



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi Magistrale

**Fattori di rischio psicologici e demenza: uno studio basato sul
Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention**

**Psychological risk factors and dementia: a study based on the
Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention**

Relatrice:

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureando: **Bulla Lorenzo**

Matricola: **2120106**

Anno Accademico 2024/2025

Indice

Abstract	3
1. La malattia di Alzheimer	4
1.1 Storia ed Epidemiologia	4
1.2 Caratteristiche neuropatologiche	5
1.3 Profilo Neuropsicologico	12
1.4 Manifestazioni cliniche	16
1.5 Criteri diagnostici	21
1.6 Interventi	26
1.7 Fattori di rischio e di protezione	29
2. Stress, Eventi di vita avversi e depressione come fattori di rischio di AD	37
2.1 Stress ed eventi di vita avversi	37
2.2 La depressione nella relazione tra eventi di vita avversi e declino cognitivo	44
3. Lo studio	47
3.1 Metodi	47
3.1.1 Il database WRAP	47
3.1.2 Partecipanti	48
3.1.3 Strumenti selezionati	48
3.2 Risultati	53
4. Discussione e conclusioni	73
4.1 Discussione	73
4.2 Limiti e prospettive future	79
4.3 Conclusione	81
Bibliografia	82

Abstract

La malattia di Alzheimer (AD-Alzheimer's Disease) è una patologia neurodegenerativa principalmente caratterizzata da un deterioramento cognitivo di tipo mnestico, influenzata da una complessa interazione di fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita. Di questi fattori, per il seguente elaborato sono di particolare interesse lo stress e la depressione, i quali vengono associati a maggior declino cognitivo e a maggiore probabilità di sviluppare demenza in tarda età dalla letteratura corrente. Il presente lavoro di tesi si propone quindi di esplorare la relazione tra lo stress, indagato tramite gli eventi avversi vissuti in gioventù e nell'arco della vita, la depressione, indagata tramite la scala CES-D, ed il funzionamento cognitivo, indagato tramite diversi test neuropsicologici, in soggetti con familiarità per AD e non. L'obiettivo è quello di verificare l'effetto degli eventi di vita avversi (o stressanti) sul funzionamento cognitivo, e di comprendere se tale effetto sia diretto oppure mediato da altri fattori, età e sintomi depressivi in questo caso, con il fine di ampliare le conoscenze riguardanti possibili fattori di rischio della malattia. Il progetto è stato condotto utilizzando i dati del Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP), uno studio longitudinale iniziato nel 2001 e ancora in corso.

1. La malattia di Alzheimer

1.1 Storia ed Epidemiologia

La malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease, AD*) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata principalmente da un deterioramento cognitivo che esordisce con un deficit di tipo mnestico, accompagnato da una successiva compromissione di numerose funzioni cognitive, come il linguaggio, le funzioni visuospatiali, le funzioni esecutive, affettive, e da un'alterazione comportamentale e funzionale progressiva. Si tratta di un disturbo eterogeneo e multifattoriale che generalmente compare in mezza o tarda età e che nella maggior parte dei casi porta allo sviluppo di demenza, ovvero una condizione in cui il declino cognitivo ha raggiunto un livello tale da interferire con il funzionamento lavorativo, domestico e sociale della persona (Knopman et al., 2021; Gale et al., 2018; Kazim & Iqbal, 2016). Generalmente, la demenza viene considerata una sindrome (in quanto associazione di più sintomi), con molteplici cause, a seconda delle quali può venire classificata come “neurodegenerativa”, se causata ad esempio da AD, malattia di Parkinson o degenerazione frontotemporale, oppure “non neurodegenerativa” (quindi potenzialmente reversibile) se provocata ad esempio da patologie cerebrovascolari, infezioni, abuso cronico di alcol o tumori cerebrali (Gale et al., 2018). Nello specifico, si parla di demenza d'Alzheimer quando essa scaturisce dalle modificazioni cerebrali indotte dalla AD (Alzheimer's Association, 2024).

La demenza causata da AD è la più diffusa al mondo e rappresenta circa il 60-70% dei casi totali, con una prevalenza del 22,5% in persone con più di 85 anni residenti in Europa (Roth et al., 2023). Si prevede inoltre che la prevalenza di questa tipologia di demenza in futuro aumenti globalmente, con stime indicanti solo negli Stati Uniti un passaggio da 6.07 milioni di individui affetti nel 2020 a 13.85 milioni nel 2060 mentre a livello mondiale un passaggio da circa 50 milioni di persone affette attualmente a circa 156 milioni nel 2050 (Roth et al., 2023; Garcia-Morales et al., 2021). Questo incremento va attribuito primariamente ad un generale allungamento dell'aspettativa di vita, sia in paesi ad alto reddito che in

paesi a medio/basso reddito (Knopman et al., 2021; Garcia-Morales et al., 2021). In aggiunta, mentre negli ultimi 40 anni si è osservato un calo dell'incidenza della demenza a livello globale, soprattutto nei paesi ad alto reddito, per quanto riguarda la demenza di Alzheimer tale calo non si è verificato, con la sua incidenza che permane pressoché stabile, anche se ulteriori ricerche sono attualmente in corso, soprattutto nei paesi a medio/basso reddito, dove la distinzione tra le diverse tipologie di demenza risulta più difficoltosa (Alzheimer's Association, 2024).

La malattia deve il suo nome ad Alois Alzheimer (1864-1915), psichiatra e neuropatologo, il quale nel 1906 per primo descrisse una patologia neurodegenerativa presenile in una paziente di nome Auguste Deter, la quale, piuttosto giovane, ovvero all'età di 51 anni, presentò segni di perdita di memoria e disorientamento nello spazio e nel tempo (Mufson et al., 2015; Small & Cappai, 2006) La donna, con il passare del tempo venne allettata e diventò incontinente, morendo 4 anni e mezzo dopo l'insorgere della patologia. Un'analisi post-mortem condotta dal Dr. Alzheimer rivelò la presenza di atrofia cerebrale e di una serie di insoliti depositi proteici e ammassi neurofibrillari, segni che oggi riconosciamo come tipici dell'AD (Mufson et al., 2015; Small & Cappai, 2006). Di fatto, non fu però il Dr. Alzheimer a dare il nome a questa patologia, bensì il suo mentore e maestro, Emil Kraepelin, che nel 1910 rinominò quella tipologia di demenza come malattia di Alzheimer per onorare il lavoro svolto dal collega (Small & Cappai, 2006).

1.2 Caratteristiche neuropatologiche

Storicamente, in ambito clinico, effettuare una diagnosi certa di AD risultava essere un fenomeno piuttosto raro, in quanto, fino a non molti anni fa, per avere certezza della presenza di tale patologia, era necessario effettuare un'indagine post-mortem sui tessuti cerebrali alla ricerca delle sue caratteristiche neuropatologiche tipiche: la presenza di placche senili (o placche amiloidee), di grovigli neurofibrillari, di processi infiammatori, di depauperamento neuronale o di angiopatia amiloidea (o Congofila) (Garcia-Morales et al., 2021; Lådavas & Berti, 2020; Denes et al., 2019).

Le **placche amiloidi** (vedi figura 1.1) sono depositi extracellulari composti da una parte centrale, formata principalmente da un frammento di beta-amiloide ($A\beta$) ripiegato in modo anomalo che può assumere due forme: con 40 oppure con 42 amminoacidi ($A\beta$ 40 e $A\beta$ 42), e da una parte periferica, dove sono raccolti dendriti e frammenti assonali (Làdavas & Berti, 2020; Denes et al., 2019). L' $A\beta$ è un peptide derivato dal processamento progressivo della proteina precursore dell'amiloide (APP) ad opera degli enzimi β - e γ - secretasi, i quali, dopo aver processato l'APP ottengono tre prodotti, di cui solamente l' $A\beta$ è responsabile della formazione delle placche amiloidi.

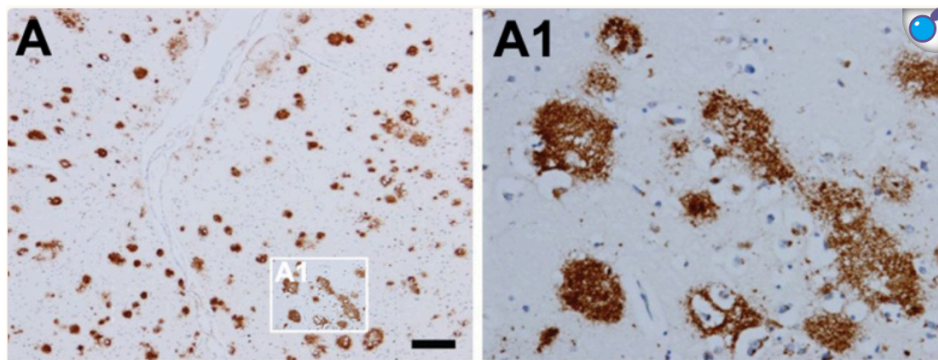


Figura 1.1: Placche amiloidi nella neocorteccia. Immagini ottenute tramite tecniche di colorazione (fonte: Jellinger, 2020).

L'APP è una delle proteine maggiormente presenti nel sistema nervoso centrale e, in soggetti sani, essa viene processata dagli enzimi γ - e α - secretasi all'interno della cosiddetta via non amiloidogena, la quale non produce $A\beta$. In soggetti con AD, tale via viene meno favorita, preferendo la cosiddetta via amiloidogena, mediata da β - e γ - secretasi che, come già affermato, sono responsabili della formazione della $A\beta$ (Garcia-Morales et al., 2021; Denes et al., 2019) (vedi figura 1.2).

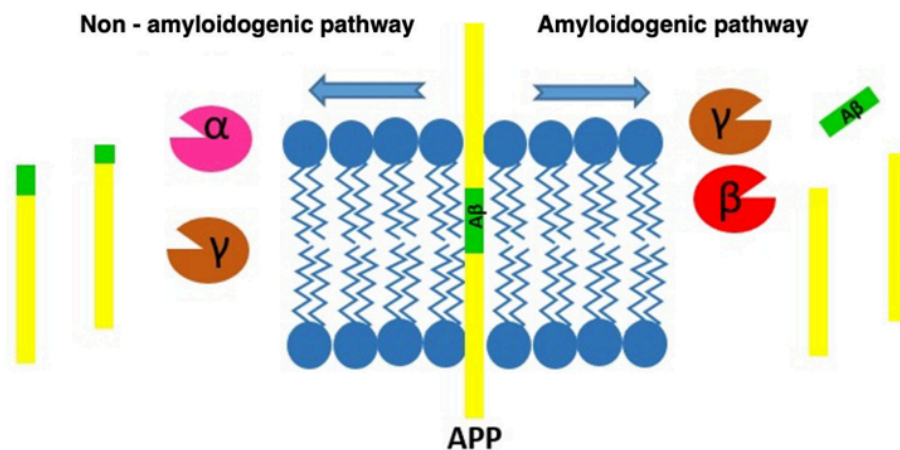


Figura 1.2: Schema che illustra le due differenti vie secondo cui l'APP può essere processato e come l'Aβ venga prodotto (fonte: Garcia-Morales et al., 2021).

I monomeri di Aβ, una volta prodotti, sono rilasciati nello spazio extracellulare, dove tendono ad aggregarsi formando dimeri, trimeri e strutture sempre maggiori per arrivare, infine, a formare le placche amiloidi. Delle due forme che costituiscono queste placche, il peptide Aβ-42 è il più tossico: diversi studi riportano che un'elevata presenza di questo peptide porti ad una distruzione delle sinapsi e a degenerazione neuronale: esso, infatti, rende la trasmissione sinaptica difficile, inibendo i recettori dei neurotrasmettitori ed interferendo con il corretto funzionamento delle pompe sodio-potassio, rendendo difficile la comunicazione chimica ed elettrica tra neuroni (Garcia-Morales et al., 2021). Risulta evidente che, una situazione del genere, prolungata nel tempo, causi un conseguente calo della densità sinaptica, provocando i tipici deficit cognitivi dell'AD.

I **grovigli neurofibrillari** (vedi figura 1.3) sono dei depositi intraneurali composti principalmente da proteina tau iperfosforilata che si aggregano nel soma dei neuroni e nei dendriti prossimali (Garcia-Morales et al., 2021; Knopman et al., 2021). La proteina tau si trova nel sistema nervoso centrale e periferico, soprattutto negli assoni, e aderisce ai microtubuli, offrendo loro stabilità. Quando avviene l'iperfosforilazione della proteina tau, la struttura dei microtubuli si modifica, portando ad alterazioni cellulari che causano la distruzione di sinapsi e morte neuronale (Garcia-Morales et al., 2021). Inoltre, la fosforilazione della

proteina tau innesca un meccanismo a cascata che invita altre proteine tau a mettere in atto lo stesso processo, diffondendosi così da un neurone all'altro.

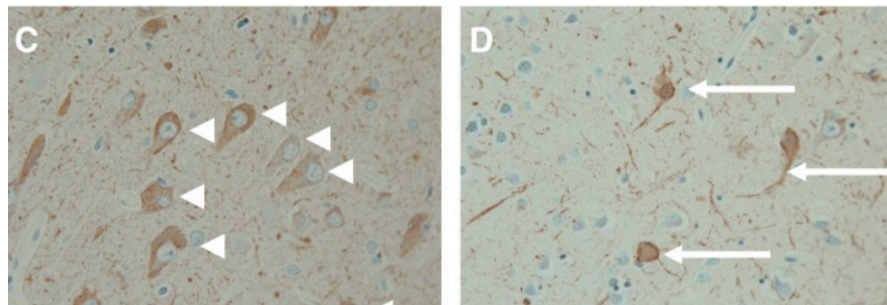


Figura 1.3: Grovigli neurofibrillari. Immagini ottenute tramite tecniche di colorazione. (fonte: DeTure & Dickson, 2019).

L'**angiopatia amiloidea** (o Congofila, per la tipica colorazione assunta al rosso congo,) (vedi figura 1.4) è un disturbo cerebrovascolare caratterizzato dall'accumulo di $A\beta$ all'interno delle pareti delle arterie cerebrali e leptomeningee. Oltre il 90% dei soggetti affetti da AD presenta questa patologia, anche se può essere presente anche in altre tipologie di demenza, come quella vascolare. Essa causa un calo della perfusione sanguigna nei vasi colpiti, aumentando il rischio di ischemie cerebrali (Garcia-Morales et al., 2021).

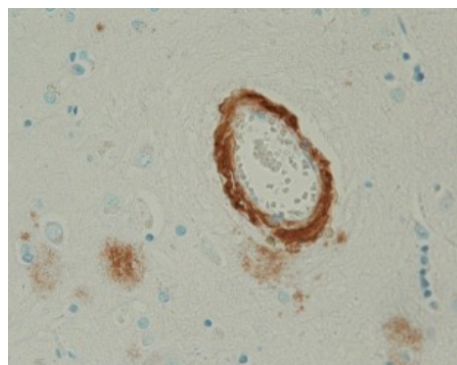


Figura 1.4: Angiopatia amiloidea (o Congofila). Immagine ottenuta tramite tecniche di colorazione (fonte: DeTure & Dickson, 2019).

Anche la presenza di **processi infiammatori** è tipica dell'AD: si osservano infatti alterazioni della distribuzione e della morfologia delle cellule della microglia. A

livello cerebrale, la microglia ha il compito di eliminare elementi tossici dall'ambiente e di promuovere l'infiammazione dei tessuti, agendo come dei macrofagi, rappresenta il primo sistema di difesa del SNC (Wes et al., 2016). Non appena i livelli di A β si innalzano, le cellule della microglia si mobilitano, e successivamente, quando si formano le placche amiloidi, le circondano, bloccandone la crescita. La microglia non ha però la capacità di eliminare questi depositi amiloidei, di conseguenza, le cellule microgliali rimangono attive per tutto il periodo in cui le placche sono presenti, creando un ambiente neurotossico che contribuisce alla morte neuronale tipicamente osservata in pazienti con AD (Garcia-Morales et al., 2021). In aggiunta, si è osservato che uno stato infiammatorio prolungato nel tempo riduca la capacità di eliminare l'A β , accelerando e peggiorando il quadro della malattia (Wes et al., 2016). Ecco quindi, come una risposta protettiva dell'organismo come lo stato di infiammazione, se cronicizzata, diventi controproducente.

Il **depauperamento** (o morte) **neuronale** e la conseguente atrofia cerebrale sono l'ultima delle caratteristiche neuropatologiche che si verificano durante la progressione dell'AD (Garcia-Morales et al., 2021). Tale fenomeno non è causato da un singolo fattore, ma è piuttosto la somma di diversi fattori, di cui, fra tutti, spiccano quelli descritti precedentemente. Nonostante una moderata atrofia cerebrale sia presente anche in persone anziane senza alcuna patologia, determinate aree risultano essere maggiormente colpite dalla malattia. Tra queste troviamo le aree corticali posteriori, soprattutto nella zona del precuneo e del giro cingolato posteriore, e le aree temporo-mediali, come l'ippocampo o l'amigdala, con conseguente allargamento dei ventricoli (Jellinger, 2020; DeTure & Dickson, 2018). Di particolare rilevanza risultano essere poi i nuclei basali di Meynert, localizzati nel proencefalo basale, i quali subiscono una marcata degenerazione durante la progressione dell'AD (Hampel et al., 2018; Ferreira-Vieira et al., 2016). Quest'area è ricca di neuroni colinergici, cioè che utilizzano l'acetilcolina come neurotrasmettitore, la quale è coinvolta in numerosi processi, tra i quali l'apprendimento, la memoria e l'attenzione. Risulta quindi chiaro che la morte di questa tipologia di neuroni ed il conseguente calo di acetilcolina disponibile contribuisca notevolmente allo sviluppo dei disturbi mnestici tipici dell'AD (Ferreira-Vieira et al., 2016).

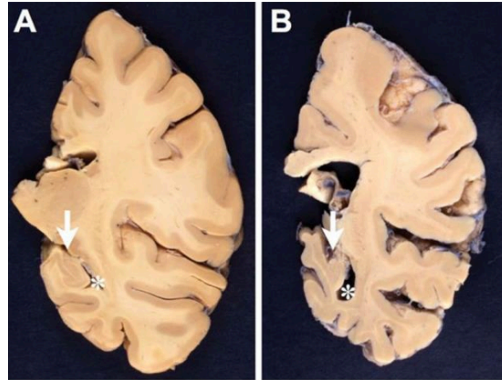


Figura 1.5: confronto tra una fetta dell'emisfero cerebrale sinistro a livello di una zona posteriore dell'ippocampo di un individuo anziano senza demenza (A) e di un individuo con AD (B). Si può osservare una marcata atrofia ippocampale (freccia) e un allargamento ventricolare (asterisco) (fonte: Jellinger, 2020).

Grazie ai moderni strumenti, è oggi però possibile effettuare diagnosi più accurate e precoci riguardanti la presenza o meno di AD, grazie alla misurazione dei cosiddetti *biomarkers*, cioè di cambiamenti biologici che possono essere misurati per indicare la presenza o assenza di una malattia, o il rischio di svilupparla. Ad esempio, è possibile misurare i livelli di beta-amiloide e tau presenti nel liquido cerebrospinale e ottenere delle immagini che mostrano la distribuzione cerebrale di queste due proteine tramite l'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (PET) oppure ottenere immagini in grado di evidenziare la presenza di atrofia cerebrale tramite l'uso della risonanza magnetica (MRI) molti anni prima della comparsa dei sintomi clinici (Alzheimer's Association, 2024; Van Oostveen & De Lange, 2021). Il primo evento patologico osservabile nell'AD è l'accumulo di $A\beta$, che può verificarsi anche 20 anni prima della comparsa dei sintomi clinici, seguito dalla comparsa dei grovigli neurofibrillari, circa 10 anni prima della comparsa dei sintomi, e successivamente dalla perdita neuronale e l'atrofia cerebrale (Van Oostveen & De Lange, 2021). Grazie a queste tecniche è stato inoltre possibile effettuare una stadiazione della propagazione cerebrale di $A\beta$ e tau con il progredire della malattia: le placche di $A\beta$ inizialmente si sviluppano nelle aree più frontali della neocorteccia (o isocorteccia), come la corteccia orbitofrontale e temporale basale, successivamente si propagano in tutta la neocorteccia ed il

sistema limbico, particolarmente nell' amigdala, ippocampo e gangli della base, ed infine, nei casi più gravi, si possono trovare nel mesencefalo, tronco encefalico e cervelletto (vedi figura 1.5) (Jellinger, 2020; Goedert, 2015); per quanto riguarda i grovigli neurofibrillari di proteina tau, la prima stadiazione è stata effettuata da Braak e Braak nel 1991, i quali hanno definito 6 differenti stadi di diffusione attraverso la corteccia (sui quali sono basate le figure 1.6 e 1.7) (Van Oostveen & De Lange, 2021). I grovigli neurofibrillari di proteina tau si sviluppano inizialmente nella corteccia entorinale, successivamente si diffondono in modo massiccio nella formazione ippocampale ed iniziano a svilupparsi in alcune aree della neocorteccia, infine, nei casi più gravi, si possono trovare in numerose aree della neocorteccia, come quelle sensoriali, motorie e visive (vedi figura 1.6) (Jellinger, 2020; Goedert, 2015).

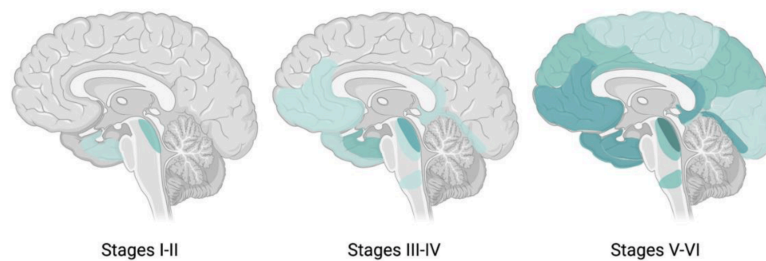


Figura 1.6: pattern di diffusione delle placche di $A\beta$ all'interno dell'encefalo basati sugli stadi di Braak (fonte: Van Oostveen & De Lange, 2021).

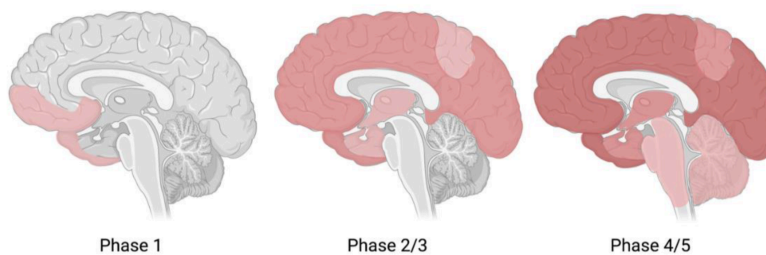


Figura 1.7: pattern di diffusione dei grovigli neurofibrillari di proteina tau all'interno dell'encefalo basati sugli stadi di Braak (fonte.: Van Oostveen & De Lange, 2021).

1.3 Profilo Neuropsicologico

Il profilo neuropsicologico della persona affetta da AD si caratterizza primariamente per la presenza di disturbi della memoria, tanto che essi vengono universalmente riconosciuti come un segno patognomonico della malattia, e spesso rappresentano il motivo per cui una persona giunge alla prima consultazione medica (più dell'80% dei pazienti giunge al medico in seguito al manifestarsi di disturbi mnesici nella vita quotidiana) (Denes et al., 2019; Làdavas & Berti, 2020). Del sistema mnestico, la componente episodica è sicuramente la più colpita all'esordio, con difficoltà o impossibilità nel ricostruire gli avvenimenti quotidiani o nell'apprendere nuovo materiale, ad esempio quando vengono presentate ripetutamente delle liste di parole. Tali difficoltà trovano un correlato nel danno a carico delle strutture mediali del lobo temporale, in particolare dell'ippocampo (Scharre, 2019). Inoltre, si osserva spesso l'impossibilità nel richiamare materiale presentato in precedenza (richiamo differito) e la presenza di intrusioni, cioè la produzione di elementi nuovi, non presenti nel materiale appreso in partenza (Denes et al., 2019), confabulazioni, cioè la produzione di elementi inventati o fantastici volti a colmare le proprie lacune di memoria (Attali et al., 2009) o distorsioni delle tracce mnesiche in compiti di richiamo attivo del materiale presentato (Denes et al., 2019). Un'altra componente del sistema mnestico fortemente colpita dalla malattia, spesso molto precocemente, è la memoria prospettica, la quale consente di ricordare un evento o di mettere in atto un'azione prevista per il futuro (Denes et al., 2019). Risulta evidente che un deficit di tale funzione possa essere molto impattante nella vita quotidiana della persona. In aggiunta, persone con AD frequentemente presentano disturbi della memoria autobiografica, cioè di quella porzione di memoria riguardante le informazioni della propria vita personale. In particolare, si osserva una difficoltà nel ricordare eventi occorsi in momenti e luoghi specifici, mentre la capacità di ricordare ampi periodi di vita con eventi che si sono verificati in modo ripetuto appare maggiormente conservata (Barnabe et al., 2012).

Per quanto riguarda la capacità di orientamento nello spazio e nel tempo, individui con AD presentano tipicamente difficoltà nel ricordare la data corretta, il giorno della settimana, il mese e l'anno e nel riconoscere con precisione il luogo in cui si trovano (Scharre, 2019).

