutture limbiche (amigdala e talamo) e nella corteccia prefrontale. In generale le anomalie nel flusso sanguigno e le malattie cerebrovascolari sono sempre state identificate come fattori di rischio per una sindrome depressiva, infatti, Alexopoulos et al. (1997) sono stati i primi a parlare di una depressione vascolare. Tuttavia, è utile ricordare che gli anziani possono avere malattie cerebrovascolari e non sviluppare mai una sindrome depressiva, per questioni neurobiologiche e/o fattori protettivi personali.

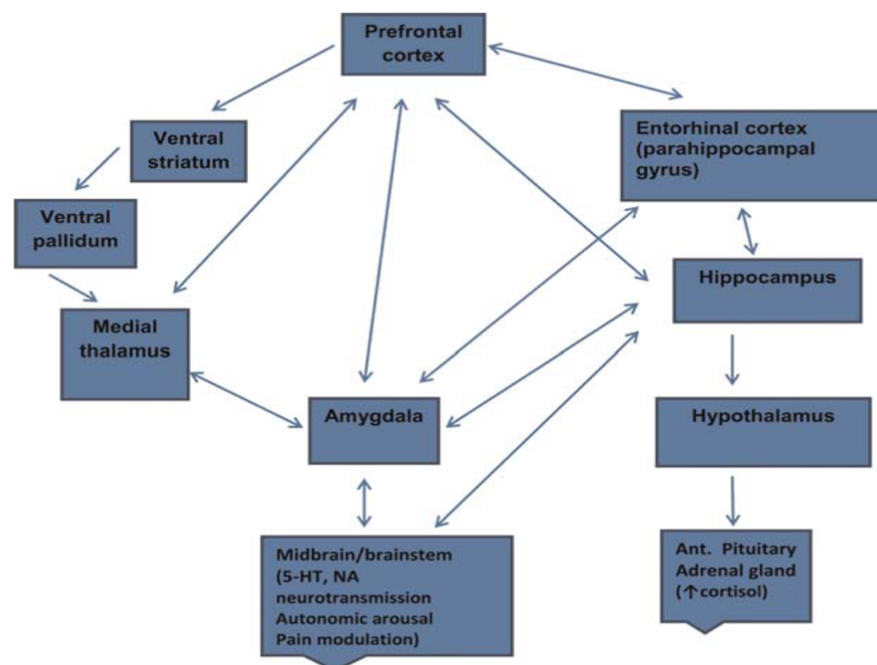


Figura 5: Collegamenti schematici tra la corteccia prefrontale e le strutture limbiche implicate nella depressione (Palazidou, 2012).

Nella fig. 5 viene riportato lo schema di Palazidou (2012) che identifica le connessioni e le strutture maggiormente rilevanti nella sindrome depressiva:

All'interno di queste strutture troviamo i circuiti talamici, del cortico striato pallido e limbico correlati alle reti della corteccia prefrontale mediale e orbitale. Una diminuzione del controllo inibitorio delle strutture limbiche da parte della PFC è associata ai deficit cognitivi e comportamentali che si manifestano nella sindrome depressiva; anche le anomalie nella funzione neuroendocrina e nella modulazione dell'attività dei neurotrasmettitori che interessano il rafe, i nuclei serotoninergici e il locus coeruleus, attraverso la sua connessione con l'ipotalamo, il mesencefalo e l'area periacqueduttale influenzano la connessione tra la PFC e le strutture limbiche.

2.2 Biomarcatori (Sistema immunitario e infiammazione, stress e asse HPA, BDNF)

Tralasciando le anomalie strutturali e tutte le loro cause sottostanti è utile ricordare anche le teorie che hanno studiato la sindrome depressiva da un punto di vista neuroendocrino dove sono stati identificati marker diagnostici specifici e molto sensibili per una sindrome depressiva.

Una delle scoperte più rivoluzionarie riguardanti la patofisiologia del disturbo dell'umore è sicuramente l'alterazione dell'asse HPA ipotalamo ipofisi corticosurrene (Nelson & Davis, 1997). I neuroni nel nucleo ipotalamico paraventricolare secernono l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), la CRH viaggia attraverso il sistema sanguigno ai recettori CRH sull'adenipofisi che innescano il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'ACTH induce la produzione e il rilascio del cortisolo dalla ghiandola surrenale che darà un segnale di feedback negativo all'ipotalamo per inibire la produzione di cortisolo che garantisce uno stato di omeostasi. Dedovic et al.(2009) scoprono che gli eventi stressanti della vita specialmente durante l'infanzia sono stati fortemente correlati alla risposta che produce l'asse HPA; infatti,

una persistente esposizione a fattori stressanti va a influenzare il normale funzionamento dell'asse HPA con una conseguente iperproduzione di glucocorticoidi (Leonard & Myint, 2009) che possono portare a fenomeni di neurodegenerazione che, come ho citato precedentemente, si possono manifestare e rilevare sotto forma di importanti riduzioni volumetriche. Savitz et al. (2009) riportano degenerazioni strutturali dell'amigdala legate all'asse HPA in cui lo stress che induce alti livelli di glucocorticoidi portano ad una disfunzione dell'amigdala. Una grave depressione è spesso associata all'attivazione immunitaria e in particolare manifesta elevate concentrazioni di citochine che sono la base per stimolare tutto il circuito dell'asse HPA appena descritto. È stato suggerito che l'eccesso di glucocorticoidi a causa di un'esposizione cronica a sostanze infiammatorie come le citochine altera la funzione dei recettori dell'asse HPA, condizione che a sua volta causa un ulteriore aumento della infiammazione; questo dato è stato rilevato sia in condizioni di malattie fisiche croniche che in condizioni di stress cronico e può essere la spiegazione di comorbidità della depressione e le malattie fisiche croniche. L'alterazione del sistema immunitario è stata riscontrata anche su un piano neuropsicologico con studi di Miller et al. (2009) che hanno osservato un numero aumentato di citochine proinfiammatorie che suscitano comportamenti quali stanchezza, apatia, sintomi di ansia e depressione.

L'aumento delle concentrazioni nel liquido cerebrospinale di diverse citochine proinfiammatorie, potenziano anche l'attività dell'enzima Indoleamina 2,3-Diossigenasi che a sua volta influenza la degradazione del triptofano. Il triptofano è un aminoacido precursore della serotonina e l'aumento della degradazione del triptofano può portare ad un esaurimento della serotonina che si riflette in basse concentrazioni di acido chinurenico. Infatti, sia l'acido chinurenico che la serotonina 5-HT sono due biomarcatori riscontrati spesso nello studio della sindrome depressiva. Leyhe et al. (2017) rilevano basse concentrazioni di acido chinurenico nel liquido cerebrospinale che riflettono una condizione di sindrome o di episodi depressivi, questa

alterazione non è stata rilevata in pazienti AD il che suggerisce che l'acido chinurenico del liquido cerebrospinale può essere un biomarcatore promettente per differenziare la diagnosi tra depressione e AD. La serotonina 5-HT, nota anche come "ormone del buonumore" è un neurotrasmettitore che gioca un ruolo importante nella patologia della depressione anche se il rapporto di causalità tra la sindrome depressiva e i diversi neurotrasmettitori rimane da determinare. Infatti, studi di Praschak-Rieder (2005) hanno confrontato condizioni di esaurimento del triptofano, aminoacido precursore della serotonina, in due gruppi sperimentali: soggetti con sindrome depressiva e soggetti sani e in quest'ultimi non hanno rilevato nessun sintomo depressivo.

Un altro elemento importante è il BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*), il fattore neurotrofico cerebrale, una proteina che appartiene ai fattori di crescita delle neurotrofine, aiuta a sostenere la sopravvivenza e la crescita dei neuroni e ha un ruolo essenziale nella differenziazione di nuove sinapsi. Gli studi di Shimizu et al. (2003) hanno riportato concentrazioni sieriche di BDNF molto più basse nei pazienti con sindrome depressiva e hanno trovato una correlazione positiva tra gravità della depressione e basse concentrazioni di BDNF. Un altro studio su pazienti con disturbo dell'umore ha identificato post mortem concentrazioni di BDNF nell'ippocampo maggiori in pazienti depressi che erano stati trattati con antidepressivi diversamente da quelli che non avevano subito un trattamento adeguato (Watanabe et al., 2010).

2.3 Genetica

I fattori genetici influenzano la suscettibilità alla depressione anche se ci sono poche prove a sostegno del fatto che un singolo gene causa una sindrome depressiva ma piuttosto studi recenti hanno sostenuto che un complesso di polimorfismi genetici possono aumentare il rischio di sviluppare una depressione (aan het Rot et al., 2009). Diversi studi sul trasportatore della serotonina SerT, responsabile della ricaptazione della serotonina, hanno trovato due

polimorfismi uno “corto” e un “lungo” associati alla sindrome depressiva. Il genotipo corto riduce la serotonina disponibile e quindi aumenta il rischio di sviluppare una depressione solo se il soggetto è esposto a eventi di vita stressanti (Kemp et al., 2010). Questo è stato confermato anche da uno studio di *follow-up* su 1000 bambini studiati da giovane età fino a quella adulta che ha dimostrato che i portatori di alleli corti 5-HTTLPR erano più inclini a manifestare una grave depressione se avevano subito eventi di vita traumatici e vissuto in ambienti non protettivi (Caspi, 2003).

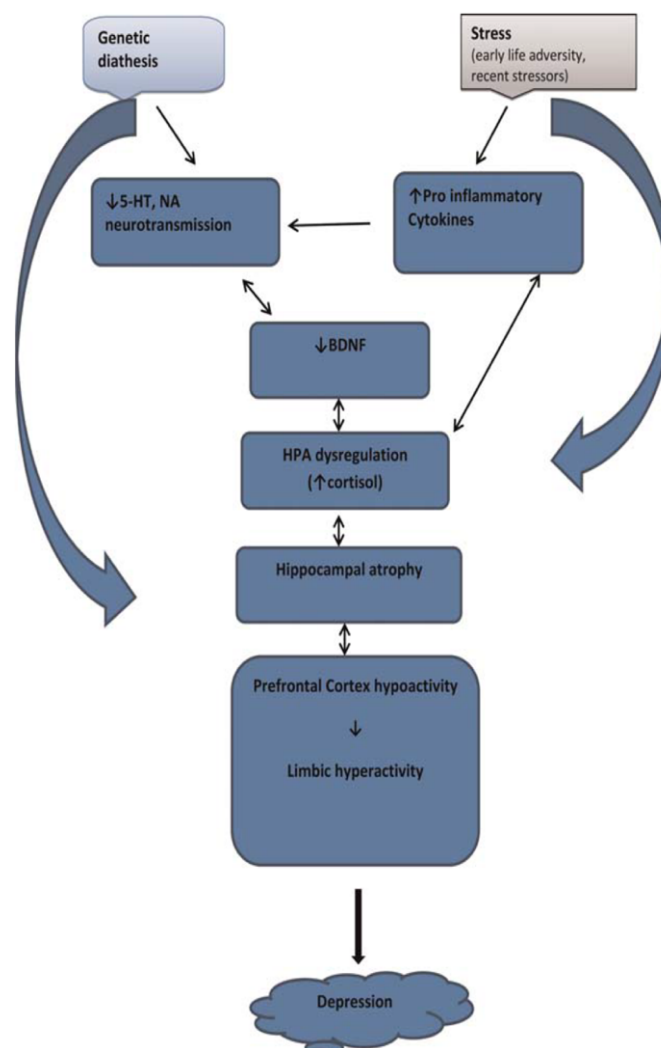


Figura 6: Schematizza le diverse cause che contribuiscono alla sindrome depressiva, partendo da un aspetto di attivazione (elettrofisiologica, fMRI o PET), volumetrico strutturale (MRI), di disregolazione dell'HPA, di livelli di BDNF, per arrivare anche all'influenza immunologica, di infiammazione, genetica e ambientale (Palazidou, 2012).

Gli studi di Lin et al. (2009) identificano nel gene NTRK3 che codifica per il recettore della tirosina chinasi C e che lega il BDNF, un potenziale candidato per la teoria della neuroplasticità, postulando una maggior incidenza di depressione nei pazienti con alterazioni del gene NTRK3. Infine, studi molto attuali individuano in soggetti con modificazioni del genotipo portatori degli alleli BDNF-Met (val/met e met/met) un rischio aumentato di sviluppare volumi ippocampali più piccoli e quindi essere più suscettibili a una depressione maggiore (Erickson et al., 2012). La fig. 6 proposta da Palazidou, (2012) riassume le diverse cause che contribuiscono alla sindrome depressiva sotto un aspetto genetico, ambientale, neurobiologico e volumetrico-strutturale.

2.4 Neurochimica: farmaci e terapie antidepressive

L'introduzione dei farmaci antidepressivi hanno reso noto il ruolo dei neurotrasmettitori maggiormente implicati nella sindrome depressiva. A livello neurochimico viene riportato una carenza delle monoamine cerebrali (MoA) quali serotonina, noradrenalina e dopamina nei cervelli di pazienti con un disturbo dell'umore. Questa carenza porta sia ad un'alterazione del circuito della via noradrenergica e quella serotoninergica che sporgono dai nuclei del mesencefalo rispettivamente il nucleo coeruleus e i nuclei del rafe, sia ad una variazione nella sensibilità dei recettori post-sinaptici serotoninergici e noradrenergici. Grazie a queste scoperte sono stati formati i primi antidepressivi che hanno effetti modulatori sui neurocircuiti disregolati. Infatti, ci sono diversi studi tra cui quelli di Ann Het Rot et al. (2009) che indicano come i farmaci cambino i meccanismi dei recettori in risposta ad un aumento dei neurotrasmettitori disponibili. Altri studi hanno trovato correlazioni positive tra la terapia farmacologica antidepressiva e un aumento di materia grigia in diverse aree cerebrali quali ippocampo, cingolato anteriore, corteccia orbitofrontale (Smith et al., 2013).

Infine anche Wennström et al. (2004) scoprono tramite un altro tipo di terapia, quella elettroconvulsiva, usata nei ratti per studiare la sindrome depressiva, una generazione spontanea di oligodendrociti. Gli oligodendrociti sono le uniche cellule nervose in grado di produrre nuova mielina e varie sedute di terapia elettroconvulsiva hanno portato nei topi ad una nuova generazione di queste cellule nervose nell'amigdala.

2.5 Neuropsicologia

Nei pazienti con sindrome depressiva la disfunzione neuropsicologica è comune ma non sempre tutti gli aspetti della cognizione sono ugualmente colpiti e non sempre il trattamento antidepressivo ha il solito successo anche sui deficit cognitivi. Sono state riscontrate situazioni in cui si sono verificate completa/parziale risoluzione dei deficit cognitivi dopo la remissione dei sintomi depressivi e situazioni di persistenza o di progressione dei deficit cognitivi nonostante la remissione completa della sindrome depressiva. Numerosi studi hanno indagato il funzionamento cognitivo nei disturbi dell'umore ma ancora non è stato trovato un accordo su un profilo neuropsicologico conclusivo che caratterizzi la depressione. Tuttavia, ad oggi sono state postulate tre ipotesi per spiegare il deterioramento cognitivo nella sindrome depressiva, specialmente nel caso della sindrome di tipo LOD. In primo luogo, l'ipotesi globale diffusa, che afferma che i pazienti con la sindrome LOD mostrano un profilo cognitivo generalmente abbassato, suggerendo una compromissione globale diffusa in tutti i domini cognitivi (Veiel, 1997; Landrø et al., 2001). In secondo luogo, l'ipotesi della compromissione cognitiva specifica, suggerisce che la sindrome di tipo LOD è associata ad un pronunciato deterioramento di specifici domini cognitivi causati da una disfunzione delle EF (funzioni esecutive) (Austin et al., 2001; Elliott, 2002). In terzo luogo, indipendentemente dal dominio, l'ipotesi dello sforzo cognitivo, che afferma che i pazienti con sindrome LOD mostrano una menomazione in compiti controllati mentre hanno un funzionamento nella norma nelle attività automatiche.

L'elaborazione automatica è considerata quella guidata dallo stimolo, mentre un'elaborazione controllata richiede attenzione e capacità cognitive superiori ed è anche definita come un processo guidato dalle "istruzioni" e non guidate dallo stimolo (Hasher & Zacks, 1979; Hammar et al., 2003).

La ricerca dell'ultimo decennio mostra molti risultati diversi: anche se le strutture che sono coinvolte nella sindrome depressiva risultano essere simili, non tutti pazienti sono alterati allo stesso modo o mostrano gli stessi problemi cognitivi.

Le funzioni e le apposite strutture cerebrali che sono state maggiormente analizzate nella sindrome depressiva sono:

- Corteccia prefrontale: regolazione delle emozioni e del comportamento
- Amigdala: regolazione ed elaborazione delle emozioni
- Ippocampo: sede di memoria, apprendimento e regolazione dello stress
- Talamo: regolazione motoria, consapevolezza, attenzione, memoria e linguaggio
- Insula: autoconsapevolezza e autoregolazione emotiva
- Giro temporale superiore: elaborazione uditiva, elaborazione del linguaggio, cognizione sociale e percezione emotiva
- Corteccia cingolata: processi cognitivi ed emotivi, attenzione e comportamenti motivazionali.

La fig. 7 raggruppa sottoforma di immagine tutte le strutture appena descritte che sono coinvolte nella sindrome depressiva nel paziente geriatrico.

Le diversità del profilo neuropsicologico dei pazienti con sindrome depressiva riportate dagli studi possono dipendere sia dall'eterogeneità del profilo cognitivo che caratterizza la sindrome depressiva sia da diversi fattori che caratterizzano il metodo e le variabili incluse negli studi.

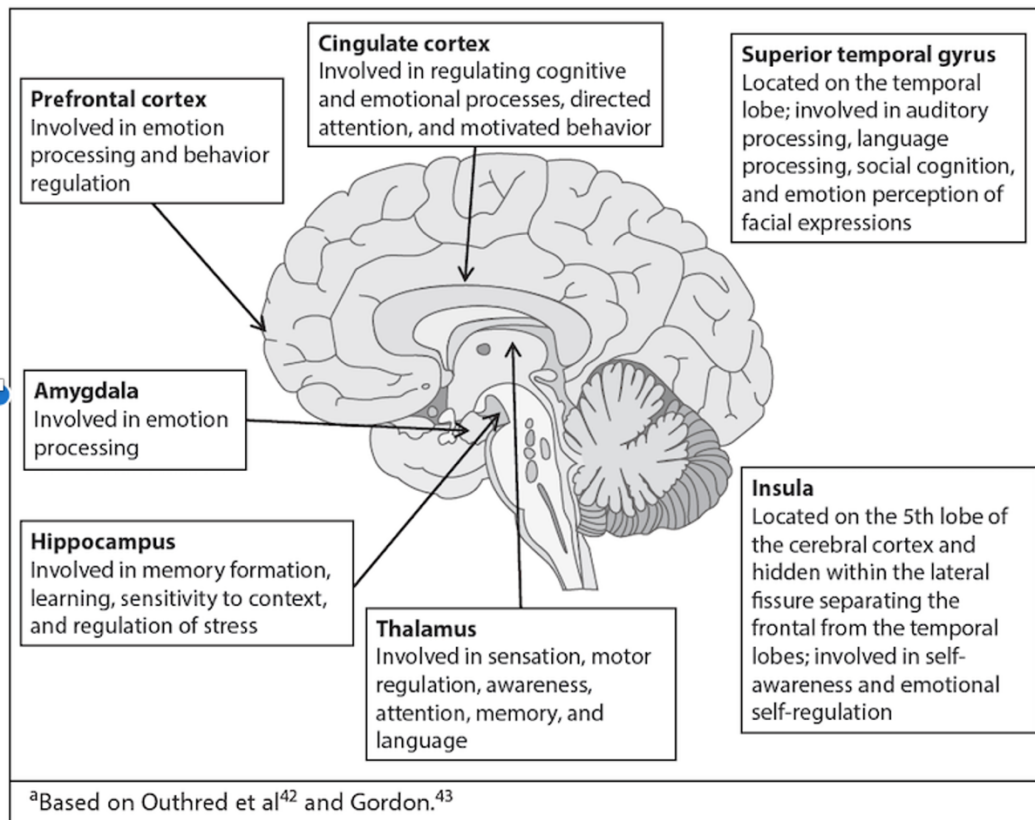


Figura 7: Maggiori strutture coinvolte nella LOD e collegamento tra funzione cognitiva e struttura (Dai et al., 2019).

