



Depressione e deterioramento cognitivo nell'anziano

Depression and cognitive impairment in the elderly

C. GALA, A. PEIRONE, S. BELLODI, L. PASQUALE, C. REDAELLI

Azienda Ospedaliera "San Paolo", Milano, Unità Psichiatrica I, Centro per la Diagnosi e Cura della Depressione nell'Anziano

Parole chiave: Depressione ad insorgenza tardiva • Deterioramento cognitivo • Demenza

Key words: Depression late onset • Cognitive impairment • Dementia

Introduzione

La depressione e la demenza costituiscono le sindromi psichiatriche più frequenti nella popolazione anziana. I due disturbi spesso coesistono. Molti e assai controversi sono gli studi, allo stato attuale, che mettono in correlazione sintomi e sindromi affettive e cognitivi nelle persone anziane. Il punto di partenza privilegiato per lo studio delle sindromi miste cognitive e depressive deriva dall'aumento di strumenti e di approcci utili per l'identificazione precoce e per la prevenzione del morbo di Alzheimer (AD) e delle demenze correlate. Gli studi in proposito tendono a riconoscere e ad individuare la distinzione tra la compromissione cognitiva non progressiva associata alla depressione "late onset" e le manifestazioni depressive delle demenze neurodegenerative progressive¹. Si tratta di descrivere linee parallele di evidenze che collegano la depressione geriatrica e il disturbo cognitivo, derivate dagli studi epidemiologici in popolazioni diverse.

Aspetti epidemiologici

Molte patologie del sistema nervoso centrale (SNC) si associano ad un aumento della prevalenza della depressione. Disturbi dell'umore si osservano frequentemente nei pazienti affetti da disturbi neurodegenerativi compresi l'AD e il morbo di Parkinson, come pure gli insulti ischemici cerebrali. La comorbilità della forma patologica demenza e depressione assume particolare frequenza in relazione alla popolazione anziana ed all'elevata incidenza dei due disturbi nella medesima fascia di età. In effetti la prevalenza della depressione maggiore nel soggetto anziano è valutata dal 3% al 42% rispettivamente nella popolazione generale e nei soggetti con comorbilità organica e/o istituzionalizzati, la prevalenza delle demenze aumenta con l'aumentare dell'età, essendo circa il 3% a 65 anni e raggiungendo il 45% a 89 anni². La prevalenza della depressione in corso di demenza è stimata per le singole forme di disturbo depressivo: la depressione maggiore è presente fino al

15% dei casi con AD, fino al 25% nella demenza vascolare; la depressione minore è riscontrata nel 25% dei soggetti, i sintomi depressivi nel 50%, inoltre fino all'85% dei familiari riferisce la presenza di depressione³⁻⁵. Tuttavia, i tassi di depressione osservati nella demenza variano nei diversi studi a causa della variabilità delle metodiche utilizzate negli studi epidemiologici, compresa la selezione dei pazienti, i criteri diagnostici e la durata del follow-up. Alcuni studi suggeriscono che la depressione possa essere un fattore di rischio per la demenza, mentre altri indicano un'associazione della depressione geriatrica e della demenza.

L'elevata comorbidità delle due forme richiede pertanto particolare attenzione clinica e diagnostica soprattutto in quanto causa una maggiore sofferenza per il paziente ed i familiari, un aumento del carico e delle difficoltà di gestione da parte delle strutture sanitarie e richiede un intervento farmacologico particolare.

Aspetti clinici della depressione nell'anziano

I criteri diagnostici per i disturbi psichiatrici sono codificati dal DSM IV R. Gli attuali criteri del DSM non sono del tutto idonei alla caratterizzazione clinica dell'anziano depresso. Ciò significa sottolineare la presenza di sintomi somatici e cognitivi piuttosto che affettivi. I pazienti anziani possono negare di avere un umore depresso continuando a riportare una mancanza di sensazioni/emozioni oppure riconoscono una perdita di interesse e di piacere nelle diverse attività da loro svolte. La valutazione del quadro clinico è ulteriormente complicata dalla presenza di condizioni comorbide, che in un campione geriatrico rappresenta la regola anziché l'eccezione. Pertanto è opportuno che negli anziani, l'accertamento dei sintomi e, forse, i criteri per la diagnosi, prendano in considerazione questi fattori^{6,7}.

Da un punto di vista patogenetico la relazione tra funzioni cognitive e depressione risulta con più chiarezza indagabile laddove si consideri l'anziano con ricorrenza di episodi depressivi, dunque con una anamnesi positiva, ma la comparsa di disturbi depressivi in età avanzata pone maggiori difficoltà diagnostiche, che portano a ipotizzare eziologie specifiche, e ciò ha portato ad una linea di ricerca sui meccanismi cerebrali che intervengono nella depressione senile^{8,9}.