Tipici dell'AD sono anche i disturbi del linguaggio, presenti con un'incidenza tra il 50 e l'80% dei pazienti, che possono variare di molto a seconda del grado di compromissione individuale (Làdavas & Berti, 2020). Si osserva una generale difficoltà nel richiamare parole appartenenti ad una determinata categoria, con la tendenza a produrre parole con maggiore frequenza d'uso, un impoverimento del linguaggio spontaneo, che diventa sempre più ridotto con il progredire della malattia, con molte anomalie e l'uso continuo di frasi fatte o con scarso contenuto informativo (*empty-speech*). Secondo alcuni studi, queste difficoltà linguistiche sarebbero in realtà causate da un disturbo della memoria semantica e del sistema semantico-lessicale, che causa nel malato una perdita di informazioni che lo porta ad utilizzare parole "medie", rappresentative di intere categorie, e a compiere circonlocuzioni, cioè descrizioni dell'uso o di altre caratteristiche concettualmente connesse con l'elemento bersaglio, e parafasie semantiche, cioè l'uso di parole errate ma semanticamente legate a quella bersaglio (es. bicchiere-bottiglia) (Reilly et al., 2011). Un altro tratto caratteristico del malato di Alzheimer, causato da un deficit di memoria semantica, è la presenza nella vita quotidiana della cosiddetta "titubanza cognitiva", cioè di un comportamento imbarazzato e disorientato di fronte a domande semplici o in situazioni comuni, come se ci si trovasse in una situazione completamente sconosciuta (Làdavas & Berti, 2020). A livello fonologico, invece, non si osservano deficit nelle fasi iniziali di malattia, con la comparsa di parafasie fonemiche solamente nelle fasi più avanzate. Per quanto riguarda la capacità di comprensione, i pazienti con AD presentano difficoltà significative nella comprensione di frasi complesse, da attribuire a disturbi della memoria di lavoro, che non consentono un adeguato mantenimento della traccia mnemonica fino all'elaborazione finale, o a disturbi della memoria semantica (Denes et al., 2019).

Pazienti con AD tipicamente presentano una serie di disturbi attribuibili alle cosiddette funzioni esecutive, tra questi troviamo una incapacità nel prendere decisioni e nel modificare il proprio assetto mentale (*set shifting*) e difficoltà nel mettere in atto strategie volte alla risoluzione di problemi (*problem solving*), soprattutto quando ci si trova in situazioni nuove o impreviste (Perry & Hodges, 1999). Si sono inoltre osservate difficoltà nel controllo inibitorio in prove che lo richiedono, come lo *Stroop test* (Stroop, 1935), e deficit nella capacità di

astrazione durante lo svolgimento del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Grant & Berg, 1948). Alla base di questi due deficit sembra esserci un'alterazione della memoria di lavoro, che porta i malati di AD a dare risposte perseverative durante il WCST e a non mantenere la consegna durante lo *Stroop test* (Denes et al., 2019).

Oltre ai disturbi già citati, all'interno del profilo neuropsicologico del malato di Alzheimer si sono osservati una serie di deficit visuo-spaziali, in genere difficilmente individuabili nelle fasi iniziali della malattia, ma ben evidenti nelle fasi più avanzate. Tra questi disturbi si evidenziano deficit nell'esplorazione dello spazio e di ricerca visiva, con una tendenza ad ignorare una parte degli stimoli presenti nello spazio, e deficit nel riconoscimento visivo degli stimoli, osservato soprattutto in fase avanzata, con difficoltà a riconoscere volti noti o addirittura il proprio volto (Denes et al., 2019). In aggiunta, sono frequenti alterazioni delle abilità connesse con il disegno, con deficit nel disegnare liberamente senza stimoli da copiare già nelle fasi iniziali della malattia, e deficit nelle abilità di copia che si aggravano con il progredire della patologia fino ad incapacità di copiare figure anche molto semplici, presentando il tipico fenomeno del *closing-in*, (in cui il soggetto compie il disegno esattamente sopra al modello da copiare, o utilizza una parte di esso per compiere il proprio disegno) (De Lucia et al., 2014).

Infine, risulta essere piuttosto ricorrente la presenza di sintomi neuropsichiatrici, come apatia, ansia, depressione e sintomi psicotici. L'apatia è il sintomo più frequente, che può arrivare ad interessare fino a circa il 90% dei malati di Alzheimer. Si caratterizza per un calo delle attività finalizzate (ridotta iniziativa, scarso impegno), una riduzione dell'interazione con l'ambiente circostante, scarse risposte emotive (indifferenza, appiattimento emotivo), restrizione dei propri interessi e mancanza di scopi. L'apatia, inoltre, si associa alla mancanza di consapevolezza dei propri disturbi (anosognosia), osservabile tipicamente nei soggetti affetti da AD (Denes et al., 2019). Anche i sintomi depressivi risultano piuttosto frequenti, con un'incidenza di circa il 60% in forma isolata, e con un impatto rilevante sull'andamento della malattia, accelerando l'istituzionalizzazione del malato ed aumentando il carico del *caregiver*. Effettuare una diagnosi di depressione in individui affetti da AD risulta spesso complesso, in quanto la presenza di deficit cognitivi interferisce con le capacità della persona di

comunicare ed esprimere i propri sentimenti, portandola spesso a sottovalutare la gravità dei propri sintomi (Basquero & Martin, 2015; Cipriani et al., 2015). Per facilitare il processo diagnostico sono stati proposti alcuni criteri grazie ai quali è possibile individuare la depressione causata da AD. Secondo questi criteri, essa è presente quando sono verificati i criteri per l'AD, sono presenti almeno tre sintomi tipici della depressione per un periodo di almeno due settimane ed è evidente un calo delle emozioni positive e del piacere. Oltre a ciò, per riconoscere con maggiore facilità i sintomi depressivi nell'AD è importante sapere che tali sintomi sono solitamente meno intensi e pervasivi rispetto a quelli del disturbo depressivo maggiore tipico, che generalmente non persistono per un periodo di tempo superiore ai sei mesi e che possono comprendere irritabilità, ritiro sociale e pensieri suicidari (Leyhe et al., 2017; Cipriani et al., 2015). La presenza di sintomi depressivi è più frequente nei primi stadi di demenza, mentre negli stadi più avanzati la loro prevalenza si riduce, probabilmente a causa delle difficoltà legate alla valutazione in individui affetti da demenza grave (Cipriani et al., 2015). I sintomi ansiosi sono invece generalmente associati alla depressione ed in pochi casi sono presenti in modo specifico; si stima abbiano una prevalenza di circa il 30% tra i malati (Denes et al., 2019). I sintomi psicotici maggiormente presenti nell'AD sono le alterazioni del contenuto del pensiero, cioè i deliri, in particolare i deliri persecutori e i falsi riconoscimenti deliranti (*delusional misidentifications*), e le allucinazioni, principalmente di tipo visivo (Burns et al., 1990).

1.4 Manifestazioni cliniche

Data la lunga durata dell'AD, con i primi segni neuropatologici che possono svilupparsi anche 20 anni prima della diagnosi, la malattia può essere suddivisa in un continuum, all'interno del quale possiamo individuare tre fasi principali: preclinica, prodromica, anche definita di *Mild Cognitive Impairment* (MCI), e demenza vera e propria. (vedi figura 1.9) (Alzheimer's Association, 2024). La durata di ciascuna fase è variabile da individuo a individuo, a seconda dell'influenza di una serie di fattori di rischio e di protezione che verranno discussi in seguito.

La fase **preclinica** si caratterizza per la comparsa delle prime modificazioni neuropatologiche dell'Alzheimer, come l'aumento dei livelli di distribuzione di A β e di proteina tau, ma anche per l'assenza di segni oggettivi di malattia tramite la somministrazione di test neuropsicologici (Alzheimer's Association, 2024; Scharre, 2019). In questa fase l'individuazione di leggeri cambiamenti cognitivi e comportamentali è possibile solamente grazie al racconto soggettivo dell'individuo (anche se frequentemente questi cambiamenti non vengono notati o vengono minimizzati, attribuendoli al normale invecchiamento), grazie alla presenza di terzi che conoscono molto bene la persona, le sue abitudini e abilità di base, oppure grazie al confronto tra una valutazione preliminare ed una attuale delle capacità cognitive, che seppur non ottenendo una prestazione deficitaria oggettiva è in grado di evidenziare possibili cali e differenze (Scharre, 2019). In aggiunta, recenti criteri diagnostici proposti dal “*National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*” (NIA-AA) (Sperling et al., 2011) suddividono la fase preclinica in tre stadi: un primo stadio asintomatico in cui è riscontrabile l'incremento di A β tramite PET, un secondo stadio in cui risultano evidenti disfunzioni sinaptiche e neurodegenerazione cerebrale tramite PET e MRI, ed infine un terzo stadio in cui si presentano i primi lievi sintomi cognitivi (Sperling et al., 2011) (vedi figura 1.8). Non tutti gli individui in questo stadio comunque raggiungeranno obbligatoriamente la fase di MCI e di demenza, ma potrebbero rimanere in questa fase fino alla loro morte grazie ad alcuni fattori protettivi che verranno trattati in seguito.

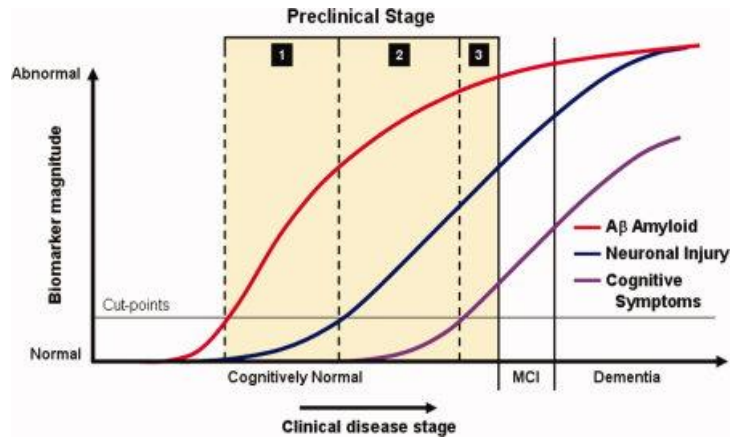


Figura 1.8: rappresentazione delle varie fasi di AD con focus sulla fase preclinica. Sull'asse orizzontale sono indicati gli stadi clinici della patologia, sull'asse verticale è indicato il cambiamento di ciascun biomarker. I numeri da 1 a 3 indicano i sotto-stadi individuati dai ricercatori del NIA-AA (fonte: Jack et al., 2012).

L'MCI causato da AD (o fase **prodromica**) è una fase intermedia, caratterizzata dalla presenza dei biomarker tipici della malattia e, in aggiunta, dalla comparsa di alcuni sintomi cognitivi leggeri, come problemi di memoria o di linguaggio, che non vanno però ad interferire con la capacità dell'individuo di gestire la vita di tutti i giorni, consentendogli di rimanere autonomo (Alzheimer's Association, 2024). A seconda della tipologia e del numero di deficit cognitivi presenti si possono individuare 4 sottotipi di MCI: MCI amnesico (*a-MCI*) a singolo dominio, quando si osservano difficoltà strettamente nel dominio mnestico, MCI amnesico a dominio multiplo, quando oltre ai deficit di memoria si osservano prestazioni scadenti anche in altri domini cognitivi, MCI non amnesico a dominio singolo ed MCI non amnesico (*na-MCI*) a dominio multiplo, quando le difficoltà non coinvolgono il dominio mnestico ma uno (nel primo caso) o più (nel secondo caso) domini cognitivi diversi (Bradfield, 2023; Petersen et al., 2014). Di questi sottotipi, le forme amnesiche (sia a dominio singolo che a dominio multiplo) sono le più indicate a progredire verso una demenza di tipo Alzheimer, anche se, non tutti gli individui affetti da MCI con il passare degli anni sviluppano necessariamente una forma di demenza (Bradfield, 2023). Al contrario però, tutti coloro che hanno sviluppato una demenza causata da AD sono passati per la fase

di MCI, anche se spesso essa non viene riconosciuta o diagnosticata data la leggerezza dei sintomi. In questa fase i sintomi più comuni sono difficoltà nella memoria a breve termine: ad esempio molto spesso i familiari riportano che il soggetto ripeta le stesse domande più volte, come se non fossero mai state poste. Si evidenziano anche difficoltà nell'apprendimento di nuovo materiale, un calo nelle abilità di problem-solving e di presa di decisione ed il frequente smarrimento di oggetti (Scharre, 2019). Nelle fasi di MCI avanzato (o negli stadi di demenza precoce) compaiono le prime difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, ad esempio nella capacità di organizzare un pasto per l'intera famiglia o nella gestione delle finanze (Scharre, 2019).

La terza fase, la **demenza** causata da AD, si caratterizza per la presenza di una serie di deficit cognitivi, già descritti in precedenza, riguardanti primariamente la memoria, il linguaggio, le funzioni esecutive e le abilità visuo-spaziali, che vanno ad impattare le capacità del malato di gestire la propria vita di tutti i giorni. Anche in questa fase sono osservabili i cambiamenti cerebrali causati dalla patologia, che diventano sempre più evidenti con il progredire della stessa, e che portano ad un progressivo peggioramento della sintomatologia. Proprio per tale tendenza peggiorativa, questa terza fase può essere suddivisa in ulteriori tre sotto-fasi: leggera (*mild*), moderata/modesta (*moderate*) e grave (*severe*) (vedi figura 1.9) (Alzheimer's Association, 2024). Nella fase di demenza leggera molte persone sono ancora in grado di vivere in modo indipendente (guidare, lavorare o svolgere i propri hobby) ma necessitano di supporto nelle attività più complesse, come la gestione finanziaria. La fase di demenza moderata solitamente è anche la più lunga e si caratterizza per un peggioramento dei deficit cognitivi, con lo sviluppo di difficoltà nello svolgere attività con più fasi, come lavarsi o vestirsi, e di confusione. Nell'ultima fase le capacità di comunicare verbalmente diminuiscono, così come quelle di muoversi, costringendo la persona a letto o in sedia a rotelle, e necessitando assistenza 24 ore su 24. Infine, è tipico lo sviluppo di difficoltà nella deglutizione del cibo, portando al deposito di alcune particelle alimentari nella trachea che contribuiscono all'insorgere di infezioni polmonari, come la polmonite da aspirazione, la quale può portare alla morte dell'individuo (Alzheimer's Association, 2024).

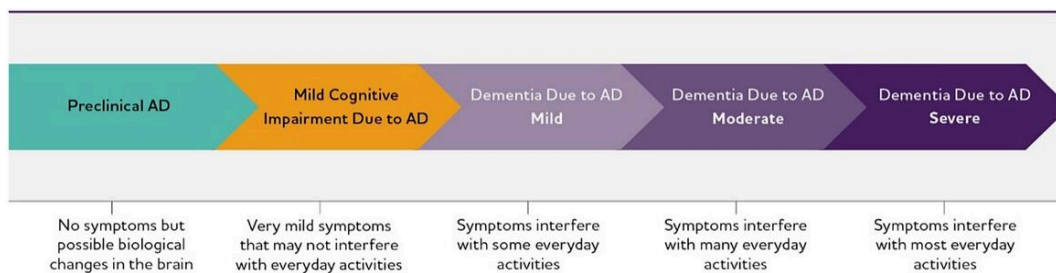


Figura 1.9: continuum della malattia di Alzheimer con descrizione dell'impatto di ciascuna fase sulla vita quotidiana della persona. Le fasi graficamente sono rappresentate della stessa dimensione anche se esse non hanno la stessa durata (fonte: Alzheimer's Association, 2024).

La descrizione del continuum dell'AD appena fornita ricalca però solamente un modello standard della patologia; esistono infatti numerosi quadri clinici ascrivibili all'AD che non seguono tale modello e che per questo vengono definiti forme fenotipiche atipiche.

Tra queste troviamo la variante logopenica dell' afasia primaria progressiva, la quale si differenzia dalla tipica demenza causata da AD per un esordio della sintomatologia a carattere linguistico e non mnestico, senza la comparsa di deficit in altri domini cognitivi per almeno i primi due anni (Denes et al., 2019). Tale disturbo fa in realtà parte di un quadro più ampio di disturbi del linguaggio comprendente anche altre due tipologie di afasia primaria progressiva, la cosiddetta variante agrammatica e la variante semantica, ma si distingue da queste ultime per la forte presenza di anomalie, sia durante la conversazione che nel tentativo di recuperare un termine, per deficit nella ripetizione di frasi e per un' intatta capacità di comprensione. Alla base di tale patologia sembra esserci un'alterazione della memoria di lavoro, in particolare della componente fonologica (*phonological loop*), che porta all'incapacità di ripetere frasi tipica della malattia. Data la sua parziale sovrapposizione con altre sindromi linguistiche causate da degenerazione frontotemporale la sua diagnosi risulta spesso difficoltosa (Denes et al., 2019; Mendez, 2019).

Un'altra forma clinica atipica è l'atrofia corticale posteriore la quale presenta anch'essa patologia amiloide ma si caratterizza per un deterioramento progressivo

delle funzioni visive, per la presenza di elementi della sindrome di Balint, come atassia ottica (un disturbo della coordinazione visuo-motoria in cui si evidenzia una difficoltà nel raggiungere un oggetto con gli arti superiori oltre che difficoltà nella prensione e manipolazione dell'oggetto stesso, agnosia visiva, ovvero un deficit di riconoscimento dell'oggetto, simultagnosia, ovvero incapacità di riconoscere più stimoli contemporaneamente per formare una percezione globale, e per disturbi dell'attenzione spaziale. A differenza della tipica patologia di Alzheimer, questa sindrome presenta una minor proporzione di disturbi della memoria e del linguaggio, i quali tendono a comparire da uno a tre anni dopo la comparsa dei primi sintomi e per una maggiore consapevolezza (insight) dei pazienti affetti. A livello neuropatologico, infine, si caratterizza per una degenerazione principalmente focalizzata nelle corteccie occipitali, occipito-parietali e occipito-temporali (Denes et al., 2019; Mendez, 2019).

Altre forme atipiche sono la variante frontale (o Alzheimer disesecutivo/comportamentale), caratterizzata dalla marcata presenza di alterazioni del comportamento, come disinibizione e apatia, anche se una sua distinzione dalla demenza frontotemporale risulta piuttosto complessa, e la sindrome corticobasale, la quale presenta alterazioni motorie e sensoriali, come bradicinesia (cioè lentezza dei movimenti), rigidità e fenomeno dell'arto alieno (un disturbo della consapevolezza corporea caratterizzato da movimenti involontari dell'arto e da un senso di estraneità per tali movimenti) (Denes et al., 2019).

Oltre alle distinzioni appena descritte, l'AD può venire classificato sulla base dell'esordio della sintomatologia, ovvero distinguendo tra AD ad **esordio precoce/giovanile** e ad **esordio tardivo/senile**. La forma ad esordio precoce viene considerata responsabile della minoranza dei casi totali di AD, secondo alcuni studi di meno del 10% (Bagad et al., 2013), secondo altri addirittura di meno dell'1% (Kazim & Iqbal, 2016), ed è così definita per un esordio della patologia prima dei 60-65 anni. Questa forma viene anche chiamata forma familiare, in quanto è causata da una grande componente genetica, con mutazioni sul cromosoma 21 del gene responsabile della trascrizione dell'APP, sul cromosoma 14 responsabile della trascrizione della presenilina 1 e sul cromosoma 1 contenente i geni responsabili della trascrizione della presenilina 2 (Denes et al.,

2019; Kazim & Iqbal, 2016). Inoltre, tale forma, si caratterizza per un decorso clinico aggressivo con un peggioramento rapido rispetto alla forma ad esordio tardivo, e per la ridotta presenza di deficit di tipo mnestico, rendendola di fatto una forma clinica atipica (Mendez, 2019). Le due classificazioni qui descritte non sono da considerarsi mutuamente esclusive: di fatto, molte varianti fenotipiche atipiche, come la variante logopenica dell' afasia primaria progressiva e l'atrofia corticale posteriore, sono anch'esse ad esordio precoce. Per quanto riguarda la forma ad esordio tardivo, essa rappresenta la maggior parte dei casi totali di AD, con percentuali attorno al 90-99% (Kazim & Iqbal, 2016; Bagad et al., 2013), ed è così definito per un esordio della patologia successivo ai 65 anni. Questa forma prende anche il nome di AD sporadico, in quanto non è unicamente causato da mutazioni genetiche ereditabili ma è piuttosto causato da una combinazione di fattori (anche genetici, ma non solo) che possono aumentare il rischio di svilupparlo e che verranno discussi in seguito (Kazim & Iqbal, 2016; Bagad et al., 2013).

1.5 Criteri diagnostici

I criteri per effettuare una diagnosi di AD hanno subito numerosi cambiamenti nel corso del tempo grazie alle continue ricerche in materia, permettendo oggi di effettuare diagnosi sempre più accurate. Nel 1984 sono stati pubblicati dal *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* i primi criteri per la diagnosi di tale malattia, i quali hanno affermato due concetti principali: la diagnosi di AD può venire designata solamente come "probabile" mentre il soggetto è in vita e deve quindi venire confermata da un'analisi post mortem; l'Alzheimer può venire diagnosticato solamente quando la malattia ha raggiunto un progresso tale da causare un deficit funzionale importante, comparabile con i criteri per la diagnosi di demenza (Dubois et al., 2014). Questi criteri, seppur utilizzati per oltre 20 anni, mancavano di specificità, portando a difficoltà nella distinzione dell'AD con altre tipologie di demenza. Ecco che quindi nel 2007 l' *International Working Group (IWG)* propone dei nuovi criteri per la diagnosi di AD affermando che esso potesse essere

diagnosticato in vita alla presenza di due caratteristiche, indipendentemente dallo sviluppo di demenza: un profilo neuropsicologico caratterizzato da deficit di memoria episodica con, in particolare, difficoltà nella rievocazione che non migliorano anche in seguito all'utilizzo di indizi; la presenza dei *biomarker* tipici dell'AD indagati tramite MRI strutturale, PET, analisi della concentrazione di A β o proteina tau iperfosforilata nel liquido cerebrospinale (Dubois et al., 2014). L'introduzione di questi criteri ha permesso la distinzione dell'AD da altre tipologie di demenza e la possibilità di individuare la malattia anche in assenza di sintomi evidenti grazie all'utilizzo dei *biomarkers*. Successivamente nel 2010 sono state introdotte nella categorizzazione le forme fenotipiche atipiche di AD, mentre nel 2011 il NIA-AA sviluppa un continuum della malattia, distinguendo la fase preclinica, di MCI e di demenza (Dubois et al., 2014). Arrivando al giorno d'oggi, nel 2021 l'IWG ha pubblicato alcune raccomandazioni nelle quali si afferma che la diagnosi di AD è di carattere clinico-biologico: risulta quindi necessaria sia la presenza di un fenotipo tipico della malattia sia la presenza di cambiamenti neuropatologici (placche amiloidee, grovigli neurofibrillari ecc.) per effettuare la diagnosi. Nel caso in cui solamente uno di questi due fattori sia presente si parla di "individuo a rischio di progressione verso malattia di Alzheimer" (Dubois et al., 2021).

Oltre a questi criteri, il *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-5* (DSM-5) rappresenta sicuramente un punto di riferimento per la diagnosi di AD. Tale manuale, pubblicato nel 2013, ha per primo introdotto il termine "disturbo neurocognitivo" per andare a sostituire il termine "demenza", indicando due livelli, lieve e maggiore, differenziati dalla gravità dei deficit cognitivi e dal grado di influenza sulla capacità di svolgere le attività della vita quotidiana (American Psychiatric Association, 2013).

Il processo diagnostico della malattia inizia indagando l'evoluzione clinica del paziente dalla comparsa dei primi sintomi al presente, facendo affidamento su un informatore attendibile (generalmente un familiare) (Ulep et al., 2018). Successivamente, si procede con la valutazione neuropsicologica, la quale permette una valutazione delle funzioni cognitive tramite la somministrazione di test carta e matita. Inizialmente vengono somministrati dei test di screening, cioè test in grado di indagare generalmente e superficialmente le principali funzioni

cognitive (memoria, linguaggio, funzioni esecutive, attenzione ecc..) evidenziando in quale dominio sono presenti le maggiori difficoltà. Tra questi troviamo il *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975) e il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), entrambi strumenti validi per tenere traccia dell'andamento del declino cognitivo (Soria Lopez et al., 2019). Il MMSE è un questionario di 30 item, molto semplici, somministrabile in 10-15 minuti, e rappresenta lo strumento di screening per la demenza più diffuso e utilizzato globalmente. A causa della semplicità dei suoi item, esso non risulta particolarmente adatto alla rilevazione di deficit cognitivi lievi, per questo sono stati sviluppati nuovi strumenti, come il MoCA, il quale comprende item più complessi, permettendo una valutazione più accurata (Siqueira et al., 2019; Pinto et al., 2019). Una volta evidenziati quali domini sono maggiormente impattati, si procede con la somministrazione di test più specifici. Tra i più diffusi e utilizzati si evidenziano il *Free and Cued Selective Reminding Test* (Grober et al., 1988), un test che richiede una codifica ed un richiamo di informazioni su base semantica, molto utile per differenziare quadri di deterioramento cognitivo leggero (MCI) da quadri di demenza (Denes et al., 2019; De Beni & Borella, 2015); il Test di copia e memoria della figura complessa di Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944) ed il test di Corsi (Monaco et al., 2013), che permettono di evidenziare deficit di memoria visuo-spaziali; il *Trail Making Test* (TMT) (Reitan, 1958), utile per l'indagine delle funzioni attentive; i test di fluenza verbale, come la generazione di liste parole; la *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Appollonio et al., 2005), in grado di valutare la capacità di concettualizzazione, programmazione e controllo inibitorio, ed infine, il *Clock Drawing Test* (Rouleau et al., 1992), che valuta sia funzioni frontali sia visuo-costruttive e spaziali (De Beni & Borella, 2015). Oltre alla valutazione cognitiva, risulta di particolare importanza svolgere anche una valutazione funzionale dell'individuo, per comprendere il suo grado di autonomia nella vita quotidiana. Tra i test maggiormente utilizzati a tale scopo si evidenziano l'*Activity of Daily Living* (ADL) (Katz, 1970) e l'*Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) (Lawton & Brody, 1969). Il primo consente di effettuare una valutazione delle attività di gestione della persona elementari, come l'igiene personale o la capacità di mangiare autonomamente, mentre il secondo analizza attività più complesse, come la capacità di utilizzare i mezzi di trasporto, gestire i farmaci o le proprie finanze (De Beni & Borella, 2015). Data la frequente

presenza di sintomi neuropsichiatrici risulta fondamentale indagare anche la sfera emotiva del malato tramite la somministrazione di alcuni test redatti a tale scopo. Tra questi si evidenziano il *Beck Depression Inventory* (Beck et al., 1961), utilizzato per indagare la presenza di depressione, ed il *Cognitive Behavioural Assessment* (CBA) (Sanavio, 2002) per una valutazione che considera aspetti quali ansia, stabilità emotiva, comportamenti antisociali e depressione (De Beni & Borella, 2015).

