



FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

MAGGIO 2017 • N. 1



Declino cognitivo



IN COPERTINA

Disegno realizzato da un utente del
Centro di Salute Mentale di Massa Carrara,
Direttore: Dr. Angelo Cerù



F B
HEALTH
the CNS company

EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING
FB HEALTH S.p.A.

Via dei Sabini, 28 - 63100 Ascoli Piceno (AP)
Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864
www.fb-health.com - fb-health@fb-health.com

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Eleanna Lattanzi

STAMPA

Fast Edit S.r.l.

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Fotolia: i diritti di riproduzione delle immagini sono
stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni
i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà
l'impegno a posteriori.

FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

FOCUS ON BRAIN • Maggio 2017 • N. 1

DIRETTORE RESPONSABILE

Valeria Ipavec

COMITATO SCIENTIFICO

FARMACOLOGIA

Giovanni Biggio

Professore emerito di Neuropsicofarmacologia,
Università degli studi di Cagliari

Roberto Ciccocioppo

Professore ordinario di Farmacologia, Università degli studi di Camerino

GERIATRIA

Mario Barbagallo

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,
Università degli studi di Palermo

Angelo Bianchetti

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

NEUROLOGIA

Alessandro Padovani

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

PSICHIATRIA

Andrea Fagiolini

Direttore Dipartimento Salute Mentale, Università degli studi di Siena

Giuseppe Maina

Direttore SCU Psichiatria, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano,
Università degli Studi di Torino

Umberto Albert

SCDU Psichiatria, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano,
Università degli Studi di Torino

Editoriale

Valeria Ipavec

Direttore Responsabile

FOCUS ON BRAIN è un progetto editoriale nato nel 2017 dalla collaborazione fra la FB Health, azienda farmaceutica dedicata alla ricerca, allo sviluppo ed alla commercializzazione di prodotti innovativi per la prevenzione e il trattamento di patologie del sistema nervoso centrale, ed alcuni fra i maggiori Opinion Leader italiani in ambito Psichiatrico, Neurologico, Geriatrico e Neurofarmacologico.

Le neuroscienze rappresentano uno degli ambiti più multidisciplinari della scienza medica e comprendono un'enorme varietà di oggetti di studio e ricerca aventi l'obiettivo comune di comprendere la struttura e le funzioni del sistema nervoso, le sue patologie ed i possibili trattamenti. La rapida evoluzione della ricerca in questo ambito e la mole di letteratura quotidianamente prodotta crea l'esigenza di strumenti efficaci, che riescano ad organizzare e comunicare queste informazioni in modo da renderle agevolmente fruibili alla classe medica.

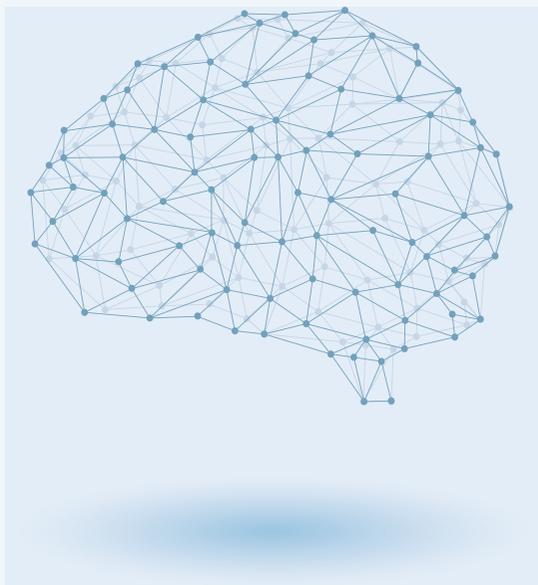
La rivista FOCUS ON BRAIN è un periodico di aggiornamento scientifico dedicato alla divulgazione dei più recenti contenuti della ricerca clinica e farmacologica e delle maggiori evidenze su aspetti diagnostici e terapeutici delle patologie neuropsichiatriche.

FOCUS ON BRAIN, attraverso un innovativo progetto di organizzazione dei contenuti, avente per obiettivo una sensibile semplificazione della lettura associata ad una più agevole consultazione, permetterà di condividere temi scientifici e tecnologici di attualità e di elevato valore ospitando i contributi dei maggiori esperti italiani in differenti patologie che interessano il sistema nervoso e di rappresentare un punto di riferimento autorevole per Neurologi, Psichiatri e Geriatri nonché un'occasione di approfondimento di contenuti interdisciplinari.

I volumi saranno delle raccolte monografiche suddivise in sei sezioni: NARRATIVE REVIEW (dedicata alla disamina di specifiche patologie e



Declino cognitivo



delle strategie di diagnosi e trattamento a cura di specialisti autorevoli), ARTICOLI INTEGRALI (riassunto e commento di pubblicazioni selezionate), CASI CLINICI, ASSISTENZA AL PAZIENTE (focalizzata sulla condivisione di esperienze di eccellenza nell'assistenza al malato e nel supporto ai familiari), SCIENZE INTEGRATE (incentrata sull'analisi di contenuti multidisciplinari), RUBRICHE (spazio riservato ad onlus ed associazioni dedicate).

La prevalenza della Malattia di Alzheimer e di altre demenze età-correlate sta incrementando drammaticamente con l'invecchiamento della popolazione globale. Nel mondo quasi 47 milioni di persone convivono con una forma di demenza e questa cifra è destinata quasi a raddoppiare ogni 20 anni (Windbland B. et al., The Lancet Neurology Commission 2016). L'Italia è uno dei paesi europei più anziani e quasi il 17% della popolazione ha superato i 65 anni di età (<http://www.iss.it/demenze/>). Sono pertanto in aumento tutte le malattie croniche legate all'invecchiamento, e tra queste le demenze, con un impatto economico, sociale ed assistenziale consistente.

La natura cronico-degenerativa di queste patologie e l'approccio farmacologico ad oggi non risolutivo nel bloccare o invertire la loro storia naturale, abbinata ad una ricerca fervente da 20 anni a questa parte, rende particolarmente importante la divulgazione, con strumenti rapidi ed accessibili, degli aggiornamenti su aspetti epidemiologici, diagnostici, terapeutici e preventivi. Inoltre la necessità di una gestione integrata della malattia richiede la maggior condivisione possibile dei percorsi assistenziali e delle esperienze di successo nel supporto ai pazienti e alle famiglie.