Questi quadri sindromici non sono inclusi nella categorizzazione del DSM ma offrono informazioni utili a livello clinico e di ricerca. La depressione ad esordio tardivo vede l'insorgenza del primo episodio in età avanzata e comprende un corposo sottogruppo di pazienti affetti da disturbi cerebrali neurologici che possono essere evidenti o meno quando la depressione compare per la prima volta. Questi soggetti sembrano avere una anamnesi familiare di disturbi dell'umore meno frequente, una più alta prevalenza di disturbi che portano ad una demenza, una maggiore compromissione ai test neuropsicologici, un tasso maggiore di sviluppo di demenza al follow-up e un maggiore ingrossamento dei ventricoli cerebrali laterali e più ipersegnali della sostanza bianca^{10,11}.

DEPRESSIONE CON DEMENZA REVERSIBILE

Alcuni pazienti anziani depressi sviluppano una sindrome di demenza reversibile che migliora o si attenua del tutto dopo la remissione della depressione. Questa sindrome è stata definita pseudo-demenza e si manifesta principalmente nei pazienti con depressione ad insorgenza tardiva. Il termine pseudo-demenza è stato storicamente utilizzato per descrivere la compromissione della memoria e di altri domini cognitivi simile alla demenza, ma causata da disturbi psichiatrici funzionali come la depressione. Il quadro demenziale era considerato reversibile con un trattamento appropriato; perciò, la demenza sottostante fu definita non reale. Il concetto di pseudo-demenza si è evoluto da quando Kiloh¹² coniò questo termine. Da allora sono state utilizzate numerose altre definizioni per descrivere il fenomeno diffusamente osservato¹³. In realtà, allo stato attuale si può affermare che il persistere di una certa compromissione cognitiva anche dopo il miglioramento della depressione indica la presenza dei primi stadi di un disturbo demenziale. Sebbene la maggior parte di questi pazienti non risponda ai criteri per la demenza per uno o due anni dopo l'episodio iniziale di depressione con demenza reversibile, dopo tre anni perfino i pazienti con una guarigione cognitiva più o meno completa hanno un tasso del 40% di demenza irreversibile¹⁴.

DEPRESSIONE VASCOLARE

In un lavoro di Alexopoulos et al. del 1997¹⁵ viene presentata l'ipotesi sulla depressione vascolare secondo la quale in alcuni pazienti anziani la malattia cerebrovascolare può predi-

sporre, precipitare o perpetuare una sindrome depressiva. La depressione vascolare comprende sindromi diverse con differenti livelli di danno vascolare. Sebbene l'ipotesi in sé non possa essere testata in maniera diretta ha però fornito la base per gli studi sul ruolo delle patologie vascolari nello sviluppo di sintomi cognitivi e depressivi. Dagli studi finora effettuati¹⁷⁻¹⁹ è emerso che nei pazienti con una depressione ad insorgenza tardiva e fattori di rischio vascolari c'è una presenza maggiore di compromissione cognitiva globale, rallentamento psicomotorio e disabilità rispetto agli anziani con una depressione ad insorgenza precoce e privi di fattori di rischio vascolari.

La depressione vascolare è caratterizzata da deficit della memoria operativa e dell'attenzione, rallentamento psicomotorio, scarso *insight*.

All'indagine neuromorfologica si rileva iperintensità subcorticale, tipica delle lesioni di tipo vascolare a livello del circuito cortico-striato-pallido-talamo-corticale¹⁷.

SINDROME DA DEPRESSIONE-DISFUNZIONE ESECUTIVA

È stata descritta e concepita come una entità con una disfunzione fronto-striatale pronunciata. La sindrome è caratterizzata da rallentamento psicomotorio, ridotto interesse per le attività, compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana²⁰⁻²¹. L'ipotesi patogenetica della depressione con alterazione delle funzioni esecutive è supportata da alcune evidenze cliniche e di ricerca:

- elevata frequenza di disfunzioni esecutive nella depressione geriatrica;
- elevata frequenza di alterazioni dei gangli della base;
- le strutture sottocorticali di questi pazienti presentano la massima intensità di segnale alle indagini neuromorfologiche.