Infine, dati i più recenti criteri diagnostici, risulta fondamentale svolgere alcuni esami strumentali volti all'individuazione dei *biomarker* di AD per ottenere una diagnosi il più accurata possibile. Tra questi si consigliano le neuroimmagini strutturali, come l'MRI, utili all'individuazione di atrofia cerebrale, le neuroimmagini funzionali, come la PET, volte ad individuare aree cerebrali con ipometabolismo del glucosio (nel caso di PET con fluorodesossiglucosio, FDG-PET) oppure depositi di A β (nel caso di A β -PET), ed infine, le analisi del liquido cerebrospinale, tramite le quali è possibile individuare la concentrazione di A β e proteina tau iperfosforilata in esso. In particolare, si osserva che bassi livelli di A β_{42} , un marcatore della A β , sono in grado di predire in modo accurato il grado di declino cognitivo futuro, mentre alti livelli di tau, indicano un declino cognitivo più rapido e correlano con il grado di atrofia ippocampale, riflettendo la gravità del danno neurale (Ulep et al., 2018). Bisogna infine ricordare che indagini strumentali come quelle appena descritte non hanno solamente un alto valore diagnostico, ma sono di vitale importanza in fase di prevenzione, in quanto sono in grado di individuare i cambiamenti descritti anche 15-20 anni prima della comparsa dei primi sintomi (Ulep et al., 2018).

Un altro aspetto da tenere in considerazione in fase di valutazione è la cosiddetta diagnosi differenziale, necessaria per distinguere la demenza di Alzheimer da altre patologie (in genere altre tipologie di demenza) che presentano caratteristiche simili ad essa. Tra queste patologie si evidenziano la demenza dei corpi di Lewy (DLB), una patologia neurodegenerativa che spesso presenta una sintomatologia molto simile a quella dell'Alzheimer, ma riconoscibile grazie alla presenza di sintomi motori lievi (bradicinesia e rigidità), allucinazioni visive frequenti e fluttuazioni pronunciate dell'attenzione, sintomi meno frequenti nella demenza di Alzheimer. Oltre a ciò, la DLB si caratterizza per la presenza dei cosiddetti corpi

di Lewy, cioè accumuli di α -sinucleina in zone sottocorticali tipicamente colpite nella malattia di Parkinson, e per un minore impatto sulla memoria rispetto alla demenza di Alzheimer (Weintraub et al., 2012). Un'altra patologia che può presentare sintomi sovrapponibili alla demenza di Alzheimer è la variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD), la quale è però riconoscibile dall'assenza di deficit mnestici in fase iniziale e per cambiamenti nella personalità e nella condotta sociale (disinibizione, iperoralità, apatia ecc.) dell'individuo affetto (Weintraub et al., 2012). Infine, risulta rilevante distinguere la demenza di Alzheimer dalla demenza vascolare, la quale generalmente si sviluppa nel corso dei mesi successivi ad un ictus (o altre patologie dei vasi sanguigni) (American Psychiatric Association, 2013), caratterizzata principalmente da maggiori deficit delle funzioni esecutive e minori complicanze in memoria episodica rispetto alla demenza di Alzheimer (Weintraub et al., 2012).

Oltre alla distinzione con le varie tipologie di demenza, risulta necessario saper distinguere tra AD e altre patologie, come ad esempio la depressione. Come già affermato in precedenza, diagnosticare la depressione in individui anziani può risultare complesso a causa della loro tendenza a negare la presenza di sintomi depressivi. In aggiunta, alcuni sintomi della depressione come irritabilità, difficoltà nel dormire, affaticamento e anedonia possono risultare simili ad alcuni sintomi che si verificano tipicamente nell'AD, come l'agitazione, le alterazioni del ciclo sonno-veglia e l'apatia (Cipriani et al., 2015). Inoltre, l'individuo depresso in età anziana piuttosto che riportare un tono dell'umore basso riporta una mancanza di emozioni e una perdita di interesse e piacere verso determinate attività. Durante la valutazione clinica risulta quindi fondamentale raccogliere il maggior numero di informazioni possibili, sia dal paziente che da terzi individui che lo conoscono molto bene, verificare la presenza di malattie che possono contribuire alla depressione e soprattutto indagare possibili fattori di stress sociali recenti come cambiamenti nelle relazioni interpersonali o decessi tra i cari (Cipriani et al., 2015).

1.6 Interventi

L'AD è un disturbo neurodegenerativo irreversibile, perciò, data la sua natura, i principali interventi attualmente in uso si sono concentrati sul controllo dei sintomi e sulla rallentamento della progressione della malattia, dato che non esiste attualmente un trattamento risolutivo della malattia (Garcia-Morales et al., 2021; Mendiola-Precoma et al., 2016). I principali trattamenti per l'AD si possono dividere in due categorie: gli **interventi farmacologici** e gli **interventi non farmacologici** (o psicologici).

I farmaci attualmente in uso per il trattamento dell'AD appartengono a due categorie: inibitori dell'acetilcolinesterasi, i quali vanno appunto ad inibire l'attività dell'acetilcolinesterasi, che ha il compito di degradare l'acetilcolina, rendendo quest'ultima maggiormente disponibile, dato che, come già affermato in precedenza, in pazienti che soffrono di AD essa è presente in minori quantità, e gli antagonisti dei recettori per il glutammato di tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato) (Garcia-Morales et al., 2021; Govoni et al., 2020). Alla prima categoria appartengono tre farmaci, approvati anche in Italia e generalmente utilizzati nel trattamento di forme lievi e moderate, essi sono il Donepezil, la Rivastigmina e la Galantamina. Alla seconda categoria di farmaci appartiene invece la Memantina, ultimo farmaco per il trattamento della demenza di Alzheimer a superare il vaglio clinico e ottenere l'approvazione nel 2002, essa viene utilizzata per le forme moderate e gravi (Govoni et al., 2020). Data la scarsità di medicinali approvati per il trattamento dell'AD e la loro scarsa efficacia nel curare la patologia, sono in corso ricerche che mirano a realizzare trattamenti alternativi, focalizzandosi su farmaci in grado di trattare l'accumulo di A β e di proteina tau iperfosforilata. Gli approcci più recenti utilizzano l'immunoterapia, la quale ha l'obiettivo di far generare una risposta autoimmune contro la proteina tau iperfosforilata o la A β (Garcia-Morales et al., 2021).

Gli interventi non farmacologici non hanno l'obiettivo di influenzare i meccanismi patofisiologici sottostanti la malattia ma hanno l'obiettivo di rallentare il declino cognitivo, migliorare la qualità di vita e la capacità di svolgere le attività quotidiane della persona il più a lungo possibile (Alzheimer's Association, 2024; Zucchella et al., 2018). Questi interventi si caratterizzano per essere progettati

sulla base delle caratteristiche individuali di ciascuna persona e per il coinvolgimento attivo della persona stessa (De Beni & Borella, 2015). All'interno di questa categoria si trovano numerose tipologie di intervento, anche molto diverse fra loro; di seguito verranno riportate le principali.

I più diffusi interventi non farmacologici sono quelli cognitivi, i quali attraverso prove carta e matita, attività computerizzate o prove ecologiche coinvolgono le attività cognitive del soggetto (attenzione, memoria, linguaggio ecc.) con scopo compensativo o riabilitativo (Govoni et al., 2020). Questo tipo di interventi gode di robuste evidenze di efficacia, diversi studi riportano infatti un miglioramento generale del funzionamento cognitivo in pazienti con demenza, osservabile anche attraverso un incremento del punteggio al MMSE (Zucchella et al., 2018). Il più celebre tra gli interventi cognitivi è la *Cognitive Stimulation Therapy* (CST), tecnica *evidence-based* che sembra avere una buona efficacia nel migliorare il funzionamento cognitivo, la qualità di vita ed il benessere percepito, la quale si compone di 14 o più sessioni, svolte con una frequenza di due alla settimana, generalmente in gruppo, in cui vengono svolte varie attività, generalmente legate all'uso del denaro, giochi di parole, categorizzazione di volti e oggetti (Zucchella et al., 2018). Un'altro intervento cognitivo piuttosto diffuso è la *Reality Orientation Therapy* (ROT), la quale si propone di ri-orientare l'individuo affetto da demenza lungo le coordinate spazio-temporali, indirizzando la sua attenzione verso il presente e l'ambiente circostante tramite ripetute stimolazioni multimodali (verbali, visive, scritte, musicali). Tale intervento ha il vantaggio di poter essere svolto in modo informale dal caregiver in qualsiasi momento della giornata, con effetti positivi sul livello dell'autostima della persona, facendola sentire partecipe e attiva nella rete sociale (Govoni et al., 2020; De Beni & Borella, 2015).

Altri interventi non farmacologici sono quelli che si focalizzano sulle emozioni, cercando di ridurre l'ansia e la sofferenza del malato di Alzheimer. Tra questi troviamo la terapia della reminiscenza, la quale prevede la discussione e la rievocazione di esperienze del passato tramite l'utilizzo di diversi materiali, permettendo contemporaneamente di stimolare le funzioni mnesiche residue e di recuperare esperienze emotivamente piacevoli, e la terapia della validazione, la quale attraverso l'ascolto empatico, il contatto visivo e tattile, ha lo scopo di permettere una migliore conoscenza della realtà del paziente, immedesimandosi

nel suo mondo e comprendendo quindi il significato sottostante ai suoi comportamenti ed emozioni. L'applicazione di quest'ultima terapia, in particolare, aumenta le capacità comunicative del malato, riducendo ansia e stress (Govoni et al., 2020; De Beni & Borella, 2015).

La terapia occupazionale pone il focus sull'autonomia del paziente e sulla sua capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, cercando di migliorarla tramite esercizi specifici, come lo svolgimento di attività semplificate, la messa in atto di modificazioni ambientali, l'utilizzo di supporti adattivi e l'insegnamento di strategie di problem solving (Garcia-Morales et al., 2021; Zucchella et al., 2018). Essa risulta in grado di migliorare le capacità dell'individuo nello svolgimento delle attività quotidiane, di ridurre il peso del caregiver nella gestione del malato e di migliorare il funzionamento fisico del soggetto (Zucchella et al., 2018).

Per pazienti con AD può essere rilevante partecipare a sedute di tipo psicologico/psicoterapeutico per affrontare sintomi di ansia, depressione e apatia, piuttosto comuni in chi soffre di questa patologia. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità i principali approcci psicoterapici con evidenze di efficacia nel trattare queste problematiche sono la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia psicodinamica e la terapia interpersonale (Zucchella et al., 2018).

Infine, altri interventi non farmacologici sono quelli di tipo sensoriale, di cui fanno parte diverse pratiche. Una di queste è l'arteterapia, la quale permette alla persona con demenza di utilizzare l'arte come forma di comunicazione per esprimere il proprio vissuto. Tale pratica sembra avere effetti apprezzabili sul piano relazionale e del tono dell'umore, inducendo uno stato di benessere soggettivo (Zucchella et al., 2018; De Beni & Borella, 2015). Anche la musicoterapia fa parte di questa categoria di interventi; essa viene svolta in sessioni singole o di gruppo, e consiste nell'ascoltare e cantare canzoni o nell'ascolto di strumenti musicali. Tale tecnica sembra avere effetti positivi sulle capacità relazionali e di espressione emotiva dell'individuo affetto da demenza oltre che stimolare sia le sue funzioni cognitive che motorie (Zucchella et al., 2018). Altre tecniche appartenenti a questa categoria di interventi sono l'aromaterapia e i massaggi, i quali sembrano indurre uno stato di rilassamento e sollievo sul paziente, contrastando ansia e agitazione, nonostante le evidenze

scientifiche disponibili siano attualmente scarse (Zucchella et al., 2018; De Beni & Borella, 2015).

Concludendo, le due categorie di intervento appena descritte (farmacologico e non), non sono da considerarsi mutuamente esclusive, ma anzi, un trattamento che combina entrambe mostra i migliori risultati nel trattamento della demenza di Alzheimer (Govoni et al., 2020).

1.7 Fattori di rischio e di protezione

Esistono numerosi fattori in grado di aumentare o diminuire il rischio di sviluppare l'AD e conoscerli è fondamentale per prevenire la possibilità di sviluppare questa patologia o per rallentarne il decorso. Questi fattori possono venire suddivisi in due categorie: modificabili, cioè legati all'ambiente circostante o allo stile di vita, e non modificabili, legati ad aspetti genetici o di invecchiamento.

Tra i fattori di rischio non modificabili su tutti spicca l'età, che rappresenta anche il più grande fattore di rischio per lo sviluppo di demenza di Alzheimer. Si stima che con l'aumentare dell'età la prevalenza di individui affetti da AD passi da un 19% tra i 75-84 anni a circa il 35% per individui oltre gli 85 anni (Armstrong, 2019). L'AD non fa comunque parte del normale processo di invecchiamento e, proprio per questo, non è sufficiente a causare la patologia. Un altro fattore non modificabile particolarmente rilevante è riscontrabile nelle differenze genetiche: oltre ai geni già citati trattando la forma di AD ad esordio precoce, riveste particolare importanza il gene responsabile della trascrizione dell'apolipoproteina E (APOE). Situato sul cromosoma 19, il gene APOE codifica una proteina incaricata del trasporto del colesterolo nel sangue e rappresenta il principale fattore di rischio genetico per lo sviluppo della forma di AD ad esordio tardivo (Alzheimer's Association, 2024; Denes et al., 2019). Il gene APOE possiede tre diverse forme (alleli), chiamate $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ed $\epsilon 4$, che vengono ereditate dai genitori (una dalla madre e una dal padre), così facendo ogni individuo possiede una delle sei coppie possibili ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ ecc.) (Alzheimer's Association, 2024). Possedere l'allele $\epsilon 4$ è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di

AD, con un aumento di tale rischio di 2-4 volte per chi possiede una sola copia dell'allele e di 8-12 volte per chi possiede entrambe le copie (Rabinovici, 2019; Soria Lopez et al., 2019). Possedere l'allele $\epsilon 2$, al contrario, sembra ridurre il rischio di sviluppare la malattia, mentre la forma $\epsilon 3$ ha un effetto neutro. In aggiunta, gli individui che possiedono la forma $\epsilon 4$ presentano con maggiore probabilità un incremento nella deposizione di A β e sviluppano demenza di Alzheimer in età precoce rispetto agli individui che possiedono le forme $\epsilon 3$ ed $\epsilon 2$ (Alzheimer's Association, 2024; Armstrong, 2019). Come già brevemente accennato in precedenza, anche avere una storia familiare di AD costituisce un importante fattore di rischio. Individui che hanno un parente di primo grado malato di AD possono sviluppare la stessa patologia con maggiore probabilità rispetto ad individui che non hanno alcun parente che ne soffre e tale rischio aumenta con l'aumentare dei familiari malati (Alzheimer's Association, 2024). Infine, alcuni studi riportano che gli individui di sesso femminile presentino un rischio maggiore di sviluppare la malattia. Tale rischio sarebbe da attribuire al calo improvviso di estrogeni in seguito alla menopausa che favorirebbe l'insorgere di processi neurodegenerativi (Denes et al., 2019).

I fattori di rischio modificabili rappresentano il gruppo più numeroso e, come riportato dalla commissione Lancet nel 2024, essi potrebbero essere la causa di circa il 45% dei casi di demenza globale (Livingston et al., 2024). Molti dei fattori appartenenti a questa categoria sono ancora in corso di studio, per questo motivo, in questa sezione verranno descritti i più conosciuti ed affermati. Su tutti spicca l'educazione: avere un maggior numero di anni di educazione formale riduce il rischio di sviluppare demenza di Alzheimer, sostenendo le funzioni cognitive in tarda età e ritardando lo sviluppo dei sintomi. Bisogna precisare però che, avere un elevato numero di anni di istruzione non riduce il rischio di sviluppare i cambiamenti cerebrali tipici dell'AD (Alzheimer's Association, 2024). Per questo motivo, alcuni ricercatori hanno introdotto il concetto di "riserva cerebrale" e di "riserva cognitiva". Con riserva cerebrale si indica un modello passivo, secondo cui cervelli anatomicamente più grandi, con un maggior numero di neuroni e sinapsi, sono in grado di sostenere un maggior deterioramento prima che compaiano i primi sintomi clinici, perché in essi permane un substrato neurale sano sufficiente per il funzionamento cognitivo normale (Stern, 2009). Con riserva

cognitiva, invece, si fa riferimento ad un modello attivo, secondo cui il cervello è in grado di compensare attivamente i cambiamenti cerebrali tramite un uso flessibile ed efficiente dei network neurali, ritardando quindi l'espressione clinica dell'AD (Alzheimer's Association, 2024; Stern, 2009). Ecco che quindi, individui con un maggior numero di anni di scolarità possiedono una migliore riserva cognitiva, permettendo loro di ritardare la comparsa dei sintomi della malattia. Va precisato che il numero di anni di istruzione formale non è l'unica determinante della riserva cognitiva, ma anche mantenere la mente allenata con attività stimolanti nel corso degli anni, avere un lavoro mentalmente stimolante ed essere coinvolti in attività sociali aiutano (Alzheimer's Association, 2024). Ecco che quindi, mettendo a confronto due individui con diversa riserva cognitiva (vedi figura 1.10), l'individuo con maggior riserva presenterà i primi sintomi di AD più tardi (anche dopo anni) rispetto all'individuo con minor riserva, in quanto il suo cervello è in grado di compensare maggiormente il deterioramento cerebrale in atto, rendendo evidente la malattia solamente quando essa si trova già in uno stato avanzato. Proprio per questo motivo, dopo la comparsa dei sintomi il declino di una persona con alta riserva cognitiva è più rapido rispetto ad un individuo con bassa riserva.

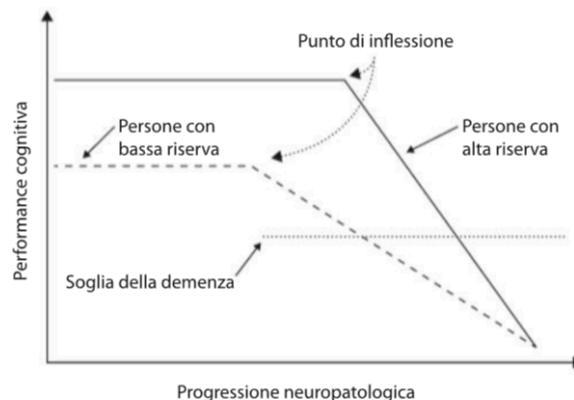


Figura 1.10: Rappresentazione dell'effetto della riserva cognitiva sulla progressione della malattia di Alzheimer (tradotto e adattato da: Stern, 2009).

Numerose condizioni mediche rientrano tra i fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di AD, tra queste rivestono particolare importanza le patologie cardiovascolari, come ipercolesterolemia e ipertensione. L'integrità del sistema

cardiovascolare è essenziale per permettere un normale funzionamento cerebrale, patologie cardiovascolari possono quindi portare a cali della perfusione sanguigna con conseguenti deficit cognitivi (Edwards III et al., 2019; Armstrong, 2019). In particolare, una storia di ipertensione durante la mezza e tarda età aumenta di molto il rischio di sviluppare demenza di Alzheimer (Livingston et al., 2024; Edwards III et al., 2019), in quanto l'alta pressione promuove lo sviluppo di aterosclerosi nelle arterie cerebrali, con conseguente calo dell'afflusso sanguigno e possibili ictus ischemici, che possono portare ad un declino cognitivo (Edwards III et al., 2019). Anche infarti cardiaci possono aumentare il rischio per lo sviluppo di AD in quanto la carenza di apporto sanguigno può causare ipossia cerebrale e perdita di neuroni, portando allo sviluppo di deficit cognitivi (Edwards III et al., 2019). Infine, alti livelli di colesterolo nel plasma favorirebbero l'aggregazione della A β ed il progredire della malattia. In particolare, ciò sarebbe maggiormente evidente nei soggetti portatori dell'allele $\epsilon 4$ del gene APOE, con il colesterolo che andrebbe ad alterare la rimozione dell'A β , accentuandone l'aggregazione in placche (Denes et al., 2019).

Un'altra condizione medica in grado di aumentare il rischio di sviluppo di AD è il trauma cranico. Si è infatti osservato che il rischio di sviluppare AD aumenta all'aumentare del numero di traumi cranici occorsi durante la propria vita e all'aumentare della loro gravità (Livingston et al., 2024). Si riporta infatti che un trauma cranico severo (valutato sulla base della *Glasgow Coma Scale*) possa aumentare il rischio di sviluppare AD del 35% e un singolo trauma cranico moderato del 17% (Edwards III et al., 2019). Inoltre aver avuto due o tre traumi cranici nel corso della propria vita può aumentare il rischio del 33%, del 61% per quattro traumi cranici e addirittura del 183% per cinque o più (Edwards III et al., 2019).

Tra i disturbi psicologici merita una particolare menzione la depressione: diversi studi (Fernández Fernández et al., 2024; Litke et al., 2021) riportano come essa sia associata ad un maggiore rischio di sviluppare demenza. In particolare, si osserva come individui con una storia di depressione maggiore nel corso della loro vita presentino un maggior accumulo di A β , o come la comparsa di demenza di Alzheimer sia più precoce in individui MCI con una storia di depressione rispetto che in individui non depressi, o ancora, come individui che sviluppano

depressione in mezza età abbiano un maggiore rischio di sviluppare demenza in confronto ad individui depressi in giovane età (Livingston et al., 2024; Litke et al., 2021; Edwards III et al., 2019). Più generalmente, uno studio del 2017 condotto da Donovan e collaboratori evidenzia che la presenza di sintomi depressivi, sia in forma leggera che più marcata, siano fortemente associati ad un peggior funzionamento cognitivo in età adulta (Donovan et al., 2017). Una metanalisi condotta nel 2024 mostra come soggetti con depressione abbiano un rischio 1.82 volte più alto di sviluppare demenza rispetto ad individui che non ne soffrono o che non ne hanno mai sofferto (Fernández Fernández et al., 2024). Si osserva inoltre, come il rischio di sviluppare demenza in individui depressi sia presente già ben 11 anni prima dell'effettiva comparsa della malattia, ma come esso diventi nove volte più grande durante l'anno precedente all'effettiva diagnosi, evidenziando come i sintomi depressivi potrebbero essere considerabili non come un fattore di rischio, ma anzi, come dei sintomi prodromici della malattia, o ancora, si può ipotizzare che le due malattie abbiano delle basi comuni (Litke et al., 2021). Un altro studio ha effettuato un'analisi delle traiettorie di depressione di un gruppo di individui in un periodo di 28 anni, evidenziando come solamente i sintomi depressivi in tarda età, e non quelli in mezza età, siano associati ad un maggiore rischio di demenza, sostenendo l'ipotesi i sintomi depressivi possano essere un segno prodromico di demenza (Singh-Manoux et al., 2017). Ad oggi, di fatto, si è soliti considerare la depressione in giovane età o in età adulta come un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, mentre la depressione in età senile come un prodromo di AD, nonostante risulti comunque complesso stabilire un confine netto tra il passaggio da una situazione all'altra (Papa et al., 2025).

Secondo alcuni studi le alterazioni del sonno possono rientrare tra i fattori di rischio per lo sviluppo di AD. Durante il sonno il nostro corpo elimina determinate tossine e sostanze di scarto, e tra queste anche la A β . Ecco che quindi una quantità di sonno inadeguata può compromettere questa capacità del cervello di rimuovere la A β , causando un suo accumulo (Alzheimer's Association, 2024). Già dopo una notte senza sonno è infatti osservabile un incremento nei livelli di A β a livello cerebrale, dimostrando come sia stretta la relazione tra sonno e A β (Edwards III et al., 2019). Disturbi del sonno e alterazioni del ciclo sonno-veglia sono legate anche ad un aumento del livello di proteina tau e a disturbi

cardiovascolari, entrambi fenomeni legati allo sviluppo di AD (Livingston et al., 2024). Inoltre, molte ricerche ritengono che la relazione tra sonno e AD sia di tipo bidirezionale: non solo il sonno è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia, ma anche i cambiamenti cerebrali dell'AD sono in grado di aumentare il rischio di disturbi del sonno (Alzheimer's Association, 2024). Proprio per questo, alterazioni del ciclo sonno-veglia e minor qualità del sonno sono sintomi che possono comparire qualche anno prima della comparsa dei sintomi tipici dell'AD (nella fase preclinica) (Livingston et al., 2024; Edwards III et al., 2019).