2.5.1 *Problemi metodologici.* Le problematiche metodologiche che contribuiscono alla difficoltà nell'identificare un profilo neuropsicologico specifico per i pazienti con sindrome depressiva possono essere i criteri di inclusioni ed esclusioni differenti usati nei diversi studi; per esempio, l'analisi su pazienti appena ricoverati o su pazienti che erano in terapia da anni, soggetti di età diverse e con altri disturbi in comorbilità in particolare stress e ansia (Levin et al., 2007). Come ricordano Baune et al. (2009) molti studi includono solo i pazienti al primo episodio depressivo e altri includono anche quelli che si portano dietro una lunga storia di depressione; stabilire il momento del primo episodio depressivo può essere molto soggettivo e risulta essere una variabile difficile da interpretare e diagnosticare per il clinico. Inoltre, non in tutti gli studi sono stati usati gli stessi strumenti di screening neuropsicologici per testare il

funzionamento cognitivo e solo alcuni degli studi riportati hanno incluso la variabile della gravità dei sintomi della depressione e l'abuso di sostanze dei pazienti.

Nell'ambito clinico sono stati fatti diversi tentativi per trovare dei criteri esclusivi per facilitare la diagnosi della sindrome LOD nel paziente geriatrico, in caso di comorbidità con malattie neurodegenerative. Lo studio di Caine (1981) aveva differenziato la pseudodemenza depressiva da una depressione in uno stadio prodromico di demenza. La pseudodemenza, come riportato nel primo capito, è una condizione dementigena della depressione che si può manifestare con deficit cognitivi in una fase di depressione acuta e si attenua con la remissione dei sintomi depressivi, mentre una depressione in uno stadio prodromico della demenza presenta sintomi cognitivi che vanno peggiorando entro 2 - 5 anni in una forma di demenza. Caine (1981) ha rilevato che la risposta "non lo so", durante la somministrazione di un test neuropsicologico al momento *test* e la risposta corretta nel momento *retest* a fine terapia depressiva caratterizzi il profilo neuropsicologico della depressione, al contrario, "la scelta" di dare una risposta sbagliata al momento *test* caratterizzi una depressione in fase prodromica di una forma di demenza. Questa teoria è giustificata dal fatto che il paziente depresso aveva problemi cognitivi dati dalla sindrome depressiva quindi il "non lo so", era una risposta "demotivata" e non un deficit cognitivo; infatti, in un secondo momento nel *retest* la risposta sarebbe stata giusta che delinea il normale funzionamento cognitivo. Mentre il paziente con una depressione come fase prodromica alla demenza da una risposta sbagliata perché davvero ha un deficit cognitivo che gli rende impossibile dare una risposta corretta. Purtroppo questa teoria è stata smentita e altri studi hanno riportato una stessa quantità di risposte "non lo so" ai test neuropsicologici anche nei pazienti che non hanno avuto una remissione dei sintomi cognitivi alla remissione della sindrome depressiva. Ad ogni modo quello che rimane interessante da questa teoria è il concetto di motivazione, che sembra essere così alterata nei pazienti depressivi da portare ad un deterioramento cognitivo momentaneo.

2.5.2 Motivazione. Gli studi di Scheurich et al. (2008) definiscono che i deficit neuropsicologici riscontrati nella sindrome depressiva sono causati da una mancanza di motivazione e non da una vera disabilità cognitiva. Questa teoria è diventata una delle tre spiegazioni più rilevanti per interpretare l'eterogeneità del profilo cognitivo nella sindrome depressa; anche se la motivazione è un costrutto psicologico che rimane difficile da confrontare, ha aperto le porte a vari studi che mostrano come questa giochi un ruolo determinante nello sviluppo dei deficit cognitivi.

Lo studio di Nebes et al. (2003) riporta che non tutti i domini cognitivi sono ugualmente alterati ma solo le operazioni cognitive che richiedono una quantità sostanziale di elaborazione "controllata". Nebes et al. (2003) spiega che esistono compiti automatici, guidati dagli stimoli e compiti controllati in cui la cognizione non viene guidata dagli stimoli ma è interessata in primo piano. I compiti automatici, si verificano indipendentemente dalle risorse attentive e possono codificare informazioni semplici come comprendere il significato delle parole mentre i compiti controllati sono detti anche "faticosi" e sono apprendimento e *problem solving*.

Altri studi riportano che i compiti controllati non possono essere svolti perché la maggior parte delle capacità mentali sono focalizzate in pensieri negativi e in processi di ruminazione mentale e dato che le risorse mentali non sono infinite e non possono far funzionare tutti i domini contemporaneamente, si manifestano diversi deficit cognitivi. Questa teoria ha anche una base organica che riapre il collegamento con la disfunzione dopaminergica, identificando nella carenza di risorse cognitive un'alterazione dei neurotrasmettitori che rendono, anche volendosi sforzare, impossibile un buon funzionamento cognitivo.

2.5.3 Maggiori deficit neuropsicologici nella sindrome depressiva. Durante la fase di depressione acuta i domini con menomazioni cognitive maggiormente identificati e accettati (Austin et al., 2001) sono: funzioni esecutive, attenzione, memoria e velocità psicomotoria

(Castaneda et al., 2008). La fig. 8 identifica tutti i domini cognitivi maggiormente deteriorati nella sindrome depressiva.

Table 1. Cognitive Domains Affected in MDD^a

Domain	Description
Attention	Reception, selection, and filtering of information
Memory and learning	Acquisition, storage, recollection, and manipulation of information; includes the following types: <ul style="list-style-type: none"> • Semantic memory, or memory of learned factual knowledge; • Episodic memory, or memory of events and experiences; • Working memory, or short-term retention and manipulation of information.
Executive functions	Higher-level cognitive processes, including planning, decision-making, mental flexibility, inhibition, task initiation and monitoring, and multi-tasking
Psychomotor processing	Fundamental sensory, perceptual, and motor operations

Figura 8: Domini cognitivi coinvolti nella depressione e descrizione delle funzioni di ogni dominio (Papakostas, 2013).

I diversi domini cognitivi riportati nella tabella sono quelli maggiormente deteriorati e coinvolti nella sindrome depressiva:

- **Attenzione:** l'insieme di quei meccanismi cognitivi che permettono di selezionare e filtrare le informazioni; nella sindrome depressiva la velocità di elaborazione, l'attenzione selettiva e l'elaborazione automatica sono rallentate anche se diversi studi includono l'attenzione selettiva come parte della funzione esecutiva visto che ha localizzazione nel lobo frontale.
- **Memoria:** è un concetto complesso che viene definito come processo di codifica, immagazzinamento e di recupero di informazioni. Può essere divisa in memoria a breve termine e a lungo termine che si suddivide in memoria esplicita (dichiarativa) e implicita (procedurale). La memoria esplicita comprende quella episodica e semantica, ma molto studi la dividono anche in memoria immediata e differita e a sua volta a libero richiamo, visuale e verbale e la memoria implicita che contiene abilità motorie, percettive e

cognitive. Nei pazienti depressi si rilevano spesso deficit della memoria in compiti a sforzo prolungato come ad esempio ricordarsi un elenco di parole, ma vengono rilevati anche deficit nei compiti di apprendimento. Gli studi di Marazziti et al. (2010) collegano i problemi di memoria ad altri deficit di tipo attenzionale e indicano che interferenze cognitive tipo pensieri negativi e poca motivazione rendono difficile la ricezione e l'immagazzinamento di nuove informazioni.

- Funzione esecutiva: Le funzioni esecutive non sono sempre state definite nella stessa maniera, è un dominio che include una serie di processi cognitivi più complessi che coordinano un maggior numero di sub processi per arrivare a raggiungere determinati obiettivi (Hammar & Årdal, 2009). Tutte quelle funzioni quali pianificazione, presa di decisione, flessibilità mentale, inibizione, *set-shifting*, memoria di lavoro, e *problem solving*; tutte queste attività sembrano avere una performance complessiva minore nei pazienti con una depressione. Esistono comunque anche studi (Grant et al., 2001; Landrø et al., 2001) che hanno trovato risultati opposti in cui i pazienti con sindrome depressiva avevano un funzionamento delle funzioni esecutive nella norma.
- Abilità psicomotorie: sono spesso collegati al dominio cognitivo e includono il tempo di reazione e tutte le attività psicomotorie e queste due funzioni sono generalmente abbassate nei pazienti depressi (Sabbe et al., 1999; Caligiuri & Ellwanger, 2000; Tsourtos et al., 2002; Porter et al., 2003). Gli studi di Wolfe et al. (1987) rilevano dei deficit nelle seguenti attività psicomotorie: capacità visuospatiali diminuite e un'alterazione globale delle capacità motorie, rallentate durante il giorno e aumentate durante la notte. Altri studi di Stine et al. (1986) collegano il rallentamento psicomotorio globale riscontrato nella sindrome depressiva ad una concentrazione abbassata e ad una forma di demotivazione generale.

2.5.4 *Relazione temporale e gravità*. La severità e la durata della sindrome depressiva sono due variabili determinanti sia per la progressione e il decorso della sindrome depressiva sia per l'andamento dei deficit cognitivi. La fig. 9 illustra come il profilo del deterioramento cognitivo, il rischio di ricadute e il miglioramento dei sintomi potrebbero essere correlati (Hammar & Årdal, 2009).

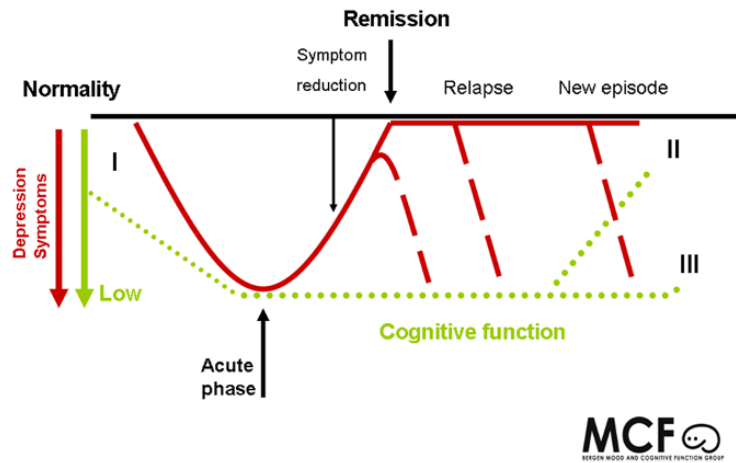


Figura 9: Correlazione tra deterioramento cognitivo, miglioramento dei sintomi e ricadute di episodi depressivi (Hammar & Årdal, 2009).

Le maggiori domande che sono state espresse in riferimento alla relazione temporale tra compromissione cognitiva e la sindrome depressiva sono:

- La compromissione cognitiva si verifica prima dei sintomi dell'umore?
- La normalizzazione cognitiva va di pari passo alla remissione dei sintomi dell'umore?
- I vari profili cognitivi sono correlati a vari sottogruppi di pazienti?

Le risposte a queste domande sono ancora aperte, i pazienti depressi sono soggetti ad una compromissione neuropsicologia che può persistere nonostante la riduzione e la remissione dei sintomi depressivi. Gli studi di Hammar e Årdal (2009) hanno riportato che se la depressione durava più di sei mesi la compromissione cognitiva persisteva nel tempo. Altri studi contrastanti riportano invece di pazienti simili con un funzionamento cognitivo normale alla remissione dei sintomi depressivi (Majer et al., 2004; Weiland-Fiedler et al., 2004; Gualtieri et al., 2006).

Gualtieri et al. (2006) riportano gli stessi risultati di Majer et al. (2004) ma, confrontandoli in un secondo momento in un *follow-up* con pazienti senza depressione, scoprono, che il profilo cognitivo dei pazienti depressi guariti rimane mediamente più basso dei pazienti che non hanno mai avuto una depressione. È stato più volte suggerito che la gravità dei deficit neuropsicologici sono maggiormente correlati ad una maggior durata della sindrome depressiva (Kessing, 1998). Sempre Kessing (1998) trova una correlazione positiva associando il numero di episodi depressivi al deterioramento cognitivo globale segnalando che i pazienti al primo episodio depressivo non differivano cognitivamente da individui senza sindrome depressiva. Paelecke-Habermann et al. (2005) riportano che pazienti che hanno avuto più di tre episodi depressivi erano più deteriorati cognitivamente che pazienti al primo episodio, anche se a livello strutturale l'atrofia dell'ippocampo era maggiore nei pazienti con una sindrome LOD e non nei pazienti con una sindrome EOD.

Correlazioni significative sono state trovate anche tra la variabile della gravità della depressione e le prestazioni cognitive. Studi di Sheline et al. (2010) hanno trovato che più grave era la depressione peggiori erano le performance cognitive nei seguenti domini: memoria episodica, funzione esecutiva e velocità di elaborazione mentre la memoria semantica o la memoria visuo-spaziale non mostravano cambiamenti in relazione alla gravità della sindrome depressiva. Altri studi (Yang, 2020) suggeriscono un'associazione prospettica tra la funzione di memoria e la sindrome depressiva, per cui gli anziani possono sperimentare un aumento dei sintomi emotivi in reazione ad una scarsa funzione di memoria.

Il quadro neuropsicologico tra i pazienti con sindrome EOD e con sindrome LOD sono diversi, infatti, spesso l'età di esordio è stata associata a diversi profili neuropsicologici. Attualmente l'unica differenza significativa che correla età e sindrome depressiva è stata trovata nella sindrome di tipo LOD che sembra essere a predisposizione genetica, in concomitanza con malattie somatiche e patologie vascolari.

2.5.5 Maggiori deficit in EOD. I pazienti con sindrome di tipo EOD mostrano una compromissione cognitiva elevata nei seguenti compiti: nel Test di Stroop, nei compiti che misurano il livello di memoria episodica e nei compiti che misurano le funzioni esecutive (FE); quali attenzione, memoria di lavoro e abilità psicomotoria mentre hanno un buon funzionamento nei compiti che misurano la memoria verbale e nei compiti di apprendimento. Generalmente questi pazienti hanno una compromissione cognitiva globale più lieve rispetto ai pazienti con sindrome di tipo LOD.

2.5.6 Maggiori deficit in LOD. Nei pazienti con sindrome di tipo LOD è stato rilevato un deterioramento cognitivo globale maggiormente compromesso. Mediamente tutti i domini cognitivi sono maggiormente alterati, manifestando una forte alterazione soprattutto nei compiti che misurano la memoria verbale, la memoria di lavoro, la velocità di elaborazione e le funzioni esecutive. Gli studi di Wang et al., 2015 riportano una forte compromissione anche a livello del linguaggio, delle abilità visuospatiali, del processamento di informazioni e della memoria episodica che apre il link con la demenza. Lo studio di Papagno e Troiano (2018) riporta che i vari deterioramenti nei diversi domini cognitivi (compromissione della pianificazione, difficoltà di svolgere i compiti, deterioramento della memoria di lavoro, disfunzione del frontostriatale cerebrale quindi deficit nella velocità elaborazione e i vari deterioramenti nel linguaggio) possono essere raggruppati sotto una disfunzione esclusivamente rilevata nella funzione esecutiva e in particolare nella memoria di lavoro e nella velocità di elaborazione. Moritomo e Alexopoulos (2013) ipotizzano che la compromissione delle funzioni esecutive sia la sede centrale di tutti i disturbi cognitivi nei pazienti con sindrome LOD e che questa disfunzione porti ad effetto domino la compromissione di tutti gli altri domini. Questa teoria è stata approfondita anche a livello strutturale tramite MRI ed è stato scoperto che i pazienti con sindrome depressiva di tipo LOD hanno uno spessore prefrontale

ventromediale e dorsolaterale, sedi del ragionamento e della memoria di lavoro, con volumi molto ridotti. Le differenze volumetriche nelle seguenti regioni sono compromesse anche negli anziani con cognizione normale, postulando che in un'età avanzata i soggetti siano sempre più inclini allo sviluppo di deficit nel processo decisionale e nel ragionamento (Eckert et al., 2010). Keilp et al. (2013) radicalizza queste anomalie volumetriche descrivendo un tentativo suicidario e atteggiamenti di ruminazione mentale come dei deficit del ragionamento e del processo decisionale e il paziente geriatrico, indipendentemente dalla presenza della sindrome depressiva, ne è soggetto a maggiore rischio. Moritomo e Alexopoulos (2013) collegano per primi le anomalie delle zone frontostriatali rilevati nei pazienti LOD alle disfunzioni esecutive e raggruppano per questo motivo tutti deficit dei diversi domini cognitivi sotto la disfunzione esecutiva e specialmente sotto la disfunzione della memoria di lavoro che è uno spazio di lavoro che collega la velocità di elaborazione delle informazioni, la loro conservazione e la manipolazione simultanea di contenuti. Sempre Moritomo e Alexopoulos (2013) trovano una correlazione positiva tra una maggior disabilità nelle funzioni esecutive, maggior anomalie frontostriatali e una peggiore e più lenta risposta positiva ai farmaci antidepressivi. Uno studio di Lim et al. (2012) ha trovato associazioni significative tra anisotropia in più regioni frontostriato- limbiche e prestazioni peggiori al compito di interferenza delle parole-colore di Stroop fornendo un'ulteriore evidenza dell'associazione tra la compromissione in diversi domini cognitivi con la disfunzione esecutiva. Infine, lo studio di Naismith (2012) ha identificato che i pazienti con sindrome di tipo LOD con decrementi marcati e permanenti nella memoria di lavoro e nella velocità di elaborazione sono un indicatore di un deterioramento cognitivo lieve MCI. A livello strutturale il MCI è stato correlato ad un'atrofia cerebrale globale e a livello neuropsicologico si manifesta con una disfunzione esecutiva, per questo motivo la teoria proposta da Moritomo e Alexopoulos (2013) sul profilo neuropsicologico dei LOD rimane una tra le possibili spiegazioni proposte fino ad oggi.