La relazione tra depressione e deterioramento cognitivo

Nel momento in cui sia già stata diagnosticata con certezza una demenza, la valutazione clinica per stabilire se il paziente con il quale ci stiamo confrontando presenti una comorbidità con la Depressione Maggiore è di particolare interesse e difficoltà. Molti sintomi della depressione coincidono con quelli dei disturbi demenziali, quali il rallentamento psicomotorio, la labilità emozionale, brevi episodi di pianto, insonnia,

perdita di peso, incapacità di descrivere gli stati dell'umore e pessimismo. Ciò nondimeno i pazienti affetti da depressione con AD mostrano maggiore autocommiserazione, sensibilità al rifiuto e anedonia e meno segni neurovegetativi rispetto ai pazienti anziani depressi non dementi. Nonostante le ricerche siano attive riguardo la patogenesi sia della depressione che della demenza e sulla possibilità di una eziopatogenesi comune, rimane comunque difficile formulare rapidamente una diagnosi sulle base dei sintomi, poiché le due sindromi possono presentare una sovrapposizione clinica. In effetti sia nella depressione che nella demenza possono essere presenti sintomi di pertinenza affettiva e sintomi di tipo cognitivo¹⁹⁻²². In questa condizione è fondamentale prendere in esame l'attenta anamnesi, l'andamento nel tempo, l'atteggiamento del paziente riguardo i sintomi, i risultati delle indagini testali. In funzione alla frequente sovrapposizione dei quadri ed alla altrettanto frequente comorbidità sono state formulate ipotesi sulle possibili relazioni tra le due sindromi:

- la demenza e la depressione hanno fattori di rischio comuni. Per sostenere questa ipotesi è necessario il riscontro di entrambi i disturbi in un individuo, seppure in momenti diversi della vita. L'analisi dei dati consente il riscontro di una parziale sovrapposizione di queste condizioni, in particolare in soggetti con patologie cardiocircolatorie e demenza vascolare⁷⁻²³⁻²⁵. Le indagini genetiche non hanno invece prodotto risultati significativi²⁶;
- la depressione è una manifestazione precoce della demenza. Questa ipotesi è sostenuta dall'evidenza clinica che molti pazienti esordiscono come depressi e poi sviluppano un quadro demenziale²⁷⁻²⁹. Uno dei meccanismi patogenetici supposti è la perdita di neuroni noradrenergici a livello del *locus coeruleus*. Tuttavia questi risultati non sono stati replicati ed erano limitati alle demenze ad esordio precoce¹¹;
- depressione come reazione precoce al declino cognitivo secondo questa ipotesi, la depressione insorgerebbe durante le prime fasi del declino cognitivo, quando il paziente è consapevole del deficit che si sta sviluppando. Pertanto la depressione sarebbe seguente al deterioramento cognitivo ma precederebbe la diagnosi di demenza³⁰⁻³¹;
- la depressione è un fattore causale della demenza. La possibilità che la depressione

giochi un ruolo causale è suggerita dall'ipotesi della "cascata glucocorticoide" formulata da Sapolsky³². I fattori stressanti stimolerebbero l'ipofisi a rilasciare l'ormone adrenocorticotropo che a sua volta stimolerebbe la secrezione di glucocorticoidi da parte delle ghiandole surrenali. La loro produzione, utile nell'adattamento allo stress a breve termine, si rivela dannosa nel lungo periodo, danneggiando i meccanismi di *feed-back* ipocampali area importante nello sviluppo della demenza.

Il BDNF e il *continuum* tra depressione e deterioramento cognitivo

Negli ultimi tre-quattro anni nella ricerca in materia tanto di demenze che di depressione ha assunto notevole rilievo l'indagine sulla correlazione di una proteina endogena neurotrofica, il fattore neurotrofico cervello-derivato (BDNF), con la sintomatologia e le terapie di queste patologie³³ (Fig. 1). Il BDNF è la neurotrofina che ha maggior espressione nel cervello del mammifero adulto ed è implicato sia nei meccanismi di plasticità sinaptica che nella sopravvivenza e differenziazione dei neuroni del SNC e periferico. In particolare sembra che il BDNF sia particolarmente attivo nel promuovere la neurogenesi nell'ippocampo. La relazione tra l'ippocampo e i disturbi affettivi non è ancora del tutto chiara³⁴. Chiara però è l'implicazione dell'ippocampo nella memoria e nei disturbi ad essa associati, ovvero l'AD. Ci sono sempre maggiori prove di come l'ippocampo sia coinvolto nei disturbi psichiatrici. Sapolsky ha proposto un modello di stress di neurotossicità indotta da glucocorticoidi nei neuroni ipocampali³². Il rationale di questi studi si è in parte basato sul riscontro di una disfunzione ipotalamo-ipofisi-surrene nella depressione. In una serie di relazioni nel 1996 Sheline et al.³⁵ hanno riscontrato un'associazione tra il grado di riduzione del volume ipocampale durante la vita della depressione maggiore. Si è accertato che nell'uomo esiste una correlazione significativa tra lo stadio della demenza tipo Alzheimer ed i livelli di BDNF sierici, che nelle fasi iniziali aumentano – probabilmente per un meccanismo compensatorio – per poi diminuire nelle fasi successive in maniera proporzionalmente diretta all'aggravarsi del quadro di *impairment* cognitivo³⁶. Esiste inoltre una correlazione tra