Tra i fattori legati allo stile di vita rivestono un ruolo particolare il consumo di alcol ed il fumo. Un consumo elevato di alcol porta ad un declino delle funzioni cognitive e ad atrofia ippocampale, oltre che ad altri numerosi problemi di salute che possono aumentare il rischio di sviluppare demenza di Alzheimer (Edwards III et al., 2019). Inoltre, in individui in cui è già stata diagnosticato l'AD, si osserva che l'astinenza da alcol possa migliorare le difficoltà cognitive inizialmente osservate, indicando come l'alcol possa non solo aumentare il rischio di sviluppare la malattia ma anche peggiorarne la progressione (Edwards III et al., 2019). Dall'altro lato, un consumo leggero/moderato di alcol, in particolare di alcune bevande specifiche, come il vino rosso, potrebbe avere un effetto protettivo sullo sviluppo di AD, riducendo infiammazioni e la capacità della A β di aggregarsi (Edwards III et al., 2019). Data questa ambivalenza, per meglio comprendere il ruolo dell'alcol nello sviluppo di demenza di Alzheimer è necessario svolgere ulteriori studi, che prendano in considerazione la quantità di alcol consumato, il tempo ed il periodo di consumo ed il tipo di bevande consumate. Il fumo aumenta il rischio di sviluppare demenza e di sviluppare deficit cognitivi, oltre che di sviluppare patologie cardiovascolari che, come già affermato, sono anch'esse considerate fattore di rischio per lo sviluppo di AD (Edwards III et al., 2019). Smettere di fumare, anche in tarda età, può ridurre in modo sostanziale il rischio di sviluppare demenza negli anni successivi. In aggiunta, anche il fumo passivo risulta essere associato ad un maggiore rischio di sviluppare AD, in quanto esso è in grado di aumentare la deposizione di A β e l'iperfosforilazione della proteina tau, portando ad un maggior deterioramento delle funzioni mnestiche rispetto ad individui non esposti a fumo passivo

(Livingston et al., 2024; Edwards III et al., 2019). Oltre a ciò, si riporta che la combinazione di fumo e alcol ha un effetto ancora più impattante sul rischio di sviluppare AD rispetto l'averne solamente una di queste due abitudini (Edwards III et al., 2019). Nonostante queste evidenze, alcuni studi riportano che individui fumatori che possiedono l'allele $\epsilon 4$ sorprendentemente abbiano un minor rischio di sviluppare AD rispetto a fumatori senza quell'allele (Edwards III et al., 2019), mostrando come siano necessari maggiori studi per comprendere in modo più completo l'effetto del fumo sullo sviluppo della patologia.

Recenti studi riportano che l'esposizione ad ambienti con aria inquinata è associata ad un aumentato rischio di sviluppare demenza. Sono stati studiati diversi inquinanti atmosferici e ne è emerso che alte concentrazioni di particolato fine (PM) e di diossido di azoto (NO_2) sembrano avere il maggiore impatto sulla salute individuale (Livingston et al., 2024). In particolare, studi riguardanti l'esposizione duratura al $\text{PM}_{2.5}$, generato dalla combustione del carburante o del legno, evidenziano come esso sia associato ad un peggior declino cognitivo, ridotto volume cerebrale e maggiore incidenza di demenza rispetto la media della popolazione (Alzheimer's Association, 2024).

Tra i fattori protettivi in grado di ridurre il rischio di sviluppare AD si trovano alcuni elementi legati allo stile di vita individuale: lo svolgimento di attività fisica e la dieta. Lo svolgimento di attività fisica sembra essere in grado di rallentare il declino cognitivo e migliorare leggermente le performance cognitive in individui affetti da MCI o demenza (Edwards III et al., 2019). Una serie di studi prospettici ha inoltre evidenziato come lo svolgimento di attività fisica regolare possa ridurre il rischio di sviluppare demenza di Alzheimer o ritardare la sua comparsa (Zucchella et al., 2018). Nonostante queste scoperte, gli studi sui benefici dell'attività fisica sono piuttosto complessi, per questo motivo non è ancora chiaro se alcune tipologie di esercizio siano più efficaci di altre o come la frequenza e la durata dell'esercizio possano impattare sull'efficacia nel ridurre il rischio (Alzheimer's Association, 2024). Lo svolgimento di attività fisica può comunque ridurre il rischio di sviluppare AD in modo indiretto, migliorando il funzionamento cardiovascolare, riducendo il rischio di sviluppare depressione e impattando sulla forma fisica (Zucchella et al., 2018). Al contrario, si osserva che uno stile di vita sedentario porti ad un maggior accumulo di $\text{A}\beta$ in individui

portatori del gene APOE ε4 rispetto che nei non portatori (Soria Lopez et al., 2019), evidenziando ancora una volta come sia possibile un'interazione tra più fattori di rischio. Per quanto riguarda la dieta, diversi studi riportano che seguire una dieta mediterranea, cioè una dieta con basso apporto di acidi grassi saturi, come carne e pollame, un consumo moderato di latticini ed un elevato apporto di verdure, legumi, frutta, cereali e pesce, riduca il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari in grado aumentare il rischio di sviluppare demenza d'Alzheimer e protegga dal declino cognitivo tipico della tarda età (Alzheimer's Association, 2024; Edwards III et al., 2019). Nessun alimento, bevanda, vitamina o supplemento è in grado di prevenire da solo lo sviluppo di AD (Alzheimer's Association, 2024), anche se, alcuni studi riportano che numerosi componenti presenti nell'olio d'oliva, molto utilizzato nella dieta mediterranea, siano in grado di migliorare il funzionamento cognitivo e ridurre i processi infiammatori in atto (Edwards III et al., 2019). Al contrario, una dieta ricca di grassi e una scarsa attività fisica possono portare ad obesità, la quale è stata spesso associata ad un aumentato rischio di sviluppare AD in quanto essa provoca alterazioni del sistema nervoso e aumenta notevolmente il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (Armstrong, 2019; Mendiola-Precoma et al., 2016).

Nel corso degli anni numerose ricerche hanno indagato altri possibili fattori di rischio e di protezione, nel tentativo di comprendere più a fondo l'eziologia di questa malattia. Tra queste, di particolare interesse sono gli studi che suggeriscono come lo stress e gli eventi di vita avversi possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di AD e demenza. Nel seguente capitolo verranno quindi riassunte le principali ricerche su questo tema.

2. Stress, Eventi di vita avversi e depressione come fattori di rischio di AD

2.1 Stress ed eventi di vita avversi

La risposta fisiologica di stress è un meccanismo adattivo attivato da uno o più *stressor*, cioè da eventi o circostanze che minacciano il mantenimento della propria integrità fisica o del proprio benessere psicologico (Kemeny, 2003). Quando ci si trova a dover affrontare una possibile minaccia, l'organismo mette in atto una serie di cambiamenti fisiologici predisposti ad affrontare al meglio la situazione e alla sopravvivenza dell'individuo. Ad esempio, in risposta ad uno *stressor* fisico, il corpo aumenta la concentrazione di glucosio disponibile, il quale rappresenta una fonte di energia, per prepararlo ad una possibile attività fisica e allo stesso tempo inibisce alcuni processi fisiologici non necessari alla sopravvivenza individuale, come quelli legati alla crescita o alla riproduzione (Kemeny, 2003).

In risposta a numerosi *stressor* di tipo psicologico l'organismo innesca una risposta biologica adattiva che provoca un incremento nel sangue, saliva e urina dei livelli di cortisolo. Tale incremento è causato dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il quale media la principale risposta ormonale allo stress. Quando uno *stressor* viene percepito, i centri corticali e sottocorticali modulano l'attivazione del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, il quale permette il rilascio di corticotropina (*corticotrophin-releasing hormone*, CRH). Questo ormone va a stimolare la parte anteriore dell'ipofisi (o ghiandola pituitaria), la quale rilascia l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), il quale, tramite il flusso sanguigno raggiunge la corteccia surrenale, inducendo il rilascio di cortisolo, il quale prepara il corpo ad affrontare lo *stressor*, innalzando i livelli di zucchero nel sangue, velocizzando il metabolismo e sopprimendo il sistema immunitario (Sharan & Vellapandian, 2024; Caruso et al., 2019). In aggiunta, il cortisolo esercita un meccanismo a feedback negativo in grado di inibire l'attivazione dell'asse HPA mediato dai recettori del cortisolo a livello dell'ippocampo, ipotalamo e dell'ipofisi, riducendo la produzione di CRH e

ACTH e di conseguenza anche di cortisolo, bloccando così la risposta allo stress e riportando il corpo alla sua baseline (vedi figura 2.1) (Sharan & Vellapandian, 2024; Caruso et al., 2019). Una eventuale disregolazione di tale meccanismo, un'esposizione prolungata a fattori di stress, o una condizione di stress cronico possono avere un effetto neurodegenerativo sulle strutture che ospitano un gran numero di recettori del cortisolo, come l'ippocampo, il quale rappresenta una delle aree più vulnerabili nell' AD (Caruso et al., 2019).

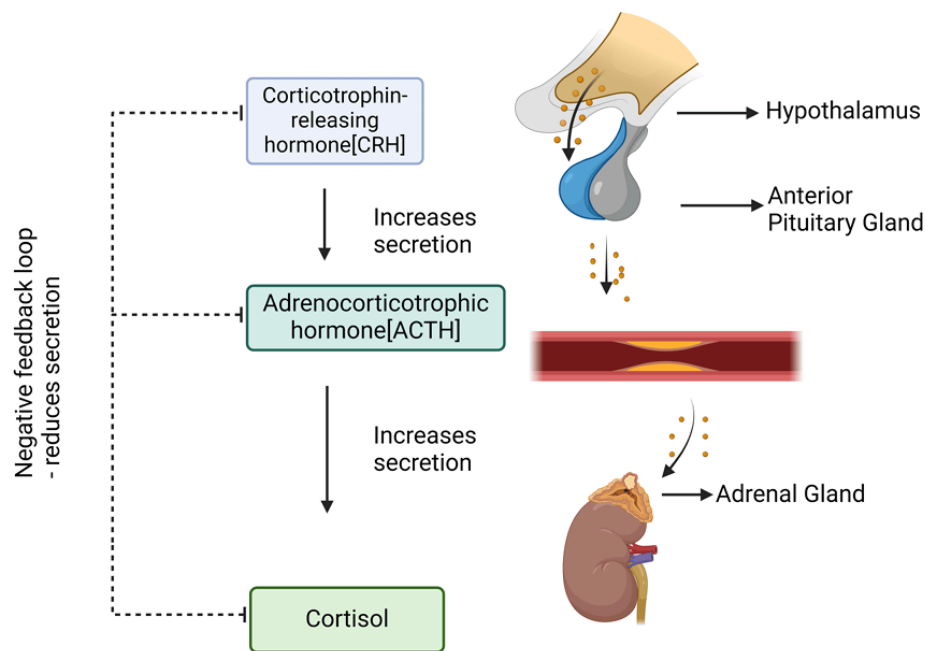


Figura 2.1: rappresentazione grafica del funzionamento dell'asse HPA e del meccanismo di feedback negativo del cortisolo (fonte: Sharan & Vellapandian, 2024).

Nonostante lo stress non sia stato inserito tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di AD (Livingston et al., 2024), numerose ricerche hanno indagato il suo effetto, e quello della risposta fisiologica ad esso legata, sulla possibilità di sviluppare AD. Un recente revisione della letteratura (Sharan & Vellapandian, 2024) mostra come ci sia una relazione circolare tra A β ed il funzionamento dell'asse HPA: nello specifico, un'attivazione cronica dell'asse HPA innalza il livello di cortisolo nell'organismo, il quale è in grado di aumentare la produzione di e la formazione di placche. A sua volta, l'accumulo di A β porta ad una

disregolazione dell'asse HPA, portando ad un'ulteriore alterazione della produzione di cortisolo (vedi figura 2.2).

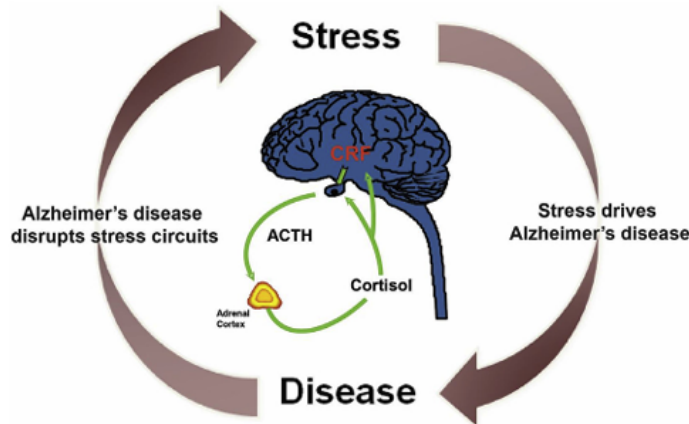


Figura 2.2: rappresentazione grafica semplificata della relazione circolare tra stress e AD (fonte: Justice, 2018).

Altri studi mostrano come individui con AD e con elevati livelli di cortisolo nel plasma, indice di una disregolazione dell'asse HPA, presentino una maggiore perdita di volume ippocampale ed una più rapida progressione della malattia (Csernansky et al., 2006). Un recente studio prospettico condotto su individui adulti con accumulo di A β evidenziato tramite PET ha mostrato come alti livelli di cortisolo siano associati ad un declino cognitivo più rapido per quanto riguarda la memoria episodica e le funzioni esecutive, indipendentemente da età, sesso, presenza del gene APOE o sintomi d'ansia (Pietrzak et al., 2017). Uno studio condotto su individui con MCI causato da AD ha evidenziato come queste persone presentino livelli più elevati di cortisolo nel liquido cerebrospinale rispetto ad individui di controllo, e come una maggior presenza di cortisolo nel liquido cerebrospinale sia predittiva di un declino cognitivo più rapido (Popp et al., 2015). Anche una serie di studi condotti su modelli animali (topi), evidenziano come l'esposizione allo stress incrementi la produzione di APP, portando ad un maggior accumulo di A β (Ray et al., 2011) , o come lo stress induca una maggiore iperfosforilazione della proteina tau, portando alla conseguente formazione di grovigli neurofibrillari e a successiva neurodegenerazione (Carroll et al., 2011).

Oltre alle variazioni fisiologiche indotte dallo stress, particolare attenzione è stata rivolta al ruolo degli eventi di vita avversi nel determinare il rischio di sviluppare AD. Tali eventi comprendono un ampio spettro di esperienze stressanti che possono verificarsi lungo l'intero arco di vita, dai traumi psicologici, come abusi fisici o emotivi, violenze, problematiche familiari, ad esempio legate all'abuso di sostanze da parte dei genitori, a situazioni di instabilità sociale ed economica, quali divorzio, incarcerazione, difficoltà finanziarie. Sebbene la letteratura su questo tema sia ancora in fase di sviluppo, l'interesse crescente ha portato a una maggiore produzione scientifica in merito. Uno studio del 2023 basato sullo *UK biobank*, un database contenente dati relativi ad oltre 500 mila adulti di età compresa fra i 40 e i 70 anni, ha evidenziato come individui che sperimentato eventi stressanti in età adulta, come abusi sessuali o fisici, sono associati ad un maggiore rischio di sviluppare demenza (Xie et al., 2023). Lo stesso studio riporta inoltre un effetto cumulativo degli eventi di vita stressanti: chi ha vissuto tre o più di questi eventi in qualsiasi fase della propria vita presenta un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto ad individui che non ne hanno mai esperiti (Xie et al., 2023). Risultati simili emergono da un altro studio, condotto nel 2024 e basato sullo stesso database: gli eventi di vita avversi hanno un effetto cumulativo sul rischio di sviluppare demenza, in quanto, rispetto ad individui che non riportano alcun evento stressante, coloro che hanno riportato tre o quattro eventi presentano un rischio più che doppio di sviluppare demenza (Karakose et al., 2024). In aggiunta, uno studio basato su un data set longitudinale contenente informazioni riguardanti la fedina penale ed il funzionamento cognitivo di individui americani di mezza età dal 1979 ad oggi ha evidenziato come soggetti incarcerati riportino il doppio della prevalenza di deficit cognitivi e diagnosi di demenza rispetto ad individui non incarcerati (Cox & Wallace, 2022). Infine, uno studio condotto su un data set di oltre dodici mila individui Australiani di età superiore ai 70 anni ha evidenziato come alcuni particolari eventi avversi, come la morte del partner o l'aver problemi finanziari, siano associati ad un maggior rischio di sviluppare demenza, mentre altri eventi, come la morte di un amico o di un parente, non siano associati ad un particolare rischio di demenza, suggerendo come gli eventi che hanno un maggior impatto nella vita di tutti i giorni e che risultano più centrali possano avere un peso maggiore sulla probabilità di sviluppare demenza (Nilaweera et al., 2023).

Un numero consistente di studi si è poi concentrato nell'esaminare le cosiddette esperienze infantili avverse (*Adverse Childhood Experiences, ACEs*), le quali si riferiscono a esperienze traumatiche o in grado di causare stress verificatasi prima del compimento dei 18 anni (Corney et al., 2022). Uno studio giapponese condotto su individui con più di 65 anni ha evidenziato come coloro che hanno sperimentato tre o più ACEs tra quelli indagati (morte dei genitori, divorzio dei genitori, genitori con malattie psichiatriche, violenza in famiglia, abusi fisici, abusi psicologici e negligenza) presentano un maggior rischio di sviluppare demenza rispetto ad individui cresciuti senza sperimentare alcun ACE (dopo aver aggiustato i dati per età, sesso, condizioni economiche nell'infanzia ed educazione) (Tani et al., 2020). Più di recente, un'analisi di uno studio longitudinale basato su soggetti americani di età superiore ai 65 anni ha mostrato come la probabilità di ricevere una diagnosi di demenza aumenti all'aumentare delle ACEs riportate, evidenziando un effetto additivo di tali eventi (Schickedanz et al., 2022).

Ulteriori ricerche si sono poi concentrate sull'esaminare singolarmente determinati ACEs, per verificare se alcuni di essi avessero un maggiore ruolo nell'aumentare il rischio di sviluppare demenza. Uno studio molto recente (Mudalige et al., 2025) basato su un dataset canadese, ha sottolineato come determinati ACEs, come l'abuso minorile e la negligenza, siano collegati a minor circolazione sanguigna nella corteccia prefrontale, portando ad un rallentamento dello sviluppo. Ciò porterebbe ad un peggior funzionamento esecutivo, minor volume corticale e ad una maggiore probabilità di sviluppare demenza (Mudalige et al., 2025). Un altro studio, condotto nel 1996 in Svezia su individui sani over 70 e seguiti per 9 anni, ha mostrato come, nel gruppo di soggetti che nel tempo ha sviluppato AD, tre eventi di vita fossero molto più presenti rispetto che nel gruppo di controllo: la morte di un genitore prima dei 16 anni, un lavoro manuale duro protratto per gran parte della vita, e malattie fisiche del coniuge in età avanzata (Persson & Skoog, 1996). In aggiunta, anche in questo studio si osserva una maggiore incidenza di AD in individui esposti ad un maggior numero di eventi avversi (8,1% in soggetti esposti ad 1-2 eventi, 19,8% in soggetti esposti a 3 o più eventi) rispetto ai soggetti non esposti (3,3%) (Persson & Skoog, 1996).

Anche varie metanalisi e revisioni, come quella condotta da Severs e colleghi (2023), quella condotta da Luo e colleghi (2023) e quella condotta da Abouelmagd e colleghi (2024) hanno sottolineato il legame tra eventi di vita avversi e demenza. In particolare, la metanalisi condotta da Abouelmagd e collaboratori mostra come eventi stressanti occorsi durante l'infanzia siano in grado di aumentare il rischio di sviluppare demenza (Severs et al., 2023), mentre le metanalisi di Severs e collaboratori e di Luo e colleghi mostrano come eventi stressanti vissuti durante l'intero arco di vita ed una esposizione ad eventi stressanti prolungata nel tempo siano associati ad una maggiore prevalenza ed incidenza di demenza (Abouelmagd et al., 2024; Luo et al., 2023).

In aggiunta, numerosi studi hanno messo in luce l'impatto che gli eventi di vita avversi, in particolare le ACEs, possono avere sulle strutture cerebrali. Lo sviluppo cerebrale è un processo lungo e graduale, che richiede molti anni per completarsi, e le fasi precoci della vita, in particolare l'infanzia e l'adolescenza, rappresentano periodi critici per la maturazione di tali strutture. Si tratta inoltre di un processo fortemente influenzato dalle esperienze ambientali: per garantire uno sviluppo cerebrale ottimale, è necessario che determinati stimoli siano presenti in momenti specifici dello sviluppo, noti come "periodi sensibili". Durante questi intervalli temporali, il cervello mostra una particolare plasticità e apertura agli input esterni, i quali favoriscono un adattamento efficace dell'individuo al proprio contesto di vita. La mancanza di stimolazione adeguata o l'esposizione a elevati livelli di stress in questi momenti chiave può compromettere il naturale processo di sviluppo cerebrale (Bick & Nelson, 2016). Una revisione pubblicata nel 2016 evidenzia come ragazzi che hanno subito maltrattamenti e abusi presentino riduzione del volume cerebrale totale, in particolare si osservano riduzioni del volume dell'amigdala, ippocampo e in diverse regioni della corteccia prefrontale, come nel giro frontale superiore, noto per supportare funzioni quali la memoria di lavoro, e la corteccia prefrontale dorsolaterale, coinvolta nella capacità di programmazione e nella memoria di lavoro (Bick & Nelson, 2016). Uno studio condotto su un campione ristretto di giovani adulti sani (età media di 25.2 anni) pubblicato nel 2011 mostra come l'esposizione ad eventi di vita stressanti sia associata a riduzione del volume di materia grigia nella corteccia cingolata anteriore, ippocampo e corteccia paraippocampale destra (Papagni et al., 2011).

Questi dati suggeriscono che i cambiamenti neuroanatomici indotti dallo stress, osservabili già in giovane età, possano compromettere le capacità cognitive nel lungo periodo, predisponendo l'individuo a un declino cognitivo precoce e a un rischio aumentato di sviluppare demenza.

Nonostante gran parte della letteratura sull'argomento evidenzi una relazione tra eventi di vita avversi e rischio di sviluppare AD alcune ricerche riportano risultati contrastanti. Una recente ricerca condotta effettuando delle analisi su dati di individui tra i 72 ed i 79 anni provenienti dal *Personality and Total Health (PATH) through life project*, uno studio iniziato nel 1999 in Australia, non ha trovato alcuna associazione tra ACEs e diagnosi di declino cognitivo (circa il 20% dei partecipanti ha sviluppato MCI o demenza nei 12 anni di follow-up) (Lian et al., 2024). Andando nel dettaglio, sia suddividendo gli eventi avversi in “minori di 3” e “maggiori di 3” sia analizzando evento avverso singolarmente non si sono verificate associazioni con il declino cognitivo (Lian et al., 2024). Secondo gli autori, il motivo di tale risultato può risiedere nel fatto che la coorte di partecipanti è composta da individui bianchi, con elevati livelli di scolarità e con uno status socioeconomico elevato, fattore che può portare a maggiore benessere, supporto sociale e facilità di accesso ai servizi sanitari, mitigando i possibili effetti degli ACEs (Lian et al., 2024). Analogamente, un altro studio, basato sulle analisi condotte sullo *Study of Healthy Aging in African American (STAR)*, un progetto avviato nel 2018 che comprende soggetti neri e afroamericani di età superiore ai 50 anni, non trova alcuna associazione tra ACEs e prestazioni in test di memoria episodica verbale e di funzioni esecutive (Lor et al., 2023). In aggiunta, questo studio sorprendentemente riporta come gli individui che hanno sperimentato ACEs multipli presentino un minor declino cognitivo nel dominio delle funzioni esecutive, dato che non viene invece osservato per la memoria episodica verbale (Lor et al., 2023). Anche in questo studio la coorte ha un livello elevato di scolarità e riporta un alta prevalenza di supporto sociale in gioventù, fattori che possono aver mediato l'impatto degli ACEs sui domini cognitivi analizzati; in aggiunta, gli autori riportano che i partecipanti allo studio potrebbero essere eccezionali, nel senso che rappresentano il gruppo di individui più sano, dotato di forte resilienza, che è riuscito a superare le avversità giovanili e che ha vissuto abbastanza a lungo da poter partecipare ad uno studio cognitivo in tarda età (Lor

et al., 2023). Infine, un ulteriore studio, condotto su dati raccolti da uno studio longitudinale svedese con partecipanti di età media di 68.7 anni alla baseline, non trova alcuna associazione tra il numero totale di eventi di vita negativi ed il rischio di demenza (Sundström et al., 2014). Questo studio utilizza un questionario comprendente 56 particolari eventi di vita, per ognuno di essi viene chiesto ai partecipanti di indicare la valenza emotiva, la prevedibilità e l'adattabilità a tale evento. Non si osserva alcuna associazione né tra eventi imprevedibili negativi e rischio di demenza, né tra eventi a cui è stato difficile adattarsi e demenza. Sono state inoltre condotte delle analisi separate per ciascuno dei singoli eventi di vita, senza trovare alcuna associazione tra essi ed il rischio di sviluppare demenza (Sundström et al., 2014). Le ricerche qui riportate evidenziano quindi come i risultati sul tema siano misti e disomogenei, sottolineando la necessità di ulteriori studi in questo ambito.