Per queste ragioni è stato deciso di dedicare il primo numero della rivista proprio alle demenze, che rispetto ad altre patologie, impatteranno sempre di più in maniera diretta o indiretta l'attività di un gran numero di specialisti con la speranza che questo nuovo strumento di comunicazione scientifica e professionale stimoli il desiderio di approfondimento, partecipazione e dibattito interdisciplinare fra i clinici. ●

SOMMARIO

1 EDITORIALE

NARRATIVE REVIEW

- 4 Epidemiologia delle demenze e del MCI: World Alzheimer Report 2016
- 7 Inibire l'aggregazione e non la sintesi del peptide β -amiloide: un "must" nello sviluppo di farmaci "disease modifiers" nella malattia di Alzheimer
- 11 Demenza a Corpi di Lewy e Malattia di Parkinson con demenza: diagnosi e clinica
- 16 Demenza vascolare: diagnosi differenziale e terapia
- 19 I sintomi neuropsichiatrici nella demenza
- 23 Depressione, sintomi cognitivi e demenza
- 26 Metodologie diagnostiche innovative e nuovi criteri diagnostici nella malattia di Alzheimer
- 30 Strategie di prevenzione e trattamento del declino cognitivo
- 37 Interventi non farmacologici nella gestione delle persone con deficit cognitivi

ARTICOLI INTEGRALI

- 40 Homotaurine Induces Measurable Changes of Short Latency Afferent Inhibition in a Group of Mild Cognitive Impairment Individuals
- 40 Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment
- 41 Selenomethionine Mitigates Cognitive Decline by Targeting Both Tau Hyperphosphorylation and Autophagic Clearance in an Alzheimer's Disease Mouse Model

ASSISTENZA AL PAZIENTE

- 42 Gli Alzheimer Caffè. Una risorsa per l'assistenza
- 44 Piano Nazionale Demenze e nuovi centri CDCD
- 46 Arte-terapia e demenza

SCIENZE INTEGRATE

- 49 Patologie neurodegenerative: i possibili legami tra occhio e SNC
- 52 Presbiacusia e declino cognitivo nell'anziano

RUBRICHE

- 55 Il ruolo delle Associazioni dedicate

Epidemiologia delle demenze e del MCI: World Alzheimer Report 2016

Patrizia Mecocci, Marika Ferracci

Istituto di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

■ L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno relativamente nuovo nella storia dell'uomo e questo mutamento epocale dell'epidemiologia sta determinando problemi mai prima affrontati sul piano sociale e sanitario. Il numero di soggetti ultrasessantenni a livello mondiale ha raggiunto la cifra di 900 milioni, pari al 12% della popolazione, con una previsione di 2,4 miliardi nel 2050, pari al 21% della popolazione totale. Già oggi molti di questi soggetti soffrono di patologie cronicodegenerative di cui la demenza rappresenta una delle forme più gravi ed invalidanti. Attualmente si stima che ci siano nel mondo 47 milioni di persone affette da demenza il cui numero, se non dovessero modificarsi nei prossimi anni i trend di prevalenza ed incidenza di malattia, è destinato a salire a 131,5 milioni entro il 2050.

Secondo le stime effettuate nel 2015, il 49% di nuovi casi di demenza è rilevato in Asia, il 25% in Europa, il 18% nelle Americhe e l'8% in Africa. L'incidenza di malattia mostra un aumento esponenziale con l'avanzare dell'età, raddoppiando ogni 6,3 anni, passando da 3,9 casi/anno ogni 1000 persone nell'età compresa tra i 60 ed i 64 anni, a 104,8 casi/anno ogni 1000 persone negli ultranovantenni.

Da una ricerca realizzata dal Censis in collaborazione con AIMA (Associazione Italiana Malattia di Alzheimer) emerge che sono circa 600.000 i malati di Alzheimer in Italia, paese più longevo d'Europa, con circa il 22% di popolazione ultrasessantenne. Probabilmente tale dato sottostima il numero reale di soggetti con demenza, considerando che in Italia, a differenza di altri Paesi, non esiste un registro nazionale che permetta di censire i soggetti malati, né tantomeno di definire la diagnosi del

tipo di demenza o riconoscerne la gravità per approntare le migliori risposte terapeutiche ed assistenziali.

Ancora più complessa l'individuazione, e quindi l'epidemiologia, del Mild Cognitive Impairment (MCI), considerato la fase iniziale di qualunque forma di demenza, caratterizzato da un lievissimo declino cognitivo, in uno o più domini, rispetto ad un precedente livello di performance, tale da interferire modestamente con le normali attività della vita quotidiana. Questa condizione, rilevata soprattutto nei centri specialistici, si riscontra in circa il 19% degli ultrasessantacinquenni, con una percentuale di conversione a tre anni in demenza del 46%. Anche questo dato sicuramente sottostima il problema, considerando che molti soggetti non hanno una diagnosi di demenza in questa fase così precoce di malattia. Si evidenzia pertanto la necessità di uno screening delle funzioni cognitive da parte del medico di medicina generale o di centri che potrebbero essere a tal senso preposti, utilizzando strumenti di valutazione semplici e di facile somministrazione, come il test dell'orologio o il GPCog. I soggetti che presentassero segni di deficit cognitivo potrebbero essere quindi indirizzati a centri specialistici per indagini diagnostiche più approfondite.

Ciò permetterebbe di aiutare il malato e la sua famiglia fin dalle fasi iniziali di malattia, proponendo terapie farmacologiche e non farmacologiche mirate e, laddove possibile, favorendo anche l'inserimento in trial clinici che utilizzino nuove molecole in studio, con la finalità di rallentare la progressione della malattia e di contenere e posporre la sempre più grave disabilità, che, sul piano economico, rappresenta uno dei maggiori costi sanitari in termini sia diretti (es. assistenza, istituzionalizzazione)

che indiretti (es. giornate di lavoro perse dal familiare). Attualmente i costi globali della demenza sono stimati intorno agli 820 miliardi di dollari che aumenteranno ad un trilione di dollari nel 2018.

I costi legati alla demenza sono dunque quelli relativi alle cure mediche, quelli diretti per l'assistenza formale e quelli indiretti dell'assistenza informale. In Italia i costi diretti dell'assistenza ammontano a oltre 11 miliardi di euro, di cui il 73% a carico delle famiglie, con costo medio annuo per paziente pari a 70.587 euro, comprensivo dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di quelli che ricadono direttamente sulle famiglie e dei costi indiretti. Sebbene l'assistenza per le persone con demenza dovrebbe essere continua, integrata ed olistica, attualmente è superspecialistica, spesso frammentata, scarsamente coordinata ed incapace di rispondere in maniera efficace ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie. Gli attuali modelli di diagnosi e monitoraggio terapeutico forniti attualmente da geriatri, neurologi e psichiatri diverranno, e in parte già lo sono, insufficienti per far fronte al crescente numero di persone affette da decadimento cognitivo, specialmente nelle nazioni a medio e basso reddito, ove il numero degli specialisti è molto limitato e ristretto agli ospedali di terzo livello.

