



## **Depressione in pazienti con Mild Cognitive Impairment: trattamento con SSRI ed esiti**

Antonio De Giovanni<sup>1</sup>, Enrica Di Paolo<sup>2</sup>, Giovanni Cuzzoni<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Sanitarie e Psicomportamentali Applicate, Università degli Studi di Pavia, e <sup>2</sup>Sezione di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Istituto Santa Margherita, Pavia, Italia*

---

### ***Depressione in pazienti con Mild Cognitive Impairment, trattamento con SSRI ed esiti***

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) è una condizione di transizione caratterizzata da un deficit mnesico isolato, o da un'alterazione di uno o più domini cognitivi che non interferisce in modo significativo con l'autonomia funzionale dei soggetti interessati. Il MCI rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di una demenza. Inoltre, pazienti con MCI manifestano depressione in circa il 40% dei casi. Per indagare il rapporto tra depressione, MCI, e trattamento con SSRI, è stato condotto uno studio osservazionale in Pavia su una popolazione di 53 pazienti ambulatoriali con più di 65 anni e deficit mnesico isolato, esaminati tra ottobre 2011 e ottobre 2012. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della valutazione psicometrica con MMSE e Hamilton Rating Scale and Geriatric Depression Scale. L'analisi statistica è stata condotta comparando i due gruppi con T student per campioni indipendenti e appaiati, il test di Pearson è stato calcolato per valutare l'uniformità dei gruppi al baseline. Dopo i primi sei mesi di follow up i risultati ottenuti evidenziano un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi depressivi dopo trattamento con SSRI ed un possibile ruolo protettivo di una simile terapia nel decorso del declino cognitivo.

### ***SSRI treatment in patients with depressive symptoms and Mild Cognitive Impairment***

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a transitional phase between mild nondisabling cognitive decline and dementia. Depressive symptoms occurs in 40% of subjects with MCI. Aims: To evaluate the association of late-life depression, mild cognitive impairment, and SSRI treatment, in a community cohort of outpatients. A prospective cohort of 53 outpatients older than 65 with subjective memory loss was followed up from October 2011 to October 2011 in Pavia, Italy. At the baseline, patients underwent neuropsychological examination with Mini-Mental State Examination, Hamilton Rating Scale and Geriatric Depression Scale. They were divided into 2 groups: 1) Depression-MCI subjects; 2) Non depressed MCI subjects. The patients were reevaluated every 6 months. The final endpoint of the study was MMSE and GDS. Student's t-test was used to compare Depression-MCI group and NonDep-MCI subjects. Statistics show that the treatment of depressive symptoms in patients with MCI leads to a reduction in such symptoms and seems to play a protective role against cognitive decline.

---

## Introduzione

La depressione rappresenta il disturbo psichiatrico più comune nella popolazione al di sopra dei 65 anni, con caratteristiche di presentazione clinica che non sempre ne rendono agevole l'inquadramento diagnostico e terapeutico [1]. La patologia depressiva in questa fascia di età differisce in modo rilevante dalle forme di disturbi dell'umore del giovane adulto e si associa di frequente a segni e sintomi di deterioramento mentale. I rapporti tra alterazioni delle funzioni cognitive e disturbi dell'umore nell'anziano risultano complessi e spesso embricati tra loro: la depressione può rappresentare un sintomo prodromico di demenza e precedere anche di molti anni la fase conclamata della malattia [2]; d'altro canto un disturbo dell'umore in età senile può non essere riconosciuto come tale proprio a causa del prevalere dei deficit cognitivi sui disturbi della sfera affettiva [3]. Infine il disturbo depressivo maggiore o il disturbo distimico in età senile possono essere causa di forme di demenza, secondarie ad aspetti di ritiro sociale, di apatia o di cronico disinvestimento oggettivo [4]. Nelle ultime decadi un numero crescente di gruppi di ricerca ha focalizzato i propri sforzi nello studio del significato clinico e prognostico dei sintomi depressivi associati all'esordio di deficit cognitivi lievi in età senile. Tra le varie denominazioni coniate per cercare una sistematizzazione concettuale dei quadri clinici di confine tra senescenza normale e patologica, il cosiddetto Mild Cognitive Impairment (MCI) è l'entità nosografica più diffusa. Il termine è usualmente riferito ad una condizione caratterizzata da un deficit mnemonico isolato, o da un'alterazione di uno o più domini cognitivi che non interferisce in modo significativo con l'autonomia funzionale dei soggetti interessati [5]. Il MCI rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di una demenza, con tassi di conversione del 10-20 % all'anno; inoltre, pazienti con MCI manifestano disturbi dell'umore in una percentuale variabile dal 35 al 60% dei casi [6]. Per quanto la definizione stessa di MCI non sia univoca e sia stata più volte rivisitata a partire dalla sua formulazione originaria, il MCI ha assunto una grande rilevanza clinica e speculativa quale modello ideale per studiare il ruolo dei disturbi depressivi come possibili fattori di rischio di sviluppare una malattia dementigena, e per ottimizzare la scelta di progetti terapeutici adeguati.