2.2 La depressione nella relazione tra eventi di vita avversi e declino cognitivo

Come già affermato in precedenza, il disturbo depressivo è strettamente collegato al declino cognitivo e allo sviluppo demenza, avendo il duplice ruolo di fattore di rischio in età giovanile ed adulta per lo sviluppo di AD e di segno prodromico di malattia quando presente in età avanzata, prima dell'effettiva diagnosi di demenza. Alla luce di ciò alcuni studi hanno indagato la relazione tra eventi di vita avversi, depressione e declino cognitivo causato da demenza in tarda età. Un'analisi condotta sui dati contenuti nel *China Health and Retirement Longitudinal Study*, uno studio longitudinale condotto tra il 2014 ed il 2018 contenente dati su individui cinesi con più di 50 anni di età, mostra come ci sia una relazione positiva tra eventi di vita avversi e depressione: i soggetti che hanno sperimentato un maggior numero di ACEs hanno una maggiore probabilità di sviluppare depressione in età adulta e anziana (Wang et al., 2023). Inoltre, inserendo la depressione all'interno del modello di analisi come mediatore della relazione tra ACEs e funzionamento cognitivo si evidenzia come essa sia in grado di spiegare circa il 70% dell'effetto degli ACEs (Wang et al., 2023). In aggiunta, una volta inserita la depressione nel modello, il legame diretto tra ACEs e funzionamento

cognitivo perde di significatività, suggerendo come la relazione tra questi due fattori sia di tipo indiretto (Wang et al., 2023). Nel *Chinese Longitudinal Aging Social Survey* (2024), è stato inoltre studiato il ruolo della depressione nella relazione tra ACEs legati ad esperienze di deprivazione (ad esempio, mancanza di cibo o cure sanitarie in infanzia, morte dei genitori ecc.) e funzionamento cognitivo (Zhang et al., 2024). Anche in questo studio i risultati mostrano come la depressione abbia un ruolo di mediatore nella relazione tra ACEs e funzionamento cognitivo (Zhang et al., 2024). Un'altra analisi, condotta sul *English Longitudinal Study of Ageing*, uno studio longitudinale iniziato nel 2002 e contenente dati provenienti da più di 11mila persone residenti in Inghilterra con più di 50 anni di età, mostra una associazione tra ACEs e depressione in tarda età: gli ACEs sono un predittore positivo significativo di depressione in tarda età, suggerendo come essi possano essere indicati come un fattore di rischio per lo sviluppo di depressione (Lowry et al., 2022). In aggiunta, questo studio evidenzia come possa esserci un legame indiretto tra ACEs e declino cognitivo in tarda età: eventi avversi in gioventù predicano un incremento di sintomi depressivi in tarda età, i quali, a loro volta, sono associati negativamente al funzionamento cognitivo (Lowry et al., 2022). Oltre a ciò, lo studio non trova una associazione significativa tra ACEs e funzionamento cognitivo in tarda età, evidenziando come l'esposizione ad ACEs potrebbe non avere un effetto diretto sul funzionamento cognitivo, ma piuttosto un legame indiretto mediato dalla presenza di sintomi depressivi (Lowry et al., 2022). Analogamente, uno studio più recente, condotto nel 2024 da Hu e collaboratori sul già citato *UK Biobank*, ha evidenziato il ruolo di mediatore della depressione nella relazione tra ACEs e demenza (Hu et al., 2024).

È interessante notare che, ad oggi, non emergono in letteratura risultati contrari all'ipotesi che la depressione possa fungere da mediatore tra eventi avversi e declino cognitivo. Al contrario, la ricerca sembra orientarsi prevalentemente nel tentativo di confermare questo ruolo. Questo elemento suggerisce che si tratti di un filone di ricerca relativamente recente, ancora in fase di espansione, che necessita di ulteriori approfondimenti per chiarire appieno i meccanismi implicati.

In sintesi, questo capitolo ha presentato una panoramica di studi riguardanti il ruolo dello stress, e in particolare degli eventi di vita avversi, nel determinare il rischio di sviluppare demenza in età avanzata. È stato poi approfondito il legame

tra questi fattori e la depressione, considerata come possibile mediatore di tale relazione. Sebbene alcuni studi abbiano messo in discussione l'associazione tra eventi avversi e demenza, non emergono evidenze contrarie rispetto al ruolo della depressione come variabile mediatrice. Tuttavia, la letteratura sull'argomento risulta ancora limitata e richiede ulteriori approfondimenti.

3. Lo studio

L'obiettivo del presente studio è quello di fornire nuove evidenze riguardo il legame tra gli eventi di vita avversi ed il funzionamento cognitivo. In particolare, lo studio mira a verificare se l'aver sperimentato eventi di vita avversi nel corso della giovinezza e dell'età adulta possa avere un effetto sul funzionamento cognitivo, e se tale effetto, se presente, sia diretto o indiretto, e quindi mediato da alcune variabili, come l'età o la presenza di sintomi depressivi.

3.1 Metodi

3.1.1 Il database WRAP

Il presente studio è stato condotto grazie al *Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention* (WRAP) messo a disposizione dall'Università del Wisconsin e dal *Wisconsin Alzheimer's Institute*. Si tratta di uno studio longitudinale iniziato nel 2001 e ancora in corso comprendente partecipanti di età tra i 40 e i 68 anni alla baseline sia con familiarità per AD che non (Jonaitis et al., 2013). I partecipanti con familiarità per AD sono volontari con almeno un genitore che ha effettuato test di memoria nella clinica di valutazione dell'Università del Wisconsin-Madison o in una clinica affiliata oppure sono individui che sono venuti a conoscenza dello studio tramite conferenze o passaparola (Jonaitis et al., 2013). Coloro che non presentano familiarità per l'AD hanno un profilo familiare specifico: le loro madri hanno vissuto per almeno 75 anni ed i loro padri per almeno 70 senza aver manifestato AD o altri deficit mnestici significativi. Anch'essi sono stati reclutati tramite conferenze o passaparola (Jonaitis et al., 2013). Il database contenente i dati di questo studio è accessibile ai ricercatori previa autorizzazione (<https://wrap.wisc.edu/data-requests-2/#application-information>) e successiva approvazione. L'accesso ai dati utilizzati nel presente studio è stato ottenuto nel maggio 2025.

3.1.2 Partecipanti

Il WRAP contiene attualmente dati riguardanti più di 1900 individui, di questi, circa il 69% presenta familiarità per AD, circa il 70% è di sesso femminile ed il 24% è membro di un gruppo etnico storicamente poco rappresentato in ricerca, come neri/afroamericani, indiani d'america o ispanici. Per la seguente ricerca sono stati selezionati 1238 individui con età media alla baseline di 53.66 anni a maggioranza di sesso femminile (70.4%) e di etnia bianca (circa il 95,5%), con una piccola componente nera ed asiatica (rispettivamente il 3,5% ed il 0,2% degli individui considerati). La selezione dei partecipanti è stata basata sulla presenza di dati ai test selezionati per lo studio.

3.1.3 Strumenti selezionati

Ogni partecipante allo studio WRAP ha completato un valutazione iniziale comprendente un modulo di anamnesi, una valutazione neuropsicologica, genotipizzazione APOE, esami di laboratorio (creatinina, colesterolo, omocisteina ecc.) e misurazioni cliniche (pressione sanguigna, altezza, peso) (Sager et al., 2005). Innanzitutto, il modulo di anamnesi raccoglie dati demografici, condizioni mediche e psichiatriche (self-report di patologie cardiovascolari, neurologiche, psichiatriche e altri disturbi medici importanti) ed informazioni relative allo stile di vita (consumo di tabacco e di alcol, esercizio fisico) (Sager et al., 2005). Il modulo comprende poi la *Center for Epidemiologic Studies Depression scale* (CES-D), un questionario di 20 item volto ad indagare la presenza di sintomi depressivi (Sager et al., 2005). L'intera batteria neuropsicologica comprende i seguenti test standardizzati: *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (intelligenza) (Wechsler, 2011), *Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised*: sotto test di associazione simboli a numeri (velocità esecutiva, funzioni visuo-motorie) (Wechsler, 1981), *Wechsler Adult Scale of Intelligence-III*: Digit Span e sequenze di lettere e numeri (memoria di lavoro) (Wechsler, 1997), *Wechsler Memory Scale—Revised*: sotto test di memoria logica (memoria a breve termine) (Wechsler, 1987), *Wide Range Achievement Test*: sotto test di lettura (apprendimento, lettura) (Snelbaker et al., 2001), *Boston Naming Test* (abilità verbali, linguaggio) (Kaplan et al., 2001), *Controlled Oral Word Association Test*

(linguaggio, fluenza) (Benton et al., 1983), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (AVLT) (memoria verbale ed episodica) (Schmidt, 1996), *Stroop Test* (funzioni esecutive, inibizione) (Stroop, 1935), *Clock Drawing Test* (funzioni esecutive, programmazione) (Rouleau et al., 1992), *Trail Making Test A e B* (funzioni esecutive) (Reitan, 1958), *Brief Visuospatial Memory Test—Revised* (memoria visuospatiale) (Benedict, 1997) (Johnson et al., 2018). Nel 2006 è poi iniziato il primo ciclo di valutazioni di follow-up, definito “Wave 2”, della durata di circa 3 ore. In questo ciclo la batteria di valutazione neuropsicologica è stata ampliata aggiungendo il MMSE (Folstein et al., 1975) ed i questionari sullo stress, sulle attività sociali e sulle esperienze di vita (Zuelsdorff et al., 2013). Successivamente, ogni partecipante è sottoposto ad un follow-up approssimativamente ogni 2 anni. Gli eventi di vita avversi sono valutate utilizzando un questionario di 12 item adattato dal *Women’s Health Initiative* che richiede di indicare se sono state vissute determinate esperienze stressanti (es: morte del partner, problemi finanziari) negli ultimi 12 mesi di vita (Zuelsdorff et al., 2013). Per indagare gli eventi avversi verificatisi nel corso dell'intera vita, è stato utilizzato un questionario adattato dal MIDUS *Stressful Life Event Inventory* (vedi Ryff et al., 2004-2006), basato a sua volta su una checklist standardizzata del 2005 (vedi Turner & Wheaton, 1995). Questo strumento comprende 27 item che coprono un'ampia gamma di situazioni avverse (es. la morte di un figlio, problemi di abuso di alcol nei genitori).

Per il presente studio, per ognuno dei partecipanti sono state prese in considerazione le variabili anagrafiche riferite all'età alla baseline, al sesso, all'etnia, agli anni di istruzione formale e al numero di visite effettuate per il WRAP.

Per quanto riguarda i test cognitivi dall'intera batteria sono stati selezionati i punteggi ottenuti al MMSE, al *Clock Drawing Test* e al richiamo immediato e differito dell'AVLT. Il MMSE è una batteria neuropsicologica di screening rapido per la demenza che indaga la capacità di orientamento nello spazio e nel tempo, memoria, attenzione, comprensione e di disegno (Folstein et al., 1975). Il punteggio può variare da 0 a 30, con il cut-off situato a 26 punti (Folstein et al., 1975). Il *Clock Drawing Test* è un test che indaga le funzioni esecutive e visuo spaziali che consiste nel produrre un tipico orologio da parete con numeri e

lancette indicanti un'ora precisa. Il punteggio va da 0 (peggiore) a 10 (migliore) e viene attribuito sulla base della presenza, correttezza e disposizione del quadrante (2 punti), numeri (4 punti) e lancette (4 punti) (Rouleau et al., 1992). L'AVLT è invece uno strumento neuropsicologico utilizzato per la valutazione della memoria episodica dichiarativa, in grado di dare indicazioni riguardanti la memoria immediata, l'apprendimento verbale, la capacità di ritenere informazioni nel tempo e la capacità di riconoscimento (Magalhães & Hamdan, 2010). Il test si compone di due liste (A e B) di 15 parole ciascuna: nella prima fase vengono presentate 5 volte le parole presenti nella lista A e al partecipante viene chiesto di ripetere il maggior numero di parole presenti nella lista che ricorda per ciascun tentativo, in seguito viene presentata la lista B una sola volta e viene nuovamente chiesto al soggetto di ripetere quante parole appartenenti a tale lista ricorda. La presenza di questa seconda lista funge da distrattore e permette di far trascorrere del tempo (in genere 15 minuti) tra la presentazione della lista A ed il successivo richiamo differito delle parole presenti in tale lista. Infine viene presentata una terza lista di parole contenente sia parole presenti nelle due liste precedenti sia parole nuove, che fungono da distrattori. Il compito del partecipante in questo caso è quello di riconoscere a quale lista appartiene la parola presentata oppure se si tratta di una parola non appartenente ad alcuna lista. I punteggi ottenibili variano da 0 a 15 per ciascuna presentazione della lista A, da 0 a 15 per la lista B e da 0 a 30 per la lista di riconoscimento (Can et al., 2016). Per il presente studio sono stati utilizzati solamente il punteggio totale ottenuto dalle 5 presentazioni della lista A (richiamo immediato), compreso in un range da 0 a 75, ed il punteggio legato al richiamo differito della lista A, compreso in un range da 0 a 15. Sono stati selezionati questi test in quanto l'obiettivo è quello di indagare l'effetto degli eventi stressanti e della depressione su più domini cognitivi, per cui si è optato per la scelta di una misura di funzionamento cognitivo globale (MMSE), una riguardante le funzioni esecutive (*Clock Drawing Test*) e una riguardante il dominio mnestico, sia a breve che lungo termine (AVLT).

Nello studio sono poi stati utilizzati i punteggi ottenuti al CES-D, la quale è una scala di misurazione del livello attuale di sintomatologia depressiva nella popolazione. Essa è uno strumento self-report, contenente 20 item che indagano varie componenti della sintomatologia depressiva come umore depresso,

sentimenti di colpa e inutilità, perdita di appetito e disturbi del sonno. Il punteggio ottenibile rientra in un range da 0 a 60, con il cut-off generalmente posto a 16 e i punteggi più elevati indicanti maggiori sintomi depressivi (Radloff & Sawyer, 1977).

Infine, per la misura di stress è stato selezionato il questionario di 27 item che indaga gli eventi avversi avvenuti in infanzia e durante il resto della vita. Esso si compone di due sezioni, una prima formata da 7 item riferiti all'infanzia e adolescenza (es. "cacciato di casa per aver fatto qualcosa di sbagliato", "uno dei genitori beveva così spesso da causare problemi", "abbandonato la scuola" "uno dei genitori non aveva un lavoro quando avrebbe voluto lavorare"), ed una seconda composta da 20 item riferita a qualsiasi momento della propria vita (es. "non hai avuto un lavoro per molto tempo in un periodo in cui volevi lavorare", "un genitore è deceduto", "un figlio è deceduto", "agredito sessualmente", "detenzione in carcere o in luogo analogo", "dichiarato bancarotta", "aver combattuto in guerra"). Per ciascuno di questi item viene chiesto al partecipante se ha vissuto tale esperienza (SI/NO), di indicare a che età è avvenuta e come essa ha influenzato la sua vita, sia inizialmente che nel lungo periodo.

3.1.4 Analisi dei dati

Tutte le analisi riportate di seguito sono state eseguite sul software R e sono state condotte dalla Dott.ssa Ronconi, addetta al servizio di consulenza statistica del polo di psicologia dell'università di Padova.

Innanzitutto, sulla base della misura di stress considerata sono stati creati due indici: un primo indice, definito "**stress_ANYTIME**", comprendente tutti i 27 item del questionario, utilizzato per indagare il numero di eventi avversi verificatisi nel corso della vita, ed un secondo indice, definito "**stress_CHILD**", che tiene in considerazione la sezione di 7 item legati alla giovinezza e, in aggiunta, per ciascun partecipante considera tutti gli eventi in cui viene riportata un'età inferiore ai 19 anni, andando così a creare un indice completo. Per entrambi gli indici viene assegnato un punteggio di 0 o 1 per ciascun item a seconda che il partecipante abbia vissuto o meno l'evento in considerazione. Ai fini dell'analisi statistica, solamente per il secondo indice di stress, è stata poi creata una variabile

binaria denominata “**stress_CHILD_YN**”, la quale indica se una persona ha vissuto (1) o meno (0) almeno un evento stressante in età giovanile.

Sono state condotte delle **analisi descrittive** per comprendere come il gruppo di partecipanti considerato si distribuisce all’interno delle variabili di interesse (numero di valutazioni, età, genere, etnia, anni di scolarità), dei test neuropsicologici considerati e degli indici di stress creati.

In aggiunta, Sono state condotte delle **analisi correlazionali** utilizzando il coefficiente di Pearson per esaminare la forza e la direzione della relazione tra le variabili di interesse.

Sono stati poi utilizzati **modelli lineari misti**, i quali permettono di gestire al meglio dati longitudinali come quelli ricavati dal database fornito dal WRAP. L’utilizzo di questi modelli consente infatti di distinguere tra la variabilità interindividuale, dovuta a differenze individuali come età, genere e istruzione, e la variabilità intraindividuale, dovuta a cambiamenti nel corso del tempo. Ecco che quindi, per ciascun test cognitivo preso in considerazione (MMSE, *Clock Drawing Test* e richiamo immediato e differito dell’AVLT) sono stati costruiti due modelli separati: il primo utilizza “**stress_ANYTIME**” come predittore chiave, mentre il secondo utilizza “**stress_CHILD_YN**”. Tutti i modelli includono poi l’età, il genere, gli anni di istruzione, l’etnia ed il punteggio CES-D alla prima visita come covariate. Per ciascun modello comprendente un test cognitivo ed un indice di stress sono a loro volta presenti due ulteriori modelli: uno base, che indaga l’interazione tra età e stress, per verificare se l’impatto di esso sulla performance cognitiva ai differenti test cambi con l’età, ed uno più complesso, che prende in considerazione anche l’interazione tra la prestazione al CES-D e lo stress, l’interazione tra età e prestazione al CES-D e l’interazione a 3 fattori tra età, prestazione al CES-D e stress. Infine, per tenere conto della struttura dei dati, è stato specificato un effetto casuale sull’intercetta per ciascun partecipante.

3.2 Risultati

Nelle tabelle di seguito (tabella 1 e 2) sono riportate le **analisi descrittive** dei partecipanti selezionati per il presente studio.

Tabella 1: analisi descrittive delle variabili di interesse (i nomi tra parentesi indicano il nome della variabile utilizzata nello svolgimento delle analisi).

	n	media	sd	mediana	min	max	range
Numero Valutazioni	1238	5.17	1.26	6.0	1	6	5
età alla prima valutazione	1238	53.66	6.54	54.0	36	68	32
genere¹	1238	1.70	0.46	2.0	1	2	1
etnia²	1238	1.10	0.67	1.0	1	8	7
Anni di scolarità	1238	16.19	2.76	16.0	10	29	19
stress_ANYTIME	1228	3.52	4.12	3.0	0	27	27
stress_CHILD	1228	0.83	1.41	0.0	0	7	7
MMSE	1225	29.39	0.91	30	25	30	5
Clock Drawing Test	1237	9.55	0.78	10.0	3	10	7
AVLT richiamo immediato	1238	51.14	8.00	52.0	17	75	58
AVLT richiamo differito	1238	10.46	2.83	11.00	0	15	15
CES-D	1232	6.32	6.63	4.00	0	51	51
<p>¹genere: 1= maschio 2=femmina</p> <p>²etnia: 1= bianca 2=nera/afroamericana 4= indiani d'America 5=asiatica 6=nativo delle Hawaii o di altra isola del pacifico 7=altro 8=sconosciuta</p>							

Da questa prima tabella si può osservare come la maggioranza dei soggetti abbia partecipato a più sedute dello studio longitudinale WRAP, suggerendo un basso livello di di drop-out. L'età media del campione selezionato è di 53.6 anni ed il campione risulta essere a maggioranza femminile (N=871). Il campione presenta un livello di scolarità piuttosto elevato (media di 16.19 anni) suggerendo come chi abbia deciso di partecipare allo studio sia generalmente molto istruito. La media dei punteggi ottenuto ai test risulta essere di 29.39 per il MMSE, di 9.55 per il *Clock Drawing Test*, di 51.14 per la prova di richiamo immediato dell'AVLT e di 10.46 per la prova di richiamo differito. Per quanto riguarda gli indici di stress,

l'indice "stress_ANYTIME" presenta una media di 3.52 ed una deviazione standard di 4.12, suggerendo come la variabilità dei dati sia abbastanza ampia, e che quindi il numero di esperienze stressanti vissute nel corso della vita dai partecipanti risulti essere piuttosto vario, mentre l'indice "stress_CHILD" presenta una media di 0.83 ed una deviazione standard di 1.41, dato che suggerisce che il numero di esperienze stressanti vissute in giovane età per ciascun partecipante risulta essere molto basso, o addirittura nullo. Proprio per questo motivo, è stato costruito l'indice denominato "Stress_CHILD_YN" (indicato nella tabella 2) che permette una suddivisione dicotomica del campione di partecipanti tra chi ha vissuto almeno un' esperienza stressante in gioventù (531 partecipanti, 42.9%) e chi no (707 partecipanti, 57,1%). Per quanto riguarda i sintomi depressivi, considerati tramite il punteggio alla scala CES-D, la media della popolazione risulta essere di 6.32, con un deviazione standard di 6.63, indicante anche in questo caso una variabilità piuttosto ampia. Data la media piuttosto bassa (6.32 su 60) è stata costruita una nuova variabile binaria, con lo zero indicante un punteggio alla scala inferiore alla soglia del cut-off, stanziata a 16, e l'uno indicante un punteggio superiore alla soglia, con l'obiettivo di verificare se i risultati ottenuti dalle due variabili rappresentanti la depressione fossero diversi. I partecipanti con un punteggio superiore alla soglia del cut-off sono 105, rappresentanti l'8,5 % del campione. I risultati ottenuti con questa nuova variabile si sono però rivelati essere molto simili a quelli ottenuti con la variabile originale, e per questo non verranno riportati nella presente ricerca.

Tabella 2: Distribuzione dei partecipanti all'interno di alcune delle variabili selezionate

GENERE		
	N	%
maschio (1)	367	29,6%
femmina (2)	871	70,4%
ETNIA		
	N	%
bianca (1)	1183	95,5%
nera/afroamericana (2)	43	3,5%
indiani d'America (4)	0	0%
asiatica (5)	2	0,2%
nativo delle Hawaii o altra isola del Pacifico (6)	0	0%
Altro (7)	0	0%
Sconosciuta (8)	10	0,8%
INDICE DI STRESS IN GIOVENTÙ		
	N	%
No (0)	707	57,1%
Si (1)	531	42,9%

In questa seconda tabella è possibile osservare la distribuzione della popolazione all'interno di determinate variabili di interesse. Si conferma come il campione sia a maggioranza femminile, con 871 partecipanti contro i 367 maschili, e come l'etnia più diffusa sia quella bianca, con 1183 partecipanti rappresentanti di oltre il 95% dell'intero campione. Si osserva comunque una ridotta partecipazione di afroamericani (43 partecipanti, 3.5%) e asiatici (2 partecipanti, 0.2%).

Per quanto riguarda i risultati ottenuti dalle analisi correlazionali l'età mostra una correlazione negativa ed altamente significativa con i punteggi ottenuti da tutti i test cognitivi selezionati nello studio ($r=-0.14$, $p<0.001$ con il MMSE, $r=-0.06$, $p<0.05$ con il *Clock Drawing Test*, $r=-0.17$, $p<0.001$ con il richiamo immediato

dell'AVLT, $r=-0.16$, $p<0.001$ con il richiamo differito). La scolarità risulta invece essere correlata positivamente ed in modo altamente significativo con tutti i test cognitivi ($r=0.14$, $p<0.001$ con il MMSE, $r=0.13$, $p<0.001$ con il *Clock Drawing Test*, $r=0.15$, $p<0.001$ con il richiamo immediato dell'AVLT, $r=0.13$, $p<0.001$ con il richiamo differito). Si osserva poi una correlazione positiva e significativa tra il genere, in particolare quello femminile, e i punteggi ai test cognitivi considerati ($r=0.12$, $p<0.001$ per il MMSE, $r=0.28$, $p<0.001$ per il richiamo immediato dell'AVLT, $r=0.26$, $p<0.001$ per il richiamo differito) suggerendo come le donne abbiano ottenuto mediamente dei punteggi migliori rispetto agli uomini. Un'altra associazione emersa nelle correlazioni effettuate, è quella tra depressione, misurata in questo caso attraverso la prestazione al CES-D, e performance cognitiva. In particolare, si osserva una correlazione negativa tra punteggi alla scala CES-D e punteggi ai test cognitivi, indicando che una maggiore severità dei sintomi depressivi è correlata a punteggi inferiori ai test cognitivi. Tale associazione risulta però significativa solamente nella correlazione tra punteggi alla scala CES-D e punteggi ottenuti alle prove di richiamo immediato dell'AVLT ($r=-0.06$, $p<0.01$).

Di particolare interesse per l'obiettivo dello studio sono poi le correlazioni tra stress, in gioventù e durante l'intero arco di vita, e performance ai test cognitivi, e tra stress e sintomi depressivi. Si osservano innanzitutto correlazioni negative, seppur di lieve intensità, tra l'indice di stress nell'intero arco di vita e la performance ai vari test cognitivi considerati. Di queste, solamente la relazione tra eventi di vita stressanti verificatisi nell'intero arco di vita e prestazione al *Clock Drawing Test* risulta significativa ($r=-0.06$, $p<0.05$), indicando che all'aumentare del valore dell'indice di stress la prestazione al test cognitivo in questione tende ad essere peggiore. Anche per quanto riguarda l'indice di stress legato alle prime fasi di vita si osservano correlazioni leggermente negative con il MMSE e con il *Clock Drawing Test*, ma esse non risultano essere significative. Spiccano infine le correlazioni tra indici di stress e sintomi depressivi: si osservano correlazioni positive ed altamente significative sia tra l'indice di stress legato agli eventi verificatisi durante l'intero arco di vita, e i punteggi alla scala CES-D ($r=0.11$, $p<0.001$), sia tra l'indice di stress in gioventù ed i sintomi depressivi misurati tramite la scala CES-D ($r=0.13$, $p<0.001$). Questi risultati indicano che

all'aumentare dei punteggi ottenuti negli indici di stress si osserva una tendenza ad aumentare anche dei punteggi sulla scala CES-D.

Come già affermato in precedenza sono poi stati costruiti dei modelli lineari misti per ciascun test cognitivo preso in considerazione, uno contenente la variabile stress_anytime ed uno contenente la variabile stress_child_yn. Si procederà ora all'analisi dei principali risultati modello per modello. Per ognuno dei modelli creati saranno presenti due tabelle, una a sinistra, denominata con la lettera "a", rappresentante il modello contenente solamente l'interazione tra l'età e l'indice di stress considerato, ed una destra, denominata con la lettera "b", contenente le interazioni tra età e depressione, stress e depressione e la l'interazione a 3 vie tra queste variabili.