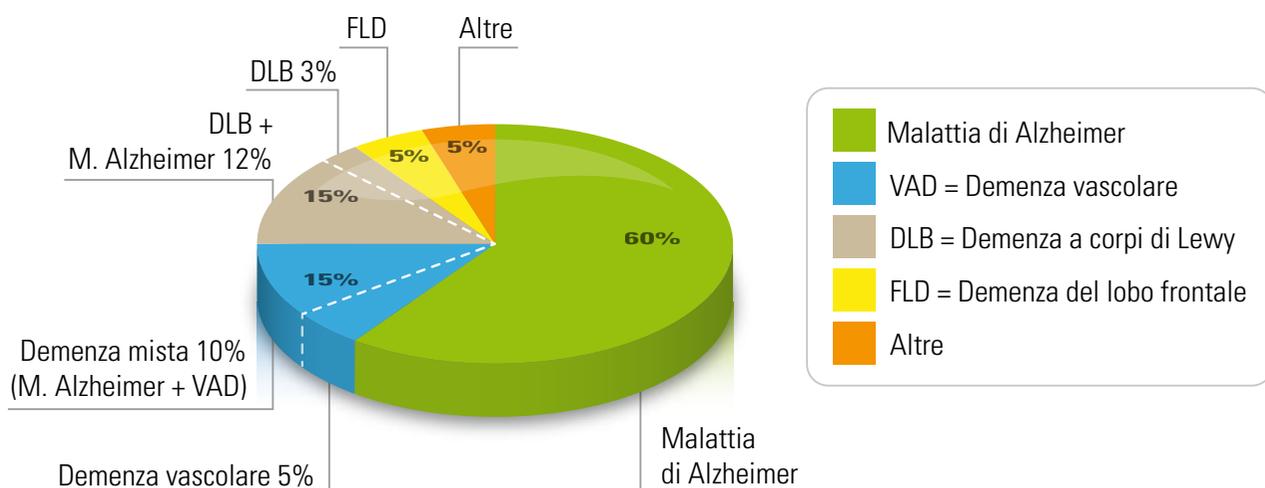
Il World Alzheimer Report dell'Alzheimer Disease International (ADI), federazione delle associazioni mondiali sull'Alzheimer e le altre demenze, nell'anno 2016 si è occupato di individuare le modalità per migliorare e rendere più efficiente l'assistenza ai pazienti con demenza tramite una rivalutazione del ruolo delle cure primarie all'interno dei servizi sanitari, dell'efficacia del case management, delle ragioni e degli effetti dell'ospedalizzazione, nonché delle cure palliative e di fine vita.

La necessità di nuovi approcci terapeutici, non farmacologici ed assistenziali, è risultata di fondamentale importanza in associazione con i farmaci oggi utilizzati che, avendo solo un'azione sintomatica, presentano un'efficacia che tende a ridursi con l'avanzare della malattia.

La demenza è risultata sottodiagnosticata, poco trattata e non efficacemente gestita non solo nell'ambito delle cure primarie ma anche in ambito specialistico.

La valutazione nell'ambito del servizio di cure primarie potrebbe avvenire in maniera più celere, data la conoscenza della storia medica del paziente, con minor impegno per lo stesso e possibilità di risparmio rispetto alle cure specialistiche fino al 40% nei paesi ad alto reddito. Facendo riferimento alla ricerca Censis-AIMA il 47,7% dei *caregiver* afferma di aver consultato, al momento

PREVALENZA DELLE VARIE FORME DI DEMENZA



della comparsa dei primi sintomi, il medico di medicina generale (47,2%), lo specialista pubblico (33,1%) o lo specialista privato (13,6%), mentre solo il 6,1% si è rivolto immediatamente ad una Unità di Valutazione Alzheimer (UVA), oggi denominate nel nostro Paese come Centro di Diagnosi e Cura delle Demenze (CDCD).

Tuttavia, a formulare la diagnosi di demenza nella maggior parte dei casi è uno specialista pubblico, neurologo (nel 35,6% dei casi) o geriatra (29,9%), e solo per il 13,4% uno specialista privato, con un tempo medio per arrivare a una diagnosi che resta ancora elevato (da 2,5 anni nel 1999 a 1,8 anni nel 2015).

La strategia proposta per migliorare le cure e l'assistenza è quella del task-shifting e del task-sharing, ovvero delegare specifici compiti a personale già preparato o neo-formato, pur prevedendo chiare linee guida e percorsi di gestione integrata (specialisti-non specialisti) di casi complessi. Si potrebbe così configurare una conduzione integrata e coordinata capace di migliorare "l'accesso, la qualità, la soddisfazione degli utenti e l'efficacia" come indicato dall'OMS.

La coordinazione dell'assistenza si potrebbe realizzare tramite il case management, ovvero "un processo collaborativo di valutazione, pianificazione, facilitazione e patrocinio di opzioni, per conoscere i bisogni della salute dell'individuo attraverso la comunicazione e le risorse disponibili, per promuovere risultati efficaci in termini di costo", potenzialmente in grado di ridurre il carico del *caregiver*, gestire le necessità durante il corso della malattia, facilitare l'accesso ai servizi e fornire consigli, anche sulle tematiche di fine vita.

Altra problematica inerente l'assistenza delle persone affette da demenza è l'elevato rischio di ospedalizzazione, soprattutto per incidenti correlati alle cadute, alle infezioni urinarie e respiratorie, alle complicanze delle malattie croniche, a disturbi elettrolitici e metabolici, con tempi di degenza più lunghi rispetto ai soggetti non affetti da demenza, maggior necessità di assistenza infermieristica e maggior probabilità di exitus, data la tendenza al ricovero anche nelle fasi di fine vita.

Se da un lato l'ospedalizzazione avviene più facilmente, dall'altro si osserva una minor probabilità per tali soggetti di essere candidati a procedure interventistiche in grado di migliorare la qualità di vita, soprattutto per

mancata capacità di esprimere il consenso, mancanza di cooperazione, nonché per una maggior incidenza di eventi avversi.

Talvolta l'unica soluzione volta ad evitare un'ospedalizzazione altrimenti necessaria, è rappresentata dall'ospedalizzazione a domicilio che si è dimostrata valida in termini di rapporto costo-efficacia nel trattamento di polmoniti, esacerbazioni di BPCO, trombosi venose, infezioni cutanee e nelle procedure di fine vita, capace di evitare le complicanze del ricovero (sovrainfezioni, delirium, agitazione e cadute), che incidono negativamente sulla durata della degenza.