la diminuzione dei livelli sierici di BDNF ed i punteggi conseguiti da pazienti con Alzheimer al *Mini Mental State*. I livelli sierici di BDNF sono significativamente più bassi in pazienti depressi non trattati rispetto a controlli sani; in corso di remissione da episodi depressivi i livelli sierici di BDNF si alzano; in soggetti sani bassi livelli di BDNF sono correlati con tratti di personalità depressivi; recentissima è la rilevazione della diminuzione del BDNF sierico durante gli episodi depressivi e maniacali di pazienti bipolari³⁷⁻³⁹. Già da qualche anno è noto che i farmaci antidepressivi (ed anche il litio e valproato di sodio) sono in grado di indurre aumento sia della concentrazione ematica di BDNF che un incremento dei processi di neurogenesi nell'ippocampo. Grande rilievo ha avuto la dimostrazione del fatto che in modelli animali l'efficacia comportamentale degli antidepressivi veniva inibita quando se ne impediva l'azione neurotrofica sull'ippocampo. Vi è crescente interesse da parte di ricercatori italiani, sull'azione di modulazione del BDNF esercitata da diversi farmaci anti-Alzheimer³⁹⁴⁰. Questi dati hanno portato, da un lato ad una intensa attività di ricerca di base sullo sviluppo di nuovi farmaci antidepressivi ed antidemenziali ad azione neurotrofica sui neuroni dell'ippocampo (la prima di queste opzioni è ovviamente la somministrazione diretta di BDNF, sulla quale esistono studi in modelli animali), e d'altro canto a nuove ipotesi eziopatogenetiche riguardo alla depressione ed alla demenza, ipotesi che, pur essendo ancora ad un livello embrionale, paiono portare verso l'individuazione di meccanismi comuni a queste due entità morbose. Fortissimo supporto all'ipotesi di un'interazione neuropatologica tra la demenza tipo Alzheimer e la depressione maggiore viene da un recentissimo studio *post-mortem* che ha individuato una maggior presenza di placche e *tangle* negli ippocampi di pazienti Alzheimer con una lunga storia di depressione⁴⁰⁴¹.

Il problema della diagnosi differenziale

È cosa nota che la maggior parte dei disturbi depressivi nella popolazione anziana non venga individuata e neppure trattata. È fortemente probabile che agli anziani non venga fatta alcuna diagnosi riferita al disturbo dell'umore malgrado si siano sottoposti anche di recente a visite mediche. In effetti molte persone anzia-

ne presentano sintomi depressivi subsindromici che non soddisfano la soglia per una diagnosi di disturbo depressivo secondo DSM IV^{5 42}.

Si osserva, al posto di una tipica espressione sindromica osservata nella popolazione più giovane, una maggiore incidenza di lamentele somatiche, anedonia, mancanza di interesse e deficit cognitivi (Fig. 1). A prova di ciò, negli anziani i punteggi ottenuti alle misure di *self report* dei sintomi depressivi tendono ad essere più bassi dei punteggi ottenuti agli strumenti di etero-valutazione e più specificamente si pensa che i pensieri di inutilità o la disperazione e i sensi di colpa siano particolarmente soggetti a questo *bias*, mentre questo aspetto si riscontra in maniera minore nei sintomi somatici¹⁴.

Benché i sintomi della depressione siano generalmente simili nelle varie fasi della vita, per quel che riguarda gli anziani possono esserci degli elementi di complicazione che modificano il quadro clinico. La presentazione della depressione nell'anziano è più frequentemente associata a disturbi della concentrazione ed ovviamente della memoria rispetto a quanto avviene nel giovane e nell'adulto. Nei pazienti dementi molti sintomi depressivi possono rientrare come sintomi comportamentali associati nel quadro di base della demenza stessa; sino a qualche anno fa si riteneva che una diagnosi di comorbidità depressione-demenza potesse essere stabilita solo *ex-post*, cioè dopo che la farmacoterapia antidepressiva fosse riuscita a controllare tali sintomi^{43 44}. Attualmente si è verificato che gli antidepressivi sono efficaci anche per i sintomi

