

Domenico Italiano, Francesco Mazzoleni

Area Neuro-Psichiatrica, SIMG

Depressione e comorbidità nel setting della Medicina Generale: dall'appropriatezza prescrittiva all'aderenza terapeutica nell'utilizzo dei farmaci antidepressivi – Parte I

Introduzione

È noto che la depressione, nelle sue eterogenee modalità di manifestazione, è spesso presente negli stessi soggetti in situazioni di comorbidità sia somatiche sia psichiche, circostanze queste che richiedono un'attenta analisi del quadro clinico generale dei pazienti, valutando in che misura la patologia associata possa rappresentare un fattore causale o se la depressione debba invece ritenersi reattiva, prendendo in considerazione anche la possibilità di concasualità.

Inoltre, la depressione rappresenta ancora una patologia sottostimata e non sufficientemente riconosciuta e l'approccio terapeutico evidenzia alcuni aspetti che devono essere migliorati, quali le terapie con farmaci antidepressivi (AD) sottodosate, i trattamenti interrotti troppo precocemente¹ e l'uso incongruo di alcune classi di farmaci. Peraltro, occorre considerare che i medici di medicina generale (MMG) hanno oggi migliorato la competenza necessaria per gestire i diversi tipi di depressione, anche se spesso si incontrano difficoltà soprattutto per il riconoscimento e la diagnosi differenziale di forme ad alta espressività somatica^{2,3} (depressione mascherata) e di forme sottosoglia^{4,5}. Un ulteriore problema è talvolta rappresentato dalla proposta di invio allo specialista psichiatra, non sempre accettata di buon grado dal paziente (stigma).

Un capitolo importante, correlato alla psicopatologia in generale e alla depressione

in particolare, è rappresentato dai disturbi del sonno, spesso sottostimati dai pazienti e sottodiagnosticati dai medici. Un sonno fisiologico è infatti fondamentale per una regolare funzione cerebrale e l'insonnia protratta aumenta il rischio di sviluppare e peggiorare malattie psichiatriche e non solo.

In ogni caso la depressione in corso di altre patologie ne condiziona l'evoluzione, così come un quadro depressivo, se non riconosciuto e non adeguatamente trattato, può a sua volta favorire l'insorgenza di altre patologie⁶.

Un ulteriore punto critico legato alle situazioni di comorbidità in generale, è rappresentato dall'aumentato rischio di trattamenti inadeguati e di eventi avversi da farmaci, spesso dovuti alla limitata conoscenza delle interazioni fra molteplici e simultanei trattamenti^{7,8}, nonché dalla possibilità che i pazienti possano incorrere in errori nell'uso dei farmaci o decidere in modo autonomo di ridurre la quantità e/o la posologia delle terapie associate.

I dati di Health Search

Secondo i dati di Health Search (HS)⁹, la prevalenza depressione in Medicina Generale (MG) registra un trend in aumento negli anni, passando dal 9,2% nel 2007, al 13% nel 2012, con un significativo aumento nei soggetti ultra75enni e con una distribuzione geografica che vede una maggiore prevalenza nel centro-nord rispetto al sud. Questi dati indicano un buon riconoscimento

to della depressione da parte del MMG nei propri pazienti.

Per altro verso i dati HS evidenziano un punto critico rappresentato dal fatto che il 62% di soggetti con diagnosi di depressione nel 2011 non riceve alcun trattamento con AD.

Una significativa analisi sull'operatività e il carico di lavoro dei MMG riguarda la percentuale di distribuzione delle patologie che hanno causato il maggior numero di contatti negli anni 2007-2011. Analizzando le prime 35 patologie, la depressione si colloca al 9° posto dopo ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatie ischemiche ecc. confermando che il MMG entra di frequente in contatto con i propri pazienti depressi.

La prevalenza della depressione mascherata è al 4,9%, mentre quella del disturbo bipolare risulta inferiore all'1%, con dati di letteratura che si collocano tra 0,5 e 1,6%.

Per verificare e quantificare la reale portata delle situazioni di comorbidità nell'ambito della MG, la SIMG ha iniziato un progetto di ricerca basato sui dati oggettivi di HS. I dati estratti nel 2011 riguardano le comorbidità relative a demenze ed epilessia, quelli del 2012 alla malattia di Parkinson.