Per quanto riguarda le cure palliative, dai risultati di uno studio condotto negli USA solo il 9% delle persone affette da demenza viene indirizzata a tali trattamenti specialistici, rispetto al 25% di quelle non affette da problemi cognitivi.

Le cure palliative devono fornire sollievo dal dolore e, riconoscendo la demenza come una malattia con ridotta aspettativa di vita, possono permettere di adottare precocemente un piano di cura, garantendo un'efficiente gestione delle comorbidità, evitando indagini ed interventi clinici gravosi e non necessari. Nessuno degli studi condotti è riuscito però a definire la corretta fase in cui indirizzare il paziente a tale tipologia di assistenza, perciò risulta preminente il colloquio con i familiari, affinché divengano consapevoli del loro ruolo primario nel processo decisionale nell'interesse del malato.

L'attuale letteratura afferma però che spesso la volontà del paziente non coincide con quella dei familiari, per cui una valida alternativa a tale problematica decisionale sarebbe quella della pianificazione delle cure avanzate, un processo che renda chiari i desideri della persona prima che questa perda le capacità di scelta. ●

-
- Claudia C et al., A systematic review of treatments for Mild Cognitive Impairment. *Br J Psychiatry*. 2013; 203(3): 255-264.
 - Sanità: ricerca Censis-Aima. *Censis Note & Commenti* 2016.
 - Winblad B et al., Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
 - World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
 - World Alzheimer Report 2016. Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>

Inibire l'aggregazione e non la sintesi del peptide β -amiloide: un "must" nello sviluppo di farmaci "disease modifiers" nella malattia di Alzheimer

Ferdinando Nicoletti

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università Sapienza di Roma; IRCCS Neuromed, Pozzilli

■ Gli investimenti da parte dell'Accademia e delle Industrie Farmaceutiche nel tentativo di produrre farmaci che rallentano la progressione della malattia di Alzheimer rappresentano probabilmente il più grande flop economico nel campo delle neuroscienze negli ultimi 25 anni. Nonostante gli incoraggianti dati ottenuti nei modelli animali e negli studi clinici di fase 1 e fase 2, nessuno dei farmaci sviluppati sinora ha mostrato efficacia come "disease modifier" (modificatore dello stato di malattia) negli studi di fase 3, e, a tutt'oggi, gli unici quattro farmaci approvati e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina) hanno mostrato solo effetti sintomatici ristretti agli stadi lievi e moderati della malattia di Alzheimer. Considerato che i laboratori più titolati nel mondo ottengono congrui investimenti per la ricerca preclinica della malattia di Alzheimer, la mancanza di un valido "prodotto" farmaceutico suggerisce che esistono dei "bias" nella strategia di ricerca e che probabilmente bisogna rivedere in modo critico alcuni dei "dogmi" della fisiopatologia della malattia di Alzheimer.

Uno dei problemi relativi alla ricerca di base e alla ricerca preclinica è la mancanza di validi modelli cellulari e animali di malattia di Alzheimer. La maggior parte degli studi di neurotossicità *in vitro* sono eseguiti su colture di neuroni corticali o ipocampali o su linee cellu-

lari di neuroblastoma trattate con aggregati di peptide β -amiloide (A β). Le colture primarie sono cellule isolate dal loro contesto biologico ed esaminate in uno stadio precoce di sviluppo (la malattia di Alzheimer colpisce i neuroni maturi), mentre le linee di cellule tumorali o di neuroni immortalizzati hanno caratteristiche biologiche completamente diverse rispetto ai neuroni che degenerano progressivamente nel cervello di individui affetti da malattia di Alzheimer. I modelli animali sono rappresentati da topi transgenici che esprimono varianti mutate di APP (proteina precursore dell'amiloide), presenilina 1 (la proteina maggiormente associata alle forme genetiche di malattia di Alzheimer), e proteina Tau (mutata nelle taupatie ma non nella malattia di Alzheimer). I topi transgenici sviluppano i principali "hallmarks" istopatologici della malattia di Alzheimer (cioè i depositi di sostanza amiloide e i grovigli neurofibrillari), ma raramente presentano fenomeni di neurodegenerazione probabilmente per la limitata durata di vita. A volte si utilizzano topi o ratti wild-type iniettati in acuto con aggregati di peptide A β nel parenchima cerebrale. Non è necessario essere ricercatori per capire come l'iniezione intracerebrale di peptide A β riproduca solo in minima parte la complessità degli eventi patofisiologici alla base della malattia di Alzheimer. Purtroppo ratti e topi non sviluppano spontaneamente la malattia perché il peptide A β

dei roditori è meno incline alla formazione di aggregati rispetto a quello umano.

Un altro "bias" nella ricerca clinica è la selezione di pazienti con diagnosi clinica di malattia o talvolta con diagnosi di MCI ("mild cognitive impairment") amnestico, una condizione clinica ad alto rischio di progressione in malattia di Alzheimer. Sfortunatamente la patologia ha il suo esordio anni prima rispetto alla diagnosi clinica, e farmaci neuroprotettivi o comunque in grado di rallentare la progressione di malattia dovrebbero essere sperimentati decine di anni prima rispetto all'esordio clinico. Si cerca oggi di reclutare pazienti a rischio di sviluppare la malattia, per esempio individui omozigoti per il gene che codifica per l'ApoE4 (gene $\epsilon 4$) o con mutazioni patologiche della presenilina 1 o presenilina 2 (identificati sulla base dei registri delle forme genetiche della malattia di Alzheimer) per iniziare il trattamento con farmaci potenzialmente protettivi quanto più precocemente possibile. Tali studi sono difficili sotto il profilo farmaceutico perché richiedono il trattamento prolungato di soggetti che potrebbero non sviluppare la malattia (nel caso degli omozigoti ApoE4) e tempi molto lunghi di analisi clinica e di follow-up.