comportamentali associati alla demenza; inoltre si va diffondendo una concezione secondo la quale nell'anziano le problematiche depressive e l'*impairment* cognitivo (soprattutto nel caso dell'Alzheimer) sono riconducibili ad un unico fenomeno degenerativo che riduce la plasticità neuronale e la neurogenesi nella zona dell'ippocampo. Di sicuro non si tratta semplicemente di una risposta normale alla malattia somatica o alla vecchiaia. In genere la depressione a "*late onset*" è sottodiagnosticata e sottotrattata, porta con sé un elevato rischio di suicidio, e tende a recidivare. Non esistono valutazioni psicometriche (testali) specifiche ed affidabili ad eccezione forse della *Cornell Scale of Depression in Dementia* (CSDD) e comunque l'utilizzo di scale di valutazione è reso problematico dall'*impairment* cognitivo del paziente demente, che può non capire le domande, siano esse auto od etero-somministrate, e può non ricordare gli eventi che si riferiscono all'intervallo di tempo prescelto per la valutazione (solitamente l'ultima settimana)^{5 45 46}. In generale è possibile affermare che il paziente con demenza e depressione tende a manifestare un umore maggiormente disforico piuttosto che depresso, ha più sintomi neurovegetativi, ritiro sociale, perdita di interesse, ideazione di colpa e di morte, lamentosità, ansia (Fig. 2). Inoltre, in fase avanzata questi pazienti tendono a presentare spesso disorganizzazione, aggressività e deliri. Importante è anche la quota di irrequietezza motoria fino all'agitazione. È stato osservato che pazienti con demenza e depressione tendono a presentare una maggiore compromissione nelle attività quotidiane, come alimentarsi, vestirsi e lavarsi, rispetto a pazienti dementi non affetti da depressione. Questo deterioramento comportamentale non investe l'area cognitiva, ed in effetti i sintomi depressivi sembrano più frequenti tra pazienti nella fase iniziale od intermedia della demenza. Per capire quali siano gli indicatori più affidabili di depressione in corso di demenza è comunque importante inquadrare la gravità del deterioramento e lo stadio della demenza, in quanto nelle fasi più iniziali la presentazione può non differire molto da quanto si osserva nei pazienti anziani depressi non affetti da demenza. È negli stadi più avanzati che il quadro clinico si connota diversamente, con la già citata prevalenza dei sintomi psicomotori fino alla disorganizzazione comportamentale⁴⁷.

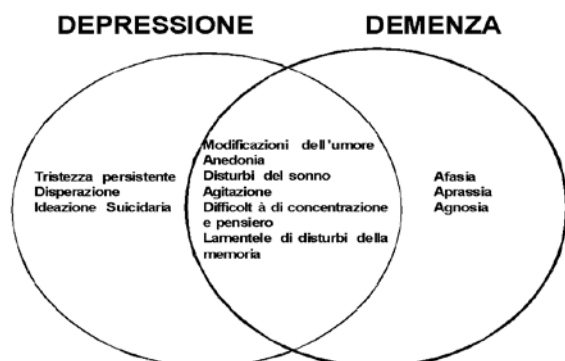
L'identificazione di una sindrome depressiva che insorge nel paziente demente può essere

Fig. 1. Ipotesi biologica del rapporto depressione-demenza (da Peng et al., 2005³³, mod.).

Il continuum depressione-demenza: l'ipotesi neurotrofica Il BDNF nella demenza e nella depressione

BDNF, *Brain Derived Nerve Factor*
Fattore Neurotrofico Cervello-derivato

- è la neurotrofina con la maggiore espressione nel cervello del mammifero adulto;
- è implicato nella sopravvivenza e nella differenziazione dei neuroni del sistema nervoso centrale e periferico;
- risulta particolarmente attivo nel promuovere la neurogenesi nell'ippocampo;
- nell'uomo i livelli sierici di BDNF sono correlati con la sintomatologia della depressione e della demenza di Alzheimer.

Fig. 2. Il *continuum* depressione-demenza.

facilitata dal training del caregiver a riconoscere cambiamenti dell'umore e del comportamento²⁷. Nel formulare la diagnosi è importante prendere in considerazione tutte le fonti di informazione, non limitarsi ad una valutazione puntiforme ma avere a disposizione una osservazione temporale più prolungata, in quanto c'è il rischio di interpretare erroneamente come depressione clinica uno stato disforico transitorio, o al contrario sintomi depressivi persistenti possono essere minimizzati dal paziente che ha una scarsa consapevolezza e una ridotta capacità di rievocazione di questi nel tempo. Non di rado il processo diagnostico clinico non è conclusivo e nel dubbio tra comorbidità depressione-demenza e demenza con aspetti depressivi è oggi comune opinione che sia indicata comunque una farmacoterapia antidepressiva, scelta ovviamente tenendo conto delle varie caratteristiche del paziente⁴⁸. È anche stato ipotizzato che alcuni trattamenti per la depressione costituiscano un fattore di rischio per la demenza (Studio EURO-DEM)³¹ (Fig. 3). Uno dei meccanismi proposti è l'effetto anticolinergico di alcuni antidepressivi che si somma al deficit colinergico della DA, tuttavia i dati non sono concordi⁴⁹. Un'altra ipotesi propone il ruolo dei farmaci ansiolitici come fattori di rischio per la demenza, quindi i trattamenti con benzodiazepine andrebbero ridotti al minimo sia come dosaggio che come durata.