2.6 Mild Cognitive Impairment

Il deterioramento cognitivo lieve o *Mild Cognitive Impairment* (MCI), è una sindrome definita come un declino cognitivo maggiore di quello atteso per l'età e il livello di istruzione di un individuo ma che non interferisce in modo significativo con le attività della vita quotidiana (Gauthier et al., 2006). Il termine decadimento cognitivo lieve sta a indicare una zona grigia tra un funzionamento cognitivo normale e una demenza, questo termine è stato utilizzato per la prima volta in associazione allo stadio 3 della scala GDS (*Global Deterioration Scale*, Reisberg et al., 1982). Questa scala si divide in sette stadi clinici che indicano diversi stati cognitivi che vanno da un funzionamento cognitivo nella norma ad una demenza. Gli individui che si trovano allo stadio 1 della GDS sono privi di deficit cognitivi sia soggettivi che oggettivi. Quelli allo stadio 2 hanno solo deficit cognitivi soggettivi e allo stato attuale sembra essere il migliore tra gli stadi per spiegare l'MCI, caratterizzato maggiormente da un deterioramento cognitivo percepito in modo soggettivo. Le persone dallo stadio 3 in poi hanno deficit cognitivi sempre più gravi tra cui compromissioni nelle attività complesse occupazionali e sociali e prestazioni ridotte nelle attività strumentali della vita quotidiana, come la preparazione dei pasti e la gestione degli affari finanziari personali per arrivare agli stadi più alti che rispecchiano il funzionamento cognitivo di un paziente con demenza.

Il MCI raggruppa tutti i disturbi cognitivi anomali riscontrati in età geriatrica, che non sono né una forma di demenza o uno stadio prodromico di essa, né un funzionamento cognitivo consueto all'età del paziente. Il deterioramento cognitivo lieve si può manifestare con un disturbo amnestico o senza disturbo amnestico che a sua volta può comprendere solo un dominio o tutti i domini cognitivi lievemente compromessi. Gli studi di Rombouts et al. (2005) hanno correlato i pazienti con sindrome di tipo LOD con i pazienti con il disturbo MCI e hanno trovato che a livello strutturale (MRI) i pazienti che soffrivano di un disturbo MCI e una

sindrome di tipo LOD avevano una maggiore atrofia nella corteccia cingolata anteriore, nel lobo parietale e nel lobo temporale.

2.7 Deficit cognitivi della depressione e farmacoterapia

Le terapie antidepressive sono molteplici e differenti, a livello farmacologico sono stati fatti diversi studi che indagano l'effetto dei farmaci nei pazienti con sindrome depressiva dato che un numero considerevole di pazienti geriatrici continua a manifestare deficit neuropsicologici anche dopo la remissione dei sintomi depressivi. Moritomo e Alexopoulos (2013) riportano diverse analisi che sono state fatte sull'effetto dei farmaci antidepressivi sulle prestazioni cognitive nei pazienti geriatrici. Alcuni studi indicano che gli antidepressivi triciclici migliorano le funzioni cognitive nei pazienti anziani con un disturbo dell'umore, e altri dati riportano l'esatto contrario, e suggeriscono che potrebbero addirittura peggiorare le capacità cognitive, tipo gli studi di Meyers et al. (1991) che mostrano come la nortriptilina compromette le prestazioni in compiti di apprendimento verbale nei pazienti geriatrici depressi. Gli SSRI (inibitori selettivi del reuptake di serotonina), al contrario, migliorano la funzione cognitiva, principalmente in quei pazienti con una remissione totale dei sintomi affettivi. In particolare, è stato dimostrato che la sertralina migliora le prestazioni nei test di attenzione, memoria episodica e funzione esecutiva (Barch et al., 2012) ma solo nei pazienti che hanno risposto in modo adeguato al trattamento della terapia antidepressiva (Devanand et al., 2003). Lo stesso vale per il trattamento con citalopram che risulta molto efficace per il funzionamento cognitivo nei compiti di tipo visuospatiali e psicomotori, ma solo per i pazienti che hanno risposto in modo positivo alla terapia antidepressiva. Al contrario, nei pazienti che non hanno avuto una remissione dei sintomi nonostante il trattamento antidepressivo, il citalopram sembra avere un effetto deleterio sul funzionamento neurocognitivo specialmente nei domini dell'apprendimento verbale e nella velocità di elaborazione (Culang et al., 2009).

La persistenza della funzione esecutiva anomala, della compromissione della velocità di elaborazione e un profilo cognitivo globale abbassato dopo la remissione dei sintomi dell'umore in molti pazienti con depressione geriatrica è usuale e la causa rimane eterogenea (Nebes et al., 2003). Sicuramente ci sono altre variabili che aumentano la vulnerabilità verso determinati disturbi come differenze demografiche, vecchiaia, rischio di malattie vascolari e punteggi bassi al *Mini Mental State Examination*, sono tutte caratteristiche che possono portare ad un peggior funzionamento cognitivo (Butters et al., 2000).

CAPITOLO 3: LA RICERCA

Il deterioramento cognitivo riportato nei pazienti geriatrici con depressione maggiore è molto frequente e la maggior parte degli studi seppur riportando risultati molto contrastanti tra loro riscontrano un livello cognitivo globale mediamente più basso nei pazienti con sindrome di tipo LOD che di tipo EOD. Attualmente sono state proposte tre diverse teorie per spiegare l'eterogeneità del profilo cognitivo nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva:

- abbassamento generale del funzionamento cognitivo globale (Veiel, 1997; Landrø et al., 2001).
- abbassamento generale del funzionamento cognitivo nei compiti a elaborazione complessa legato a problemi motivazionali (Hasher e Zacks, 1979; Hammar et al., 2003).
- abbassamento generale del funzionamento cognitivo globale causato principalmente dalla compromissione delle funzioni esecutive specialmente della memoria di lavoro e della velocità di elaborazione (Austin et al., 2001; Elliott, 2002).

In letteratura anche Grant et al. (2001) e Moritomo e Alexopoulos (2013) raggruppano l'eterogeneità dei deficit cognitivi nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva come il risultato di una disfunzione della funzione esecutiva e della velocità di elaborazione.

Le funzioni esecutive si riferiscono alle capacità cognitive coinvolte nei compiti quali: iniziazione, pianificazione, organizzazione, presa di decisione, flessibilità mentale, inibizione, *set-shifting*, memoria di lavoro, *problem solving* e regolamentazione dei comportamenti (Stuss et al., 1986). Il termine indica tutta queste serie di processi cognitivi che interagiscono tra loro per organizzare pensieri e connettere azioni funzionali al raggiungimento di uno scopo fornendo al soggetto le abilità necessarie per gestire il proprio comportamento (Shallice, 1994; Ghezzi et al., 2010). Il nostro studio si propone di valutare il funzionamento cognitivo globale nei pazienti geriatrici con sindrome depressiva e di rilevare quali dei domini cognitivi misurati

tramite due strumenti screening cognitivi (MMSE e ENB-2) vanno a determinare maggiormente il funzionamento cognitivo globale facendo riferimento alla teoria di Moritomo e Alexopoulos (2013) delle funzioni esecutive.

3.1 Accesso ai dati

L'ospedale privato "Maria Luigia" di Monticelli (Parma) è una struttura dedicata alla salute mentale e ai disturbi correlati, accreditato dalla Regione Emilia-Romagna e completamente integrato con i servizi pubblici secondo le direttive del servizio sanitario regionale e nazionale. I dati raccolti provengono dalle cartelle cliniche conservate nell'archivio dell'Ospedale e sono stati esaminati i pazienti ricoverati in un range di periodo d'ingresso all'ospedale: agosto 2020 - novembre 2021 e dimessi nel range del periodo di dimissione dall'ospedale: settembre 2020 - dicembre 2021. A seguito di apposita richiesta dalla relatrice della presente tesi Prof.ssa Olimpia Pino indirizzata al Direttore Sanitario Dr. Giuliano Turrini è stato concesso il regolare accesso alle cartelle cliniche utilizzate per la ricerca effettuata che è stata svolta nei mesi di Gennaio e Febbraio 2022 nel massimo rispetto della privacy dei pazienti. Le cartelle contengono una scheda del paziente che ne descrive i dati anagrafici, dello stato civile, della diagnosi, la durata del ricovero, dell'ente inviante, delle attività terapeutiche svolte e dei test neuropsicologici svolti. Sono state analizzate 40 cartelle cliniche del reparto di psicogeriatrica per analizzare l'associazione tra la sindrome depressiva e il funzionamento cognitivo nel paziente geriatrico.

Delle 40 cartelle cliniche a disposizione sono state escluse 3 per motivi di età, inferiore ai 65 anni, o di condizione clinica caratterizzata da un deficit dello sviluppo intellettuale. Il nostro campione è quindi composto da 37 pazienti con un'età media di 75 anni che si divide in 24 pazienti di sesso femminile e 13 di sesso maschile tutti con una diagnosi di DDMR, depressione maggiore ricorrente.

3.2 Strumenti neuropsicologici

Le scale diagnostiche che sono state utilizzate sui pazienti in ingresso t0 e in dimissione t1 sono le seguenti:

- Scala GDS: usata per fare una valutazione dei sintomi depressivi ai tempi t0 e t1
- Scala MMSE: usata per fare una valutazione delle funzioni cognitive ai tempi t0 e t1
- Scala ENB-2: usata per fare una valutazione delle funzioni cognitive al tempo t0

Il test neuropsicologico usato per misurare i sintomi depressivi:

La GDS (*Geriatric Depression Scale*) viene usata per fare una valutazione dei sintomi depressivi e trova una sua applicabilità anche nel paziente demente di grado lieve/moderato. Lo strumento di valutazione è composto da 30 *items* che escludono i sintomi somatici e i sintomi psicotici. Le risposte sono di tipo binario si/no e il punteggio varia da 0 non depresso a 30 massima gravità della depressione con un *cut-off* individuato al valore di 11 per la presenza di sintomi depressivi clinicamente rilevanti.

Punteggi:

0 - 10 assente

11 - 16 depressione lieve/moderata

17 e superiore depressione grave

I test neuropsicologici usati per misurare le funzioni cognitive:

Il MMSE (*Mini-Mental State Examination*) è formato da 11 *item* con un punteggio totale che va da 0 - 30 suddiviso in 7 sezioni. Il *cut-off* per un funzionamento cognitivo nella norma è 24/30 e le variabili di correzione sono età e scolarità (vedi fig. 10).

MMSE:

- Orientamento temporale: “In che anno/stagione/data/giorno/mese siamo?”
- Orientamento spaziale: “in che nazione/regione/città/luogo/piano ci troviamo?”

- **Registrazione:** (memoria di fissazione) l'esaminatore deve dire tre nomi di tre oggetti e il paziente deve ripeterli. Se la memoria di fissazione è compromessa il paziente non riesce a fissare nuovi ricordi.
- **Richiamo:** (memoria di breve termine) il paziente deve rievocare delle parole che ha appena sentito, se la memoria a breve termine non funziona correttamente il paziente non è in grado di rievocare le parole.
- **Attenzione e calcolo:** l'esaminatore chiede al paziente di sottrarre un numero da un altro tipo il numero 7 da 100 in più il paziente deve scandire una parola e dirla al contrario.
- **Linguaggio:** è formato da un compito di denominazione in cui l'esaminatore mostra al paziente un oggetto e gli chiede di denominarlo.
- **Ripetizione:** è un compito in cui il paziente deve ripetere una frase.
- **Ordine in 3 step:** è un compito in cui l'esaminatore dà dei comandi verbali al paziente tipo: "prenda un foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e me lo restituisca."
- Un compito di lettura e uno di scrittura
- **Aprassia costruttiva** dove il paziente deve copiare un disegno e il punto viene assegnato solo se sono presenti 10 angoli e due di questi si intersecano.

Correzione del punteggio del MMSE secondo Magni e coll. 1996

Età	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89
Anni di scuola					
0-4	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5-7	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8-12	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13-17	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Figura 10: Variabili di correzione per età e scolarità

L'ENB-2 (ENB-2, Mondini, 2011) è un questionario formato da 16 *item* con punteggio totale che va da 0 - 100, Il *cut-off* di riferimento per un funzionamento cognitivo nella norma è 66 su 100. La correzione dell'ENB-2 può essere automatica tramite un programma al computer o con una tabella manuale che corregge i punteggi per età (dai 15 e oltre gli 80 anni) e gli anni di scolarità.

ENB-2:

- *Digital-span* è una prova che misura la memoria a breve termine in cui il paziente si cimenta nella ripetizione di sequenze di cifre progressivamente più lunghe, la sequenza delle parole può essere in avanti o all'indietro.
- Test di memoria di prosa e rievocazione immediata misura l'apprendimento mnemonico verbale attraverso la memorizzazione di un breve racconto. Questo è un modo per valutare la capacità di memoria a lungo termine e la capacità di pianificazione nella strutturazione delle informazioni memorizzate.
- Test di memoria di prosa e rievocazione differita consiste nella rievocazione mnemonica della prova precedente a una maggiore distanza di tempo, questa è utile per valutare la capacità di memoria a lungo termine.
- Memoria con interferenza è una prova che valuta la memoria di lavoro attraverso la memorizzazione di triplette di lettere in concomitanza con un compito distraente. Si divide in due compiti uno a interferenza 10 secondi e l'altro a interferenza 30 secondi.
- *Trail making test-A* è un compito che serve a valutare la capacità di ricerca visuo-spaziale, l'attenzione selettiva e la velocità psicomotoria. Al paziente è richiesto di unire con una matita i numeri scritti sul foglio in ordine sparso.
- *Trail making test-B* è utile per misurare l'attenzione selettiva divisa e alternata, la memoria di lavoro, la velocità psicomotoria e la ricerca visuospatiale. Valuta tutte queste abilità

attraverso una prova simile alla precedente, ma è più complessa in quanto si richiede di unire in forma alternata numeri e lettere.

- Test dei gettoni è una prova che misura la capacità di comprensione morfosintattica in termini di comprensione ed esecuzione di ordini verbali.
- Test di fluenza fonemica valuta la capacità di accesso, di recupero lessicale e di ricerca strategica attraverso la ripetizione di parole in un tempo limitato (un minuto di tempo).
- Test di astrazione valuta la capacità di astrazione e di ragionamento logico attraverso l'individuazione di termini che accomunano due concetti cioè similitudini.
- Test delle stime cognitive valuta le conoscenze sul mondo del paziente attraverso delle domande di conoscenza generale del mondo.
- Test delle figure aggrovigliate è una prova che valuta la capacità di riconoscimento visivo tramite la discriminazione figura-sfondo e le capacità di denominazione visiva ed esplorazione spaziale con controllo ed inibizione delle risposte già fornite.
- Copia di un disegno è una prova utile per valutare la capacità di copiare un'immagine complessa. Questo compito può essere utile per comprendere lo stato di attenzione visuo-spaziale e le abilità visuo-costruttive dello spazio.
- Disegno spontaneo è una prova che valuta le capacità prassiche e l'accesso alla rappresentazione visiva di un oggetto molto semplice attraverso il disegno.
- Test dell'orologio è una prova che valuta le abilità prassico-costruttive, di rappresentazione mentale e di abilità di pianificazione.
- Prove prassiche che valutano la capacità di produrre gesti con e senza significato (da soli o per imitazione).

Criteri di inclusioni: pazienti con età non inferiore ai 65 anni, senza ritardi mentali e con diagnosi di DDMR.

3.3 Metodologia di analisi

Il presente paragrafo si propone di delineare i tratti fondamentali del modello di regressione lineare che verrà poi applicato come modello predittivo dei dati del campione per la prima domanda di ricerca.

3.3.1 Modello lineare. La scelta del modello di regressione lineare deriva dalla necessità di studiare la relazione tra coppie di variabili, in particolare vengono considerati separatamente gli impatti di GDS su MMSE al momento dell'ingresso/uscita t0-t1 e sull'ENB-2 in ingresso t0. Il fine primario dell'uso di questo modello è quello di stimare con la maggior precisione possibile il legame tra le due variabili partendo dai dati del campione. Con la regressione lineare viene indagata l'influenza della variabile indipendente (x) su una variabile dipendente (y). In generale il modello di regressione lineare si definisce come segue:

$$Y_i = B_0 + B_1 X_i + u_i$$

In questo caso:

- X_i (i va da 1 a n) rappresenta il valore del campione per ciascun individuo, ogni X_i indica quanto punteggio alla GDS ha ciascun individuo. Il punteggio alla GDS di ciascun paziente a t0 viene utilizzata per il primo e il terzo modello e il punteggio alla GDS a t1 per il secondo modello.
- Y_i rappresenta il valore di MMSE di ciascun paziente a t0 per il primo modello, il valore MMSE a t1 per il secondo modello e il punteggio ENB-2 a t0 per il terzo modello.
- u_i indica l'errore per ciascun individuo ed è la distanza tra il valore reale di Y e quello stimato mediante la regressione.
- B_0 è l'intercetta e indica il valore di Y con $X=0$, nel nostro caso indica le funzioni cognitive globali se la depressione fosse uguale a 0.
- B_1 è il coefficiente angolare e indica quanto varia Y al variare di X

i parametri si calcolano come segue:

$B1$

$$b1 = \frac{\sum(yi - \bar{Y})(xi - \bar{X})}{\sum(xi - \bar{X})^2}$$

$B0$

$$b0 = \bar{Y} - b1\bar{X}$$

L'obiettivo dell'uso di questo modello è quello di trovare la migliore curva di regressione, che più si avvicina ai dati reali del campione. Viene utilizzato come metodo di stima del modello il metodo dei minimi quadrati che rappresenta la migliore tecnica di riduzione della distanza tra ciascun valore osservato di Y e ciascun valore predetto dal modello \hat{y} . Il metodo OLS (*Ordinary Least Squares*) permette di trovare una funzione che interpoli le rilevazioni minimizzando la somma delle differenze tra ciascun valore rilevato e il corrispondente valore teorico individuato sulla funzione interpolante. Nella regressione lineare le distanze tra i dati osservati e i dati predetti dal modello sono chiamate residui e rappresentano tutto quello che il modello retta non è in grado di spiegare dei dati reali. Si minimizzano le somme dei quadrati delle differenze perché le differenze negative potrebbero compensare quelle positive e pesare sulla significatività del modello, i quadrati dei residui rappresentano quindi la distanza tra il valore ideale e il loro vero valore e indicano di quanto il modello costruito si allontana da quello reale. Questi sono chiamati anche errori di predizione del modello e devono rispettare tre caratteristiche fondamentali:

- indipendenza, normalità e omoschedasticità; questo significa che gli errori di predizione del modello non devono essere correlati, devono avere una distribuzione normale e la varianza degli errori deve essere costante per tutti i valori della distribuzione X.

Nella regressione lineare la significatività del modello viene valutata tramite il test delle ipotesi:

- ipotesi nulla: indica che non esiste una relazione significativa tra le variabili utilizzate

- ipotesi alternativa: indica che esiste una relazione non casuale e significativa tra le variabili del modello utilizzato.