Entrambe le estrazioni confermano l'aumento di prevalenza di alcune patologie di frequente riscontro in MG⁹. In particolare, la prevalenza di depressione nei pazienti affetti da demenza è di 3,5 volte più elevata rispetto alla popolazione generale, arrivando a oltre il 41% e di poco meno del doppio

TABELLA I.

Comorbidità - Dati HS 2011: demenze-epilessia.

	Prevalenza % popolazione generale database HS	Prevalenza % pazienti con demenza database HS	Prevalenza % pazienti con epilessia database HS
IPA	25,5	57,6	31,8
Depressione	11,6	41,6	19,5
DM2	7,9	18,7	9,5
CHD	4,0	14,4	6,7
BPCO	3,9	20,3	5,2
Ipotiroidismo	3,7	4,9	5,7
Ictus ischemico	3,3	24,0	11,3
FA	2,0	9,8	4,2
IRC	6-10*	6,5	2,7
SC	1,0	6,1	2,4

IPA: ipertensione arteriosa; DM2: diabete mellito tipo 2; CHD: malattie ischemiche del cuore; FA: fibrillazione atriale; SC: scompenso cardiaco; IRC: insufficienza renale cronica (* dati non HS).

Popolazione 950.000 soggetti; 700 MMG Ricercatori HS.

nei pazienti affetti da epilessia, collocandosi intorno al 20% (Tab. I). Nella malattia di Parkinson la prevalenza di depressione è del 39,5%, il triplo rispetto alla popolazione generale (Tab. II).

Depressione e deterioramento cognitivo nell'anziano

Un aumento di prevalenza della depressione si trova in molte patologie del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare nei pazienti affetti da malattie neurodegenerative, quali la demenza di Alzheimer e la malattia di Parkinson, ma anche nelle patologie ischemiche cerebrali¹⁰⁻¹¹. Depressione e demenza costituiscono disturbi frequenti nella popolazione anziana, dove peraltro spesso coesistono con dati di prevalenza che variano in rapporto al tipo di disturbo depressivo (15-50%)¹²⁻¹³ e non è ancora chiaro se la depressione rappresenti un fattore di rischio per demenza o se la coesistenza delle due patologie sia invece un'associazione senza rapporti casuali diretti. Inoltre, nei pazienti con diagnosi certa di demenza può non essere agevole valutare la presenza di depressione in condizione di comorbidità¹⁴⁻¹⁷. Un aspetto rilevante è rappresentato dal quadro sin-

tomatologico dei pazienti depressi anziani spesso caratterizzato da sintomi somatici e cognitivi prevalenti su quelli affettivi^{6,7}, con umore che tende alla disforia, con maggiori sintomi neurovegetativi, perdita di interesse, lamentosità e ansia. Un quadro clinico relativamente frequente nell'anziano è

rappresentato da una sindrome depressiva che si manifesta con sintomi prevalenti di deterioramento cognitivo con risoluzione completa dopo terapia con antidepressivi (pseudo-demenza)¹²⁻¹³. In alcuni casi, dopo la risoluzione del quadro depressivo, la reversibilità dei sintomi cognitivi può

TABELLA II.

Comorbidità - Dati HS 2012: malattia di Parkinson.

	Prevalenza % popolazione generale database HS	Prevalenza % pazienti con Parkinson database HS
IPA	29,4	68
Depressione	13	39,5
DM2	8,7	25,3
CHD	4,8	16,1
Ipotiroidismo	4,4	7,2
Ictus ischemico	4	18,1
BPCO	3,4	11,4
FA	2,8	11
IRC	1,7	8,3
SC	1,3	7,3

IPA: ipertensione arteriosa; DM2: diabete mellito tipo 2; CHD: malattie ischemiche del cuore; FA: fibrillazione atriale; SC: scompenso cardiaco; RC: insufficienza renale cronica.

Popolazione 950.000 soggetti; 700 MMG Ricercatori HS.

non essere del tutto completa precludendo all'instaurarsi di una sindrome dementigena nell'arco di alcuni anni¹⁴. Anche nei casi di vasculopatia cerebrale si può manifestare una sindrome depressiva con deficit dell'attenzione, della memoria immediata e rallentamento psicomotorio¹⁷.