Scelta dell'antidepressivo

Riguardo alle strategie di trattamento è importante premettere che recentissimi studi hanno dimostrato una superiorità in termini di efficacia generale dell'approccio integrato, che comporta la somministrazione dell'anticolinesterasico e/o di altra terapia specifica, della vitamina E e dell'antidepressivo, associati a modico esercizio fisico e regime dietetico.

Premesso che non esistono a tutt'oggi evidenze di una maggiore efficacia antidepressiva di una molecola rispetto ad un'altra, ma solo differenti profili di tollerabilità, è possibile dare alcune indicazioni di massima sulla scelta del farmaco in relazione a particolari presentazioni sintomatologiche. L'antidepressivo "ideale" per l'anziano deve contenere in sé alcune caratteristiche che comprendono una documentata efficacia terapeutica, una buona tollerabilità e sicurezza anche in presenza di malattie organiche. È inoltre importante evitare fenomeni di accumulo, quindi il farmaco dovrebbe avere una cinetica lineare, emivita breve ed essere privo di importanti interazioni farmacologiche. Benché vi siano studi controllati contro placebo sull'utilizzo degli antidepressivi triciclici nel paziente depresso con demenza (soprattutto sulla clomipramina), e nonostante la loro comprovata efficacia nella pratica clinica, questi farmaci sono gravati da effetti indesiderati frequenti e problematici (ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, alterazione della conduzione cardiaca, sedazione) e sono quindi stati soppiantati dagli SSRI e dagli

Fig. 3. Depressione e demenza: sintomi utili nel percorso di diagnosi (da Raskind, 1998⁴⁷, mod.).

Segni e sintomi non utili e più utili per diagnosticare la Depressione in AD

NON UTILI	PIU' UTILI
<ul style="list-style-type: none"> • Apatia <ul style="list-style-type: none"> - perdita di interessi - ritiro sociale • Labilità emotiva <ul style="list-style-type: none"> - irritabilità • Sintomi vegetativi <ul style="list-style-type: none"> - modificazioni dell'appetito - modificazioni del sonno 	<ul style="list-style-type: none"> • AD in fase precoce <ul style="list-style-type: none"> - tristezza - anedonia - perdita di autostima e di speranza - lamentosità, ansia • AD in fase avanzata <ul style="list-style-type: none"> - aspetto triste - rifiuto - agitazione - espressioni verbali di disagio - grida

Fig. 4. La depressione come rischio di demenza (da Jorm, 2000²⁸, mod.).

Storia di Depressione e Rischio di Demenza

STUDI	DIAGNOSI	CASI/ CONTROLLI	OR	95% CI
Metanalisi EURODEM (1991)	AD*	743/818	1,82	1,16 – 2,86
Speck et al. (1995)	AD	294/300	1,8	0,9 – 3,5
Cooper e Holms (1998) ^a	Demenza	559/559	2,31	1,16 – 4,62
Wetherell et al. (1999)	AD	65/65	4,00	0,64 – 25,16
Agbayewa (1986) ^b	AD	188/80	2,77	0,61 – 12,54
Steffens et al. (1997)	AD	81/61	2,08	1,22 – 3,52

^a Malattia di Alzheimer
^b Inclusi tutti gli episodi di depressione verificatisi entro i 5 anni precedenti l'esordio della demenza
^c Inclusi soltanto gli episodi di depressione verificatisi dopo i 55 anni

altri nuovi antidepressivi ad azione mista serotoninergica e noradrenergica (mirtazapina e venlafaxina)⁵⁰. Una parola a parte va spesa per gli I-MAO, anch'essi caratterizzati da un profilo di tollerabilità svantaggioso, ma sicuramente molto efficaci, anche in relazione alla recente scoperta di una loro particolare efficacia nel favorire la neurogenesi⁵¹. Gli SSRI sono quindi

gli antidepressivi di prima scelta nella nostra tipologia di paziente, nonostante la scarsità di studi controllati contro placebo, che sono stati effettuati solo per sertralina e citalopram^{52 53}. Restano la nostra prima scelta in primo luogo perché non danneggiano le funzioni cognitive, considerata la ridotta azione anticolinergica; anche gli effetti antistaminici ed alfa-adrenergici sono trascurabili, e quindi si minimizza il rischio di ipotensione e di cadute rispetto agli antidepressivi triciclici. Ciò non implica che gli SSRI siano privi di effetti indesiderati, che esistono e sono correlati all'azione sui recettori serotoninergici 5HT2 (insonnia, irritabilità, ansia, disturbi sessuali, occasionale riduzione dell'appetito) e 5HT3 (nausea, vomito, cefalea, gastralgie, diarrea), ma appaiono meno pericolosi soprattutto nel sovradosaggio.