## Scopo del lavoro, materiali e metodi

Nel contesto scientifico illustrato, si situa la domanda di spiegazione del nostro studio, che ha l'obiettivo di indagare il rapporto tra depressione ad esordio in età senile, trattamento farmacologico con SSRI e demenza. A tal fine è stato condotto uno studio osservazionale di coorte su una popolazione di pazienti che ha avuto accesso, nel periodo ottobre 2011 e ottobre 2012, all'ambulatorio U.V.A. dell'I.D.R. Santa Margherita di Pavia, per inquadramento diagnostico e terapeutico di deficit mnemonici di recente insorgenza. L'iter diagnostico includeva la raccolta di un'accurata anamnesi, orientata in particolare a evidenziare la possibile presenza di disturbi depressivi associati ai deficit cognitivi, esame clinico e neurologico, esami ematochimici e strumentali (ECG, TC senza mezzo di contrasto).

I criteri di inclusione nello studio sono stati i seguenti: età superiore a 64 anni, deficit mnemonico insorto entro 1 anno dalla prima visita, MMSE superiore a 26, valutazione funzionale di dipendenza lieve o assente, misurata considerando un punteggio ADL > 5 ed un punteggio IADL > 6. Come criteri di esclusione dallo studio sono stati scelti i seguenti: trattamento in atto con anticolinesterasici, memantina, antidepressivi, uso di antipsicotici tipici o atipici, uso di benzodiazepine ad esclusione breve emivita (Triazolam, Zolpidem, Oxazepam); evidenza, all'esame clinico o agli accertamenti biochimici e strumentali (ECG, radiologici e di Imaging) richiesti prima della prima visita ambulatoriale, di patologie acute o croniche che causano disabilità grave (punteggio CIRS > 3, escludendo la gravità delle patologie psichia-

triche e comportamentali); malattie neoplastiche, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, stroke, enfisema, embolia, BPCO severa, insufficienza renale o epatica grave, crisi epilettiche o sindromi epilettiche). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della presenza o meno di disturbi dell'umore valutati sulla base dei criteri proposti da DSM-IV-TR e a seguito della somministrazione della Hamilton Depression Rating Scale (HDR-S) e della Geriatric Depression Scale (GDS), considerando come indicativo di depressione un punteggio della HDR-S superiore a 15 e un punteggio della GDS superiore a 6 [7]. La prima valutazione prospettica è stata effettuata dopo 6 mesi attraverso la somministrazione della Mini Mental State Examination (MMSE) e della GDS. Per la valutazione neuropsicologica si è utilizzato il MMSE: un test articolato in 11 item, che indaga l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata (di fissazione e di registrazione), l'attenzione, la capacità di calcolo e di eseguire ordini semplici, la memoria di richiamo, il linguaggio e la prassia costruttiva, fornendo un punteggio da 0 a 30 [8]. Rappresenta un rapido e sensibile strumento di screening per l'esame delle funzioni cognitive, il decorso degli eventuali sintomi di deterioramento, e l'efficacia delle terapie somministrate. Per lo screening dei sintomi depressivi è stata utilizzata la GDS con 15 item, che fornisce un punteggio compreso tra 0 e 15. Rappresenta un valido strumento diagnostico dei disturbi dell'umore in età geriatrica, con una sensibilità del 92% ed una specificità dell'81%, considerando come cut-off un punteggio superiore a 5. Poiché alcuni studi hanno evidenziato una riduzione nell'accuratezza diagnostica della GDS nei casi di depressione lieve, i pazienti coinvolti nello studio sono stati valutati anche attraverso la Hamilton Depression Rating Scale, scegliendo come cut off un punteggio pari a 15, per attestare uno stato di depressione lieve-moderata [9]. È stato, quindi, calcolato il valore del coefficiente di Pearson per documentare una correlazione positiva tra i punteggi ottenuti al baseline con le due scale di valutazione. I confronti tra gruppi dei punteggi del MMSE e della GDS al momento dell'assessment iniziale (t1) e della prima visita di controllo dopo 6 mesi (t2) è stato valutato con T-test per campioni indipendenti, mentre i confronti entro ciascun gruppo sono stati effettuati con un T-test per campioni appaiati.