Nell'ambito della ricerca, un aspetto interessante della malattia di Alzheimer e della depressione nell'anziano è rappresentato dall'ipotesi patogenetica legata a fenomeni degenerativi comuni che interferirebbero con la plasticità neuronale e la neurogenesi a livello ippocampale, dove è implicato il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF)¹⁸⁻¹⁹ che presenta variazione dei livelli sierici in relazione alla presenza o meno di sintomi depressivi e alla somministrazione di AD, questi ultimi in grado anche di aumentare i processi di neurogenesi a livello dell'ippocampo. Riguardo alla terapia occorre ricordare in generale che gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno uguale efficacia ma che questi ultimi hanno una maggiore tollerabilità rispetto ai triciclici²⁰ e rappresentano la classe di farmaci di scelta assieme agli antidepressivi ad azione mista serotoninergica e noradrenergica (inibitori della ricaptazione della noradrenalina – NaRI, antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici – NaSSA, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina – SNRI, inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina – NDRI) perché non danneggiano le funzioni cognitive per la loro ridotta azione anticolinergica. Marginali sono anche gli effetti antistaminici e alfa-adrenergici con minore rischio di ipotensione e di cadute. È stato ipotizzato che l'effetto anticolinergico dei TCA, sommandosi al deficit colinergico della malattia di Alzheimer, possa costituire un fattore di rischio per demenza²¹. Un aumento di rischio ci sarebbe anche con trattamenti prolungati con benzodiazepine a dosaggi medio-alti. Il trattamento antidepressivo in pazienti con varie forme di demenza è ampiamente utilizzato nella pratica clinica, anche se non tutti i dati di letteratura concordano sull'utilità della terapia con AD nei pazienti affetti da queste patologie²². Inoltre, l'uso degli antidepressivi più sedativi quali mirtazapina e trazodone

in questi pazienti può essere spiegato da un largo uso off-label per trattare l'insonnia e l'agitazione psicomotoria²³. Occorre infine particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, anche in considerazione che questo tipo di pazienti assume in media cinque diverse classi di farmaci per le varie situazioni di comorbidità in cui spesso si trova coinvolto.

Depressione e malattia di Parkinson

Secondo i dati di HS i pazienti con la malattia di Parkinson (MP) si collocano in terza posizione, fra le 35 patologie oggetto di analisi, per numero di contatti/paziente/anno precedendo varie patologie che hanno notoriamente una prevalenza superiore nella popolazione generale. Questi dati confermano l'attenzione che deve essere riservata a questi pazienti e che riguardare i diversi aspetti del quadro clinico.

L'associazione tra depressione e MP è molto frequente andando a interessare in media il 40% dei pazienti. Può essere presente anni prima dell'esordio dei sintomi motori, interessare il 15% dei pazienti nelle fasi iniziali di malattia e il 25-70% dopo 5-7 anni di durata media della patologia. In almeno il 50% dei casi appare sottodiagnosticata.

La valutazione del quadro clinico richiede particolare attenzione poiché alcuni sintomi, come l'ipomimia, il rallentamento dell'eloquio, il ritardo motorio, l'anergia, l'insonnia, la perdita dell'appetito, possono essere interpretati come espressione sia del processo depressivo sia di quello neurodegenerativo primario.

Un aspetto correlato alle due patologie è che la depressione possa rappresentare un sintomo pre-motorio che aumenti il rischio di sviluppare successivamente la MP²⁴⁻²⁵ e che le due patologie possano condividere alcuni aspetti patogenetici.

Deficit di noradrenalina e serotonina sono stati evidenziati nella MP e studi di neuroimaging funzionale sembrerebbero confermare la correlazione tra deficit dopaminergico e gravità dei sintomi depressivi.

I dati sulla terapia della depressione nella MP non consentono attualmente di indicare quali siano i farmaci più appropriati a cui fare ricorso. Gli SSRI sono quelli più usati

e sono ben tollerati anche se di efficacia variabile. Efficaci sembrerebbero anche gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, mentre recenti evidenze indicherebbero l'utilità dei farmaci dopaminoagonisti (pramipexolo e ropinirolo).