Partendo dal modello in cui come outcome cognitivo è stata inserita la prestazione al MMSE e come predittore l'indice di stress nell'intero arco di vita (vedi tabella 3a) si può innanzitutto notare che all'aumentare del numero di valutazioni effettuate (indicate con la variabile "NumVis"), il punteggio al test tenda leggermente ad aumentare (estimate = 0.06, $p < 0.001$), riflettendo un effetto di apprendimento al test. Il modello rileva poi che i partecipanti di sesso femminile (indicati con la variabile gender [2]), tendono ad avere un punteggio al MMSE più alto (estimate = 0.25, $p < 0.001$). Ancora una volta, all'aumentare degli anni di istruzione (indicati dalla variabile Educyrs) il punteggio al MMSE risulta leggermente più alto (estimate = 0.05, $p < 0.001$), mentre all'aumentare dell'età (indicata dalla variabile curage) il punteggio al test tende a diminuire (estimate = -0.01, $p < 0.001$). Un punteggio più elevato nella scala CES-D risulta essere associato ad un punteggio al MMSE più basso (estimate = -0.01, $p = 0.015$). Non si osserva un effetto significativo dello stress nell'intero arco di vita sul punteggio al MMSE né preso singolarmente né considerando l'interazione dell'età con lo stress. Analizzando poi il secondo modello creato (vedi tabella 3b), né l'interazione tra i punteggi al CES-D e l'indice di stress né l'interazione a tre vie tra età, punteggio al CES-D e stress danno risultati significativi.

Tabelle 3a e 3b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress nell'intero arco di vita inserito tra i predittori ed il punteggio al MMSE come variabile dipendente.

tabella 3a

<i>Predictors</i>	mmse Tot		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	28,93	28.48 – 29.38	<0.001
NumVis	0,06	0.03 – 0.10	<0.001
race1 [2]	-0,21	-0.42 – 0.00	0,055
gender [2]	0,25	0.18 – 0.33	<0.001
EducYrs	0,05	0.04 – 0.06	<0.001
cesdts visit1	-0,01	-0.01 – -0.00	0,015
curage	-0,01	-0.02 – -0.01	<0.001
stress ANYTIME	0,02	-0.06 – 0.09	0,647
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,569
Random Effects			
σ^2	0,72		
τ_{00} wrapnum	0,18		
ICC	0,2		
$N_{wrapnum}$	1212		
Observations	4947		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.052 / 0.238		

tabella 3b

<i>Predictors</i>	mmse Tot		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	29,05	28.48 – 29.62	<0.001
NumVis	0,07	0.03 – 0.10	<0.001
race1 [2]	-0,21	-0.42 – 0.01	0,058
gender [2]	0,25	0.18 – 0.33	<0.001
EducYrs	0,05	0.04 – 0.06	<0.001
curage	-0,02	-0.02 – -0.01	<0.001
cesdts visit1	-0,02	-0.09 – 0.04	0,439
stress ANYTIME	0	-0.10 – 0.11	0,953
curage × cesdts visit1	0	-0.00 – 0.00	0,482
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,98
cesdts visit1 × stress ANYTIME	0	-0.01 – 0.01	0,747
(curage × cesdts visit1) × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,619
Random Effects			
σ^2	0,72		
τ_{00} wrapnum	0,18		
ICC	0,2		
$N_{wrapnum}$	1212		
Observations	4947		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.053 / 0.238		

Spostandosi al modello del MMSE in cui il predittore è l'indice di stress in età giovanile (vedi tabelle 4a e 4b) i risultati per quanto riguarda numero di visite, genere, età, anni di istruzione e punteggio alla scala CES-D sono molto simili a quelli ottenuti nel modello precedente, indicando gli stessi trend. Anche in questo caso, come con l'indice di stress nell'intero arco di vita, l'indice di stress riferito alla gioventù non risulta avere alcuna interazione significativa con il punteggio al MMSE sia quando considerato singolarmente che quando in interazione con l'età (curage x stress_child_yn [1], dove 1 indica i soggetti che hanno vissuto almeno un evento di vita avverso in gioventù), con i punteggi al CES-D (cesdts visit1 x stress_child_yn [1]) o nell'interazione a 3 con età e punteggi alla scala CES-D (curage x cesdts visit1 x stress_child_yn[1]).

Tabelle 4a e 4b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress in gioventù inserito tra i predittori ed il punteggio al MMSE come variabile dipendente.

tabella 4a

Predictors	mmse Tot		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	28,99	28.55 – 29.43	<0.001
NumVis	0,07	0.03 – 0.10	<0.001
race1 [2]	-0,21	-0.43 – 0.00	0,052
gender [2]	0,25	0.18 – 0.33	<0.001
EducYrs	0,05	0.04 – 0.06	<0.001
cesdts visit1	-0,01	-0.01 – -0.00	0,011
curage	-0,02	-0.02 – -0.01	<0.001
stress CHILD YN [1]	-0,04	-0.58 – 0.49	0,873
curage × stress CHILD YN [1]	0	-0.01 – 0.01	0,861
Random Effects			
σ^2	0,72		
τ_{00} wrapnum	0,18		
ICC	0,2		
N _{wrapnum}	1212		
Observations	4947		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.052 / 0.238		

tabella 4b

Predictors	mmse Tot		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	29,1	28.53 – 29.66	<0.001
NumVis	0,07	0.03 – 0.10	<0.001
race1 [2]	-0,21	-0.43 – -0.00	0,049
gender [2]	0,25	0.18 – 0.33	<0.001
EducYrs	0,05	0.04 – 0.06	<0.001
curage	-0,02	-0.02 – -0.01	<0.001
cesdts visit1	-0,02	-0.09 – 0.04	0,453
stress CHILD YN [1]	-0,14	-0.89 – 0.62	0,723
curage × cesdts visit1	0	-0.00 – 0.00	0,637
curage × stress CHILD YN [1]	0	-0.01 – 0.01	0,766
cesdts visit1 × stress	0,02	-0.07 – 0.10	0,728
CHILD YN [1]			
(curage × cesdts visit1) × stress CHILD YN [1]	0	-0.00 – 0.00	0,802
Random Effects			
σ^2	0,72		
τ_{00} wrapnum	0,18		
ICC	0,2		
N _{wrapnum}	1212		
Observations	4947		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.052 / 0.239		

Andando ad analizzare i risultati ottenuti dai modelli lineari misti creati inserendo la prestazione al *Clock Drawing Test* come variabile dipendente e lo stress nell'intero arco di vita tra i predittori (vedi tabelle 5a e 5b) è possibile notare che in questo caso sia il numero di visite (estimate = 0.01, p=0.277) che l'appartenenza al genere femminile (estimate = 0.05, p=0.106) non hanno un'influenza significativa sul modello. A differenza del modello precedente, dove l'etnia non dava alcun risultato significativo, in questo l'etnia nera/afroamericana riporta tendenzialmente punteggi più bassi al test (estimate = -0.2, p=0.01). Anche in questo caso, come nel modello legato al MMSE, un maggior numero di anni di istruzione si associano a punteggi più elevati al *Clock Drawing Test* (estimate = 0.2, p<0.001). Rispetto al modello precedente invece la presenza di sintomi depressivi non influenza significativamente il punteggio al test (estimate = 0, p=0.531). Proseguendo, anche in questo caso, sia prendendo singolarmente in analisi l'indice di stress nell'intero arco di vita, sia considerandolo in interazione

con l'età (curage x stress_anytime) o con i punteggi alla scala CES-D (cesdts visit 1 x stress-anytime) non si osserva alcun impatto significativo sulla performance al *Clock Drawing Test*. Infine, anche l'interazione a tre fattori tra età, prestazione al CES-D e stress non dà alcun risultato significativo.

Tabelle 5a e 5b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress nell'intero arco di vita inserito tra i predittori ed il punteggio al *Clock Drawing Test* come variabile dipendente.

tabella 5a

<i>Predictors</i>	cdtts		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	9,07	8.78 – 9.36	<0.001
NumVis	0,01	-0.01 – 0.04	0,277
race1 [2]	-0,2	-0.36 – -0.05	0,01
gender [2]	0,05	-0.01 – 0.10	0,106
EducYrs	0,02	0.01 – 0.03	<0.001
cesdts visit1	0	-0.01 – 0.00	0,531
curage	0	-0.00 – 0.01	0,138
stress ANYTIME	0,01	-0.03 – 0.06	0,595
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,295
Random Effects			
σ^2	0,43		
τ_{00} wrapnum	0,11		
ICC	0,21		
$N_{wrapnum}$	1219		
Observations	6159		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.015 / 0.220		

tabella 5b

<i>Predictors</i>	cdtts		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	8,93	8.57 – 9.29	<0.001
NumVis	0,01	-0.01 – 0.04	0,283
race1 [2]	-0,2	-0.35 – -0.04	0,011
gender [2]	0,05	-0.01 – 0.10	0,111
EducYrs	0,02	0.01 – 0.03	<0.001
curage	0,01	0.00 – 0.01	0,046
cesdts visit1	0,02	-0.01 – 0.06	0,201
stress ANYTIME	0,03	-0.03 – 0.09	0,362
curage × cesdts visit1	0	-0.00 – 0.00	0,18
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,207
cesdts visit1 × stress ANYTIME	0	-0.01 – 0.00	0,37
(curage × cesdts visit1) × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,38
Random Effects			
σ^2	0,43		
τ_{00} wrapnum	0,11		
ICC	0,21		
$N_{wrapnum}$	1219		
Observations	6159		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.015 / 0.221		

Analizzando il modello che considera il *Clock Drawing Test* come variabile dipendente e che inserisce l'indice di stress giovanile tra i predittori si nota come i risultati per le variabili indicanti il numero di visite, etnia, genere, anni di istruzione e punteggio alla scala CES-D siano simili a quelli ottenuti nel modello precedente (vedi tabella 6a). Se si considera il modello contenente la triplice interazione tra età, sintomi depressivi e stress giovanile (vedi tabella 6b) si può notare come all'aumentare dell'età la prestazione al test migliori leggermente (estimate = 0.01, p=0.017), riflettendo un probabile effetto pratica del campione.

Due risultati sono però di particolare interesse in questo secondo modello: l'**interazione tra età e stress giovanile** (curage x stress_child_yn) e l'**interazione tra età, punteggio al CES-D e stress giovanile** (curage x cesdtd_visit1 x stress_child_yn). La prima interazione suggerisce una tendenza secondo cui l'impatto dello stress infantile sul *Clock Drawing Test* sia influenzato dall'età (estimate = -0.01, p=0.067). Ciò indica che lo stress infantile può avere un impatto diverso sui partecipanti più giovani rispetto ai più anziani nell'esecuzione del test. In particolare, nei soggetti che hanno vissuto eventi stressanti all'aumentare dell'età la prestazione tende a peggiorare, seppur in modo molto leggero, mentre nei partecipanti che non hanno vissuto alcun evento stressante in età giovanile la prestazione tende a migliorare (vedi figura 3.1). La seconda interazione, anch'essa significativa (p=0.088), indica che l'impatto dello stress infantile sulle funzioni esecutive misurate attraverso il *Clock Drawing Test* non è lineare, ma si manifesta in modo diverso a seconda dell'età della persona e a seconda della presenza o meno di sintomi depressivi. A livelli bassi di depressione (indicati da un punteggio basso alla scala CES-D) i risultati ottenuti sono gli stessi appena descritti dalla semplice interazione tra età e stress giovanile. A livelli di depressione nella media l'effetto di miglioramento dei partecipanti che non hanno vissuto alcun evento stressante risulta attenuato, mentre a livelli elevati si osserva un declino della loro prestazione all'aumentare dell'età. Per quanto riguarda gli individui che hanno vissuto eventi stressanti invece la prestazione rimane pressoché stabile al variare dell'età e dei livelli di depressione (vedi figura 3.2).



Figura 3.1: rappresentazione grafica dell'effetto dell'interazione tra età (curage) e stress in gioventù (stress CHILD YN, dove 0, in rosso, sta per “nessun evento stressante vissuto” e 1, in blu, per “almeno un evento stressante vissuto”) sul punteggio al Clock Drawing Test.

Figura 3.2: rappresentazione grafica dei risultati dell'effetto dell'interazione a tre vie tra età (curage), punteggio alla scala CES-D, indicato in alto (-0.3 indica un punteggio una dev.std sotto la media, 6.2 indica la media e 12.7 un punteggio una dev.std sopra la media) e l'indice di stress in gioventù (stress_child_yn, dove 0 indica "nessuna esperienza stressante" mentre 1 indica "almeno una esperienza stressante") sulla prestazione al Clock Drawing Test.

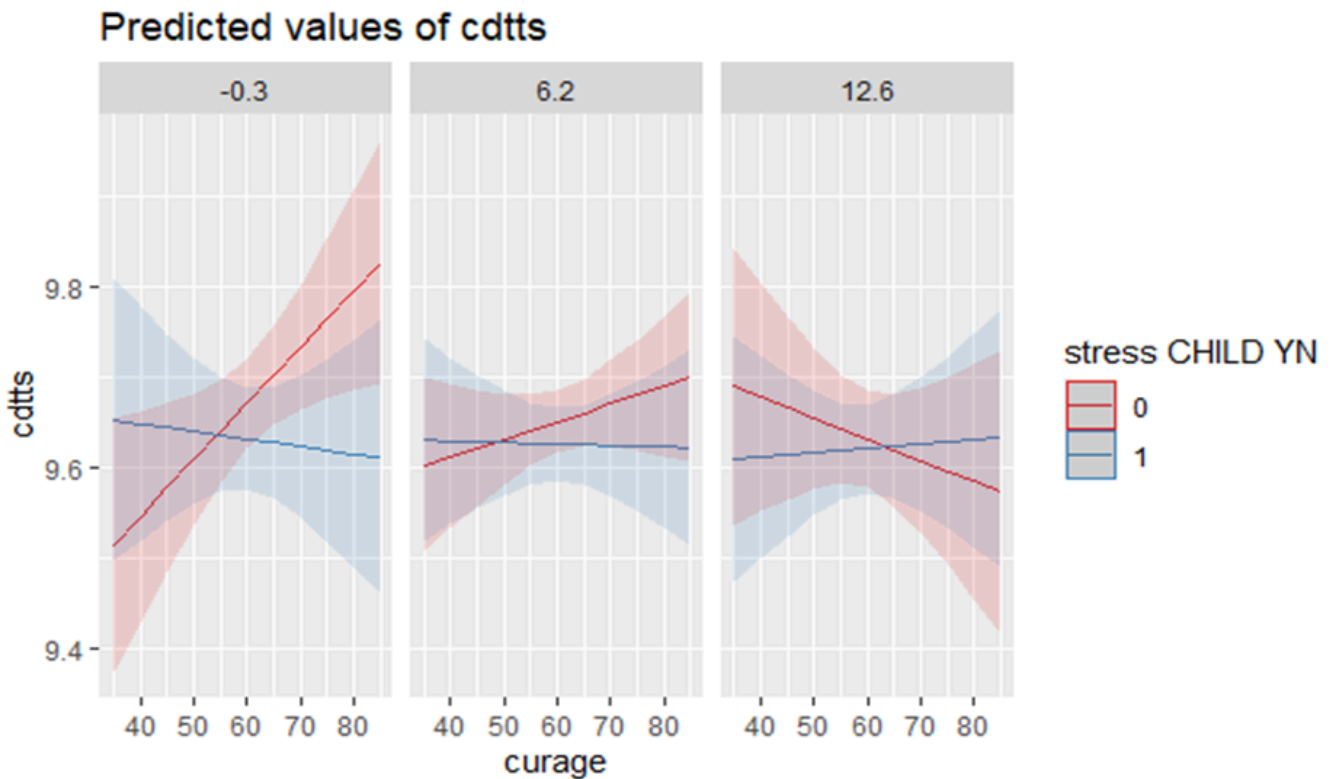


Tabelle 6a e 6b: risultati dei modelli lineari misti con l'indice di stress giovanile inserito tra i predittori ed il punteggio al Clock Drawing Test come variabile dipendente.

tabella 6a

Predictors	cdtts		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	9,02	8.73 – 9.30	<0.001
NumVis	0,02	-0.00 – 0.04	0,116
race1 [2]	-0,21	-0.36 – -0.05	0,008
gender [2]	0,05	-0.01 – 0.10	0,084
EducYrs	0,02	0.01 – 0.03	<0.001
cesdts visit1	0	-0.01 – 0.00	0,39
curage	0	-0.00 – 0.01	0,154
stress CHILD YN [1]	0,15	-0.18 – 0.48	0,379
curage × stress CHILD YN [1]	0	-0.01 – 0.00	0,294
Random Effects			
σ^2	0,43		
τ_{00} wrapnum	0,12		
ICC	0,21		
$N_{wrapnum}$	1219		
Observations	6159		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.012 / 0.220		

tabella 6b

Predictors	cdtts		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	8,81	8.45 – 9.17	<0.001
NumVis	0,02	-0.00 – 0.04	0,116
race1 [2]	-0,21	-0.37 – -0.06	0,007
gender [2]	0,05	-0.01 – 0.10	0,099
EducYrs	0,02	0.01 – 0.03	<0.001
curage	0,01	0.00 – 0.01	0,017
cesdts visit1	0,04	-0.00 – 0.08	0,072
stress CHILD YN [1]	0,39	-0.08 – 0.85	0,102
curage × cesdts visit1	0	-0.00 – -0.00	0,049
curage × stress CHILD YN [1]	-0,01	-0.01 – 0.00	0,067
cesdts visit1 × stress CHILD YN [1]	-0,04	-0.10 – 0.01	0,107
(curage × cesdts visit1) × stress CHILD YN [1]	0	-0.00 – 0.00	0,088
Random Effects			
σ^2	0,43		
τ_{00} wrapnum	0,12		
ICC	0,21		
$N_{wrapnum}$	1219		
Observations	6159		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.013 / 0.222		

Si prosegue osservando i risultati ottenuti dal modello lineare misto che prende in considerazione l'indice di stress nell'intero arco di vita tra i predittori e con la prestazione al richiamo immediato dell'AVLT (vedi tabelle 7a e 7b). Sia un maggior numero di valutazioni che un maggior numero di anni di istruzione risultano essere associati a migliori prestazioni alla prova di richiamo immediato (rispettivamente estimate = 0.88, p<0.001 ed estimate = 0.52, p<0.001). Anche in questo caso l'etnia nera/afroamericana risulta avere punteggi significativamente più bassi (estimate = -4.1, p<0.001) mentre l'appartenenza al genere femminile risulta associata a punteggi significativamente più alti (estimate = 6.03, p<0.001). Sia l'età che un punteggio più elevato sulla scala CES-D risultano associati in modo significativo a punteggi più bassi nella prova di richiamo immediato (rispettivamente estimate = -0.12, p<0.001 ed estimate = -0.08, p=0.012). **Lo stress nell'intero arco di vita risulta poi essere significativo (p=0.068),** indicando una tendenza secondo cui aver vissuto un maggior numero di eventi

stressanti nel corso di vita si associ a punteggi leggermente inferiori nella prova di richiamo immediato dell'AVLT. Nell'**interazione tra età e stress nell'intero arco di vita** (curage x stress_anytime) si evidenzia un risultato chiave: l'interazione risulta essere significativa ($p=0,045$), indicando che l'effetto dello stress vissuto nell'intero arco di vita sulla prestazione alla prove non è lo stesso a tutte le età. Nello specifico, come è possibile osservare nella figura 3.3, l'impatto negativo (estimate = -0.01) dello stress sul richiamo immediato è minimo sui partecipanti più giovani, mentre risulta essere maggiore sui più anziani. Concludendo, le altre interazioni indagate (curage x stress_anytime, cesdts visit1 x stress_anytime) e l'interazione a tre vie tra età, depressione e stress (curage x cesdts visit 1 x stress_anytime) non risultano essere significative.

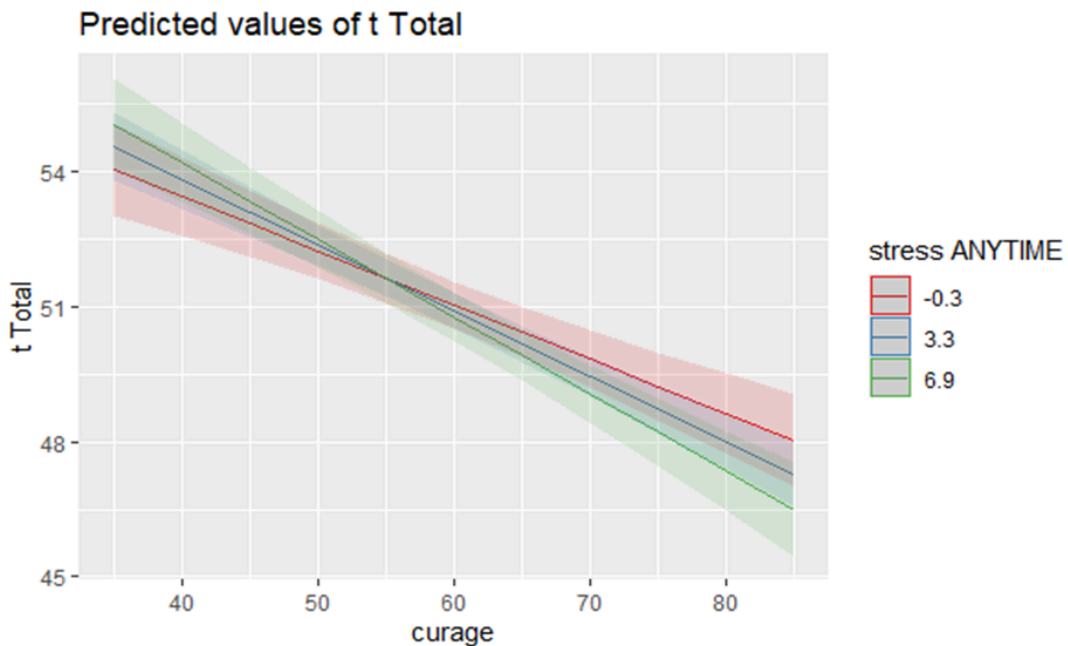


Figura 3.3: rappresentazione grafica dell'effetto dell'interazione tra età (curage) e stress nell'intero arco di vita (stress_anytime) sul punteggio alla prova di richiamo immediato dell'AVLT. Le rette rappresentano un valore di stress una dev.std sotto la media (rosso), nella media (blu) e una dev.std sopra la media (verde).

Tabelle 7a e 7b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress nell'intero arco di vita inserito tra i predittori ed il punteggio alla prova di richiamo immediato dell'AVLT come variabile dipendente.

tabella 7a

	t Total		
<i>Predictors</i>	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	41,42	37.84 – 45.00	<0.001
NumVis	0,88	0.55 – 1.21	<0.001
race1 [2]	-4,1	-6.30 – -1.89	<0.001
gender [2]	6,03	5.19 – 6.87	<0.001
EducYrs	0,52	0.38 – 0.66	<0.001
cesdts visit1	-0,08	-0.13 – -0.02	0,012
curage	-0,12	-0.16 – -0.09	<0.001
stress ANYTIME	0,4	-0.03 – 0.82	0,068
curage × stress ANYTIME	-0,01	-0.01 – -0.00	0,045
Random Effects			
σ ²	25,76		
τ ₀₀ wrapnum	40,28		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6281		
Marzinal R2 / Conditional R2	0.153 / 0.670		

tabella 7b

	t Total		
<i>Predictors</i>	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	41,23	37.17 – 45.29	<0.001
NumVis	0,88	0.55 – 1.21	<0.001
race1 [2]	-4,08	-6.28 – -1.87	<0.001
gender [2]	6,03	5.20 – 6.87	<0.001
EducYrs	0,52	0.38 – 0.66	<0.001
curage	-0,12	-0.17 – -0.07	<0.001
cesdts visit1	-0,03	-0.39 – 0.32	0,853
stress ANYTIME	0,2	-0.38 – 0.78	0,496
curage × cesdts visit1	0	-0.01 – 0.01	0,915
curage × stress ANYTIME	0	-0.01 – 0.01	0,493
cesdts visit1 × stress	0,03	-0.04 – 0.09	0,428
ANYTIME			
(curage × cesdts visit1)	0	-0.00 – 0.00	0,316
× stress ANYTIME			
Random Effects			
σ ²	25,76		
τ ₀₀ wrapnum	40,32		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6281		
Marzinal R2 / Conditional R2	0.154 / 0.670		

Andando al modello che inserisce lo stress giovanile tra i predittori e la prestazione alla prova di richiamo immediato dell'AVLT come variabile dipendente (vedi tabelle 8a e 8b) è possibile osservare come i risultati legati al numero di visite, genere, etnia, anni di educazione, età e punteggio alla scala CES-D siano molto simili a quelli ottenuti dal modello contenente l'indice di stress nell'intero arco di vita. A differenza del modello precedente però, in questo caso né lo stress giovanile considerato singolarmente né l'interazione tra età e stress giovanile risultano essere significative (rispettivamente p=0.418 e p=0.808). Analogamente al modello precedente sono anche qui presenti alcuni risultati chiave: l'interazione tra prestazione alla scala CES-D e stress in gioventù (cesdts visit 1 x stress_child_yn) risulta essere significativa (p=0.046), così come

l'interazione a tre vie tra età, prestazione al CES-D e stress in gioventù (curage x cesdts visit 1 x stress_child_yn) ($p=0.039$). Il primo risultato indica che l'effetto dello stress giovanile sulla memoria immediata misurata attraverso l'AVLT è diverso a seconda del livello di depressione del partecipante. In particolare, il modello mostra che all'aumentare dei sintomi depressivi l'impatto dello stress giovanile sulla prestazione alla prova di richiamo immediato diminuisce. Ciò indica che, per coloro che non hanno subito stress infantili, all'aumentare dei sintomi depressivi la loro prestazione peggiora, mentre per coloro che ne hanno subiti l'effetto negativo della depressione risulta mitigato. Questo risultato, seppur controintuitivo, può essere dovuto a diversi fattori non misurati che influenzano la relazione, che verranno discussi nel prossimo capitolo. Il secondo risultato, più complesso, indica che l'effetto dello stress giovanile sulla prestazione nella prova di memoria immediata non è diretto, ma risulta invece essere modulato sia dalla presenza di sintomi depressivi sia dall'età. Ecco che, ad esempio, due partecipanti con uno stesso punteggio all'indice di stress giovanile potranno avere punteggi diversi alla prova di richiamo immediato a seconda della loro età e della presenza (o meno) di sintomi depressivi. Anche in questo caso si osserva lo stesso risultato dell'interazione precedente: nelle età più avanzate l'effetto di stress giovanile e presenza di sintomi depressivi risulta mitigato. Quando la presenza di sintomi depressivi è bassa (-0.3), l'aver vissuto eventi stressanti in gioventù porta ad una performance di memoria immediata leggermente inferiore nelle età più avanzate, mentre, quando si riscontrano livelli di depressione medi (6.2) o sopra la media (12.7) in tarda età, i partecipanti che hanno vissuto eventi stressanti in gioventù hanno prestazioni leggermente superiori rispetto a chi non ne ha vissute (vedi figura 3.4).