Un'altra possibile ragione degli insuccessi clinici (che personalmente condivido) è l'errata strategia di ricerca. Come precedentemente osservato, la malattia di Alzheimer è caratterizzata dalla formazione di aggregati di peptide A β formato da 42 aminoacidi (peptide A β_{1-42}) nel parenchima cerebrale e di aggregati intracellulari della proteina Tau fosforilata (i cosiddetti grovigli o gomitoli neurofibrillari). Si è discusso a lungo su quale di questi due "hallmarks" fisiopatologici fosse all'origine della malattia e per molto tempo i ricercatori del settore si sono divisi in "battisti" (sostenitori del ruolo primario svolto dalla proteina amiloide) e "tauisti" (sostenitori della proteina Tau). Gli studi di genetica molecolare hanno dimostrato inequivocabilmente che la formazione di aggregati di peptide A β è l'evento patofisiologico primario nella malattia di Alzheimer (Karch et al., 2014). Il peptide A β_{1-42} si forma per idrolisi del suo precursore ("amyloid precursor protein" o APP) da parte di BACE-1 e del complesso della γ -secretasi che comprende presenilina 1 e 2, nicastrina, APH-1 e PEN-2. Mutazioni di APP, presenilina 1, o presenilina 2 sono associate a

forme genetiche di malattia di Alzheimer a trasmissione autosomica dominante (sono state identificate due mutazioni del gene che codifica per l'APP a trasmissione autosomica recessiva) (Karch et al., 2014). Se prodotto in eccesso, o se sono presenti sostanze pro-aggreganti, il peptide A β_{1-42} forma aggregati di crescente peso molecolare. Gli oligomeri formati da 2/10-12 monomeri esercitano azione neurotossica determinando disfunzione sinaptica, iperfosforilazione della proteina Tau e morte neuronale. Gli aggregati a più alto peso molecolare (ad esempio, le protofibrille e le fibre amiloidi che sono presenti nelle placche senili e si colorano con il rosso congo e la tioflavina-S) non causano neurotossicità diretta, ma possono essere sede di fenomeni infiammatori che contribuiscono alla patogenesi della malattia di Alzheimer. Sono stati sviluppati diversi inibitori o modulatori di BACE-1 e della γ -secretasi nel tentativo di ridurre la formazione del peptide A β_{1-42} . I risultati degli studi clinici sono stati deludenti e alcuni dei farmaci sviluppati (ad esempio l'inibitore della γ -secretasi, semagacestat) hanno peggiorato il quadro clinico della malattia negli studi di fase 3. Gli anticorpi monoclonali diretti nei confronti del peptide A β_{1-42} vengono oggi considerati come la più concreta speranza terapeutica nella malattia di Alzheimer. Tuttavia, le aspettative della comunità scientifica sono state disattese dai risultati negativi dello studio di fase 3 con solanezumab (un anticorpo monoclonale umanizzato diretto nei confronti della forma monomerica e delle forme aggregate del peptide A β_{1-42}) in pazienti con forma lieve di malattia di Alzheimer. Forse non si è tenuto conto del fatto che il monomero del peptide A β_{1-42} è prodotto fisiologicamente nel Sistema Nervoso Centrale e presumibilmente svolge un ruolo importante nella biologia delle cellule nervose. L'aggregazione del peptide da un canto determina la formazione di specie oligomeriche tossiche, ma dall'altro porta ad un depauperamento della forma monomerica A β_{1-42} che potrebbe contribuire alla patofisiologia della malattia di Alzheimer se la forma monomerica del peptide esercita un'azione biologica importante.

Il gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Agata Copani dell'Università di Catania (uno dei maggiori esperti italiani nello studio della malattia di Alzheimer) ha di recente dimostrato che la forma monomerica del pepti-

Figura A. CONDIZIONI FISIOLGICHE

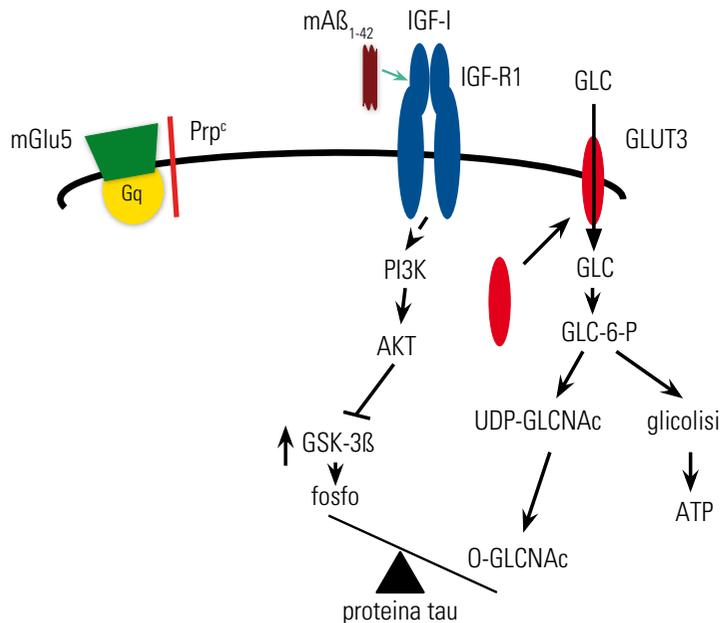
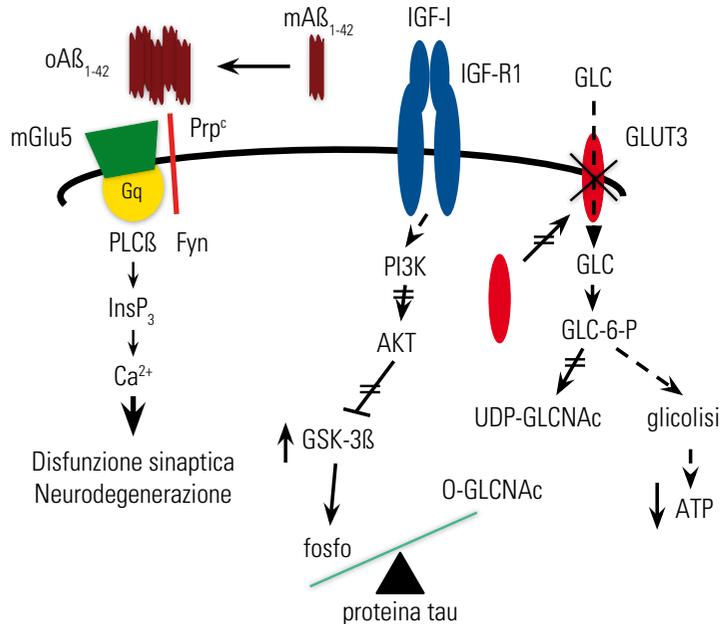