Depressione ed epilessia

L'epilessia è spesso associata a una serie di comorbidità delle quali quella psichiatrica è una delle più frequenti (20-40% dei casi)²⁶, con un rischio di sviluppare psicopatologia nei pazienti affetti da epilessia maggiore rispetto alla popolazione generale e rispetto a gruppi di controllo affetti da varie patologie²⁷⁻³⁰.

I disordini psichiatrici in comorbidità con l'epilessia di più frequente osservazione sono rappresentati dai disturbi dell'umore (soprattutto depressione), dai disturbi psicotici e dai disturbi cognitivi e possono precedere la diagnosi di epilessia, insorgere in concomitanza con questa o in tempi successivi e vengono distinti in peri-critici e inter-critici in relazione al rapporto temporale con la ricorrenza della crisi.

I principali fattori patogenetici sono legati a fattori clinici (eziologia, sede della zona epilettogena), psicosociali (timore delle crisi, stigma), biologici (danno di aree cerebrali correlate alla funzione psichica) e a effetti collaterali cognitivi e psichici dei farmaci antiepilettici, aspetto quest'ultimo che deve essere sempre preso in considerazione in caso di sintomi depressivi.

In situazioni di comorbidità, un importante aspetto critico è rappresentato dalle possibili interazioni farmacologiche in grado di complicare sia il trattamento e la gestione della patologia epilettica sia di altre patologie associate.

Nell'ambito delle comorbidità psichiatriche la depressione rappresenta il disturbo più frequente interessando il 20-50% dei pazienti con crisi ricorrenti e il 3-9% con crisi controllate e si manifesta più frequentemente come depressione inter-critica con sintomi depressivi che si manifestano indipendentemente dalle crisi epilettiche³¹. Di particolare rilievo è il riconoscimento di forme cliniche di frequente riscontro nel setting dalla MG quali la depressione mascherata e la depressione sottosoglia^{4,5}.

Verosimilmente la depressione condivide con l'epilessia i meccanismi patogenetici, coinvolgendo determinati sistemi neurotransmettoriali ed è associata a un aumentato rischio suicidario ³²⁻³⁵.

Riguardo alla terapia farmacologica la classe di AD con minore potenziale di interazione farmacologica è rappresentata da SSRI, in particolare escitalopram e citalopram seguiti da sertralina (effetti lievi), paroxetina e fluoxetina (effetti moderati) e fluvoxamina (effetti elevati). Tra gli SNRI venlafaxina e duloxetina non sembrano avere interazioni significative ³⁶ mentre non sono raccomandati gli antidepressivi triciclici (TCA) e il bupropione per i loro effetti pro-convulsivanti.

Depressione e disturbi del sonno

Un capitolo importante correlato alla psicopatologia in generale e alla depressione in particolare, è rappresentato dai disturbi del sonno, spesso sottostimati dai pazienti e sottodiagnosticati dai medici, pur avendo un importante significato diagnostico e prognostico riguardo al disturbo psichiatrico di fondo al quale in genere si accompagnano ³⁷. Questo vale in particolare per la depressione che ha una prevalenza in MG del 13% secondo i dati di Heath Search del 2012 ³⁸.

Un sonno fisiologico costituisce una fase di intensa attività del SNC ed è fondamentale per il trofismo e la plasticità neuronale, che sono alla base di una regolare funzione cerebrale ³⁹. I pazienti insonni manifestano uno stato di attivazione cerebrale (hyperarousal) che determina alterazioni a livello neurofisiologico e neuroendocrino con una serie di conseguenze a vari livelli. È dimostrato infatti che l'insonnia protratta aumenta il rischio di sviluppare malattie psichiatriche, endocrino-metaboliche, cardiovascolari e altre ancora. Inoltre, l'insonnia può peggiorare preesistenti patologie psichiatriche e somatiche; al tempo stesso molte patologie possono a loro volta essere causa di insonnia. In ambito psichiatrico un disturbo del sonno può essere indicativo di varie situazioni patologiche. In generale, l'insonnia con difficoltà di addormentamento (iniziale) si ritrova più di frequente

TABELLA III.
Potenziati effetti dei farmaci AD sul sonno.