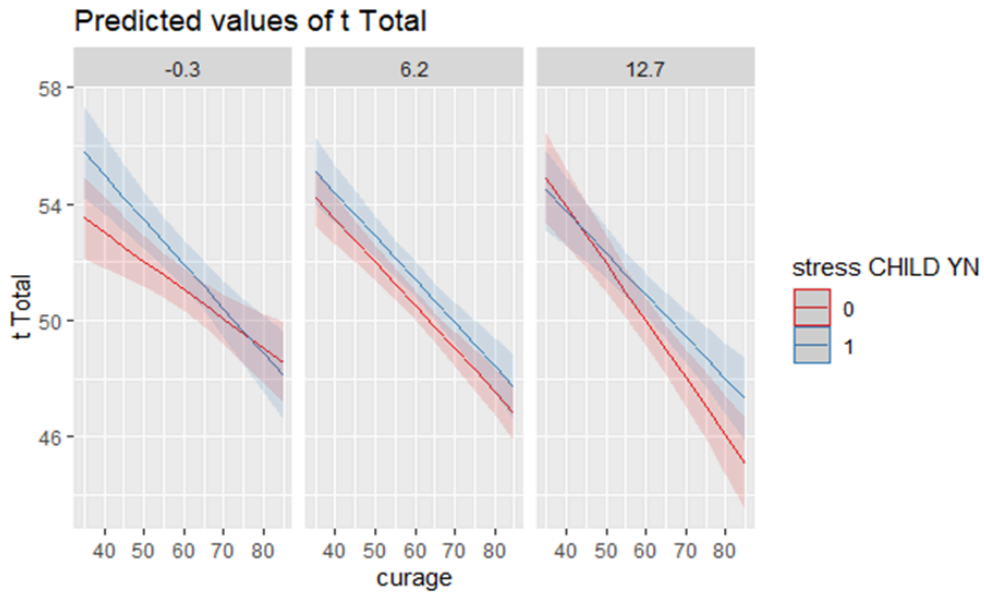


Figura 3.4: rappresentazione grafica dei risultati dell'interazione a tre vie tra età (curage), punteggio alla scala CES-D, indicato in alto (-0.3 indica un punteggio una dev.std sotto la media, 6.2 indica la media e 12.7 un punteggio una dev.std sopra la media) e l'indice di stress in gioventù (stress_child_yn), dove 0 indica nessuna esperienza stressante mentre 1 indica l'averne vissute.

Tabella 8a e 8b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress giovanile inserito tra i predittori ed il punteggio alla prova di richiamo immediato dell'AVLT come variabile dipendente.

tabella 8a

Predictors	t Total		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	41,91	38.41 – 45.41	<0.001
NumVis	0,91	0.59 – 1.23	<0.001
race1 [2]	-4,28	-6.48 – -2.08	<0.001
gender [2]	6,1	5.27 – 6.94	<0.001
EducYrs	0,53	0.39 – 0.67	<0.001
cesdts visit1	-0,08	-0.14 – -0.03	0,004
curage	-0,14	-0.18 – -0.11	<0.001
stress CHILD YN [1]	1,29	-1.83 – 4.42	0,418
curage × stress CHILD YN [1]	-0,01	-0.06 – 0.04	0,808
Random Effects			
σ ²	25,78		
r00 wrapnum	40,08		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6281		
Marginal R2 / Conditional R2	0.155 / 0.669		

tabella 8b

Predictors	t Total		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	39,44	35.40 – 43.47	<0.001
NumVis	0,91	0.58 – 1.23	<0.001
race1 [2]	-4,3	-6.50 – -2.09	<0.001
gender [2]	6,09	5.25 – 6.92	<0.001
EducYrs	0,53	0.39 – 0.67	<0.001
curage	-0,1	-0.15 – -0.06	<0.001
cesdts visit1	0,37	-0.00 – 0.73	0,051
stress CHILD YN [1]	4,1	-0.26 – 8.47	0,065
curage × cesdts visit1	-0,01	-0.01 – -0.00	0,013
curage × stress CHILD YN [1]	-0,05	-0.12 – 0.02	0,135
cesdts visit1 × stress CHILD YN [1]	-0,49	-0.98 – -0.01	0,046
(curage × cesdts visit1) × stress CHILD YN [1]	0,01	0.00 – 0.02	0,039
Random Effects			
σ ²	25,76		
r00 wrapnum	40,12		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6281		
Marginal R2 / Conditional R2	0.156 / 0.670		

Gli ultimi modelli costruiti sono quelli che considerano la prestazione alla prova di richiamo differito dell'AVLT come variabile dipendente (vedi tabella 9a). Analizzando quello che considera tra i predittori l'indice di stress nell'intero arco di vita si riscontrano alcuni risultati molto simili (se non identici) a quelli riscontrati nei modelli precedenti: un maggior numero di visite risulta associato in modo significativo ad una prestazione migliore alla prova (estimate = 0.22, p<0.001), il genere femminile [2] risulta avere una performance significativamente migliore alla prova (estimate = 1.87, p<0.001), l'appartenere all'etnia nera/afroamericana è associato a punteggi significativamente più bassi al test (estimate = -1.14, p<0.001), un maggior numero di anni di istruzione si associa a punteggi alla prova di richiamo differito più alti (estimate = 0.17, p<0.001) infine l'età risulta associata in modo significativo a punteggi più bassi (estimate = -0.03, p<0.001). La prestazione alla scala CES-D risulta poi essere associata in modo significativo a punteggi più bassi alla prova (estimate = -0.02, p=0.087). Lo stress nell'intero arco di vita non risulta essere associato in modo

significativo alla prestazione alla prova di memoria differita ($p=0.392$). Per quanto riguarda le varie interazioni (vedi tabella 9b), anch'esse non risultano essere significative, non evidenziando un'associazione né tra età, eventi stressanti nell'intero arco di vita e memoria differita né tra età, sintomi depressivi, eventi stressanti e prestazione al test.

Tabelle 9a e 9b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress nell'intero arco di vita inserito tra i predittori ed il punteggio alla prova di richiamo differito dell'AVLT come variabile dipendente.

tabella 9a

<i>Predictors</i>	drraw		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	6,94	5.68 – 8.21	<0.001
NumVis	0,22	0.10 – 0.33	<0.001
race1 [2]	-1,14	-1.91 – -0.36	0,004
gender [2]	1,87	1.58 – 2.17	<0.001
EducYrs	0,17	0.12 – 0.22	<0.001
cesdts visit1	-0,02	-0.04 – 0.00	0,087
curage	-0,03	-0.04 – -0.01	<0.001
stress ANYTIME	0,07	-0.08 – 0.22	0,392
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,344
Random Effects			
σ^2	3,21		
τ_{00} wrapnum	5,01		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6280		
Marginal R2 / Conditional R2	0.113 / 0.654		

tabella 9b

<i>Predictors</i>	drraw		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	6,53	5.10 – 7.96	<0.001
NumVis	0,22	0.10 – 0.33	<0.001
race1 [2]	-1,11	-1.89 – -0.33	0,005
gender [2]	1,87	1.58 – 2.17	<0.001
EducYrs	0,17	0.12 – 0.22	<0.001
curage	-0,02	-0.04 – -0.00	0,015
cesdts visit1	0,06	-0.06 – 0.19	0,325
stress ANYTIME	0,05	-0.16 – 0.25	0,661
curage × cesdts visit1	0	-0.00 – 0.00	0,29
curage × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,779
cesdts visit1 × stress ANYTIME	0	-0.02 – 0.02	0,991
(curage × cesdts visit1) × stress ANYTIME	0	-0.00 – 0.00	0,739
Random Effects			
σ^2	3,21		
τ_{00} wrapnum	5		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6280		
Marginal R2 / Conditional R2	0.115 / 0.654		

Concludendo, l'ultimo modello da analizzare è quello contenente l'indice di stress giovanile tra i predittori e che utilizza la prova al richiamo differito dell'AVLT come variabile dipendente (vedi tabella 10). Ancora una volta, come già accaduto in gran parte dei modelli precedenti, i risultati per le variabili legate al numero di visite, etnia, genere, età, anni di educazione e prestazione alla scala CES-D sono simili, se non identici, a quelli ottenuti dal modello che inserisce l'indice di stress generale tra i predittori. Anche in questo secondo modello per la prova di richiamo differito i risultati delle interazioni non risultano significativi, non evidenziando alcuna particolare associazione tra stress giovanile, depressione e memoria

differita. Solamente lo **stress giovanile** preso in considerazione singolarmente nel modello con le varie interazioni (vedi tabella 10b) risulta essere significativo ($p=0.084$). Questo risultato suggerisce una potenziale relazione tra stress giovanile e memoria differita, che merita ulteriori indagini. Anche in questo caso l'esposizione a stress giovanile viene associata a punteggi leggermente più elevati nei compiti di memoria differita, a prescindere dall'età del partecipante (estimate = 0.33) (vedi figura 3.5).

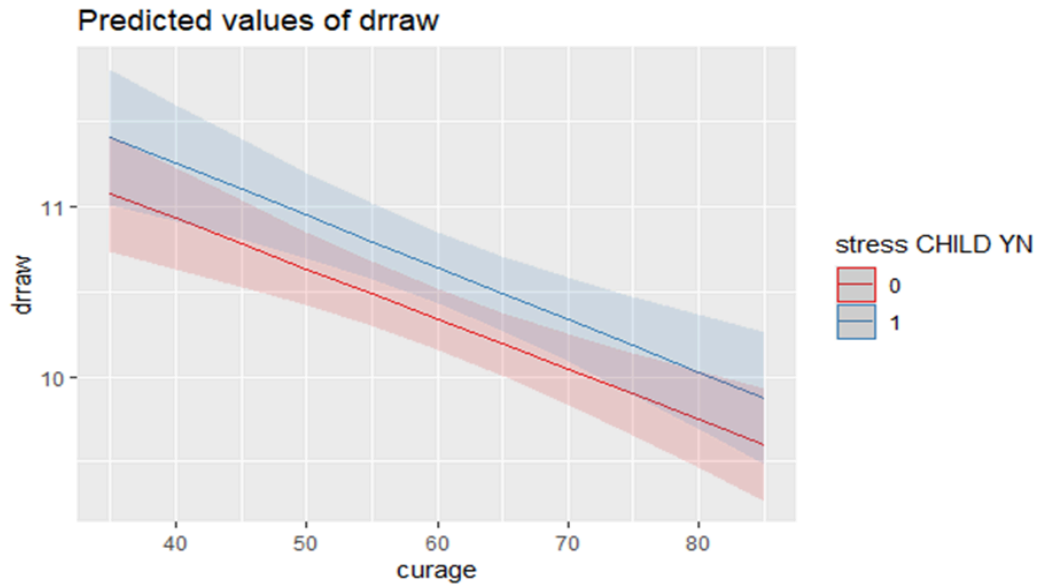


Figura 3.5: rappresentazione grafica dei risultati ottenuti dall'interazione tra età (curage) e l'indice di stress giovanile (stress_child_yn), dove 0 indica nessuna esperienza stressante e 1 indica averne vissute.

Tabelle 10a e 10b: risultati ottenuti dalla creazione dei modelli lineari misti con l'indice di stress giovanile inserito tra i predittori ed il punteggio alla prova di richiamo differito dell'AVLT come variabile dipendente.

tabella 10a

	drraw		
Predictors	Estimates	CI	p
(Intercept)	6,94	5.71 – 8.18	<0.001
NumVis	0,22	0.11 – 0.34	<0.001
race1 [2]	-1,2	-1.97 – -0.42	0,003
gender [2]	1,9	1.60 – 2.19	<0.001
EducYrs	0,17	0.12 – 0.22	<0.001
cesdts visit1	-0,02	-0.04 – -0.00	0,048
curage	-0,03	-0.04 – -0.02	<0.001
stress CHILD YN [1]	0,34	-0.77 – 1.44	0,55
curage × stress CHILD YN [1]	0	-0.02 – 0.02	0,949
Random Effects			
σ ²	3,21		
τ00 wrapnum	4,98		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6280		
Marginal R2 / Conditional R2	0.116 / 0.654		

tabella 10b

	drraw		
Predictors	Estimates	CI	p
(Intercept)	6,94	5.78 – 8.10	<0.001
NumVis	0,22	0.11 – 0.34	<0.001
race1 [2]	-1,19	-1.97 – -0.41	0,003
gender [2]	1,9	1.60 – 2.19	<0.001
EducYrs	0,17	0.12 – 0.22	<0.001
curage	-0,03	-0.04 – -0.02	<0.001
cesdts visit1	-0,02	-0.05 – 0.01	0,266
stress CHILD YN [1]	0,33	-0.04 – 0.71	0,084
cesdts visit1 × stress CHILD YN [1]	-0,01	-0.05 – 0.04	0,81
Random Effects			
σ ²	3,21		
τ00 wrapnum	4,98		
ICC	0,61		
N wrapnum	1219		
Observations	6280		
Marginal R2 / Conditional R2	0.116 / 0.654		

4. Discussione e conclusioni

4.1 Discussione

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare la presenza di un legame tra eventi di vita stressanti, sperimentati sia in gioventù che nell'intero arco di vita, e funzionamento cognitivo in età adulta e anziana utilizzando i dati ricavati dallo studio longitudinale WRAP. In aggiunta, la ricerca si è proposta di comprendere tramite la creazione di una serie di modelli lineari misti se tale legame sia diretto, o influenzato da alcune variabili, età e depressione su tutte.

Innanzitutto, sia dalle analisi correlazionali che dai modelli lineari misti si riscontra un dato affermato in letteratura: all'aumentare del numero di anni di istruzione la prestazione ai test cognitivi considerati (MMSE, *Clock Drawing Test* e AVLT) migliora. Questo dato risulta in linea con la teoria della riserva cognitiva citata nel paragrafo 1.7, secondo cui un livello più elevato di istruzione funge da fattore protettivo contro il declino cognitivo, permettendo a soggetti anziani di ottenere buone performance cognitive in tarda età e offrendo al cervello maggiore resilienza ai processi neurodegenerativi (Stern, 2009). Proprio per questo livello di istruzione elevato, per il fatto che si tratta di individui a rischio di sviluppare AD e non individui già malati, e per l'età non troppo avanzata dei partecipanti, si osservano punteggi medi ai test cognitivi piuttosto elevati. Un altro dato atteso è quello ricavato dalla variabile legata all'età: sia nelle analisi correlazionali che nei modelli l'aumentare dell'età è associato a prestazioni leggermente inferiori nei test cognitivi, riflettendo un normale declino cognitivo legato all'invecchiamento. Oltre a ciò, le analisi evidenziano che generalmente le prestazioni cognitive tendono a migliorare con l'aumentare del numero delle sessioni di valutazione. Questo fenomeno, noto come effetto pratica, è comune quando vengono somministrati ripetutamente gli stessi test nel corso del tempo e rappresenta una delle principali criticità dello studio, che verranno discusse in seguito.

Inoltre, sia nelle analisi correlazionali che nei modelli si osserva un altro dato atteso: all'aumentare dei punteggi alla scala CES-D, che valuta i sintomi depressivi, il punteggio ottenuto ai test cognitivi (soprattutto al MMSE e alla prova di richiamo immediato dell'AVLT) risulta essere peggiore. Questo dato risulta in linea con la letteratura sul tema, la quale, come già affermato in

precedenza, associa la presenza di sintomi depressivi ad un peggior funzionamento cognitivo in età adulta (Donovan et al., 2017) e ad un maggior rischio di sviluppo di demenza in tarda età (Fernández Fernández et al., 2024; Livingston et al., 2024). Un altro risultato interessante emerso dalle analisi è quello ottenuto dalle correlazioni tra indici di stress e punteggi alla scala CES-D, che mostra come all'aumentare del valore di tali indici si osservi anche un aumento dei punteggi alla scala di autovalutazione della depressione. Questi risultati sono in linea con quanto emerso in letteratura, secondo cui un maggior numero di eventi stressanti vissuti nel corso della vita e in gioventù si associa ad una maggiore probabilità di depressione in età adulta e anziana (Wang et al., 2023; Lowry et al., 2022).

Il fulcro dei risultati risiede però nelle analisi condotte sugli indici di stress e la loro relazione con i vari test cognitivi e la scala CES-D. Per quanto riguarda le analisi correlazionali si osserva una debole associazione negativa tra gli indici di stress, in particolare per quello riferito all'intero arco di vita, ed i punteggi ai test cognitivi, indicante di come all'aumentare del numero di eventi stressanti vissuti, e di conseguenza all'aumentare del punteggio ottenuto nell'indice, la prestazione ai test cognitivi risulti peggiore. Questo risultato, seppur debole e significativo solamente in un caso (nell'interazione tra stress nell'intero arco di vita e prestazione al *Clock Drawing Test*) risulta in linea con la letteratura che associa lo stress e gli eventi di vita avversi a peggior funzionamento cognitivo (Xie et al., 2023; Severs et al., 2023; Cox & Wallace, 2022) e mostra come le funzioni esecutive siano maggiormente impattate dalle esperienze di vita avverse sperimentate nel corso dell'intera vita, suggerendo una particolare relazione tra queste aree (frontali) e lo stress. In particolare, lo stress, tramite l'azione del cortisolo, è in grado di indurre un maggior declino delle prestazioni alle prove riguardanti le funzioni esecutive, come già evidenziato in letteratura (Pietrzak et al., 2017). Andando ad osservare i modelli lineari misti creati i risultati variano a seconda dei test cognitivi inseriti come variabili dipendenti.

Nei modelli che considerano la prestazione al MMSE, nessuno dei due indici di stress risulta avere un impatto significativo sul punteggio al test, né le interazioni con età e depressione evidenziano risultati significativi. Questo risultato non trova quindi alcuna associazione tra stress ed eventi di vita avversi e funzionamento

cognitivo globale, risultando in linea con la letteratura che non riscontra alcuna associazione tra i due fattori (Lian et al., 2024; Lor et al., 2023). Conseguentemente, anche le interazioni tra stress, depressione e prestazione al MMSE non forniscono alcun risultato saliente. Il significato di tali risultati va probabilmente attribuito al fatto che il campione di partecipanti selezionato è relativamente giovane (età media di 53.66 anni), cognitivamente sano, e con un alto livello di scolarità, fattori che, nonostante la presenza di qualche evento avverso, permettono di ottenere una prestazione molto elevata ad un test cognitivo che risulta spesso essere troppo semplice anche per soggetti con MCI.

Nei modelli che utilizzano la prestazione al Clock Drawing Test come variabile dipendente si sono riscontrati risultati di maggiore interesse. Mentre lo stress nell'intero arco di vita non risulta avere alcun legame significativo con la prestazione al test, differente è il caso per gli eventi stressanti vissuti in età giovanile. Si è infatti osservato che l'impatto dello stress giovanile sulla prestazione al Clock Drawing Test viene influenzato dall'età. Il miglioramento della prestazione ottenuto da coloro che non ha vissuto alcun evento stressante è probabilmente dovuto ad un effetto pratica, mentre è possibile ipotizzare che in coloro che hanno sperimentato eventi stressanti in gioventù la capacità di apprendere dalla somministrazione ripetuta di un test sia in qualche modo compromessa, non portando ad alcun miglioramento in prove richiedenti l'uso delle funzioni esecutive. L'interazione a tre vie tra stress giovanile, depressione e prestazione al *Clock Drawing Test*, ottiene dei risultati piuttosto controversi, che possono essere spiegati da diversi fattori. Si è osservato infatti un effetto di modulazione dell'età e della depressione sulla prestazione al test, che non segue però le aspettative attese. Si evidenziano prestazioni inferiori nei partecipanti di età avanzata che non hanno vissuto eventi avversi in gioventù con elevati livelli di depressione rispetto ai partecipanti con bassi livelli di depressione misurata dal CES-D, mentre tale effetto non si osserva in coloro che hanno vissuto eventi avversi in gioventù, con le prestazioni che rimangono pressoché stabili al variare di età e livelli di depressione. Quando i livelli di depressione sono bassi, si osservano poi prestazioni migliori tra i partecipanti di età avanzata che non hanno sperimentato alcun evento avverso in giovane età rispetto ai partecipanti più

giovani, effetto che tende via via a ridursi con l'aumentare dei punteggi ottenuti alla scala CES-D, indice di depressione.

Come possibile spiegazione di questi risultati si può innanzitutto ipotizzare che poichè i partecipanti allo studio del WRAP sono persone che hanno deciso volontariamente di partecipare e che continuano a partecipare nel tempo, è possibile che coloro che sono ancora nello studio ad età avanzata siano più resilienti (ad esempio con un miglior patrimonio genetico o con una migliore rete di supporto). Questo spiegherebbe il miglioramento dei punteggi in tarda età ottenuto dai partecipanti con bassi livelli di depressione. In aggiunta, i partecipanti che hanno vissuto stress infantili, potrebbero aver sviluppato delle strategie compensatorie per mantenere le proprie funzioni cognitive e che in parte possono mitigare anche l'effetto della depressione. Questo spiegherebbe il mantenimento della prestazione al test osservato nelle diverse età tra i partecipanti ad elevati livelli di depressione. Oltre a ciò, va ricordato che l'indice di stress giovanile è di tipo binario (Sì/No) e non tiene quindi conto della gravità, durata o tipo di evento stressante. Infine, è importante notare che le variazioni di punteggio al Clock Drawing Test tra i due gruppi di partecipanti nelle varie condizioni sono ridotte (0.2-0.1 punti di differenza).

Andando ai modelli creati utilizzando la prova di richiamo immediato dell'AVLT si è evidenziato un risultato interessante nell'interazione tra stress nell'intero arco di vita ed età. Come già affermato nel capitolo precedente, l'effetto dello stress nell'intero arco di vita risulta essere minimo nei partecipanti più giovani, mentre risulta maggiore nei più anziani, portando a prestazioni significativamente peggiori. Questi risultati sono in linea con la letteratura in quanto evidenziano come vivere eventi stressanti in modo ripetuto porti ad una disregolazione dei meccanismi di risposta allo stress, con conseguente sovraesposizione al cortisolo in grado di portare ad un declino cognitivo più rapido, come dimostrato dalla prestazione peggiore ottenuta nel test di memoria immediata. Anche in questo caso va fatto notare che la differenza tra i punteggi ottenuti da chi presenta bassi e alti livelli di stress è ridotta. Anche per quanto riguarda il modello dell'AVLT, che considera la memoria immediata come variabile dipendente e eventi stressanti in gioventù come possibili predittori, i risultati sono stati piuttosto inaspettati. Sia nell'interazione tra stress giovanile e depressione che nell'interazione a tre vie tra

età, stress giovanile e depressione si è osservato che nelle età più avanzate l'effetto della depressione risulti mitigato in coloro che hanno sperimentato eventi stressanti in gioventù: questi partecipanti ottengono infatti prestazioni leggermente migliori rispetto a coloro che non hanno vissuto alcun evento stressante in età giovanile sia quando la presenza di sintomi depressivi misurata attraverso la scala CES-D è media, sia quando essa è elevata. Questo risultato appare contrario a quanto ci si possa aspettare, dato che gran parte della letteratura evidenzia un peggioramento delle prestazioni cognitive in presenza di depressione, ed un ulteriore declino cognitivo in presenza di stress in età giovanile (Lowry et al., 2022). Ci si sarebbe dunque aspettata una prestazione molto negativa in coloro che hanno vissuto eventi stressanti e presentano un alto livello di sintomi depressivi, ma così non è stato. Anche in questo caso i risultati potrebbero essere attribuibili alle caratteristiche stesse dei partecipanti allo studio WRAP, ovvero individui che hanno volontariamente deciso di prendere parte ad uno studio longitudinale sul rischio di AD e, probabilmente, più resilienti di altri. È quindi possibile che gli individui con stress infantile meno resilienti e che avrebbero quindi ottenuto prestazioni peggiori ed un declino cognitivo più grave in presenza di depressione non siano presenti nel campione, o abbiano abbandonato lo studio (drop-out) a causa di patologie sviluppate nel corso della ricerca. Il campione potrebbe quindi non essere rappresentativo di tutte le persone con stress infantile e depressione, ma solamente di coloro che hanno avuto esiti migliori che hanno permesso loro di prendere parte alla ricerca.

Considerando infine i risultati ottenuti dai modelli creati utilizzando la prova di memoria differita dell'AVLT non si sono osservati risultati particolarmente significativi per quanto riguarda l'indice di stress nell'intero arco di vita. L'unico risultato significativo osservato è quello ottenuto dall'indice di stress giovanile preso singolarmente, anche se, anche in questo caso, si osserva una prestazione leggermente migliore per chi ha vissuto eventi stressanti rispetto a coloro che non lo hanno fatto, seppur la prestazione tenda comunque a peggiorare con l'avanzare dell'età in entrambi i casi. Anche in questo caso il risultato è attribuibile ai fattori precedentemente citati.