Figura B. AD



In condizioni fisiologiche **(A)** la forma monomerica del peptide β -amiloide (mAB_{1-42}) si comporta da modulatore allosterico positivo del recettore di tipo I per l'IGF facilitando l'attivazione della via della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), che, attraverso l'attivazione della protein chinasi Akt, causa la traslocazione del trasportatore del glucosio, GLUT3, dal citosol alla membrana plasmatica. Il glucosio (GLC) è metabolizzato dalla via glicolitica con produzione di ATP e dalla via delle esosamine con produzione di UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GLCNAc). L'UDP-GLCNAc è substrato per la glicosilazione della proteina Tau, un processo che impedisce la fosforilazione e la conseguente formazione dei grovigli neurofibrillari. Akt inibisce la glicogenosintasi chinasi-3- β (GSK-3 β). Nella malattia di Alzheimer **(B)** il monomero del peptide β -amiloide si aggrega formando oligomeri (oAB_{1-42}), che interagiscono con il recettore metabotropico del glutammato mGlu5 e con la proteina del prione fisiologica (Prp^c) determinando il reclutamento della tirosin chinasi Fyn, e l'attivazione dell'idrolisi del fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato con produzione di inositolo-1,4,5-trisfosfato ($InsP_3$) ed aumento del Ca^{2+} intracellulare (Um et al., 2013 ; Hu et al., 2014). Questi processi biochimici causano disfunzione sinaptica e morte neuronale. Il depauperamento di mAB_{1-42} conseguente alla formazione di oAB_{1-42} limita l'attivazione del recettore di tipo I per l'IGF e il trasporto di glucosio all'interno del neurone (Giuffrida et al., 2015). Il risultato è una ridotta produzione di ATP in condizioni di attivazione sinaptica ed un aumento della fosforilazione di Tau. AD = malattia di Alzheimer.

de $A\beta_{1-42}$ stimola la captazione di glucosio nelle cellule nervose attivando i recettori di tipo I per l'IGF attivato prevalentemente dall'IGF-I (fattore di crescita simile all'insulina di tipo I o somatomedina C). Il recettore di tipo I per l'IGF fa parte della famiglia dei recettori per l'insulina, ed opera attraverso l'attività tirosin chinasi promuovendo la traslocazione del trasportatore neuronale per il glucosio, GLUT3, dal citosol alla membrana plasmatica (Giuffrida et al., 2015). Il trasportatore si rende quindi disponibile per la captazione di glucosio nelle cellule nervose durante l'attivazione sinaptica. Tale meccanismo non deve essere confuso con il trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica, che è notoriamente indipendente dall'attività dei recettori per l'insulina. L'importanza del meccanismo sudescritto deriva da una serie di studi condotti in colture di cellule nervose in cui la captazione del glucosio è stata stimolata da agenti depolarizzanti (in particolare, alte concentrazioni di ioni potassio). In tali circostanze, l'ingresso del glucosio nelle cellule nervose è prevenuto dall'inibizione della γ -secretasi, uno degli enzimi responsabili della formazione del peptide $A\beta_{1-42}$ (Giuffrida et al., 2015). Una riduzione della captazione cerebrale di glucosio si osserva nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer e precede l'esordio clinico della malattia.

Un ridotto trasporto del glucosio nelle cellule nervose, conseguente alla deplezione della forma monomerica di peptide $A\beta_{1-42}$, renderebbe il neurone privo della sua principale risorsa energetica e potrebbe anche determinare iperfosforilazione della proteina Tau. Una piccola percentuale del glucosio intracellulare è infatti metabolizzato attraverso la via delle esosamine che porta alla formazione di UDP-N-acetilglucosamina, un substrato dei processi di glicosilazione proteica mediata dall'enzima OGT. La glicosilazione e la fosforilazione della proteina Tau sono due processi biochimici mutualmente esclusivi, e, quindi, la ridotta glicosilazione conseguente al ridotto ingresso di glucosio nella cellula favorisce l'iperfosforilazione della proteina Tau e la formazione dei grovigli neurofibrillari (Figure A, B).

Alla luce di queste considerazioni forse non è razionale lo sviluppo di farmaci che inibiscono la produzione del peptide $A\beta_{1-42}$ (quali inibitori di BACE-1 e della γ -secretasi) come potenziali "disease modifiers" nella malattia

di Alzheimer. Inoltre, anticorpi monoclonali che non discriminano tra forma monomerica e aggregati di peptide $A\beta_{1-42}$ potrebbero interferire negativamente con il legame fisiologico del monomero del peptide $A\beta_{1-42}$ con il recettore di tipo I per l'IGF. L'adecunumab, un anticorpo monoclonale interamente umano diretto nei confronti degli aggregati ma non dei monomeri di peptide $A\beta_{1-42}$ ha mostrato risultati incoraggianti in uno studio clinico di fase 1b (Sevigny et al., 2016).

La terapia sperimentale della malattia di Alzheimer dovrebbe essere principalmente indirizzata verso lo sviluppo di farmaci che inibiscono l'aggregazione patologica del peptide $A\beta_{1-42}$. Tale processo è favorito dai metalli pesanti, dall'ApoE4 (uno dei principali fattori di rischio della malattia di Alzheimer), e dai glicosaminglicani (GAG). L'attività pro-aggregante dei GAG dipende dal grado di solfatazione, un processo stimolato dall'ApoE4. Un farmaco commercialmente disponibile, il 3-amino-1-propan sulfonato (omotaurina o tramiprosato), agisce come inibitore dell'aggregazione del peptide $A\beta_{1-42}$, legandosi alla regione del peptide che interagisce con i GAG (Gervais et al., 2007). Il farmaco ha mostrato azione terapeutica significativa in pazienti ApoE4+ affetti da malattia di Alzheimer in uno studio di fase 3 (Abushakra et al., 2016). Inoltre, recenti dati ottenuti dal gruppo di ricerca del Prof. Spalletta presso l'IRCCS Santa Lucia di Roma hanno dimostrato che il trattamento con omotaurina attenua la riduzione del volume dell'ippocampo e migliora la memoria episodica in pazienti affetti da MCI amnestico (Spalletta et al., 2016). Tali dati incoraggiano l'uso degli inibitori dell'aggregazione proteica nel trattamento "disease modifier" della malattia di Alzheimer. In conclusione, il fallimento della maggior parte degli studi clinici sulla malattia di Alzheimer - ed il crescente pessimismo all'interno della classe medica - deriva probabilmente non solo dal tardivo intervento terapeutico, ma anche da una strategia farmacologica sbagliata fondata sul presupposto che il peptide $A\beta_{1-42}$ è dannoso. L'adozione di una strategia farmacologica basata sugli inibitori dell'aggregazione del peptide $A\beta_{1-42}$ o su anticorpi monoclonali diretti esclusivamente nei confronti degli aggregati proteici potrebbe rinnovare la speranza di poter rallentare la progressione della malattia di Alzheimer. ●