## Risultati

Dei pazienti valutati nel periodo di tempo compreso tra ottobre 2011 e ottobre 2012, un totale di 53 presentavano un profilo clinico consistente con i criteri di inclusione nello studio. In un gruppo di 24 pazienti, di età media pari a 73 anni, sono stati riscontrati sintomi di depressione ed un punteggio alla HDR-S > 15. Questa coorte di pazienti è stata successivamente valutata mediante la somministrazione della GDS ed è stato riscontrato un punteggio medio di 9.96 (SD=2.63). La valutazione cognitiva con il MMSE ha evidenziato un punteggio di 27.7 (SD=1.2). I restanti 29 pazienti, di età media pari a 74 anni, presentavano un punteggio al MMSE pari 27.8 e non lamentavano sintomi di deflessione timica (HDR-S < 15; GDS=2.93 (SD=1.09)).

Tutti i pazienti con depressione clinica sono stati trattati con SSRI. Nel dettaglio, è stata somministrata Sertralina in 10 pazienti alla dose media di 50 mg/die, altri 8 pazienti sono stati trattati con Paroxetina alla dose giornaliera media di 20 mg al giorno, e a 6 pazienti è stata prescritta Venlafaxina 75 mg/die. In nessun caso è stato effettuato un aggiustamento ulteriore della dose nel corso del follow-up. L'analisi statistica con T-test per campioni indipendenti documenta l'assenza di differenze statisticamente significative tra le due coorti di pazienti per quanto concerne il punteggio del MMSE al momento della valutazione iniziale [T(51)=-0.12, p=0.91]; al contrario, le differenze riscontrate nei punteggi della GDS al t1 risultano statisticamente significative [T(51)=13.09, p<0.05]. Nel corso del follow-up di 6 mesi, i due gruppi rimangono statisticamente diversi per quanto concerne la valutazione

dei disturbi dell'umore: nel gruppo dei pazienti con depressione al baseline, il punteggio della GDS al t2 si riduce al valore medio di 7.5 (SD=3.5), mentre nei pazienti con MCI ma senza depressione, il punteggio medio alla GDS diventa pari a 3.8 (SD=2.87); le differenze tra questi due punteggi risultano significative [T(51)=4.21, p<0.05]. Considerando i dati inerenti la valutazione cognitiva dopo 6 mesi di follow-up, le differenze nei punteggi al MMSE tra i due gruppi diventano significativamente diverse. Infatti, i pazienti con MCI e disturbi depressivi ottengono un punteggio medio al MMSE pari a 28.5 (SD=3.2), mentre nei pazienti con MCI senza disturbi dell'umore il punteggio del MMSE si riduce al valore di 26.5 (SD=2.4); l'analisi condotta con il T-test risulta significativa [T(51)=2.48, p<0.05].