Riassumendo, i risultati più significativi sono quelli ottenuti in relazione alle prove che misurano le funzioni esecutive, la memoria immediata e la memoria

differita. Per le funzioni esecutive, misurate tramite la prestazione al *Clock Drawing Test*, si osserva che la relazione tra stress giovanile e prestazione alla prova non è diretta, ma è mediata dall'età, e che, seppur in modo lieve, il vivere determinate esperienze avverse in gioventù porti ad un declino cognitivo più pronunciato, in linea con la letteratura (Schickedanz et al., 2022). Si osserva inoltre anche una mediazione della relazione tra stress giovanile e prestazione al test da parte dei sintomi depressivi, sebbene non in linea con le ipotesi (Lowry et al., 2022). Per quanto riguarda la memoria immediata, misurata tramite l'apposita prova dell'AVLT, si osserva una relazione con gli eventi stressanti vissuti nell'intero arco di vita, i quali portano ad un declino cognitivo maggiore con l'avanzare dell'età. Anche questo risultato appare in linea con quanto riscontrato dalla letteratura sul tema (Karakose et al., 2024; Xie et al., 2024). Anche per la memoria immediata, si osserva una mediazione da parte della depressione nella relazione con lo stress giovanile, ma anche in questo caso risulta essere contraria alle aspettative, portando a prestazioni cognitive leggermente migliori. Per quanto riguarda la memoria differita, misurata tramite l'apposita prova dell'AVLT, si osserva una relazione con lo stress giovanile che necessita ulteriori indagini. Infine, non si osserva alcuna associazione particolarmente rilevante tra gli indici di stress, la depressione e la prestazione cognitiva globale misurata tramite la prestazione al MMSE.

4.2 Limiti e prospettive future

Il presente studio presenta una serie di limiti che vanno tenuti in considerazione nell'interpretazione dei risultati, e che aprono la strada a future ricerche. Innanzitutto il database WRAP su cui è basata la presente ricerca presenta due problematiche principali: come già affermato, il campione di partecipanti allo studio rappresenta un gruppo di individui particolarmente resiliente, in quanto, non essendo presente alcun drop-out, è altamente probabile che siano individui cognitivamente più performanti rispetto la popolazione generale. Si tratta di individui cognitivamente sani, che prendono volontariamente parte allo studio e che ottengono quindi prestazioni ai test cognitivi molto elevate. Il campione è poi principalmente composto da individui di genere femminile, bianchi e con elevati livelli di istruzione, fattori che riducono la generalizzabilità dei risultati, non riflettendo pienamente le diversità della popolazione generale, e che introducono la seconda problematica dello studio WRAP, cioè la presenza di effetto pratica. Il campione di partecipanti, con l'aumentare del numero di valutazioni effettuate, tende ad ottenere prestazioni migliori ai test cognitivi, riflettendo un apprendimento del test, fatto che va ad influenzare fortemente i risultati della ricerca, portando a risultati spesso controintuitivi.

La misurazione degli eventi avversi e dei sintomi depressivi è poi basata su questionari self-report, che seppur validi, sono strumenti suscettibili a bias di memoria e dipendono dal racconto soggettivo dei partecipanti, i quali possono omettere/aggiungere a propria discrezione alcune informazioni. La difficoltà nel ricordare con precisione eventi lontani nel tempo, soprattutto quelli verificatisi in gioventù, potrebbe aver influito sull'accuratezza dei dati. Ricerche future dovrebbero integrare misure più oggettive, come il racconto da parte di un familiare o conoscente per verificare la veridicità delle informazioni riportate, l'analisi di biomarcatori di stress (cortisolo) o l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine per delineare i meccanismi neurobiologici sottostanti alla relazione tra stress, sintomi depressivi e funzionamento cognitivo.

Gli indici di stress utilizzati nel presente studio non considerano inoltre la gravità e la durata degli eventi stressanti vissuti dai partecipanti, portando ad una omogeneità di dati che può limitare la ricerca. Non conoscendo tali informazioni,

è possibile che gran parte degli individui partecipanti alla ricerca abbia vissuto eventi moderati, e per questo non si sia osservato un' influenza più marcata dello stress sul funzionamento cognitivo. In futuro, può essere utile suddividere i partecipanti sulla base della gravità e la durata degli eventi vissuti, per verificare se determinati avvenimenti, più di altri, possono influenzare il funzionamento cognitivo individuale e presentare una determinata relazione con i sintomi depressivi. Come alcune ricerche hanno già fatto (Mudalige et al., 2025; Persson & Skoog, 1996), in futuro può essere interessante considerare la natura delle esperienze stressanti vissute, e verificare se alcune di esse sono maggiormente legate al funzionamento cognitivo e ai sintomi depressivi rispetto ad altre.

Per questioni metodologiche e di tempo, nel presente elaborato non sono poi stati considerati diversi fattori, che potrebbero aver influenzato in parte i risultati. I dati presi in considerazione per il presente studio, ad esempio, non tengono traccia di chi ha successivamente sviluppato MCI o AD, limitando le analisi effettuabili ed il confronto con altre ricerche sul tema. Gran parte degli studi in materia, infatti, punta a stabilire il rischio (hazard-ratio) di sviluppare demenza, in seguito all'esposizione a determinati eventi, rischio che non è possibile stabilire nel seguente lavoro, dato che non è stata tenuta in considerazione l'evoluzione di malattia dei partecipanti. Il presente lavoro non considera inoltre numerose variabili che potrebbero agire come fattori di rischio e peggiorare il funzionamento cognitivo in età avanzata (traumi cranici, disturbi psicopatologici, consumo di fumo e alcol, presenza del gene APOE, ecc.). Determinati risultati potrebbero quindi essere influenzati da tali fattori, che potrebbero agire da variabili confondenti se non considerati. Gli studi in futuro, dovranno tenere conto di queste variabili, per ottenere risultati più puntuali e precisi e per determinare, in modo più approfondito, se le relazioni tra stress, depressione e funzionamento cognitivo riscontrate (seppur con risultati controversi) siano di tipo causale o semplicemente associativo.

4.3 Conclusione

Concludendo, il presente lavoro ha indagato il rapporto tra eventi di vita avversi vissuti nell'intero arco di vita e in gioventù, depressione e funzionamento cognitivo, utilizzando i dati longitudinali dello studio WRAP. I risultati ottenuti, nonostante le svariate limitazioni, hanno confermato il ruolo protettivo dell'istruzione nella prestazione cognitiva in tarda età, evidenziando l'importanza del concetto di riserva cognitiva, ed hanno evidenziato il normale calo della prestazione cognitiva dovuto all'aumentare dell'età. Anche nel presente studio si è poi riscontrato l'effetto negativo dei sintomi depressivi sulla prestazione cognitiva, rimarcando il ruolo di fattore di rischio della depressione per lo sviluppo di patologie neurodegenerative, ed in particolare di AD. Proseguendo, seppur in modo limitato ad alcuni domini cognitivi (funzioni esecutive, memoria immediata, o a breve termine, e memoria differita) e con risultati talvolta deboli, si è riscontrato l'effetto nocivo che l'essere sottoposti ad eventi avversi nell'intero arco di vita e in età giovanile ha sulla performance cognitiva, soprattutto per quanto riguarda le funzioni esecutive, sottolineando il ruolo che questi eventi possono avere sul declino cognitivo e lo sviluppo di demenza. È stato inoltre possibile osservare un importante effetto di mediazione dell'età nella relazione tra stress e performance cognitive, sottolineando come l'esposizione ripetuta ad eventi stressanti nel corso della vita abbia un effetto maggiore in tarda età. Infine, la ricerca del ruolo di mediazione della depressione nella relazione tra eventi avversi/stressanti e funzionamento cognitivo ha ottenuto risultati deboli e talvolta contrastanti, evidenziando come la depressione vada effettivamente a modulare questa relazione, seppur non nelle modalità attese.

Nonostante le limitazioni evidenziate, il presente studio offre comunque un contributo significativo: sul piano teorico, esso arricchisce le conoscenze riguardanti il ruolo dello stress come fattore di rischio nello sviluppo di patologie neurodegenerative e nel declino cognitivo, mentre sul piano pratico-clinico e preventivo, sottolinea l'importanza di considerare la storia personale dell'individuo, ponendo particolare attenzione alla presenza di eventi di vita avversi, e di promuovere lo sviluppo di strategie preventive e di intervento mirate per i soggetti maggiormente esposti a tali esperienze.

Bibliografia

- Abouelmagd, M. E., AbdelMeseh, M., Elrosasy, A., Eldeeb, H. A., & Nabil, Y. (2025). Adverse childhood experiences and risk of late-life dementia: a systematic review and meta-analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 60(5), 1087–1098. <https://doi.org/10.1007/s00127-024-02676-4>
- Alzheimer's Association (2024). 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, 20: 3708-3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). *American Psychiatric Publishing*.
- Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., Forapani, E., Russo, A., & Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26(2), 108–116. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0443-4>
- A. Armstrong, R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57(2), 87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Attali, E., De Anna, F., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2009). Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 1), 204–212. <https://doi.org/10.1093/brain/awn241>
- Bagad M., Chowdhury D., & Khan Z. A. (2013). Towards understanding Alzheimer's Disease: An Overview. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 4, 286-298.
- Barnabe, A., Whitehead, V., Pilon, R., Arsenault-Lapierre, G., & Chertkow, H. (2012). Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies. *Hippocampus*, 22(9), 1809–1825. <https://doi.org/10.1002/hipo.22015>

- Baquero, M., & Martín, N. (2015). Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World journal of clinical cases*, 3(8), 682–693. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.682>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Benedict, R. H. (1997). Brief visuospatial memory test--revised. PAR.
- Benton, A. L., Hamsher, d. S. K., & Sivan, A. B. (1983). Controlled Oral Word Association Test (COWAT) [Database record]. *APA PsycTests*. <https://doi.org/10.1037/t10132-000>
- Bick, J., & Nelson, C. A. (2016). Early Adverse Experiences and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 177–196. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.252>
- Bradfield N. I. (2023). Mild Cognitive Impairment: Diagnosis and Subtypes. *Clinical EEG and neuroscience*, 54(1), 4–11. <https://doi.org/10.1177/15500594211042708>
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: Disorders of perception. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 157, 76–94. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.1.76>
- Caruso A, Nicoletti F, Gaetano A and Scaccianoce S (2019) Risk Factors for Alzheimer's Disease: Focus on Stress. *Front. Pharmacol.* 10:976. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00976>
- Carroll, J. C., Iba, M., Bangasser, D. A., Valentino, R. J., James, M. J., Brunden, K. R., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2011). Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(40), 14436–14449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3836-11.2011>

- Cipriani, G., Lucetti, C., Carlesi, C., Danti, S., & Nuti, A. (2015). Depression and dementia. A review. *European Geriatric Medicine*, 6(5), 479-486. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.07.010>
- Corney, K. B., West, E. C., Quirk, S. E., Pasco, J. A., Stuart, A. L., Manavi, B. A., Kavanagh, B. E., & Williams, L. J. (2022). The Relationship Between Adverse Childhood Experiences and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 831378. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.831378>
- Cox, R. J. A., & Wallace, R. B. (2022). The Role of Incarceration as a Risk Factor for Cognitive Impairment. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 77(12), e247–e262. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbac138>
- Csernansky, J. G., Dong, H., Fagan, A. M., Wang, L., Xiong, C., Holtzman, D. M., & Morris, J. C. (2006). Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *The American journal of psychiatry*, 163(12), 2164–2169. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2164>
- De Beni R., Borella E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità* (seconda edizione). Il Mulino.
- De Lucia, N., Grossi, D., & Trojano, L. (2014). The genesis of closing-in in Alzheimer disease and vascular dementia: a comparative clinical and experimental study. *Neuropsychology*, 28(2), 312–318. <https://doi.org/10.1037/neu0000036>
- Denes, G., Pizzamiglio, L., Guariglia, C., Cappa, S., Grossi, D., & Luzzatti, C.G. (2019) *Manuale di neuropsicologia: normalità e patologia dei processi cognitivi* (terza edizione). Zanichelli
- DeTure, M.A., Dickson, D.W (2020). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 14, 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Donovan, N. J., Wu, Q., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Glymour, M. M. (2017). Loneliness, depression and cognitive function in older U.S. adults. *International journal of geriatric psychiatry*, 32(5), 564–573. <https://doi.org/10.1002/gps.4495>

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

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

Edwards III, G. A., Gamez, N., Escobedo, G., Jr, Calderon, O., & Moreno-Gonzalez, I. (2019). Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 146. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>

Fernández Fernández, R., Martín, J. I., & Antón, M. A. M. (2024). Depression as a Risk Factor for Dementia: A Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 36(2), 101–109. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20230043>

Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current neuropharmacology*, 14(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726>

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American journal of medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

García-Morales, V., González-Acedo, A., Melguizo-Rodríguez, L., Pardo-Moreno, T., Costela-Ruiz, V. J., Montiel-Troya, M., & Ramos-Rodríguez, J. J. (2021). Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 9(12), 1910. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>

Goedert, M. (2015). Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science* 349,125555. <https://doi.org/10.1126/science.1255555>

Govoni, S., Del Signore, F., Rosi, A., Cappa S. F., & Allegri, N. (2020). Demenze: trattamento farmacologico e non farmacologico e gestione dello stress del caregiver. *Rivista SIMG*, 27(5), 50-56.

Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of experimental psychology*, 38(4), 404–411. <https://doi.org/10.1037/h0059831>

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900–903. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.900>

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>

Hu, W., Zhang, W. B., Liu, B. P., & Jia, C. X. (2024). Associations and Mediating Pathways Between Childhood Adversity and Risk of Dementia: A Cohort Study in the UK Biobank. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 79(8), glae121. <https://doi.org/10.1093/gerona/glae121>

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Roberts, R. O., Rocca, W. A., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical

Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 71(6), 765–775.
<https://doi.org/10.1002/ana.22628>

Jellinger, K. A (2020). Neuropathology of the Alzheimer's continuum: an update. *Free Neuropathology*, 1, 32.
<https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2020-3050>

Johnson, S. C., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Clark, L. R., Mueller, K. D., Berman, S. E., Bendlin, B. B., Engelman, C. D., Okonkwo, O. C., Hogan, K. J., Asthana, S., Carlsson, C. M., Hermann, B. P., & Sager, M. A. (2017). The Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention: A review of findings and current directions. *Alzheimer's & dementia* (Amsterdam, Netherlands), 10, 130–142.
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.11.007>

Jonaitis, E., La Rue, A., Mueller, K. D., Kosciak, R. L., Hermann, B., & Sager, M. A. (2013). Cognitive activities and cognitive performance in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 28(4), 1004–1014.
<https://doi.org/10.1037/a0034838>

Justice N. J. (2018). The relationship between stress and Alzheimer's disease. *Neurobiology of stress*, 8, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.04.002>

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). Boston naming test. *The Clinical Neuropsychologist*.

Karakose, S., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2024). Life Events and Incident Dementia: A Prospective Study of 493,787 Individuals Over 16 Years. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 79(9), gbae114. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbae114>

Katz, S., Down, T.D., Cash, H.R. and Grotz, R.C. (1970) Progress in the Development of the Index of ADL. *Gerontologist*, 10, 20-30.
http://dx.doi.org/10.1093/geront/10.1_Part_1.20

Kazim, S. F., & Iqbal, K. (2016). Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 11(1), 50.
<https://doi.org/10.1186/s13024-016-0119-y>

- Kemeny, M. E. (2003). The Psychobiology of Stress. *Current Directions in Psychological Science*, 12(4), 124-129. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01246>
- Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ... & Jones, D. T. (2021) Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers* 7, 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Làdavas, E., Berti, A. (2020) *Neuropsicologia* (quarta edizione). Il Mulino.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186.
- Leyhe, T., Reynolds, C. F., 3rd, Melcher, T., Linnemann, C., Klöppel, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Dubois, B., Lista, S., & Hampel, H. (2017). A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 13(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.007>
- Lian, J., Kiely, K.M., Callaghan, B.L. et al. No Association Found: Adverse Childhood Experiences and Cognitive Impairment in Older Australian Adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 11, 1818–1825 (2024). <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.133>
- Litke, R., Garcharna, L. C., Jiwani, S., & Neugroschl, J. (2021). Modifiable Risk Factors in Alzheimer Disease and Related Dementias: A Review. *Clinical therapeutics*, 43(6), 953–965. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.05.006>
- Lowry, E., McInerney, A., Schmitz, N., & Deschênes, S. S. (2022). Adverse childhood experiences and cognitive function in adulthood: examining the roles of depressive symptoms and inflammation in a prospective cohort study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(12), 2367–2377. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02315-w>
- Luo, J., Beam, C. R., & Gatz, M. (2023). Is Stress an Overlooked Risk Factor for Dementia? A Systematic Review from a Lifespan Developmental Perspective.

Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research, 24(5), 936–949. <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01385-1>

Magalhães, S.S., Hamdan, A.C. (2010). The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychology and Neuroscience*. <https://doi.org/10.3922/J.PSNS.2010.1.011>

Mendez M. F. (2019). Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(1), 34–51. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000687>

Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed research international*, 2016, 2589276. <https://doi.org/10.1155/2016/2589276>

Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 34(5), 749–754. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1130-x>

Mudalige, D.M., Guan, D.X., Smith, E.E. and Ismail, Z. (2024), Early life factors and dementia risk: A study of adverse childhood experiences and later-life cognition and behavior. *Alzheimer's Dement.*, 20: e091655. <https://doi.org/10.1002/alz.091655>

Mufson, E.J., Mahady, L., Waters, D., Counts, S.E., Perez, S.E., DeKosky, S.T., Ginsberg, S.D., Ikonomic, M.D., Scheff, S.W., Binder, L.I. (2015) Hippocampal plasticity during the progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 309:51-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.006>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

- Nilaweera, D., Gurvich, C., Freak-Poli, R., Woods, R., Owen, A., Murray, A., Orchard, S. G., Britt, C., Wu, Z., McNeil, J., & Ryan, J. (2023). Adverse events in older adults and the risk of dementia and cognitive decline. *Journal of affective disorders reports*, 13, 100592. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2023.100592>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Papa, D., Ingenito, A., von Gal, A., De Pandis, M. F., & Piccardi, L. (2025). Relationship Between Depression and Neurodegeneration: Risk Factor, Prodrome, Consequence, or Something Else? A Scoping Review. *Biomedicines*, 13(5), 1023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051023>
- Papagni, S. A., Benetti, S., Arulanantham, S., McCrory, E., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011). Effects of stressful life events on human brain structure: a longitudinal voxel-based morphometry study. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(2), 227–232. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.522279>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain : a journal of neurology*, 122 (Pt 3), 383–404. <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.383>
- Persson, G., & Skoog, I. (1996). A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(1), 15–22. [https://psycnet.apa.org/doi/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199601\)11:1%3C15::AID-GPS262%3E3.0.CO;2-5](https://psycnet.apa.org/doi/10.1002/(SICI)1099-1166(199601)11:1%3C15::AID-GPS262%3E3.0.CO;2-5)
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Pietrzak, R. H., Laws, S. M., Lim, Y. Y., Bender, S. J., Porter, T., Doecker, J., Ames, D., Fowler, C., Masters, C. L., Milicic, L., Rainey-Smith, S., Villemagne, V. L., Rowe, C. C., Martins, R. N., Maruff, P., & Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Research Group (2017). Plasma Cortisol, Brain Amyloid- β , and Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: A 6-Year Prospective

Cohort Study. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 2(1), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.08.006>

Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly?. *International psychogeriatrics*, 31(4), 491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>

Popp, J., Wolfsgruber, S., Heuser, I., Peters, O., Hüll, M., Schröder, J., Möller, H. J., Lewczuk, P., Schneider, A., Jahn, H., Luckhaus, C., Perneczky, R., Frölich, L., Wagner, M., Maier, W., Wiltfang, J., Kornhuber, J., & Jessen, F. (2015). Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*, 36(2), 601–607. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.031>

Rabinovici G. D. (2019). Late-onset Alzheimer Disease. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 25(1), 14–33. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000700>

Radloff, Lenore S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>

Ray, B., Gaskins, D. L., Sajdyk, T. J., Spence, J. P., Fitz, S. D., Shekhar, A., & Lahiri, D. K. (2011). Restraint stress and repeated corticotrophin-releasing factor receptor activation in the amygdala both increase amyloid- β precursor protein and amyloid- β peptide but have divergent effects on brain-derived neurotrophic factor and pre-synaptic proteins in the prefrontal cortex of rats. *Neuroscience*, 184, 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.067>

Reilly, J., Troche, J., & Grossman, M. (2011). Language processing in dementia. *The handbook of Alzheimer's disease and other dementias*, 336-368. <https://doi.org/10.1002/9781444344110.ch12>

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276. <https://doi.org/10.2466/PMS.8.7.271-276>

- Roth S, Burnie N, Suridjan I, Yan JT, Carboni M. (2023) Current Diagnostic Pathways for Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Real-World Study Across Six Countries. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 7(1):659-674. <https://doi.org/10.3233/ADR230007>
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and cognition*, 18(1), 70–87. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90112-y](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90112-y)
- Ryff CD, Almeida DM, Ayanian JS, Carr DS, Cleary PD, Coe C, Davidson R, Krueger RF, Lachman ME, Marks NF, Mroczek DK, Seeman TE, Seltzer MM, Singer BH, Sloan RP, Tun PA, Weinstein M, Williams D, Midlife in the United States (MIDUS 2), 2004 - 2006: SAQ Questionnaires 1 and 2, E11 (ISCPR Version), <http://midus.wisc.edu/midus2/project1/>
- Sager, M. A., Hermann, B., & La Rue, A. (2005). Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 18(4), 245–249. <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
- Sanavio, E. (2002). Le Scale CBA. Milano: *Raffaello Cortina Editore*.
- Scharre, D. W. (2019). Preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease. *Practical Neurology*, 15, 36-47.
- Schickedanz, H. B., Jennings, L. A., & Schickedanz, A. (2022). The Association Between Adverse Childhood Experiences and Positive Dementia Screen in American Older Adults. *Journal of general internal medicine*, 37(10), 2398–2404. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07192-8>
- Schmidt, M. (1996). Rey auditory verbal learning test (pp. 1-125). Los Angeles: *Western Psychological Services*.
- Severs, E., James, T., Letrondo, P., Løvland, L., Marchant, N. L., & Mukadam, N. (2023). Traumatic life events and risk for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*, 23(1), 587. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04287-1>

- Sharan, P. & Vellapandian, C. (2024). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis: Unveiling the Potential Mechanisms Involved in Stress-Induced Alzheimer's Disease and Depression. *Cureus*, 16(8), e67595. <https://doi.org/10.7759/cureus.67595>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA psychiatry*, 74(7), 712–718. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Siqueira, G. S. A., Hagemann, P. M. S., Coelho, D. S., Santos, F. H. D., & Bertolucci, P. H. F. (2019). Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive Screening Tools? A Systematic Review. *The Gerontologist*, 59(6), e743–e763. <https://doi.org/10.1093/geront/gny126>
- Small, D.H. and Cappai, R. (2006), Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. *Journal of Neurochemistry*, 99: 708-710. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04212.x>
- Snelbaker, A.J., Wilkinson, G.S., Robertson, G.J., Glutting, J.J. (2001). Wide Range Achievement Test 3 (wrat3). In: Dorfman, W.I., Hersen, M. (eds) *Understanding Psychological Assessment. Perspectives on Individual Differences*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_13
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

- Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sundström, A., Rönnlund, M., Adolfsson, R., & Nilsson, L. G. (2014). Stressful life events are not associated with the development of dementia. *International psychogeriatrics*, 26(1), 147–154. <https://doi.org/10.1017/S1041610213001804>
- Tani, Y., Fujiwara, T., & Kondo, K. (2020). Association Between Adverse Childhood Experiences and Dementia in Older Japanese Adults. *JAMA network open*, 3(2), e1920740. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20740>
- Taylor, K., Howe, L. D., Lacey, R. E., Carslake, D., Anderson, E., & Mukadam, N. (2025). The association between adverse experiences throughout the life-course and risk of dementia in the English Longitudinal Study of Ageing. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2025.06.20.25329995. <https://doi.org/10.1101/2025.06.20.25329995>
- Turner, R.J.; Wheaton, B. Checklist measurement of stressful life events. In: Cohen, S.; Kessler, R.; Underwood Gordon, L., editors. *Measuring stress. A guide for health and social scientists*. New York: *Oxford University Press*; 1995. p. 29-58.
- Ulep, M. G., Saraon, S. K., & McLea, S. (2018). Alzheimer disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 14(3), 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.10.014>
- van Oostveen, W. M., & de Lange, E. C. M. (2021). Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms22042110>
- Wang, G., Zhou, Y., Duan, J., Kan, Q., Cheng, Z., & Tang, S. (2023). Effects of adverse childhood health experiences on cognitive function in Chinese middle-aged and older adults: mediating role of depression. *BMC public health*, 23(1), 1293. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16169-7>

- Wechsler, D. (2011). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence--Second Edition (WASI-II) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t15171-000>
- Wechsler, D. (1997). Wechsler adult intelligence scale-III.
- Wechsler, D. (1987). Wechsler memory scale-revised. Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1981). WAIS-R: Manual: Wechsler adult intelligence scale-revised.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Wes, P. D., Sayed, F.A., Bard, F., & Gan, L. (2016). Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's Disease. *Glia*. Oct;64(10):1710-32. <https://doi.org/10.1002/glia.22988>
- Xie, Z., Li, M., Sun, H. et al. Childhood, adulthood, and cumulative traumatic events experienced from childhood to adulthood and dementia risk: a population-based cohort study. *J Public Health (Berl.)* (2023). <https://doi.org/10.1007/s10389-023-02140-8>
- Zhang, N., Yao, Y., Li, L., Sun, M., Zhou, B., Fu, H., Guo, B., Li, Q., Jinfu, W., & Jiang, W. (2024). Deprivation-related adverse childhood experiences and cognitive function among older adults: Mediating role of depression symptoms. *Child abuse & neglect*, 158, 107088. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2024.107088>
- Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., Casale, R., & Bartolo, M. (2018). The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Frontiers in neurology*, 9, 1058. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01058>
- Zuelsdorff, M. L., Engelman, C. D., Friedman, E. M., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Rue, A. L., & Sager, M. A. (2013). Stressful events, social support, and cognitive function in middle-aged adults with a family history of Alzheimer's disease. *Journal of aging and health*, 25(6), 944–959. <https://doi.org/10.1177/0898264313498416>