Le ipotesi vengono accettate tramite il calcolo del p-value con soglia $\alpha > / < 0.05$. Se il p-value è $>$ di 0.05 sono costretto ad accettare l'ipotesi nulla mentre con un p-value $<$ 0.05 posso accettare l'ipotesi alternativa che indica una relazione significativa tra X e Y quindi che le due variabili non sono indipendenti.

Abbiamo scelto tre modelli lineari per spiegare l'interazione tra la sindrome depressiva misurata con la scala GDS e il funzionamento cognitivo. Come indice di funzionamento cognitivo vengono utilizzati:

- MMSE al momento della diagnosi (t_0)
- MMSE al momento della dimissione (t_1)
- ENB-2 al momento della diagnosi (t_0).

I tre modelli di regressione lineare coinvolgono coppie di variabili indipendenti (GDS t_0 e GDS t_1) e variabili dipendenti (MMSE t_0 e t_1 e ENB-2 t_0).

La Fig. 11 mostra i dati del campione per le variabili indipendenti GDS al t0 e GDS al t1:

paz.	eta	genere	GDS t0	GDS t1
1	88	M	23	9
3	77	F	22	9
5	65	M	22	12
7	79	F	8	4
9	74	F	14	NA
10	77	F	13	NA
11	75	F	6	0
13	74	F	25	9
14	81	M	NA	20
15	72	M	25	20
17	75	M	11	4
18	67	M	25	2
19	86	M	16	9
20	77	F	18	12
21	76	F	20	7
25	77	F	NA	NA
27	75	F	8	2
28	75	F	25	NA
29	87	F	17	22
31	75	F	6	2
33	66	F	20	12
34	71	M	15	3
37	82	M	18	11
4	73	F	18	11
6	72	F	18	14
8	78	F	14	3
12	75	M	7	1
16	70	F	24	14
23	66	F	22	2
24	86	F	21	10
30	74	M	22	4
32	76	M	24	4
35	86	M	21	8
36	70	F	9	2
38	71	F	19	13
40	87	F	20	20
26	90	F	1	2

Figura 11: Tabella dei punteggi GDS dei pazienti al momento t0 in ingresso e al momento t1 in dimissione.

Nella tabella in fig. 11 vengono rappresentati i punteggi della GDS al momento t0=in diagnosi e al momento t1= in dimissione di ciascun paziente, punteggi bassi indicano un'assenza della sindrome depressiva e punteggi alti indicano un forte grado di depressione.

La Fig. 12 mostra i dati del campione per le variabili dipendenti MMSE al t0 e MMSE al t1:

paz.	eta	genere	MMSE t0	MMSE t1
1	88	M	22.4	26.4
3	77	F	16	27
5	65	M	24.2	30
7	79	F	22.3	19.3
9	74	F	23.3	23.3
10	77	F	24	NA
11	75	F	22	28
13	74	F	18.3	20.3
14	81	M	24	25
15	72	M	23.4	26.4
17	75	M	25	26
18	67	M	26	26
19	86	M	19.4	12.4
20	77	F	30	30
21	76	F	25.3	23.3
25	77	F	NA	NA
27	75	F	27	26
28	75	F	16	21
29	87	F	28.1	22.1
31	75	F	23.7	26.7
33	66	F	22	27
34	71	M	22.4	25.4
37	82	M	20.4	21.4
4	73	F	26.4	26.4
6	72	F	21.4	23.4
8	78	F	27.3	30
12	75	M	30	28
16	70	F	26.7	22.7
23	66	F	25	30
24	86	F	24.3	27.3
30	74	M	22.4	23.4
32	76	M	25	25
35	86	M	24.4	25.4
36	70	F	26.3	30
38	71	F	26.3	26.3
40	87	F	19	19.3
26	90	F	21.4	27.4

Figura 12: Tabella dei punteggi MMSE dei pazienti al momento t0 in diagnosi e al momento t1 in dimissione.

Nella tabella in fig. 12 vengono rappresentati i punteggi del MMSE al momento t0= in diagnosi e al momento t1= in dimissione di ciascun paziente, punteggi bassi indicano un forte deterioramento cognitivo e punteggi alti indicano una buona capacità cognitiva.

La Fig. 13 mostra i dati del campione per la variabile dipendente ENB-2 al t0:

paz.	eta	genere	ENB2 max 100
1	88	M	NA
3	77	F	NA
5	65	M	67
7	79	F	60
9	74	F	58
10	77	F	52
11	75	F	49
13	74	F	21
14	81	M	53
15	72	M	56
17	75	M	NA
18	67	M	61
19	86	M	NA
20	77	F	56
21	76	F	56
25	77	F	NA
27	75	F	54
28	75	F	NA
29	87	F	NA
31	75	F	47
33	66	F	54
34	71	M	46
37	82	M	NA
4	73	F	NA
6	72	F	NA
8	78	F	46
12	75	M	NA
16	70	F	76
23	66	F	69
24	86	F	59
30	74	M	62
32	76	M	60
35	86	M	61
36	70	F	53
38	71	F	72
40	87	F	62
26	90	F	63

Figura 13: Tabella dei punteggi ENB-2 dei pazienti al momento t0 in diagnosi.

Nella tabella in fig. 13 vengono rappresentati i punteggi del ENB-2 al momento t0= in diagnosi di ciascun paziente, punteggi bassi indicano una compromissione delle funzioni cognitive con *cut-off* a 66 su 100 e punteggi oltre il 66 indicano una buona capacità cognitiva.

3.3.2 *Funzionamento cognitivo globale nel paziente geriatrico con sindrome depressiva.* La prima domanda di ricerca va a indagare il funzionamento cognitivo globale nel paziente geriatrico con sindrome depressiva.

3.3.3 *Modello di regressione lineare $MMSE(t_0) \sim GDS(t_0)$.* Prima di entrare nel merito della regressione lineare specifica viene riportato in un grafico cartesiano a dispersione (fig. 14) una rappresentazione generale delle due variabili, da cui già si evince la natura della loro relazione. Sull'asse delle x i valori dei pazienti alla GDS in t0 danno l'impressione che si dispongano maggiormente sulla parte destra del grafico che indicano alti valori dei pazienti alla GDS, nell'asse delle y i punteggi al MMSE in t0 si concentrano nella parte centrale e destra del grafico che fa intuire una relazione tra punteggi alti alla GDS e punteggi medi al MMSE al t0.

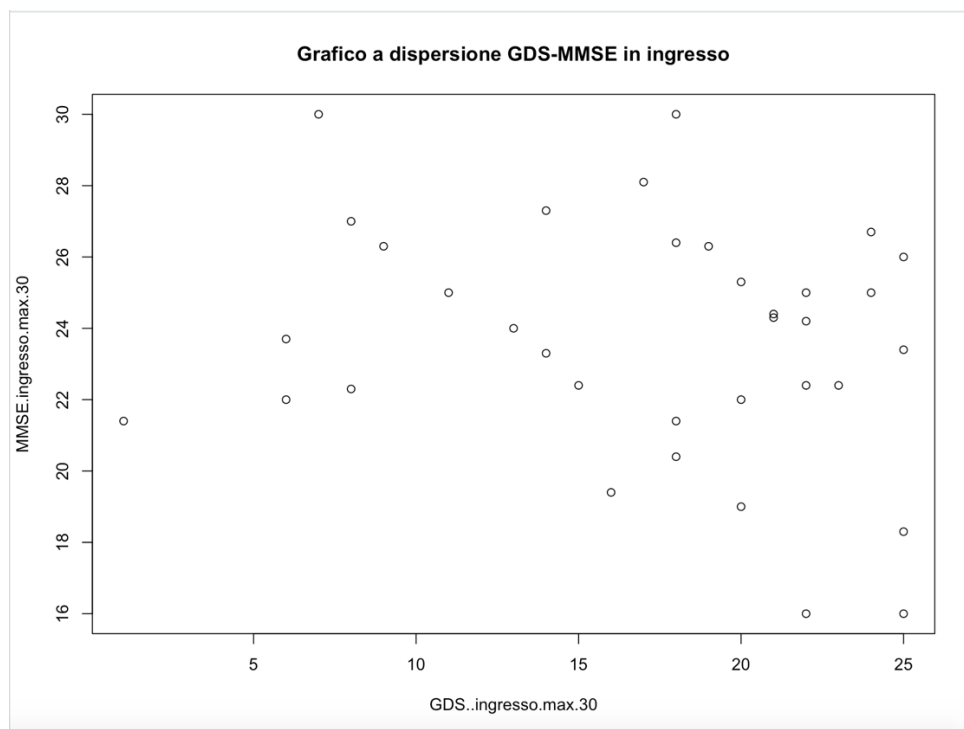


Figura 14: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t0.

Si riporta di seguito la retta di regressione calcolata mediante l'uso dei dati del campione.

$$\widehat{MMSE}(t_0) = 25.50672 - 0.10994 * GDS(t_0)$$

Gli errori nella previsione dei punteggi del MMSE in base ai punteggi della GDS indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 6.4722 ad una sottostima massima di -7.0880 e l'errore mediano è di 0.6418. I parametri del modello *intercetta*= b_0 e *coefficiente angolare*= b_1 sono rispettivamente: 25.50672 e -0.10994. Il primo valore indica il funzionamento cognitivo se la depressione fosse uguale a zero, quindi $MMSE(t_0) = 25.50672$ se la $GDS(t_0) = 0$ e il suo valore sta al 95 % tra 22.24 e 28.76. Il secondo valore indica la misura della pendenza della retta nel modello costruito, in questo caso $b_1 = -0.10994$ ha un valore negativo questo significa che la retta di regressione è decrescente. Per verificare le assunzioni sui residui abbiamo usato la funzione `plot(modello1)` che produce quattro grafici diagnostici (fig. 15):

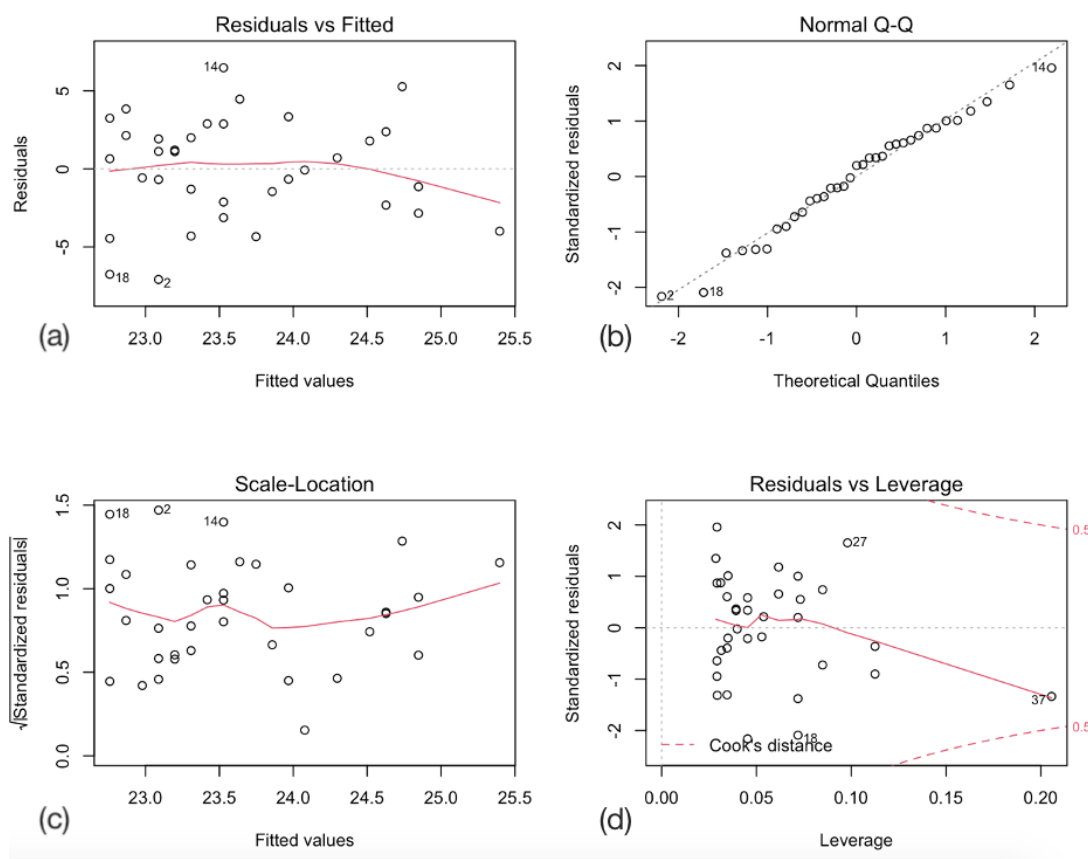


Figura 15: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

Il primo è il grafico predetti-residui che stima la linearità della relazione $Y \sim X$ e l'omoschedasticità degli errori. La varianza degli errori deve essere costante per tutti i valori della distribuzione, cioè dovrebbero essere lineari e indipendenti dal loro valore predetto associato nel modello lineare. Il secondo grafico è il Q-Q plot utilizzato per verificare la normalità della distribuzione degli errori. Il terzo grafico consente di individuare possibili *outlier* cioè casi influenti e anche qui i residui si dovrebbero disporre in modo casuale attorno alla retta per garantire omoschedasticità. Il quarto plot consente di individuare la presenza di casi influenti: in ascissa vengono segnalati i valori di leverage e in ordinata viene segnato il residuo standardizzato di ogni caso. Un alto valore di leverage ed estremi residui standardizzati consentono di individuare la presenza di casi influenti nel modello costruito. L'identificazione dei casi influenti viene facilitata dalle due righe che si trovano all'estremità del grafico che indicano i valori $>/< 1$ della distanza di Cook, un altro metodo che stima l'influenza di ogni singolo soggetto sulla stima dei parametri, se un caso ha una distanza di Cook > 1 viene considerato un caso influente. Nel nostro modello i residui sono indipendenti, omoschedastici e distribuiti normalmente. Nel grafico della fig. 16 viene mostrata la retta di regressione stimata.

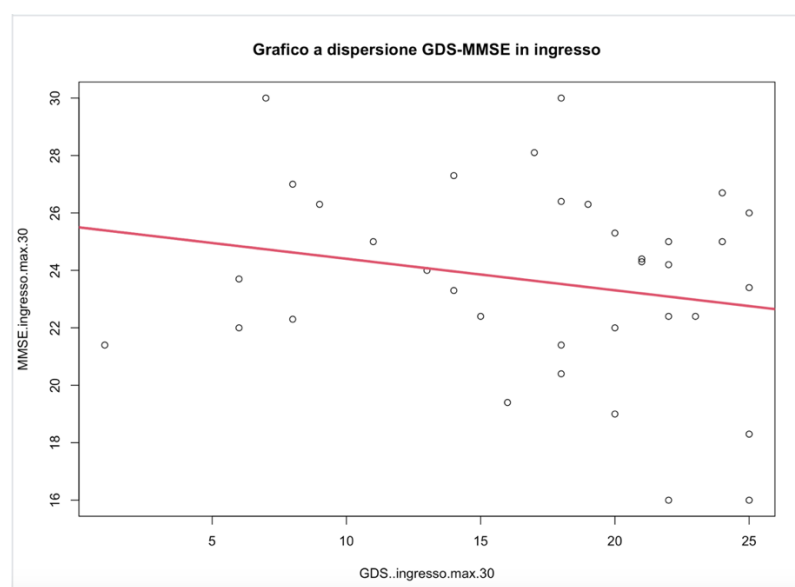


Figura 16: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t_0 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.

Tramite l'utilizzo dei dati campionari raccolti emerge una relazione inversa tra le due variabili: il *coefficiente angolare* pari a -0.10 indica che all'aumentare della GDS le funzioni cognitive si riducono, tuttavia la riduzione è minima.

La bontà della retta di regressione viene valutata mediante il test di ipotesi sui suoi coefficienti stimati utilizzando un livello di significatività alfa pari a 0.05.

Test delle ipotesi:

$H_0: \hat{b} = 0$ *non esiste relazione tra le variabili*

$H_1: \hat{b} \neq 0$ *esiste una relazione tra le variabili*

L'ipotesi nulla propone che non vi sia una relazione deterministica tra la variabile dipendente MMSE e quella indipendente GDS contro l'ipotesi alternativa che postula come GDS spieghi il livello delle funzioni cognitive. Il test di ipotesi viene verificato mediante l'interpretazione del p-value che in questo caso è definito dal valore 0.22 che indica la mancanza di associazione tra le due variabili e ci porta ad accettare l'ipotesi nulla. Nonostante dal grafico del campione e dalla regressione stimata emerga una lieve associazione negativa tra le due variabili, siamo portati ad escludere che tale relazione possa verificarsi all'interno del nostro campione.

3.3.4 Modello di regressione lineare MMSE(t1)~GDS(t1). Il secondo modello lineare utilizzato indaga la relazione della depressione sulle funzioni cognitive al momento t1. Prima di mostrare la seconda retta di regressione viene riportato il grafico cartesiano a dispersione fig. 17 che indica la natura della relazione delle variabili utilizzate. Sull'asse delle x vengono riportati i punteggi della GDS al t1 di ciascun paziente che si distribuiscono maggiormente nella parte sinistra che indicano valori più bassi alla GDS a t1 e sull'asse delle y i punteggi si dispongono nella parte superiore che indicano valori più alti al MMSE a t1.

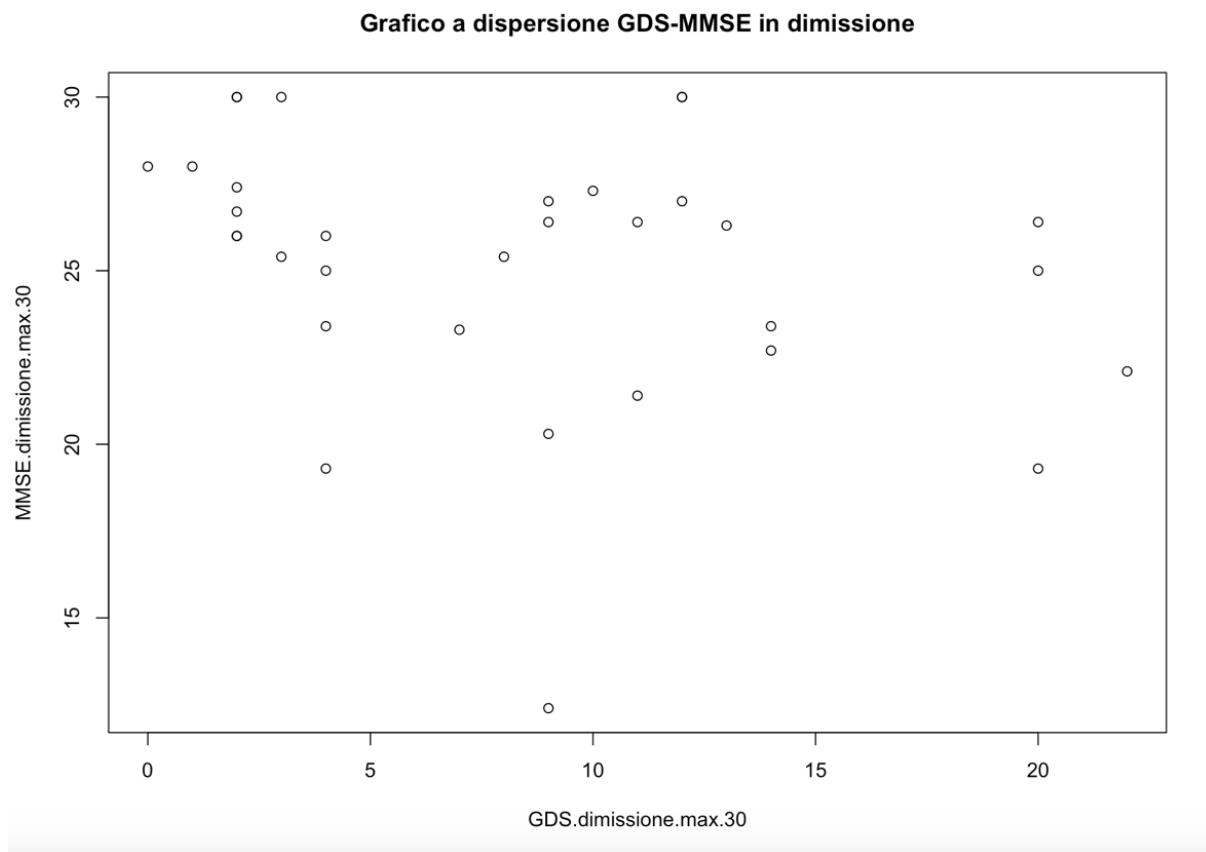


Figura 17: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t1.