Demenza a Corpi di Lewy e Malattia di Parkinson con demenza: diagnosi e clinica

Ubaldo Bonuccelli, Giovanni Palermo, Roberto Ceravolo

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

■ Nel 1817 James Parkinson descrisse con il termine di “Shaking palsy” una delle più comuni malattie neurodegenerative età correlata presentandola come puro disturbo del movimento (“...la sensazione e l’intelletto sono preservate..”). Charcot - a cui si deve l’eponimo di “Maladie de Parkinson” (PD) - nell’ultima parte dell’800 descrisse pazienti con PD nei quali i sintomi motori si associavano a deficit cognitivi ed alterazioni di personalità; in seguito tali disturbi furono attribuiti a concomitante aterosclerosi o patologia amiloidea. L’evoluzione delle conoscenze ha portato successivamente, ad un ampliamento significativo dei confini della PD, riconosciuta oggi come una patologia neurologica complessa e clinicamente eterogenea in cui la triade sintomatologica bradicinesia, rigidità e tremore di riposo, espressione della degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera mesencefalica, rappresenta solo la punta dell’iceberg (W. Langston, Ann. Neurol., 2006). Sono infatti altrettanto frequenti le manifestazioni non motorie che precedono, spesso di anni, l’esordio conclamato della malattia ed alla cui genesi sembrano concorrere altri sistemi neurotrasmettitoriali non dopaminergici e circuiti neurali diversi dalla via nigro-striatale.

Lewy nel 1912 aveva individuato all’interno della sostanza innominata e del nucleo motorio dorsale del vago di pazienti con PD quelle inclusioni eosinofile intraneuronali (che solo nel 1997 veniva scoperto essere costituiti in gran parte da α -sinucleina), a cui Tretiakoff - che all’epoca scoperse la discolorazione della sostanza nera - diede

il nome di “Corpi di Lewy” (LB), divenuti poi in breve tempo l’elemento patologico patognomonico della malattia. Sebbene lo stesso Lewy avesse nel 1923 localizzato i LB anche nella corteccia cerebrale, fu Okazaki nel 1961 il primo a correlare la loro presenza con una sindrome caratterizzata da demenza progressiva, allucinazioni e parkinsonismo. Negli anni successivi Kosaka ed altri autori giapponesi produssero numerose descrizioni di quadri di demenza cosiddetta atipica, caratterizzati dalla variabile combinazione di demenza e parkinsonismo in un quadro patologico di diffusa deposizione corticale di LB, per cui nel 1984 proposero una nuova entità nosologica definita Malattia a Corpi di Lewy diffusi. Dall’altra parte per giustificare il complicarsi più o meno tardivo della PD con una demenza si continuò a discutere su possibili cause tra le quali un possibile effetto neurotossico della Levodopa, oggi del tutto sconosciuto.

Il termine **DLB** (Demenza a Corpi di Lewy) fu coniato solo nel 1996, su impulso del gruppo di Newcastle upon Tyne, per definire quella categoria di pazienti in cui sintomi e neuropatologia differivano dalla Demenza di Alzheimer (AD) e dalla demenza vascolare. Nello stesso anno il DLB Consortium, superando un primo tentativo del gruppo di Nottingham del 1991, ne pubblicò i criteri diagnostici, presto adottati in tutto il mondo e revisionati nel 2005 (McKeith et al., Neurology 2005, Tabella 1). Da allora, la condizione ha guadagnato un interesse sempre più diffuso ed è riconosciuta oggi come la seconda forma più frequente di demenza degenerativa dopo l’AD con una stima

TABELLA 1. Criteri diagnostici della Demenza a Corpi di Lewy

(adattato da McKeith et al., 2005)

1. Caratteristica centrale (essenziale per la diagnosi di DLB possibile o probabile)

- Demenza intesa come declino cognitivo progressivo di entità tale da interferire con il normale funzionamento sociale o professionale
- Importanti o persistenti deficit di memoria possono non essere presenti nelle fasi iniziali della malattia, ma diventano usualmente evidenti con la progressione della stessa
- Deficit ai test di attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuospatiali possono essere particolarmente evidenti

2. Caratteristiche "core" (sono sufficienti due caratteristiche core per la diagnosi di DLB probabile, una per la diagnosi di DLB possibile)

- Fluttuazioni cognitive con marcate variazioni dell'attenzione e della vigilanza
- Allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente complesse e ben strutturate
- Parkinsonismo spontaneo

3. Caratteristiche suggestive (se una o più delle seguenti caratteristiche è presente in associazione ad una o più delle caratteristiche "core", può essere formulata diagnosi di DLB probabile. In assenza di caratteristiche "core", una o più caratteristiche suggestive permettono di formulare una diagnosi di DLB possibile. La diagnosi di DLB probabile non può essere posta sulla base delle sole caratteristiche suggestive)

- Disturbi comportamentali del sonno REM
- Spiccata ipersensibilità ai neurolettici
- Diminuito uptake del trasportatore della dopamina a livello dei nuclei della base dimostrato con l'imaging SPECT o PET

4. Caratteristiche di supporto (frequentemente presenti ma prive di specificità diagnostica)

- Cadute ricorrenti e sincope
- Transitorie perdite di coscienza non altrimenti giustificabili
- Disfunzione autonoma di grado severo (es. ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria)
- Allucinazioni non visive
- Deliri sistematizzati
- Depressione
- Relativa integrità delle strutture temporali mediali alla TAC o alla RMN
- Uptake diffusamente diminuito di traccianti di perfusione alla SPECT/PET con riduzione dell'attività occipitale
- MIBG scintigrafia miocardica anomala (ridotta captazione)
- Preminente attività lenta all'EEG con onde puntute transitorie in sede temporale

5. Caratteristiche che rendono meno probabile la diagnosi di DLB

- In presenza di malattia cerebrovascolare evidente attraverso segni neurologici focali o all'imaging
- In presenza di ogni altra malattia fisica o condizione cerebrale sufficiente a giustificare parzialmente o totalmente il quadro clinico
- In presenza di comparsa del parkinsonismo solo in uno stadio avanzato di demenza

6. Sequenza temporale dei sintomi

La diagnosi di DLB dovrebbe essere formulata quando la demenza compare prima o contemporaneamente al parkinsonismo (se presente). Il termine Parkinson Disease Dementia (PDD) o Parkinson-Demenza dovrebbe essere utilizzato per definire un quadro di demenza nel contesto di una Malattia di Parkinson stabilita. In un contesto pratico si dovrebbe utilizzare il termine più appropriato alla situazione clinica e termini generici come Malattia a Corpi di Lewy (LB disease) sono spesso di aiuto. In un ambito di ricerca, laddove è necessario effettuare una distinzione tra DLB e PDD, continua ad essere raccomandata la "1-year rule", regola che individua un lasso temporale di 1 anno tra l'esordio della demenza ed il parkinsonismo. L'adozione di altri intervalli temporali confonderebbe semplicemente la raccolta dei dati o la comparazione tra studi. In altri setting di ricerca come gli studi clinico-patologici e i trials clinici, entrambi i fenotipi clinici possono essere considerati congiuntamente all'interno di categorie come la Malattia a Corpi di Lewy (LB disease) o l' α -sinucleinopatia.