I confronti entro ciascun gruppo con T-test per campioni appaiati evidenziano nella coorte di pazienti con MCI e depressione una differenza significativa nei punteggi della GDS ottenuti [T(23)=4.13, p<0.05]; al contrario il punteggio al MMSE non cambia in modo significativo nei due tempi [T(23)=-1.04, p=0.31]. La coorte di pazienti con MCI e senza sintomi depressivi non presenta differenze significative nei punteggi della GDS ottenuti al t1 e al t2 [T(28)=-1.49, p=1.47]; al contrario, il punteggio medio del MMSE nel corso del follow-up varia in modo significativo [T(28)=2.86, p<0.05].

## Discussione

Gli aspetti più comuni e tipici della depressione in età avanzata sono significativamente diversi rispetto a quelli del giovane adulto e, spesso, sottostimati. Non di rado, infatti, i disturbi dell'umore nel paziente anziano si manifestano con segni e sintomi suscettibili di essere interpretati come aspetti parafisiologici dell'invecchiamento normale (riferimenti ipocondriaci, astenia, insonnia, ansia, agitazione, o rallentamento ideomotorio) e trascurati per quanto concerne le varie opzioni terapeutiche possibili, non solo eminentemente farmacologiche [10]. Il mancato riconoscimento dei disturbi depressivi in questa popolazione di pazienti dipende anche dalla frequente associazione con deficit cognitivi di varia gravità [1]. Paradigmatico di questo complesso fenomeno è il Mild Cognitive Impairment, una condizione di confine tra il lieve declino cognitivo tipico dell'età senile, non associato a disabilità o perdita delle autonomie, e il deterioramento destinato ad evolvere in demenza e compromissione funzionale grave. Il termine è stato introdotto da Petersen per descrivere pazienti in età avanzata con deficit di memoria isolati e di lieve entità, ma con un rischio elevato di sviluppare la malattia di Alzheimer [5]. Nel 2004 Winblad ha operato una rivisitazione dei criteri diagnostici di MCI, suggerendo di estenderne lo spettro patologico, includendo nella definizione i deficit anche di altri domini cognitivi, purché non siano causa di compromissione del funzionamento [11]. È stata quindi proposta un'ulteriore tipizzazione nosografica dei soggetti con MCI sulla base della prevalenza del deficit mnesico o della compromissione di specifiche aree della sfera cognitiva. Questi studi hanno consentito di indagare le basi fisiopatologiche che possono rendere conto di un possibile continuum tra MCI e Dementia, ma hanno anche messo in luce i rapporti che intercorrono tra le anomalie psicometriche proprie della depressione clinica, in qualunque fascia di età, e quelle riscontrate nel sottogruppo di soggetti con MCI, senza deficit di memoria [12]. La depressione si associa a una riduzione della velocità di processare informazioni complesse e a deficit di attenzione e concentrazione: le similarità con MCI possono suggerire una possibile comorbidità tra i due fenomeni, o concettualizzarli come due possibili manifestazioni di un unico fenomeno fisiopatologico [13]. La terapia farmacologica con antidepressivi per pazienti affetti da deterioramento cognitivo è stata valutata in trial clinici randomizzati e controllati. Per quanto l'efficacia antidepressiva dei farmaci triciclici (TCA) in pazienti con demenza e depressione sia stata documentata in diversi trial randomizzati e controllati, nel paziente anziano e nel paziente con deficit cognitivi gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) sono considerati i farmaci di prima scelta [14].