Per analizzare questo modello lineare è stato rimosso il paziente numero 19 che risulta essere un outlier che peggiorava il nostro modello di regressione. Al momento t1 della dimissione il soggetto numero 19 lamenta un forte deterioramento cognitivo con un punteggio al MMSE a t1 minore rispetto al momento t0, il paziente non ha nessun grado di depressione misurato tramite la GDS al t0 - t1 e viene dimesso dalla clinica con una diagnosi di vasculopatia.

Si riporta di seguito la retta di regressione stimata mediante l'uso dei dati del campione sopra riportato.

$$\widehat{MMSE}(t1) = 27.100980 - 0.17288 * GDS(t1)$$

Gli errori nella previsione dei punteggi del MMSE in base ai punteggi della GDS mi indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 4.9736 ad una sottostima massima di -4.1095 e l'errore mediano è di 0.2948. I

parametri del modello *intercetta* b_0 e *coefficiente angolare* b_1 sono rispettivamente 27.10098 e -0.17288. Il primo valore indica il funzionamento cognitivo se la depressione fosse uguale a zero, quindi $MMSE(t_1) = 27.10098$ se la $GDS(t_0) = 0$ e il suo valore sta al 95% tra 25.363541 e 28.838328261. Il secondo valore indica la misura della pendenza della retta nel modello costruito, in questo caso $b_1 = -0.17288$ ha un valore negativo questo significa che la retta di regressione è decrescente e gli errori di margine degli errori dei coefficienti sono per $b_0 = 0.85074$ e per $b_1 = 0.08156$.

Viene mostrata la retta di regressione stimata all'interno della fig. 18.

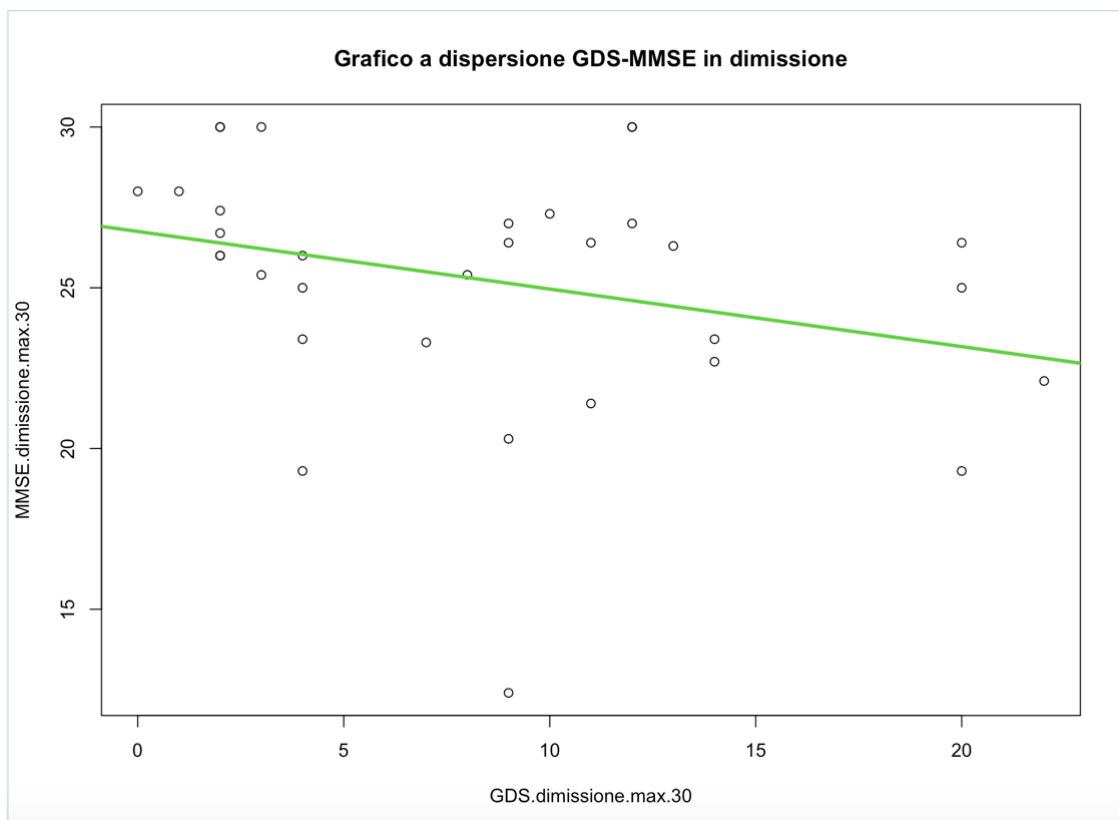


Figura 18: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e MMSE al momento t_1 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.

La retta di regressione indentifica nel grafico rileva la natura della relazione tra le due variabili al momento della dimissione. Per verificare le assunzioni sui residui abbiamo usato la funzione `plot(modello2)` che produce quattro grafici diagnostici (fig. 19):

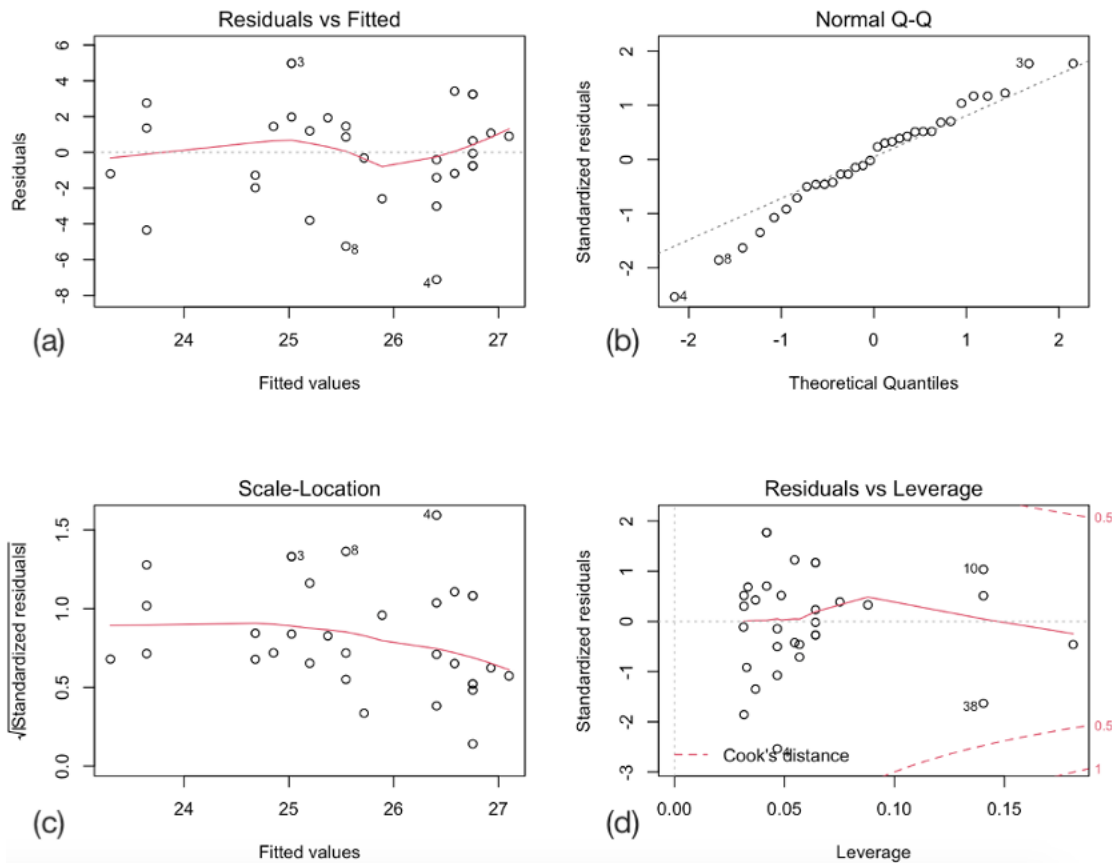


Figura 19: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

La distribuzione dei residui è normale, gli errori del modello non presentano omoschedasticità e sono indipendenti, non ci sono *outlier* oltre al paziente n.19 che era già stato tolto dal modello. Tramite l'utilizzo dei dati campionari raccolti emerge una relazione inversa tra le due variabili al momento t1, l'*intercetta*, pari a 27.10098 rappresenta il livello di funzioni cognitive del campione nel caso in cui la depressione fosse uguale a zero. Il coefficiente angolare pari a -0.17288 indica che all'aumentare della GDS le funzioni cognitive si riducono; tuttavia, anche qui la riduzione è minima. Mediante il p-value valutiamo se la relazione inversa tra le variabili è significativa e con p-value a 0.0424 siamo costretti rifiutare l'ipotesi nulla e quindi stabilire che la lieve riduzione delle funzioni cognitive all'aumentare della depressione è significativa e possiamo rilevare un'associazione tra il funzionamento cognitivo e la depressione al tempo t1.

3.3.5 *Modello di regressione lineare ENB-2(t0)~GDS(t0)*. Il terzo modello lineare è stato utilizzato per indagare il funzionamento cognitivo al t0 sui pazienti con sindrome depressiva. Questa volta sono stati utilizzati i punteggi rilevati tramite la scala ENB-2 che misura le funzioni cognitive in 16 domini differenti. Il grafico a dispersione fig. 20 indica la distribuzione della relazione tra le due variabili. Sull'asse delle x i valori dei pazienti alla GDS in t0 danno l'impressione che si dispongano maggiormente sulla parte destra del grafico che indica alti valori dei pazienti alla GDS, nell'asse delle y i punteggi all' ENB-2 si concentrano nella parte centrale e destra del grafico che fa intuire una relazione tra punteggi alti alla GDS e punteggi medi al ENB-2 al t0.

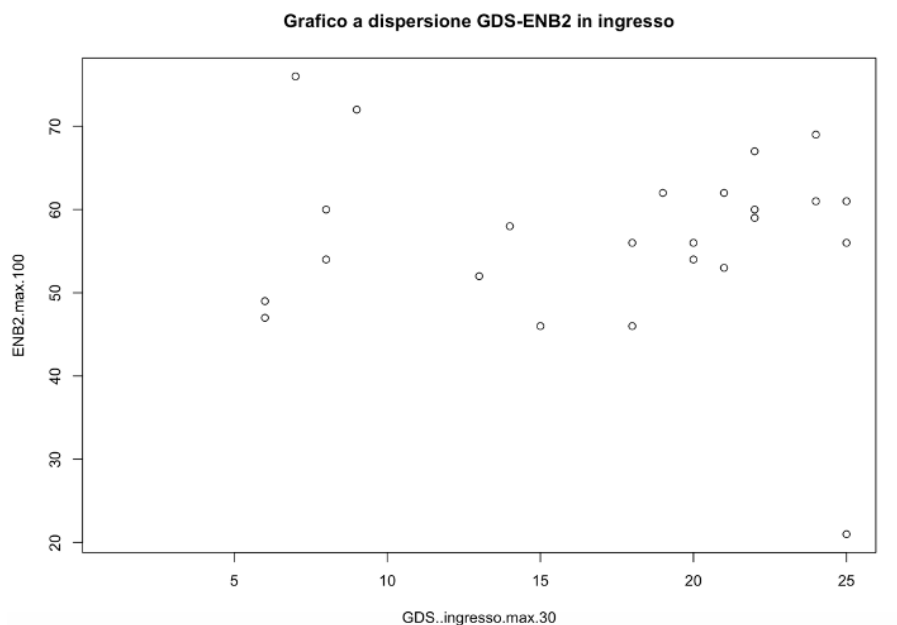


Figura 20: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e ENB-2 al momento t0.

In questo modello è stato rimossa la paziente numero 13 che ha una diagnosi di depressione e un MCI e mostra un punteggio molto alto alla GDS a t0 e punteggi molto bassi alla GDS a t1. Il soggetto presenta anche al MMSE a t0 un punteggio rilevante che si appiattisce al momento t1. Il paziente risulta molto interessante ma è stato rimosso perché essendo un *outlier* peggioravano l'efficienza del modello lineare utilizzato.

Si riporta di seguito la retta di regressione stimata mediante l'uso dei dati del campione.

$$\widehat{ENb2}(t_0) = 55.7510 + 0.1388 * GDS(t_0)$$

Gli errori nella previsione dei punteggi del ENB-2 in base ai punteggi della GDS indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 12.2772 ad una sottostima massima di -12.2499 e l'errore medio è di -0.2714. I parametri del modello *intercetta b0* e *coefficiente angolare b1* sono rispettivamente 55.7510 e 0.1388. Il primo valore indica il funzionamento cognitivo se la depressione fosse uguale a zero, quindi $ENB-2(t_0) = 55.7510$ se la $GDS(t_0) = 0$ e il suo valore sta al 95% tra 45.9950091 e 65.5069520. Il secondo valore indica la misura della pendenza della retta nel modello costruito, in questo caso $b1=0.1388$ ha un valore positivo questo significa che la retta di regressione è crescente. Per lo strumento ENB-2 il *cut off* per un buon funzionamento cognitivo è stabilito al valore di 66, dai valori dell'*intercetta* intuivamo che il nostro campione ha un funzionamento cognitivo lievemente abbassato anche senza depressione.

Nella fig. 21 viene mostrata la retta di regressione stimata all'interno del grafico.

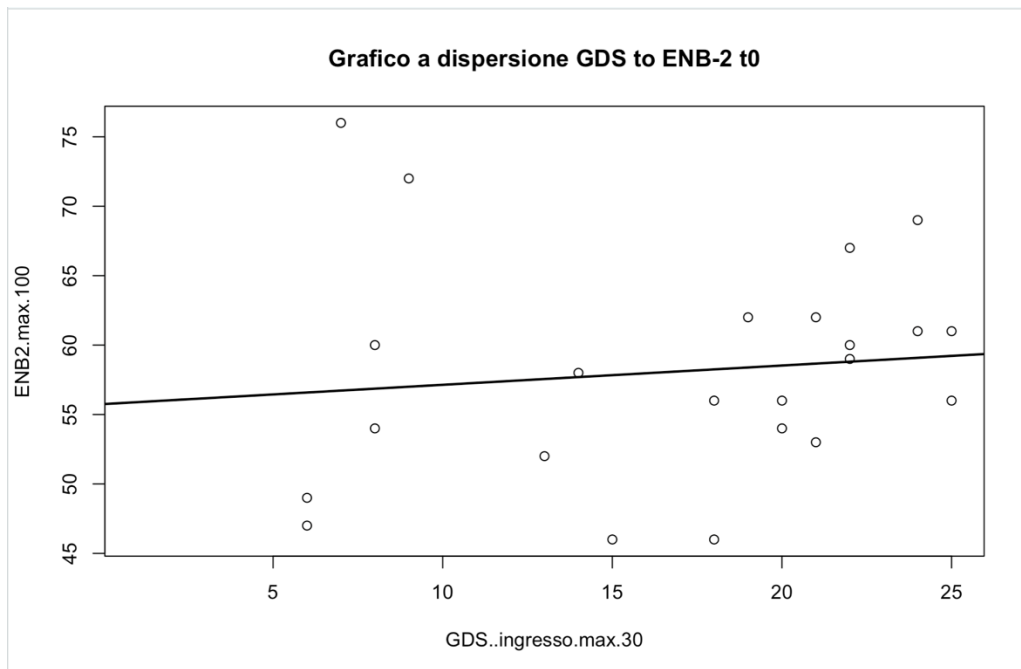


Figura 21: Grafico a dispersione delle due variabili GDS e ENB-2 al momento t_0 con retta di regressione che indica la relazione dei nostri dati del campione.

La retta di regressione identifica nel grafico rileva la natura della relazione tra le due variabili al momento della diagnosi t0. Per verificare le assunzioni sui residui è stata utilizzata la funzione `plot(modello3)` che produce quattro grafici diagnostici (fig. 22):

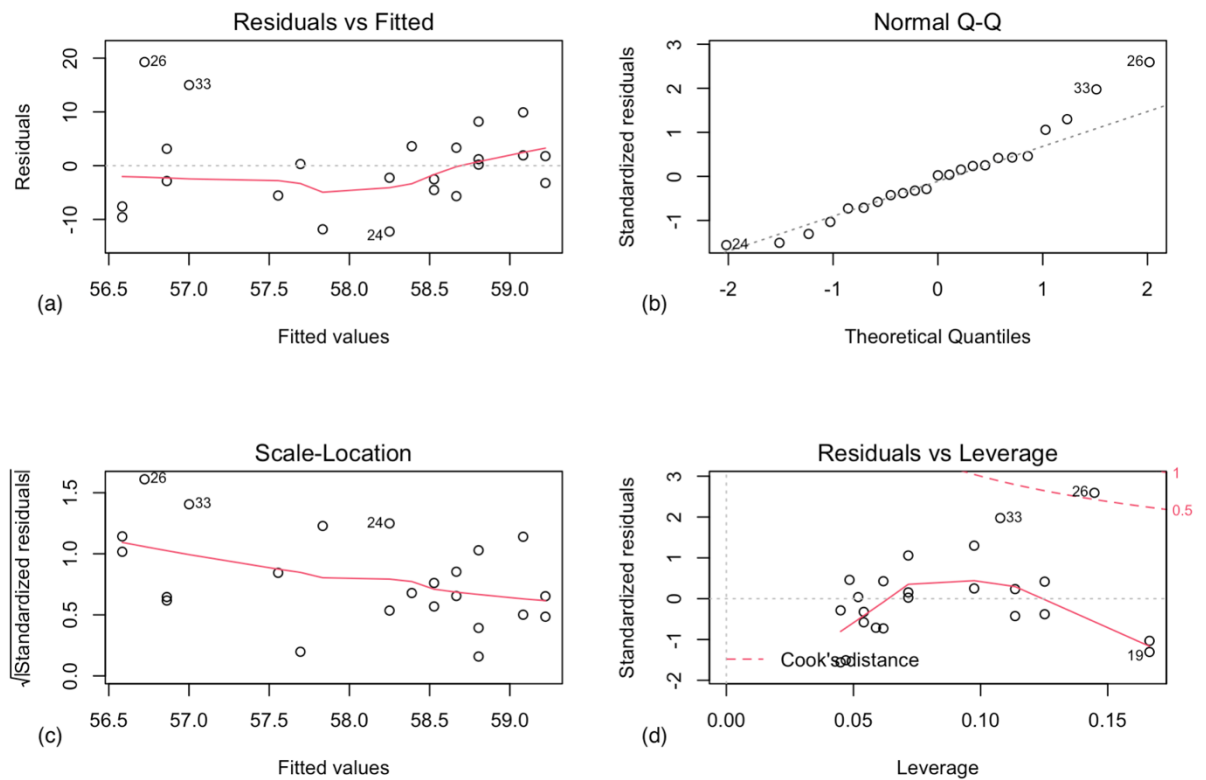


Figura 22: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

La distribuzione dei residui è normale, gli errori del modello non presentano omoschedasticità e sono indipendenti, non ci sono *outlier* oltre al paziente n. 13 che era già stato tolto dal modello. Dalla terza regressione lineare si evince una relazione tra le due variabili con il coefficiente angolare pari a 0.1388 che indica come all'aumentare della GDS le funzioni cognitive aumentano; tuttavia, aumentano leggermente. Mediante il p-value valutiamo se la relazione tra le variabili è significativa e con p-value a 0.713 siamo costretti ad accettare l'ipotesi nulla e quindi a stabilire che il lieve aumento delle funzioni cognitive all'aumentare della depressione non è significativa nel campione analizzato.