In generale possiamo concludere, riguardo alla scelta della classe, che gli SSRI ed i triciclici hanno uguale efficacia, che gli SSRI hanno un'efficacia equivalente tra loro ed una maggiore tollerabilità rispetto ai triciclici⁴³. Riguardo le possibili interazioni è infine importante tenere conto del sottotipo di demenza e del protocollo terapeutico in uso, ricordando sempre che l'anziano demente depresso assume in media 5 tipologie di farmaci differenti e che il rischio di interazione tossica è elevato (Tab. I).

Tab. I. Terapia antidepressiva e sottotipi di demenza.

Demenza di Alzheimer, demenza fronto-temporale, demenza a corpi di Lewy

Terapia: Vitamina E, donepezil o rivastigmina o galantamina.
 Nessuna interazione con gli SSRI.

Demenza di Alzheimer + concomitante demenza vascolare

Terapia: Donepezil o rivastigmina, acido acetilsalicilico o ticlopidina.
 Interazione con gli SSRI a causa dell'azione sinergica di tipo antiaggregante piastrinico. Rivalutare la necessità dell'aspirinetta e/o della ticlopidina.
 Tenere in considerazione il debole effetto bradicardizzante della sertralina (riduzione media di 8 bpm) che è sinergico a quello del donepezil.

Demenza vascolare

Terapia: anticoagulante (warfarin) o acido acetilsalicilico o ticlopidina, vitamina E.
 Rivalutare la necessità o il dosaggio del farmaco antiaggregante rispetto agli SSRI. Se in terapia con warfarin monitorare PT e PTT in relazione alla somministrazione dell'antidepressivo, a causa dell'interazione con warfarin a livello citocromiale e per spiazzamento del legame proteico che può aumentarne la quota libera del warfarin e quindi allungare i tempi di sanguinamento.

Altre demenze (demenza cortico-basale, paralisi progressiva sopranucleare, demenza in corso di malattia di Parkinson)

Terapia: Selegilina, levo-dopa, donepezil o rivastigmina.
 Attenzione all'interazione degli SSRI con la selegilina per rare ma possibili sindromi serotoninergiche. Si esclude l'utilizzo di I-MAO o triciclici. Nel caso di terapia con levo-dopa considerare con attenzione la reale necessità di introdurre un antidepressivo, considerata l'alta incidenza di sintomi psicotici, disturbi del sonno ed ipertensione grave nelle co-terapie.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Alexopoulos GS. *Clinical and biological interactions in affective and cognitive geriatric syndromes*. Am J Psychiatry 2003;160:811-4.
- 2 Alexopoulos GS. *Depression in the elderly*. Lancet 2005;365:1961-70.
- 3 Allen H, Jolley D, Comish J, Burns A. *Depression in dementia: a study of mood in a community sample and referrals to a community service*. Int J Geriatr Psychiatry 1997;12:513-8.
- 4 Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. *Geriatric depression: age of onset and dementia*. Biol Psychiatry 1993;34:141-5.
- 5 Korner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann N, Brodersen AM, Wedervang-Jensen T, et al. *The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study*. Nord J Psychiatry 2006;60:360-4.
- 6 Insel KC, Badger TA. *Deciphering the 4 D's: cognitive decline, delirium, depression and dementia – a review*. J Adv Nurs 2002;38:360-8.
- 7 Jorm AF. *History of depression as a risk factor for dementia: an updated review*. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:776-81.
- 8 Brassen S, Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Moritz S, Adler G. *Late-onset depression with mild cognitive deficits: electrophysiological evidences for a preclinical dementia syndrome*. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18:271-7.
- 9 Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. *Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology*. Br J Psychiatry 2001;178:200-6.
- 10 Potter GG, Steffens DC. *Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults*. Neurologist 2007;13:105-17.
- 11 Wright SL, Persad C. *Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates*. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007;20:189-98.
- 12 Kiloh LG. *Pseudo-dementia*. Acta Psychiatr Scand 1961;37:336-51.
- 13 Lantz MS, Buchalter EN. *Pseudodementia. Cognitive decline caused by untreated depression may be reversed with treatment*. Geriatrics 2001;56:42-3.
- 14 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. *The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study*. Am J Psychiatry 1993;150:1693-9.
- 15 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. *‘Vascular depression’ hypothesis*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:915-22.
- 16 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. *Clinically defined vascular depression*. Am J Psychiatry 1997;154:562-5.
- 17 Alexopoulos GS. *Vascular disease, depression, and dementia*. J Am Geriatr Soc 2003;51:1178-80.
- 18 Naarding P, Tiemeier H, Breteler MM, Schoevers RA, Jonker C, Koudstaal PJ, et al. *Clinically defined vascular depression in the general population*. Psychol Med 2007;37:383-92.
- 19 Cummings JL, Cole G. *Alzheimer disease*. JAMA 2002;287:2335-8.
- 20 Ehrt U, Bronnick K, De Deyn PP, Emre M. *Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia – clinical and demographic correlates*. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:980-5.
- 21 Amore M, Tagariello P, Laterza C, Savoia EM. *Subtypes of depression in dementia*. Arch Gerontol Geriatr 2007;44(Suppl 1):23-33.
- 22 Heun R, Kockler M, Ptok U. *Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia?* Eur Psychiatry 2002;17:254-8.
- 23 Leonard BE, Myint A. *Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects?* Dialogues Clin Neurosci 2006;8:163-74.
- 24 Inott T. *Is it delirium, dementia, or depression?* Nursing 2007;37:65.
- 25 Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. *On the overlap between apathy and depression in dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1070-4.
- 26 Rozzini L, Vicini Chilovi B, Trabucchi M, Padovani A. *Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment*. Arch Neurol 2005;62:505.
- 27 Snowden M, Sato K, Roy-Byrne P. *Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia: a review of the literature*. J Am Geriatr Soc 2003;51:1305-17.
- 28 Jorm AF. *Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review*. Gerontology 2000;46:219-27.
- 29 Mitchell AJ. *Depression as a risk factor for later dementia: a robust relationship?* Age Ageing 2005;34:207-9.
- 30 Kaup BA, Loreck D, Gruber-Baldini AL. *Depression and its relationship to function and medical status, by dementia status, in nursing home admissions*. Am J Geriatr Psychiatry 2007;15:438-42.
- 31 Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L. *Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies*. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol 1991;20(Suppl 2):S43-7.
- 32 Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. *The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis*. Endocr Rev 1986;7:284-301.
- 33 Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. *Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease*. J Neurochem 2005;93:1412-21.
- 34 Steffens DC, Payne ME, Greenberg DL, Byrum CE, Welsh-Bohmer KA, Wagner HR, et al. *Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression*. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10:62-71.
- 35 Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. *Hippocampal atrophy in recurrent major depression*. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3908-13.