Antidepressivi che possono disturbare il sonno	Antidepressivi che non disturbano il sonno
Paroxetina	Trazodone
Fluoxetina	Mirtazapina
Sertralina	Amitriptilina
Venlafaxina	Clomipramina
Duloxetina	Nortriptilina

nei disturbi d'ansia, mentre l'insonnia con sonno frammentato (centrale) e con risveglio precoce (terminale) è più indicativa di uno stato depressivo. Inoltre, il disturbo di sonno isolato (o apparentemente isolato) può essere la spia di potenziali condizioni psicopatologiche. Può costituire infatti un sintomo prodromico di varie patologie rappresentando un fattore predittivo d'insorgenza di disturbi depressivi in individui che non hanno evidenti alterazioni del tono dell'umore ⁴⁰, come indicato dai dati di letteratura che documentano un rischio elevato di sviluppare un episodio depressivo nei soggetti con insonnia persistente nei 12 mesi precedenti l'episodio (40% dei casi), rispetto ai controlli (2%) ⁴¹. Anche nei pazienti depressi con disturbo bipolare l'insonnia protratta rappresenta un fattore di rischio, determinando un aumento della tendenza al viraggio maniacale. Oltre che un sintomo prodromico, l'insonnia può rappresentare un sintomo residuo di un disturbo psichiatrico, come può succedere dopo il miglioramento o la risoluzione della depressione, determinando un elevato rischio di ricadute ⁴². Infine, l'insonnia può costituire una manifestazione apparentemente monosintomatica di alcuni disturbi psichiatrici, come nel caso di depressione mascherata, patologia di frequente riscontro in MG (prevalenza 4,9%) e caratterizzata da un quadro clinico in cui i sintomi tipici di depressione del tono dell'umore sono meno evidenti, prevalendo una sintomatologia somatica priva di spiegazione organica. Lo stesso vale per la depressione sottosoglia, forma clinica che implica una diminuzione significativa del funzionamento sociale ma che non presenta tutti i

criteri diagnostici previsti per la depressione nel suo quadro sintomatologico caratteristico.

L'importanza del riconoscimento del disturbo del sonno sta nel fatto che, in caso di insonnia non correlata a malattie psichiatriche, l'intervento terapeutico può rappresentare un fattore di protezione nei confronti della comparsa di varie patologie, in particolare di tipo depressivo. Peraltro, quando l'insonnia è associata a patologie psichiatriche, una terapia appropriata consente di influire positivamente sia sul decorso del disturbo psichiatrico di fondo sia di prevenire le ricadute. Nella terapia dell'insonnia associata a depressione si fa ricorso all'uso di antidepressivi associati a farmaci ipnotici, con efficacia variabile in relazione alla gravità della depressione e al tipo di insonnia. Nell'impostare l'intervento terapeutico occorre considerare le diverse modalità di azione delle varie classi di farmaci. Gli antidepressivi agiscono infatti come agonisti o antagonisti sui vari sistemi recettoriali (5HT, NA, DA, H1) e possono determinare sia conseguenze positive sull'insonnia in corso di depressione sia negative, correlate a un effetto attivante che è in grado di disturbare il sonno.

Gli antidepressivi che possono disturbare il sonno sono rappresentati da alcuni SSRI e SNRI i quali, per evitare o ridurre le interferenze negative su quantità e qualità del riposo notturno, vanno assunti preferibilmente al mattino, mentre TCA e altri antidepressivi non solo non disturbano il sonno ma alcuni di questi, associati o meno agli ipnotici, hanno un effetto positivo a dosaggi molto bassi sulle insonnie centrali e terminali (Tab. III) ⁴³.