Dati i seguenti risultati siamo portati ad accettare in due casi su tre l'ipotesi nulla che indica la mancanza di associazione tra il funzionamento cognitivo e la sindrome depressiva. Il primo e il terzo modello valutano il funzionamento cognitivo al momento t0 di ciascun paziente da cui risulta: per il primo modello una relazione inversa tra le due variabili che non è significativamente rilevante e per il terzo modello una relazione positiva ma anch'essa non rilevante in modo significativo. Nel secondo modello lineare che indaga il funzionamento cognitivo del paziente con sindrome depressiva al momento t1 viene accettata l'ipotesi alternativa che rileva un'associazione significativa tra la GDS t1 e il MMSE t1.

3.3.6 Modello di regressione lineare multipla. Il presente paragrafo delinea i tratti fondamentali del modello di regressione lineare multipla che verrà poi applicato come modello predittivo dei dati del campione per la seconda domanda di ricerca. La costruzione di un modello di regressione lineare multiplo permette di quantificare la relazione esistente tra la variabile dipendente(y) e l'insieme delle variabili indipendenti (x) detti anche predittori. L'obiettivo è quello di prevedere i valori assunti da una variabile dipendente a partire dalla conoscenza di quelli osservati su più variabili indipendenti. Non sarà più la retta a indicare la relazione tra le variabili ma un piano di regressione che verifica l'effetto di ogni X in modo indipendente dall'effetto delle altre X sulla variabile Y. La significatività dei singoli regressori sulla variabile Y verrà verificata con l'uso del p-value e il test di ipotesi. Il modello con i migliori regressori viene stabilito tramite gli indicatori di *fit* più adeguati che sono AIC *Akaike Information Criterion* (Akaike,1974) e BIC *Bayesian Information Criterion* (Schwarz,1978) che fanno parte del metodo della massima verosimiglianza. L'utilizzo del criterio migliore dipende dal numero delle variabili esplicative presenti nel modello:

se x con $i > 40$ è consigliato usare l'indicatore di fit BIC

se x con $i < 40$ è consigliato usare l'indicatore di fit AIC.

Gli indicatori AIC e BIC sono utili per effettuare confronti di modelli e si calcolano come segue:

$$AIC = N \times \ln\left(\frac{SSr}{N}\right) + 2k$$

$$BIC = N \times \ln\left(\frac{SSr}{N}\right) + \ln(N) \times k$$

In generale la regressione lineare multipla si può esplicitare come una relazione di tipo lineare con un numero n di variabili indipendenti (x) su una variabile dipendente (y). La formula si esplicita nel seguente modo:

$$Y_i = B_0 + B_1X_i + B_2X_i + \dots + B_nX_n + e$$

- X_i (i va da 1 a n) sono le variabili indipendenti e rappresentano in questo caso i valori del campione per ciascun dominio cognitivo, ogni X_i indica un dominio cognitivo
- Y_i rappresenta il valore totale di MMSE e il valore totale di ENB-2
- ui indica l'errore per ciascun individuo ed è la distanza tra il valore reale di Y e quello stimato mediante la regressione.
- B_0 è l'*intercetta* e indica il valore di Y con $X=0$
- B_1 è il *coefficiente angolare* e indica la pendenza cioè di quanto varia Y al variare di X

Nel nostro caso la scelta del modello di regressione lineare multipla è data dalla necessità di indagare separatamente l'influenza dei singoli domini cognitivi sul funzionamento cognitivo globale tramite il test delle ipotesi H_0 nulla $p\text{-value} > 0.05$.

Per la verifica dei requisiti relativi agli errori del modello lineare multiplo valgono i principi di normalità, omoschedasticità e indipendenza come per il modello lineare a cui si aggiunge anche un altro requisito relativo alle relazioni tra i predittori che richiede assenza di multicollinearità.

3.3.7 Domini cognitivi che maggiormente influenzano il funzionamento cognitivo globale. La seconda domanda di ricerca indaga quali funzioni cognitive influenzano maggiormente il funzionamento cognitivo globale nei pazienti con sindrome depressiva. La teoria di Moritomo e Alexopoulos (2013) indicano come il deterioramento delle funzioni

esecutive causi un funzionamento cognitivo globale abbassato. Partendo da questo presupposto sono stati usati tre modelli di regressione lineare multipla che vanno ad indagare quanto i diversi domini cognitivi siano in relazione con il funzionamento cognitivo globale.

3.3.8 Modello di regressione lineare multipla MMSE.t0 ~ MMSE.(11 items a t0). Nel primo modello di regressione lineare multipla non è stata utilizzata la funzione scatterplot3d per rappresentare il piano di regressione perché con 11 variabili il diagramma di dispersione perde di significato. In questo modello la variabile dipendente è il punteggio complessivo del MMSE al tempo t0 in diagnosi e le variabili indipendenti sono gli item usati per misurare i diversi domini cognitivi tramite MMSE al tempo t0. Sono stati rimossi dai fattori esplicativi le seguenti variabili: denominazione, memoria a breve termine e ripetizione in quanto tutti i pazienti avevano ottenuto stessi punteggi e sono perfettamente correlati al modello causando multicollinearità.

Si riporta di seguito la regressione multipla stimata mediante l'uso dei dati del campione

$$\widehat{MMSEE}(t0)=14.9921+1.0876*a+0.9017*b+0.7411*c+0.7430*d-1.41769*e-0.1039*f+1.0240*g+0.9655*h$$

Legenda dei singoli regressori:

a = orientamento spaziale; b = orientamento temporale; c = memoria di fissazione; d = attenzione e calcolo; e = ordine a tre step; f = lettura; g = aprassia costruttiva; h = scrittura.

Gli errori nella previsione dei singoli *item* del MMSE t0 sul punteggio complessivo MMSE t0 indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 1.7024 ad una sottostima massima di -1.4209 e l'errore mediano è di -0.3463. I parametri del modello vengono esposti nella tabella numero 1

La tabella dei coefficienti:

	Estimate	Std. Error	t-value	Pr(> t)
(Intercept)	14.9921	4.1585	3.605	0.001886
MMSE.orientamento.spaziale.max_5	1.0876	0.2827	3.848	0.001085
MMSE.orientamento.temporale.max_5	0.9017	0.1934	4.663	0.000170
MMSE.memoria.di.fissazione.max_3	0.7411	0.2434	3.044	0.006676
MMSE.attenzione.e.calcolo.max_5	0.7430	0.1820	4.083	0.000634
MMSE.ordine.da.eseguire.in.tre.step.max_3	-1.4169	1.2700	-1.116	0.278474
MMSE.lettura.max_1	-0.1039	1.0468	-0.099	0.921946
MMSE.aprassia.costruttiva.max_1	1.0240	0.5592	1.831	0.082770
MMSE.scrittura.max_1	0.9655	0.5960	1.620	0.121715

Tabella 1: tabella dei coefficienti di regressione nel primo modello di regressione lineare multipla $MMSE_{t0} \sim MMSE(11 \text{ domini } t_0)$ con errori standard e i p-value di ciascun regressore.

I requisiti sui residui sono verificati tramite la funzione `plot(modello4)` che produce quattro grafici diagnostici (fig. 23):

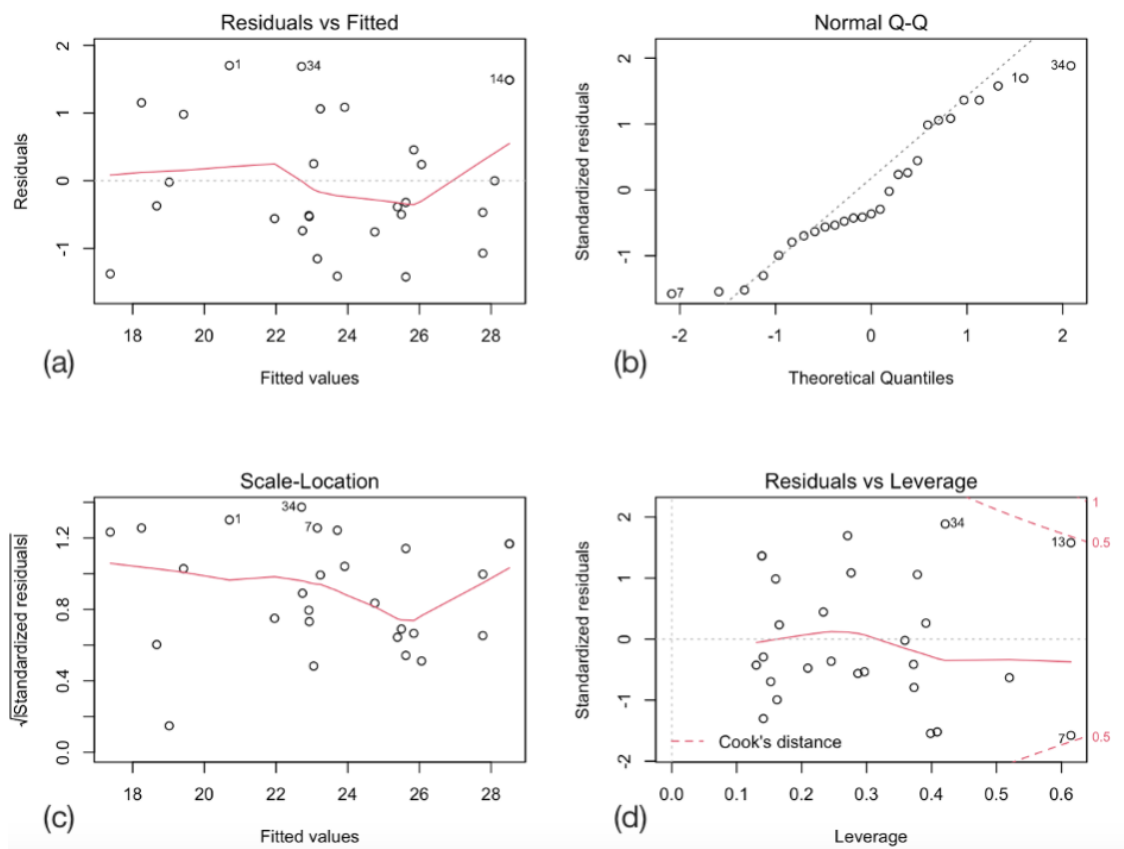


Figura 23: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

I requisiti sugli errori sono rispettati: sono normali, omoschedastici, indipendenti e i predittori non presentano problemi di multicollinearità. Solamente due valori (7) e (13) hanno un alto valore di leverage e tramite il test di Cook risultano maggiori di uno e indicano possibili valori influenti, questo dato deve essere preso in considerazione per descrivere il modello costruito che non risulta ottimale. Dal primo modello di regressione multipla si evidenzia come le variabili che misurano l'orientamento spaziale e temporale, la memoria di fissazione e il compito di attenzione e calcolo sono determinanti effettivi del MMSE al t0. I p-value significativi <0.05 associati ai regressori del modello indicano l'esistenza di una significativa relazione tra ciascuna di quelle variabili e la variabile di studio MMSE. Non è possibile indicare se una variabile influenza maggiormente il punteggio complessivo rispetto ad un'altra variabile, ma è possibile stabilire la significatività delle relazioni per le variabili che superano il test della ipotesi e risultano quindi effettive determinanti della variabile dipendente. L'orientamento spaziale e temporale, la memoria di fissazione e il compito di attenzione e calcolo influenzano positivamente il MMSE quindi all'aumentare dell'unità di un regressore aumenta di quell'unità anche il punteggio complessivo del MMSE.

3.3.9 Modello di regressione lineare multipla MMSE.t1 ~ MMSE(11 items a t1). Nel secondo modello di regressione lineare multipla siamo andati a vedere la relazione dei singoli domini cognitivi sul funzionamento cognitivo globale misurato con il MMSE al momento t1 in dimissione di ciascun paziente. In questo modello sono state tolte le variabili di lettura, ripetizione e denominazione perché i punteggi rilevati sui pazienti erano tutti uguali e presentavano multicollinearità. Anche in questo caso abbiamo evitato di fare una rappresentazione grafica per la moltitudine di variabili.

Si riporta di seguito la regressione multipla stimata mediante l'uso dei dati del campione.

$$\widehat{MMSE}(t1) = 7.7886 + 1.2542*a + 1.3757*b - 1.2224*c + 1.3912*d + 0.5814*e + 0.4638*f + 0.7802*g + 1.3717*h$$

Legenda dei singoli regressori:

a = orientamento spaziale; b = orientamento temporale; c = memoria a breve termine; d = memoria di fissazione; e = attenzione e calcolo; f = scrittura; g = aprassia costruttiva; h = ordine a tre step.

Gli errori nella previsione dei singoli *item* del MMSE a (t1) sul punteggio complessivo MMSE a (t1) indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 1.4871 ad una sottostima massima di -1.1295 e l'errore mediano è di 0.2891. I parametri del modello vengono esposti nella tabella numero 2

La tabella dei coefficienti:

	Estimate	Std. Error	t-value	Pr(> t)
(Intercept)	7.7886	3.0612	2.544	0.019799
MMSE.orientamento.spaziale.max_5	1.2542	0.3685	3.404	0.002980
MMSE.orientamento.temporale.max_5	1.3757	0.3483	3.949	0.000860
MMSE.memoria.di.fissazione.max_3	1.3912	0.3099	4.490	0.000251
MMSE.attenzione.e.calcolo.max_5	0.5814	0.2944	1.975	0.063009
MMSE.ordine.da.eseguire.in.tre.step.max_3	1.3717	1.6870	0.813	0.426223
MMSE.memoria.a.breve.termine.max_3.1	-1.2224	1.1250	-1.087	0.290822
MMSE.aprassia.costruttiva.max_1	0.7802	0.6935	1.125	0.274562
MMSE.scrittura.max_1	0.4638	0.5727	0.810	0.428098

Tabella 2: tabella dei coefficienti di regressione nel secondo modello di regressione lineare multipla $MMSE_{t1} \sim MMSE(11 \text{ domini } t1)$ con errori standard e i p-value di ciascun regressore.

I parametri dei residui sono rispettati (fig. 24): sono normali, sono indipendenti, sono omoschedastici e non mostrano multicollinearità. Ci sono due valori con alti valori di leverage e tramite il test della distanza di Cook >1 si individuano valori (13) e (19) che sono possibili *outlier* del modello costruito. Questo dato deve essere tenuto in considerazione quando andiamo a descrivere il modello costruito.

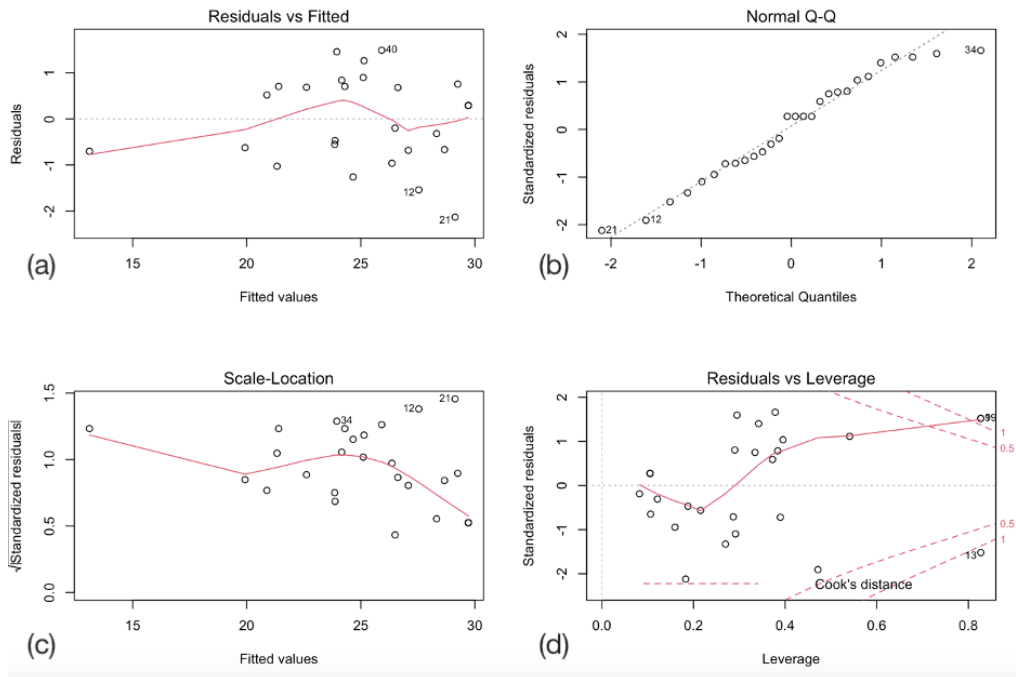


Figura 24: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

La seconda regressione lineare multipla delinea una relazione positiva tra i compiti di orientamento spaziale e temporale e la capacità di memoria di fissazione con il punteggio globale MMSE al momento della dimissione (t1). La valutazione della significatività dei singoli regressori è stata calcolata con l'hp nulla >0.05 e ciascuna delle variabili di orientamento spaziale, temporale e della capacità di memoria di fissazione risultano essere determinanti in modo significativo e indipendente sul punteggio complessivo del MMSE al t1.

3.3.10 Modello di regressione lineare multipla ENB-2.t0~ENB-2(16 items a t0). Nel terzo modello di regressione lineare multipla siamo andati a rilevare quali dei 16 domini cognitivi misurati tramite il test ENB-2 determina maggiormente il funzionamento cognitivo globale misurato tramite il test ENB-2 (t0). La scelta di evitare la rappresentazione grafica è data dall'abbondanza di variabili che renderebbero difficile la lettura di un grafico comprensibile.