- ³⁶ Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW. *BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls.* J Psychiatr Res 2007;41:387-94.
- ³⁷ Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. *BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits.* Neuropsychopharmacology 2004;29:795-8.
- ³⁸ Dawood T, Anderson J, Barton D, Lambert E, Esler M, Hotchkin E, et al. *Reduced overflow of BDNF from the brain is linked with suicide risk in depressive illness.* Mol Psychiatry 2007;12:981-3.
- ³⁹ Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G. *Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode.* Neuropsychobiology 2005;51:234-8.
- ⁴⁰ Laske C, Stransky E, Leyhe T. *Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease.* J Neural Transm 2006;113:1217-24.
- ⁴¹ Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M. *Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression.* Arch Gen Psychiatry 2006;63:161-7.
- ⁴² Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS, Abrams RC, Shamoian CA. *Late-onset depression.* Psychiatr Clin North Am 1988;11:101-15.
- ⁴³ Kessing LV, Harhoff M, Andersen PK. *Treatment with antidepressants in patients with dementia – a nationwide register-based study.* Int Psychogeriatr 2007;19:902-13.
- ⁴⁴ Herrmann N, Lanctot KL. *Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease.* Can J Psychiatry 2007;52:630-46.
- ⁴⁵ Papassotiropoulos A, Heun R, Maier W. *The impact of dementia on the detection of depression in elderly subjects from the general population.* Psychol Med 1999;29:113-20.
- ⁴⁶ Snow AL, Kunik ME, Molinari VA, Orengo CA, Doody R, Graham DP, et al. *Accuracy of self-reported depression in persons with dementia.* J Am Geriatr Soc 2005;53:389-96.
- ⁴⁷ Raskind MA. *The clinical interface of depression and dementia.* J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 10):9-12.
- ⁴⁸ Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. *Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis.* Can J Psychiatry 2007;52:248-55.
- ⁴⁹ Lyketsos CG, Lee HB. *Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician.* Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:55-64.
- ⁵⁰ Mowla A, Mosavinasab M, Pani A. *Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial.* J Clin Psychopharmacol 2007;27:484-7.
- ⁵¹ Youdim MB, Bakhle YS. *Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness.* Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 1):S287-96.
- ⁵² Sink KM, Holden KF, Yaffe K. *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence.* JAMA 2005;293:596-608.
- ⁵³ Lyketsos CG, Del Campo L, Steinberg M, Miles Q. *Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS.* Arch Gen Psychiatry 2003;60:737-46.