Coerentemente con questa impostazione, nel nostro studio sono stati utilizzati Sertralina, Paroxetina e Venlafaxina. Diversi studi hanno confrontato Paroxetina con farmaci TCA in pazienti con depressione e demenza, evidenziando la migliore tollerabilità degli SSRI [3]. Alcuni trial hanno documentato una maggiore efficacia antidepressiva di Sertralina rispetto al placebo in pazienti depressi con Demenza tipo Alzheimer [15]. Venlafaxina è risultata efficace nel migliorare lo stato emotivo e funzionale in pazienti con associazione di depressione e demenza, con una particolare incisività sull'apatia e sul rallentamento ideomotorio [4]. Abbiamo selezionati pazienti con MCI associato ad un elevato punteggio del MMSE, superiore a 26, per valutare l'impatto del trattamento della depressione sull'evoluzione della malattia senza che vi fosse un possibile fattore di confondimento rappresentato da terapie mirate al recupero cognitivo (anticolinesterasici, memantina). Analogo significato ha motivato la scelta di minimizzare l'impatto di comorbidità somatiche o neurologiche, che potessero causare in modo indipendente sia MCI che depressione. I due gruppi nel corso del follow-up rimangono statisticamente diversi per quanto concerne la valutazione della sfera emotiva, valutata utilizzando la GDS: i pazienti con MCI e depressione ed in terapia con SSRI migliorano in modo statisticamente significativo i sintomi depressivi, mentre i pazienti senza sintomi depressivi al baseline non sviluppano significativi disturbi dell'umore. Degno di nota è il fatto che i due gruppi di pazienti nel corso del follow-up diventano statisticamente diversi per quanto concerne il punteggio del MMSE: i pazienti con MCI senza sintomi depressivi peggiorano in modo significativo, pur senza sviluppare una franca demenza. Nei pazienti con MCI e depressione il miglioramento dei disturbi dell'umore non si associa ad un miglioramento statisticamente significativo del punteggio del MMSE, per quanto in valore assoluto il punteggio medio aumenta. Questa discordanza potrebbe essere causata da un effetto parziale della terapia SSRI, in relazione alla dose di farmaco impiegata o al breve periodo di osservazione dalla valutazione iniziale. Alternativamente si può formulare l'ipotesi che in questo gruppo di pazienti con MCI, la terapia con SSRI abbia avuto un effetto protettivo sulla sfera cognitiva, rallentando o arrestando un'eventuale progressione verso una demenza. L'ipotesi di un possibile effetto degli SSRI sul miglioramento dell'efficienza dei processi cognitivi è supportata da altri dati disponibili in letteratura [16]. Nel nostro studio assume un particolare interesse in relazione al decorso significativamente peggiorativo dei sintomi cognitivi che si osserva nello stesso arco di tempo nella coorte di pazienti con MCI e non sottoposti ad alcuna terapia farmacologica. La breve durata del follow-up e il numero limitato di pazienti coinvolti nello studio non consentono di quantificare in modo esaustivo il significato prognostico della depressione e del trattamento con SSRI in pazienti con esordio di deterioramento cognitivo lieve, tuttavia, ribadiscono l'importanza di riconoscere e trattare in pazienti con MCI i disturbi dell'umore perché oltre a rappresentare una causa di sofferenza per il pazienti, possono rappresentare un fattore di rischio per l'instaurarsi o il peggiorare di una condizione di disabilità.

---

### **Bibliografia**

1. Richard E, Reitz C, Honig LH. Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Archives of Neurology* 2012;1:7.
2. Purandare N, Burns A, Craig S et al. Depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2011;16:960-964.
3. Katz IR. Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59(suppl. 9):38-44.
4. Zahodne LB, Gongvatana A, Cohen RA et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Are Apathy and Depression Independently Associated With Longitudinal Trajectories of Cortical Atrophy in Mild Cognitive Impairment? *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2013; in press.
5. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology* 2006;66:1447-1455.

6. Richard E, Reitz C, Honig LH et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurology* 2013;70:374-382.
7. De Deyn PP, Wirshing WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(suppl. 21):19-22.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
9. Wancata J, Alexandrowicz R, Marquart B et al. The criterion validity of the Geriatric Depression Scale: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2006;114:398-410.
10. Jean L, Simard M, van Reekum R et al. Differential cognitive impairment in subjects with geriatric depression who will develop Alzheimer's disease and other dementias: a retrospective study. *International Psychogeriatrics/IPA* 2006;17:289-301.
11. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:240-246.
12. Anstey KJ, Cherbuin N, Eramudugolla R et al. Characterizing mild cognitive disorders in the young-old over 8 years: Prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis, and impact on IADLs. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association* 2013; in press.
13. Dean K, Oulhaj A, Zamboni G et al. Role of Depression in Predicting Time to Conversion to Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013; in press.
14. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgraduate medicine Spec No Pharmacotherapy* 2001;1:86.
15. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2010;18:136-145.
16. Rosenberg PB, Mielke MM. The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI With Incident Dementia and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2013;in press.