Si riporta di seguito regressione lineare multipla stimata mediante l'uso dei dati del campione.

$$\widehat{ENB2}(t_0) = 6.819051 + 0.592173*a + 0.256352*b + 0.248097*c + 0.761154*d + 0.578478*e - 0.001085*f + 0.000468*g + 1.342003*h + 0.373514*i + 0.910040*l + 0.656369*m + 0.035300*n + 2.924446*o + 3.403123*p + 0.860567*q + 1.0969*r$$

Legenda dei singoli regressori:

a = digital-span; b = prosa immediate; c = prosa differita; d = memoria di interferenza a 10 secondi; e = memoria di interferenza a 30 secondi; f = trail test-A; g = trail test-B; h = test dei gettoni; i = fluenza fonemica; l = astrazione; m = stime cognitive; n = figure aggrovigliate; o = copia del disegno; p = disegno spontaneo; q = test dell'orologio; r = prove prassiche.

Gli errori nella previsione dei singoli *item* del ENB-2 t_0 sul punteggio complessivo ENB-2 t_0 mi indicano la distanza tra il valore ideale e il valore vero e in questo modello vanno da una sovrastima massima di 2.14354 ad una sottostima massima di -2.06300 e l'errore mediano è di -0.04237. I parametri del modello vengono esposti nella tabella numero 3

La tabella dei coefficienti:

	Estimate	Std. Error	t-value	Pr(> t)
(Intercept)	6.819051	5.382033	1.267	0.2408
ENB2...cut.off_4.Digital.Span	0.592173	0.710507	0.833	0.4288
ENB2.....cut.off_6.memoria.di.prosa.immediata	0.256352	0.269902	0.950	0.3700
ENB2.....cut.off_6.memoria.di.prosa.differita	0.248097	0.204594	1.213	0.2599
ENB2.....cut.off_2.memoria.di.interferenza.10s	0.761154	0.257013	2.962	0.0181
ENB2.....cut.off_2.memoria.di.interferenza.30.sec	0.578478	0.328084	1.763	0.1159
ENB2.....cut.off_.185.trail.making.test.A	-0.001085	0.003446	-0.315	0.7609
ENB2.....cut.off_.no.trail.making.test.B	-0.000468	0.003929	-0.119	0.9081
ENB2.....cut.off_4.5.test.di.gettoni	1.342003	1.304707	1.029	0.3338
ENB2.....cut.off_4.fluenza.fonemica	0.373513	0.390863	0.956	0.3672
ENB2.....cut.off_2.astrazione	0.910040	0.378392	2.405	0.0428 *
ENB2.....cut.off_2.stime.cognitive	0.656369	0.649118	1.011	0.3415
ENB2.....cut.off_11.test.delle.figure.aggrovigliate	0.035300	0.09460	0.373	0.7187
ENB2.cut.off_1.copia.di.disegno	2.924446	1.289349	2.268	0.0530
ENB2...cut.off_1.disegno.spontaneo	3.403123	1.040815	3.270	0.0114 *
ENB2.cut.off_3.test.dell'orologio	0.860567	0.279586	3.078	0.0152 *
ENB2...cut.off_5.prove.prassiche	0.656369	0.649118	1.011	0.3415

Tabella 3: tabella dei coefficienti di regressione nel terzo modello di regressione lineare multipla ENB-2 t_0 ~ ENB-2 (16 domini t_0) con errori standard e i p-value di ciascun regressore.

I parametri dei residui sono rispettati (fig. 25): sono normali, sono indipendenti, sono omoschedastici e non mostrano multicollinearità

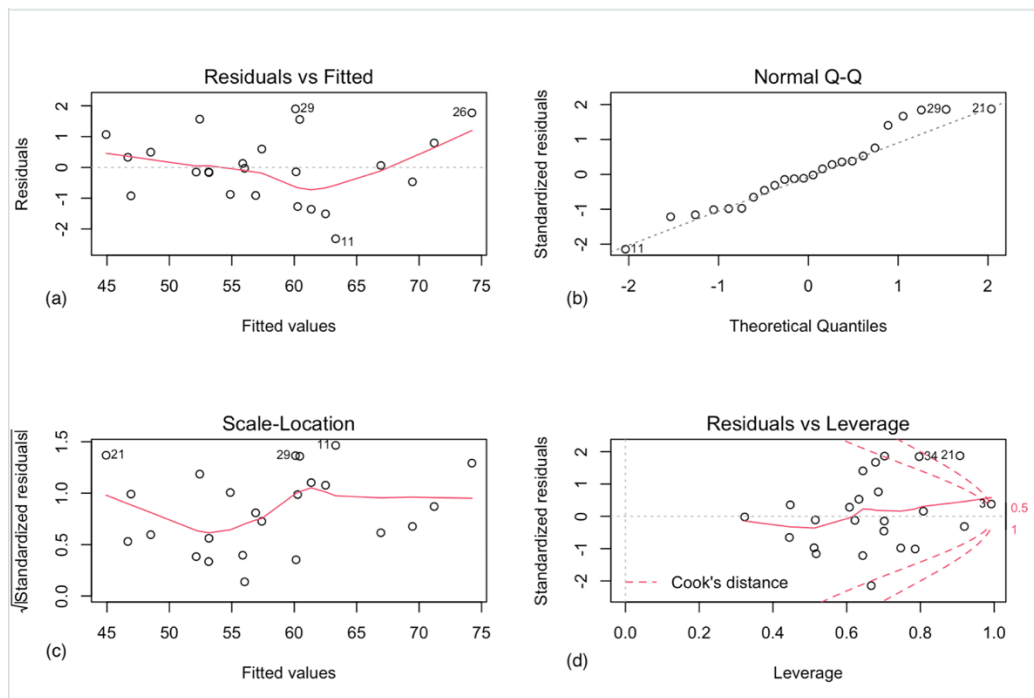


Figura 25: (a) Stima della linearità e omoschedasticità degli errori; (b) Q-Q plot per la normalità della distribuzione degli errori; (c) calcolo della dispersione dei residui; (d) stima dei casi influenti tramite il valore di leverage e la distanza di Cook.

Il *trail making test b* è stato rimosso dall'analisi perché presentava multicollinearità, senza tale regressore la distanza di Cook < 1 non viene rispettata per i seguenti valori (3) (34) (21) che presentano alti valori di leverage. Questi dati vanno tenuti in considerazione per spiegare l'efficienza del modello costruito. Dalle seguenti analisi si evince che il funzionamento cognitivo globale del nostro campione misurato tramite ENB-2 risulta determinato dai seguenti regressori: memoria di interferenza 10 secondi, astrazione, disegno spontaneo e test dell'orologio. L'influenza dei singoli regressori sul funzionamento cognitivo globale risulta essere significativo ed è stato verificato tramite il test d'ipotesi e il livello di significatività con $p\text{-value} < 0.05$. I regressori sopra nominati influenzano positivamente il punteggio complessivo delle funzioni cognitive misurato tramite ENB-2 il che indica come all'aumentare dell'unità di un regressore aumenta di quell'unità anche il punteggio complessivo dell'ENB-2.

3.4 Risultati

Dall'analisi dei modelli di regressione lineare è stata individuata una relazione inversa tra la sindrome depressiva e il funzionamento cognitivo misurato con il MMSE a t0 e a t1 e una relazione positiva misurata con il ENB-2 al tempo t0. Nei primi due modelli la relazione tra le variabili è negativa che indica che all'aumentare dei punteggi della GDS, quindi all'aumentare della sindrome depressiva, i punteggi che misurano le performance cognitive globali si riducono. Tuttavia, solo nel secondo modello lineare $MMSE_{t1} \sim GDS_{t1}$ è stata determinata una relazione significativa. Nel terzo modello lineare la relazione tra le variabili risulta positiva che indica un leggero aumento delle funzioni cognitive all'aumentare della depressione ma questa non si è rivelata significativa. I modelli di regressioni lineare multipla sono stati usati per misurare il grado di interazione tra ogni singolo dominio cognitivo e il funzionamento cognitivo globale misurato con MMSE a t0 e a t1 e misurato con il ENB-2 al tempo t0. I primi due modelli di regressione lineare multipla misurano come i singoli domini cognitivi misurati tramite gli undici *item* del MMSE ai tempi t0 e t1 siano determinanti per il funzionamento cognitivo globale. Nel nostro campione l'orientamento spaziale, l'orientamento temporale, la memoria di fissazione e il compito di attenzione e calcolo hanno una relazione determinante e significativa con la funzione cognitiva globale nel paziente geriatrico con sindrome depressiva al momento t0. Per la seconda regressione lineare multipla $MMSE_{t1} \sim (11 \text{ items MMSE})$ le variabili di orientamento spaziale, orientamento temporale e la memoria di fissazione hanno una relazione determinante e significativa con il punteggio totale rilevato tramite MMSE a t1.

Il terzo modello lineare multiplo misura la relazione dei singoli 16 *item* dell'ENB-2 a t0 e la funzione mentale complessiva misurata con l'ENB-2 a t0. Nel nostro campione abbiamo rilevato come le variabili della memoria di interferenza del compito a 10 secondi, la capacità di astrazione, il disegno spontaneo e il test dell'orologio hanno una relazione significativa sulla

funzione cognitiva globale del paziente misurata al t0. Tuttavia i residui dei tre modelli lineari multipli non sono ottimali e anche dopo l'esclusione di determinati regressori che presentavano multicollinearità i modelli sembrano non rispettare tutti i requisiti dei residui.

3.5 Discussione

Nei primi due modelli lineari la relazione inversa tra la sindrome depressiva e il funzionamento cognitivo identifica un abbassamento lieve delle funzioni cognitive all'aumentare del grado di depressione. Con la prima domanda di ricerca è stata condotta un'indagine sul funzionamento cognitivo nel paziente geriatrico con sindrome depressiva basata sulla teoria di abbassamento generale del funzionamento cognitivo globale di Veiel (1997) e Landrø et al. (2001). Nel campione analizzato, la relazione inversa determinata dal primo e dal secondo modello lineare risulta essere significativa solo per i pazienti misurati al momento della dimissione (t1) tramite lo strumento del MMSE. L'analisi dei dati del campione al momento della dimissione sembra confermare la teoria del funzionamento cognitivo globale proposto in letteratura, tuttavia è necessario fare alcune considerazioni.

Il nostro campione è composto da 37 pazienti di cui 22 pazienti sono diagnosticati con una depressione grave e al momento della dimissione solo 4 pazienti risultano averla. I punteggi alla GDS in ingresso (t0) e in dimissione (t1) sono diversi in modo significativo rilevando un miglioramento tra i disturbi dell'umore dal tempo (t0) a (t1). I punteggi del MMSE risultano leggermente aumentati mostrando un miglioramento nelle funzioni cognitive ma questo dato non si è rivelato significativo e non correla con il miglioramento della GDS. Inoltre, se il funzionamento cognitivo globale risultasse abbassato nei pazienti con depressione questo dato dovrebbe essere rilevato anche al momento della diagnosi (t0) con gli strumenti MMSE e ENB-2 e non soltanto in dimissione (t1) tramite il MMSE, ma questo non accade. Al contrario il terzo modello lineare mostra una relazione positiva tra l'ENB-2 (t0) e la GDS(t0), questa non è

significativa e risulta aumentata di poco ma è un dato che va tenuto in considerazione. Sicuramente una determinante di questa relazione è la differenza delle scale diagnostiche che sono state correlate. L' ENB-2 ha dei valori che vanno da 0-100 e la GDS ha dei valori che vanno da 0-30. Se la relazione ENB-2~GDS viene rappresentata in un grafico si identifica una curva leggermente positiva con *coefficiente angolare* di valore 0.1388 ma se questo grafico fosse stato fatto su scala più grande la retta risulterebbe piatta. Infatti la lieve positività della relazione non è significativa e in più fa pensare ad un funzionamento cognitivo nella norma e non associato alla gravità della depressione.

Per il MMSE il *cut-off* di un funzionamento cognitivo nella norma è di 24 e per l'ENB-2 è di 66 al di sotto di questi valori possiamo identificare un deterioramento cognitivo. Al momento della diagnosi (t0) ci sono valori anche sotto al punteggio di 24 per il MMSE e sotto al punteggio di 66 per l'ENB-2 che indicano un deterioramento nelle funzioni cognitive ma, visto il test delle ipotesi, questo non dipende dal grado di depressione, in dimissione (t1) invece vengono riscontrati valori sopra al 24 il che rileva un funzionamento cognitivo nella norma per tutti i pazienti. Questo potrebbe avere diversi significati:

I punteggi MMSE (t1) hanno una relazione significativa con i punteggi GDS (t1) per l'effetto della terapia antidepressiva (farmacoterapia, stimolazione cognitiva e psicoterapia di gruppo) che porta ad un miglioramento delle funzioni cognitive. Come riportato nel capitolo 2 e in letteratura da Moritomo e Alexopolus (2013) che rilevano un miglioramento del funzionamento cognitivo globale con la remissione dei sintomi depressivi. Nel campione analizzato i pazienti hanno avuto una remissione dei sintomi depressivi, il miglioramento da t0 a t1 per GDS è rilevante e significativo e il funzionamento cognitivo misurato con MMSE a t1 può essere associato ad un miglioramento delle funzioni cognitive dopo la terapia antidepressiva.

Tale ipotesi però non esclude che il deterioramento rilevato dipenda da uno stadio prodromico di qualche tipo di demenza che al momento risponde anche al trattamento depressivo ma in un

secondo momento magari non più. Per rilevare questo dato sarebbe utile condurre degli studi di *follow-up*; al momento dell'analisi nessuno dei pazienti del campione sembra avere un funzionamento cognitivo gravemente alterato.

La soglia di sensibilità del MMSE risulta essere molto bassa per rilevare deterioramenti cognitivi lievi, infatti questo strumento è stato pensato come un metodo veloce per determinare e differenziare un normale funzionamento cognitivo da un grave deterioramento cognitivo. Nel nostro campione la significatività della seconda relazione lineare al momento della dimissione viene rilevata solamente dopo la rimozione del paziente numero 19 che aveva una grave depressione al momento (t0) e una remissione dei sintomi depressivi a (t1) e mostrava un peggioramento al MMSE al (t1) rispetto al MMSE (t0); infatti viene dimesso con una diagnosi di vasculopatia cerebrale. Questo dato è da tenere in considerazione per rimarcare la difficoltà nel rilevare un lieve abbassamento in tutte le funzioni cognitive tramite questo strumento che risulta ottimale per identificare un grave deterioramento.

A differenza del MMSE, l'ENB-2 è uno strumento molto sensibile per misurare il funzionamento cognitivo. Il terzo modello lineare applicato al nostro campione mostra una relazione positiva tra la sindrome depressiva e le funzioni cognitive al momento (t0), anche se questa non si è rivelata significativa, è risultata comunque positiva il che esclude che i deterioramenti cognitivi dei pazienti siano correlati con i disturbi dell'umore. Un dato interessante potrebbe essere ricavato nell'utilizzo di questa batteria di screening anche al momento (t1) per confrontarla con i dati misurati con il MMSE al (t1) per vedere se i pazienti hanno avuto un miglioramento cognitivo dopo la terapia antidepressiva.

Il profilo neurocognitivo della sindrome depressiva risulta essere molto eterogeneo e specialmente nel paziente geriatrico la sua determinazione può risultare spesso sfidante date le molteplici cause sottostanti ai deterioramenti cognitivi. L'eterogeneità dipende da variabili quali vulnerabilità del paziente anziano ad un abbassamento cognitivo, sindromi prodromiche

di malattie neurodegenerative che in questo campione non è stato possibile rilevare e pseudodemenza che data la definizione e la manifestazione di questa sindrome non sembra essere presente nel campione analizzato. Il profilo cognitivo dei pazienti analizzato risulta abbassato a t0 e migliorato post terapia t1 ma se questo non è correlato alla sindrome depressiva questo può dipendere da altre sindromi del paziente che non sono state analizzate in questa sede. Un altro fattore che va preso in considerazione prima di escludere la presenza di un profilo cognitivo della depressione manifestato dai pazienti presi sotto esame è la struttura del MMSE. Il MMSE non ha nessun *item* che valuta le funzioni esecutive che in letteratura risultano determinanti per stabilire un deterioramento cognitivo nei pazienti con depressione (Moritomo e Alexopolus, 2013). Se fosse vero che il deterioramento cognitivo lieve associato alla sindrome depressiva fosse causato da un deficit nelle funzioni esecutive risulta quindi improbabile poter rilevare questo effetto con uno strumento tipo il MMSE.

Con la successiva ricerca che è stata svolta su MMSE(t0)~*items* MMSE, MMSE(t1)~*items* MMSE e ENB-2(t0)~*items* ENB-2 è stata condotta una indagine su quali funzioni cognitive influenzano maggiormente il funzionamento cognitivo globale nei pazienti con sindrome depressiva e la teoria di riferimento è quella di Moritomo e Alexopolus (2013) che identifica nel deterioramento delle funzioni esecutive la causa di un abbassamento cognitivo globale. Tramite l'analisi di tre modelli lineari multifattoriali è stata misurata la relazione di ogni singolo regressore di ciascuna scala MMSE (t0)-(t1) e ENB-2 (t0) sul funzionamento cognitivo globale. Il primo e il secondo modello lineare multiplo misurano come gli 11 domini cognitivi del MMSE sono in relazione con la complessiva funzione cognitiva misurata tramite il MMSE al tempo (t0) e (t1). Nei diversi compiti che compongono il MMSE non esistono *items* che vanno a misurare le funzioni cognitive ma siamo andati comunque a misurare quale tra le diverse variabili poteva avere una relazione determinante sul funzionamento cognitivo globale. In entrambi i momenti (t0) – (t1) i punteggi del funzionamento cognitivo globale hanno una

relazione significativa con i compiti di orientamento spaziale e temporale e con il compito di memoria di fissazione. Le funzioni esecutive si raggruppano sotto i determinati compiti: iniziazione, pianificazione, organizzazione, presa di decisione, flessibilità mentale, inibizione, *set-shifting*, memoria di lavoro, *problem solving* e regolamentazione dei comportamenti (Stuss et al., 1986). Il compito che misura la memoria di fissazione può essere interpretato come un modo per misurare la memoria di lavoro, un sottogruppo delle funzioni esecutive e i punteggi di questo *item* determinano in modo significativo il punteggio complessivo del MMSE in (t0) e (t1). Dalle prime due regressioni lineari multiple usate non è possibile ricavare quale tra i domini misurati influenzano maggiormente il punteggio totale ma questo risulta comunque un dato interessante e da approfondire. Nel terzo modello lineare multifattoriale viene misurato come ciascun regressore rappresentato dai 16 *items* dello strumento di screening ENB-2 a (t0) sono in relazione con le capacità cognitive globali. Nel test ENB-2 sono state identificate le seguenti variabili come rappresentanti della misurazione del funzionamento esecutivo: *Digital span*, test di memoria di prosa immediata e differita, memoria con interferenza, *trail making test-A-B*, test dei gettoni, test di astrazione, test delle stime cognitive, test dell'orologio. Al momento della diagnosi (t0) i compiti di interferenza di 10 secondi, il test di astrazione, il compito del disegno spontaneo e il test dell'orologio risultano avere una relazione significativa con il funzionamento cognitivo globale dei pazienti geriatrici del nostro campione. Solamente tre dei test scelti a priori come rappresentanti delle funzioni esecutive risultano avere una relazione significativa con le capacità cognitive globali a cui si aggiunge anche il test del disegno spontaneo. Il compito di interferenza a 10 secondi va a indagare la capacità della memoria di lavoro, il test di astrazione misura le capacità di ragionamento logico e il test dell'orologio analizza i deficit cognitivi delle funzioni esecutive a cui si aggiunge il disegno spontaneo che misura le capacità prassiche. Anche in questo caso non possiamo dire quali tra gli *items* utilizzati influenzano maggiormente il punteggio complessivo del funzionamento

cognitivo ma il dato che risulta interessante è che le categorie che misurano le capacità delle funzioni esecutive risultano correlate in modo significativo al punteggio cognitivo globale, presupponendo un dato coerente alla teoria presa come riferimento di Moritomo e Alexopolus (2013).