Bibliografia

- 1 Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, et al. *Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009*. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1475-84.
- 2 Arrol B, Khin N, Kerse N. *Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study*. *BMJ* 2003;327:1144-6.
- 3 Clarke DM, Cook K, Smith GC, et al. *What do general practitioners think depression is? A taxonomy of distress and depression for general practice*. *Med J Aust* 2008;188(Suppl 12):S110-13.
- 4 Carbonatto P. *I disturbi dell'umore nei giovani adulti ed in età geriatrica nel setting della Medicina Generale. Epidemiologia e considerazioni generali sulle competenze dei medici di medicina generale*. *Rivista SIMG* 2003;(1):20-1.
- 5 Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. *Subthreshold mental disorders: a review and synthesis of studies on minor depression and other brand names*. *Br J Psychiatry* 1999;174:288-96.
- 6 Davidson JR, Meltzer-Brody SE. *The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem?* *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 7):4-11.
- 7 Perria C. *Multimorbidity. La grande sfida per le patologie croniche (tratto da Saluteinternazionale.info)*. *Rivista SIMG* 2013;(3):26-30.
- 8 Giustini SE, Thiry S. *Medicina Generale, multimorbilità e politerapia nei pazienti anziani*. *Rivista SIMG* 2013;(6):11-4.
- 9 *Health Search-CSD LPD, VII Report. Firenze 2011*. www.healthsearch.it
- 10 Blazer DG. *Depression in late life: review and commentary*. *Focus* 2009;7:118-36.
- 11 German L, Feldblum I, Bilenko N, et al. *Depressive symptoms and risk for malnutrition among hospitalized elderly people*. *J Nutr Health Ag* 2008;12:313-8.
- 12 Hitchcock PN, Williams JW, Unützer J, et al. *Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being*. *Ann Fam Med* 2004;2:555-62.
- 13 De Jonge P, Ormel J, Slaets JP, et al. *Depressive symptoms in elderly patients predict poor adjustment after somatic events*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:57-64.
- 14 Suija K, Kalda R, Maaros HI. *Patients with depressive disorder, their comorbidity, visiting rate and disability in relation to self-evaluation of physical and mental health: a cross-sectional study in family practice*. *BMC Fam Pract* 2009;10:38.
- 15 Brenes GA. *Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:437-43.
- 16 Djernes JK. *Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review*. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:372-87.
- 17 Alexopoulos GS. *Depression in the elderly*. *Lancet* 2005;365:1961-70.
- 18 Laske C, Stransky E, Leyhe t, et al. *BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls*. *J Psychiatr Res* 2007;41:387-94.
- 19 Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. *BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:795-8.
- 20 Kessing LV, Harhoff M, Andersen PK. *Treatment with antidepressants in patients with dementia – a nationwide register-based study*. *Int Psychogeriatr* 2007;19:902-13.
- 21 Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al. *Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group*. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl. 2):S43-7.
- 22 Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. *Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2011;378:403-11.
- 23 Dolder CR, Nelson MH, Iler CA. *The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder*. *Ann Cl Psych* 2012;24:215-24.
- 24 Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, et al. *Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric disease: a general practice-based controlled study*. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1274-84.
- 25 Anguenot A, Loll PY, Neau JP, et al. *Depression and Parkinson's disease: study of a series of 135 Parkinson's patients*. *Can J Neurol Sci* 2002;29:139-46.
- 26 Brooks-Kayal AM, Bath KG, Berg AT, et al. *Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy*. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 4):44-60.
- 27 Torta R, Keller R. *Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications*. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S2-S20.
- 28 Hermann BP, Seidenberg, Bell B. *Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression*. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 2):S31-41.
- 29 Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. *Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses*. *Epilepsia* 1996;37:551-6.
- 30 Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, et al. *Psychiatric comorbidity in epilepsy*. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
- 31 Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, et al. *Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders*. *Epilepsy Behav* 2008;13:S1-29.
- 32 Kanner AM. *Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment*. *Bio Psychiatry* 2003;54:388-98.
- 33 Kanner AM. *Epilepsy and mood disorders*. *Epilepsia* 2007;48:20-2.
- 34 Kanner AM. *Depression in epilepsy: a neurobiological perspective*. *Epilepsy Curr* 2005;5:21-7.
- 35 Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. *Psychiatric comorbidity, health and function in epilepsy*. *Epilepsy Behav* 2003;4:S26-30.
- 36 Kanner AM. *The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know*. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 1):3-13.
- 37 Consensus Conference SOPSI. *Parigi, 24-25 novembre 2006. Disturbi psichiatrici e alterazioni del sonno*. *Giorn Ital Psicopat* 2007;13:129-47.
- 38 *VII Report Health Search - 2011/2012*. *Firenze: SIMG* 2012.
- 39 Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, et al. *Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition*. *Trends Neurosci* 2010;33:129-31.
- 40 Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. *Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults*. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-8.
- 41 Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention?* *JAMA* 1989;262:1479-84.
- 42 Tsuno N, Besset A, Ritchie K. *Sleep and depression*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1254-69.
- 43 Holshoe JM. *Antidepressant and sleep: a review*. *Perspect Psychiatry Care* 2009;45:191-7.