3.6 Conclusione

I dati evinti dalle seguenti analisi possono essere interessanti per prospettive future di ricerca, nonostante i limiti dello studio, tra i quali limitatezza del campione, variabilità del campione e limiti degli strumenti diagnostici. Le ipotesi che sono state formulate dipendono dalla necessità di fornire un profilo cognitivo nella sindrome depressiva nel paziente geriatrico che ad oggi risulta essere molto eterogeneo. Delle tre teorie citate in precedenza, presentate in letteratura, ne sono state scelte due. La teoria di Hammer et al. (2003) individua un abbassamento generale del funzionamento cognitivo legato a problemi motivazionali è stato escluso dato che questo risulta essere un costrutto difficile da analizzare e da confrontare in un secondo momento. La prima teoria presa come riferimento riporta un profilo cognitivo globale abbassato correlato alla sindrome depressiva geriatrica ma questo dato non è stato identificato nei dati del campione analizzato. Quello che risulta interessante è la relazione tra il MMSE t1 e la GDS t1 che potrebbe essere la base per uno studio di *follow-up* per indagare se i pazienti del campione utilizzato hanno sviluppato forme o sindromi neurodegenerative. La seconda teoria presa in considerazione identifica nel deterioramento delle funzioni esecutive una causa rilevante per il deterioramento cognitivo globalmente ridotto nei pazienti geriatrici. Da qui la seconda domanda di ricerca che indaga quale delle variabili usate per misurare le performance cognitive risultano maggiormente determinanti nel punteggio complessivo del funzionamento cognitivo. Questa domanda risulta interessante per due motivi:

- 1) se fosse vero che il deterioramento cognitivo nella sindrome depressiva dipende dal deterioramento delle funzioni esecutive si potrebbero trovare dei compiti esclusivamente pensati per misurare il funzionamento delle FE e determinare, in ambito clinico, un profilo cognitivo omogeneo della sindrome depressiva.
- 2) basare i trattamenti antidepressivi sul miglioramento e sostegno delle funzioni esecutive per garantire al paziente con sindrome depressiva un ritorno al funzionamento cognitivo normale.

I risultati ricavati dai dati raccolti da questo campione, per i vari limiti esposti, non possono essere generalizzabili ma rappresentano comunque un punto interessante per future prospettive di ricerca.

Bibliografia

- aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj, 180(3)*, 305-313.
- Addington, A. M., Gallo, J. J., Ford, D. E., & Eaton, W. W. (2001). Epidemiology of unexplained fatigue and major depression in the community: the Baltimore ECA follow-up, 1981–1994. *Psychological medicine, 31(6)*, 1037-1044.
- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *The lancet, 365(9475)*, 1961-1970.
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of general psychiatry, 54(10)*, 915-922.
- APA (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Edition) (DSM-III). American Psychiatric Association, Washington DC.
- APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association Arlington, VA.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British journal of psychiatry, 178(3)*, 200-206.
- Barch, D. M., D'Angelo, G., Pieper, C., Wilkins, C. H., Welsh-Bohmer, K., Taylor, W., ... & Sheline, Y. I. (2012). Cognitive improvement following treatment in late-life depression: relationship to vascular risk and age of onset. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 20(8)*, 682-690.
- Baune, B. T., McAfoose, J., Leach, G., Quirk, F., & Mitchell, D. (2009). Impact of psychiatric and medical comorbidity on cognitive function in depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63(3)*, 392-400.

- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J., & Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social cognitive and affective neuroscience*, 6(5), 548-555.
- Bigler, E. D., Lowry, C. M., Anderson, C. V., Johnson, S. C., Terry, J., & Steed, M. (2000). Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *American Journal of Neuroradiology*, 21(10), 1857-1868.
- Birrer, R. B., & Vemuri, S. P. (2004). Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *American family physician*, 69(10), 2375-2382.
- Blazer, D. G. (2003). Depression in late life: review and commentary. *The journals of gerontology series A: Biological sciences and medical sciences*, 58(3), M249-M265.
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds III, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1949-1954.
- Caine, E. D. (1981). Pseudodementia: Current concepts and future directions. *Archives of General Psychiatry*, 38(12), 1359-1364.
- Caligiuri, M. P., & Ellwanger, J. (2000). Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *Journal of affective disorders*, 57(1-3), 83-93.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of affective disorders*, 106(1-2), 1-27.

- Cigolle, C. T., Ofstedal, M. B., Tian, Z., & Blaum, C. S. (2009). Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(5), 830-839.
- Culang, M. E., Sneed, J. R., Keilp, J. G., Rutherford, B. R., Pelton, G. H., Devanand, D. P., & Roose, S. P. (2009). Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(10), 881-888.
- Dai, L., Zhou, H., Xu, X., & Zuo, Z. (2019). Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ*, *7*, e8170.
- Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., & Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*, *47*(3), 864-871.
- Devanand, D. P., Pelton, G. H., Marston, K., Camacho, Y., Roose, S. P., Stern, Y., & Sackeim, H. A. (2003). Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(2), 123-130.
- Eckert, M. A., Keren, N. I., Roberts, D. R., Calhoun, V. D., & Harris, K. C. (2010). Age-related changes in processing speed: unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, *4*, 10.
- Elliott, R. (2002). The neuropsychological profile in primary depression. *Cognitive deficits in brain disorders*, 273-293.
- Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Fredman, L., Hochberg, M. C., Cauley, J. A., Hillier, T. A., ... & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (2010). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(12), 5266-5273.

- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist, 18*(1), 82-97.
- Firbank, M. J., Teodorczuk, A., Van Der Flier, W. M., Gouw, A. A., Wallin, A., Erkinjuntti, T., ... & O'Brien, J. T. (2012). Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study. *The British Journal of Psychiatry, 201*(1), 40-45.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human brain mapping, 29*(6), 683-695.
- Fitzgerald, P. B., Maller, J., Hoy, K., Oxley, T., Daskalakis, Z. J., & Laird, A. R. (2006). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Acta Neuropsychiatrica, 18*(6), 286-287.
- Fitzpatrick-Lewis, D., Warren, R., Ali, M. U., Sherifali, D., & Raina, P. (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Open Access Journal, 3*(4), E419-E427.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 56*(3), M146-M157.
- Frisoli Jr, A., Chaves, P. H., Ingham, S. J. M., & Fried, L. P. (2011). Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone, 48*(4), 952-957.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Jäger, M., Groll, C., ... & Möller, H. J. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological psychiatry, 53*(4), 338-344.
- Gallo, J. J., Anthony, J. C., & Muthén, B. O. (1994). Age differences in the symptoms of depression: A latent trait analysis. *Journal of Gerontology, 49*(6), P251-P264.

- Gallo, J. J., & Rabins, P. V. (1999). Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *American family physician*, *60*(3), 820.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The lancet*, *367*(9518), 1262-1270.
- Ghezzi, A., Benso, F., Bejor, M., & Chiappedi, M. (2010). Theory of Mind, Executive Functions, and Laterality: an evolutionary and neuropsychiatric perspective. *Quaderni Italiani di Psichiatria*, *29*(3), 89-94.
- Goodwin, G. M. (2022). Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological psychiatry*, *50*(1), 35-43.
- Gualtieri, C. T., Johnson, L. G., & Benedict, K. B. (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *18*(2), 217-225.
- Hammar, Å., & Årdal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression—a summary. *Frontiers in human neuroscience*, *3*, 26.
- Hammar, Å., Lund, A., & Hugdahl, K. (2003). Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. *Psychiatry research*, *118*(2), 189-196.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of experimental psychology: General*, *108*(3), 356.
- Hegerl, U., Zaudig, M., & Möller, H. J. (Eds.). (2013). *Depression und Demenz im Alter: Abgrenzung, Wechselwirkung, Diagnose, Therapie*. Springer-Verlag.

- Hickie, I., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., Austin, M. P., & Bennett, B. (1995). Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological psychiatry*, 37(3), 151-160.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- <https://www.istat.it/it/files/2021/07/Report-anziani-2019.pdf>
- Inzitari, D., Simoni, M., Pracucci, G., Poggesi, A., Basile, A. M., Chabriat, H., ... & LADIS Study Group. (2007). Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Archives of internal medicine*, 167(1), 81-88.
- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., ... & Fiest, K. M. (2017). Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(1), 58-67.
- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Moser, D., Tateno, A., Crespo-Facorro, B., & Arndt, S. (2004). Major depression following traumatic brain injury. *Archives of general psychiatry*, 61(1), 42-50.
- Katon, W., & Sullivan, M. D. (1990). Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*, 51(Suppl 6), 3-11.
- Keilp, J. G., Gorlyn, M., Russell, M., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Harkavy-Friedman, J., & Mann, J. J. (2013). Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychological medicine*, 43(3), 539-551.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biological psychiatry*, 67(11), 1067-1074.

- Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological medicine*, *28*(5), 1027-1038.
- Kiloh, L. G. (1961). Pseudo-dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *37*(4), 336-351.
- Koenig, H. G., Meador, K. G., Cohen, H. J., & Blazer, D. G. (1988). Depression in elderly hospitalized patients with medical illness. *Archives of internal medicine*, *148*(9), 1929-1936.
- Koenig, H. G., Westlund, R. E., George, L. K., Hughes, D. C., Blazer, D. G., & Hybels, C. (1993). Abbreviating the Duke Social Support Index for use in chronically ill elderly individuals. *Psychosomatics*, *34*(1), 61-69.
- Koolschijn, P. C. M., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*, *30*(11), 3719-3735
- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *14*(4), 233-240.
- Lavretsky, H., Kurbanyan, K., & Kumar, A. (2004). The significance of subsyndromal depression in geriatrics. *Current psychiatry reports*, *6*(1), 25-31.
- Lavretsky, H., Roybal, D. J., Ballmaier, M., Toga, A. W., & Kumar, A. (2005). Antidepressant exposure may protect against decrement in frontal gray matter volumes in geriatric depression. *The Journal of clinical psychiatry*, *66*(8), 909.
- Lawrie, S. M., MacHale, S. M., Cavanagh, J. T., O'CARROLL, R. E., & Goodwin, G. M. (2000). The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychological medicine*, *30*(2), 433-442.
- Leonard, B. E., & Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacology: clinical and experimental*, *24*(3), 165-175.

- Levin, R. L., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., & Miller, G. A. (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive Therapy and Research*, *31*(2), 211-233.
- Leyhe, T., Reynolds III, C. F., Melcher, T., Linnemann, C., Klöppel, S., Blennow, K., ... & Hampel, H. (2017). A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimer's & dementia*, *13*(1), 59-71.
- Lim, H. K., Jung, W. S., Ahn, K. J., Won, W. Y., Hahn, C., Lee, S. Y., ... & Lee, C. U. (2012). Regional cortical thickness and subcortical volume changes are associated with cognitive impairments in the drug-naïve patients with late-onset depression. *Neuropsychopharmacology*, *37*(3), 838-849.
- Lin, E., Hong, C. J., Hwang, J. P., Liou, Y. J., Yang, C. H., Cheng, D., & Tsai, S. J. (2009). Gene-gene interactions of the brain-derived neurotrophic-factor and neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 genes in geriatric depression. *Rejuvenation research*, *12*(6), 387-393.
- Majer, M., Ising, M., Kunzel, H., Binder, E. B., Holsboer, F., Modell, S., & Zihl, J. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological medicine*, *34*(8), 1453-1463.
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European journal of pharmacology*, *626*(1), 83-86.
- Meyers, B. S., Mattis, S., Gabriele, M., & Kakuma, T. (1991). Effects of nortriptyline on memory self-assessment and performance in recovered elderly depressives. *Psychopharmacology bulletin*.
- Mezuk, B., Edwards, L., Lohman, M., Choi, M., & Lapane, K. (2012). Depression and frailty in later life: a synthetic review. *International journal of geriatric psychiatry*, *27*(9), 879-892

- Michelson, D., Stratakis, C., Hill, L., Reynolds, J., Galliven, E., Chrousos, G., & Gold, P. (1996). Bone mineral density in women with depression. *New England Journal of Medicine*, 335(16), 1176-1181.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732-741.
- Morimoto, S. S., & Alexopoulos, G. S. (2013). Cognitive deficits in geriatric depression: clinical correlates and implications for current and future treatment. *Psychiatric Clinics*, 36(4), 517-531.
- Murray, C. J., Lopez, A. D., & World Health Organization. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. World Health Organization.
- Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L., & Hickie, I. B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in neurobiology*, 98(1), 99-143.
- Nebes, R. D., Pollock, B. G., Houck, P. R., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., & Reynolds III, C. F. (2003). Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *Journal of psychiatric research*, 37(2), 99-108
- Nelson, J. C., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 154(11), 1497-1503.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., & Leplow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of affective disorders*, 89(1-3), 125-135.
- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British medical bulletin*, 101(1), 127-145.

- Palmer, S. M., Crewther, S. G., Carey, L. M., & START Project Team. (2015). A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 1045.
- Papagno, C., & Trojano, L. (2018). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurological Sciences*, 39(2), 215-223.
- Papakostas, G. I. (2013). Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), 3203.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743.
- Piattino, S., & Chiorri, C. (2007). Il sottile confine tra Demenza e Depressione: Valutazione delle prestazioni cognitive di Anziani sani, Depressi e pazienti con diagnosi di Alzheimer ai test della BFCA.
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 182(3), 214-220.
- Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., Hussey, D., Carella, A., Wei, C., Ginovart, N., ... & Meyer, J. H. (2005). Effects of tryptophan depletion on the serotonin transporter in healthy humans. *Biological psychiatry*, 58(10), 825-830.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Prins, J. B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L. D., de Boo, T. M., Severens, J. L., ... & Van der Meer, J. W. (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 357(9259), 841-847.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*.

- Ribeiz, S. R., Duran, F., Oliveira, M. C., Bezerra, D., Castro, C. C., Steffens, D. C., ... & Bottino, C. M. (2013). Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study. *PloS one*, *8*(11), e80049.
- Rive, M. M., Van Rooijen, G., Veltman, D. J., Phillips, M. L., Schene, A. H., & Ruhé, H. G. (2013). Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2529-2553.
- Robertson, D. A., Savva, G. M., & Kenny, R. A. (2013). Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing research reviews*, *12*(4), 840-851.
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *150*(4), 489.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human brain mapping*, *26*(4), 231-239.
- Rozzini, R., Frisoni, G. B., Ferrucci, L., Barbisoni, P., Sabatini, T., Ranieri, P., ... & Trabucchi, M. (2002). Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age and ageing*, *31*(4), 277-285.
- Sabbe, B., Hulstijn, W., van Hoof, J., Tuynman-Qua, H. G., & Zitman, F. (1999). Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders*, *55*(1), 39-44.
- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. *Progress in neurobiology*, *88*(1), 17-31.

- Scheurich, A., Fellgiebel, A., Schermuly, I., Bauer, S., Wölfiges, R., & Müller, M. J. (2008). Experimental evidence for a motivational origin of cognitive impairment in major depression. *Psychological Medicine*, *38*(2), 237-246.
- Schweiger, U., Deuschle, M., Körner, A., Lammers, C. H., Schmider, J., Gotthardt, U., ... & Heuser, I. (1994). Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *The American journal of psychiatry*.
- Sexton, C. E., Mackay, C. E., & Ebmeier, K. P. (2009). A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biological psychiatry*, *66*(9), 814-823.
- Shah, A., Phongsathorn, V., Bielawska, C., & Katona, C. (1996). Screening for depression among geriatric inpatients with short versions of the Geriatric Depression Scale. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*(10), 915-918.
- Shallice, T. (1994). 16 Multiple Levels of Control Processes. *Attention and performance XV: Conscious and nonconscious information processing*, *15*, 395.
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(24), 11020-11025.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(9), 3908-3913.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., ... & Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological psychiatry*, *54*(1), 70-75.
- Smith, R., Chen, K., Baxter, L., Fort, C., & Lane, R. D. (2013). Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of affective disorders*, *146*(3), 414-419.

- Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Skodol, A. E. (1980). DSM-III: the major achievements and an overview. *The American Journal of Psychiatry*.
- Steffens, D. C., Krishnan, K. R. R., Crump, C., & Burke, G. L. (2002). Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*, *33*(6), 1636-1644.
- Stine, E. L., Wingfield, A., & Poon, L. W. (1986). How much and how fast: rapid processing of spoken language in later adulthood. *Psychology and aging*, *1*(4), 303.
- Stuss, D. T., Benson, D. F., Clermont, R., Della Malva, C. L., Kaplan, E. F., & Weir, W. S. (1986). Language functioning after bilateral prefrontal leukotomy. *Brain and language*, *28*(1), 66-70.
- Tsourtos, G., Thompson, J. C., & Stough, C. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological medicine*, *32*(2), 259-265.
- Veiel, H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *19*(4), 587-603.
- Wang, T. C., Tsai, A. C., Wang, J. Y., Lin, Y. T., Lin, K. L., Chen, J. J., ... & Lin, T. C. (2015). Caregiver-mediated intervention can improve physical functional recovery of patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, *29*(1), 3-12.
- Watanabe, K., Hashimoto, E., Ukai, W., Ishii, T., Yoshinaga, T., Ono, T., ... & Saito, T. (2010). Effect of antidepressants on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release from platelets in the rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(8), 1450-1454.

- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O., ... & Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of affective disorders*, *82*(2), 253-258.
- Wennström, M., Hellsten, J., & Tingström, A. (2004). Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biological psychiatry*, *55*(5), 464-471.
- Whyte, E. M., Pollock, B. G., Wagner, W. R., Mulsant, B. H., Ferrell, R. E., Mazumdar, S., & Reynolds III, C. F. (2001). Influence of serotonin-transporter-linked promoter region polymorphism on platelet activation in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, *158*(12), 2074-2076.
- Wilson, P. T., & Spitzer, R. L. (1968). Major Changes in Psychiatric Nomenclature: Reconciling existing psychiatric medical records with the new American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Psychiatric Services*, *19*(6), 169-174.
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of affective disorders*, *13*(1), 83-92.
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., ... & Liu, H. (2020). The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*, 82.
- Zenebe, Y., Akele, B., & Necho, M. (2021). Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, *20*(1), 1-19.