pari al 10-20% dei casi di demenza sopra i 65 anni. Nella DLB tipicamente si verificano fluttuazioni del livello di attenzione nel contesto di un progressivo deterioramento cognitivo che comprende disturbi esecutivi e dell'attenzione, disturbi della memoria (specie di richiamo) e delle abilità visuo-spaziali. Tale profilo neuro-psicologico è simile a quello che caratterizza la Malattia di Parkinson con Demenza (PDD), termine entrato nell'uso comune altrettanto recentemente per identificare i pazienti con PD che sviluppano una demenza. La demenza è infatti uno dei sintomi non motori più comuni nei pazienti con PD, con una prevalenza che raggiunge nel lungo termine quasi il 100% ed una latenza media di comparsa dalla diagnosi di circa 10 anni (Hely et al., *Mov. Disord.* 2008).

I criteri diagnostici della **PDD** sono stati definiti nel 2007 (Tabella 2): la sindrome dementigena, progressiva ed insidiosa, deve svilupparsi nel contesto di una già stabilita diagnosi di PD, interessa almeno due domini cognitivi ed il declino cognitivo del soggetto deve essere di entità tale da compromettere le usuali attività della vita quotidiana (Emre et al., *Mov. Disord.* 2007). La demenza si manifesta prevalentemente nelle fasi avanzate della PD ma alterazioni cognitive settoriali e limitate sono rilevabili fin dall'esordio, in assenza di una ricaduta sull'autonomia personale e lavorativa del soggetto, a configurare l'entità Malattia di Parkinson con declino cognitivo lieve (MCI-PD) per la cui diagnosi sono stati pubblicati recentemente criteri specifici (Litvan et al., *Mov Disord* 2012.). Il MCI-PD può essere considerato uno stadio intermedio fra uno stato cognitivo normale e la demenza e la sua prevalenza è stimata intorno al 15-20% di pazienti PD di nuova diagnosi. Una sua presenza all'esordio (in particolare le alterazioni a carico della memoria semantica e delle funzioni visuo-spaziali) è predittiva di sviluppo più o meno precoce di demenza.

Rimane tuttavia da chiarire quale sia il substrato neuropatologico della demenza nella DLB e nella PDD; la deposizione corticale di LB rappresenta il determinante comune del processo dementigeno ma l'azione sinergica tra sinucleinopatia ed elementi neuropatologici dell'AD (placche di β -amiloide e grovigli neuro fibrillari di Tau) potrebbe essere il correlato principale dello sviluppo di demenza. Con la PET amiloide, da poco in uso nella pratica clinica, la presenza di patologia amiloidea è stata infatti dimostrata in entrambe le malattie ma nella DLB in

quantità maggiore: l'amiloide potrebbe essere quindi un acceleratore nello sviluppo di demenza nelle sinucleinopatie. Sebbene siano stati descritti sia per PDD che per DLB pattern relativamente specifici di atrofia cerebrale in Risonanza Magnetica e di ridotto metabolismo alla FDG-PET c'è un'ampia sovrapposizione clinica, neuropsicologica e neuropatologica tra le due condizioni che ha reso necessario individuare arbitrariamente nell'intervallo temporale che lega la comparsa di parkinsonismo e di demenza il criterio principale distintivo tra le due entità: la **diagnosi** di DLB dovrebbe esser posta quando la demenza si manifesta prima, contemporaneamente o entro 1 anno dall'esordio del parkinsonismo ("1 year-rule"). In quest'ottica, PDD e DLB si collocano all'interno dello spettro delle sinucleinopatie, verosimilmente accomunate dal medesimo meccanismo eziopatogenetico. In alternativa DLB e PDD potrebbero esprimere due fenotipi clinici in un continuum patologico dalla sinucleinopatia "pura" al substrato lesionale AD predominante (Figura 1). La difficoltà di tracciare un confine chiaro tra queste due entità viene confermata da un recente *featured article* della MDS (Berg et al., *Mov. Disord.* 2014) in cui è stata discussa la possibilità di una ridefinizione della PD, superando la regola di 1 anno ed accettando una diagnosi di PD anche in presenza di demenza: una nuova prospettiva

Figura 1: **Modello semplificato di possibile interazione tra patologia corticale e presentazione clinica di DLB e PDD**

(adattata da Berg et al., 2014)

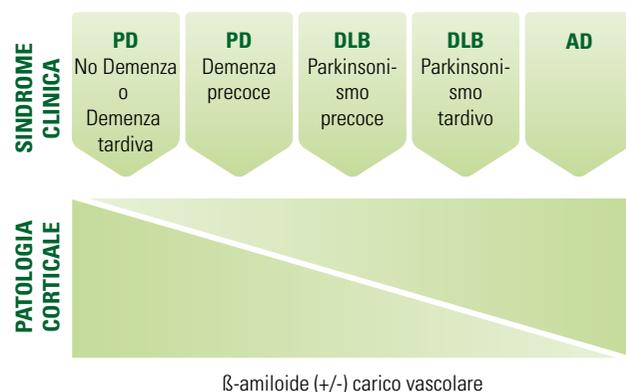


TABELLA 2. Parte Prima: Caratteristiche della Demenza associata alla PD

(adattato da Emre et al., 2007)

I. Caratteristiche "core"

1. Diagnosi di PD secondo i criteri del Queen Square Brain Bank
2. Una sindrome dementigena con esordio insidioso e progressione lenta, che si sviluppi nel contesto di una già stabilita PD, che sia diagnosticata attraverso la storia, l'esame clinico e neuropsicologico, e che sia definita come:
 - La compromissione in almeno più di 1 dominio cognitivo
 - Il declino rispetto ad un livello pre-esistente
 - Deficit di entità tale da interferire con la funzionalità quotidiana (sociale, lavorativa, della cura personale), indipendentemente dalla compromissione ascrivibile a sintomi motori o disautonomici

II. Caratteristiche cliniche associate

1. Caratteristiche cognitive:
 - Attenzione: compromessa. Compromissione dell'attenzione spontanea e focalizzata, scarsa performance nelle prove attentive che può fluttuare durante il giorno e da giorno a giorno
 - Funzioni esecutive: compromesse. Compromissione nei compiti che richiedono iniziazione, pianificazione, formazione dei concetti, inibizione, "set-shifting"
 - Funzioni visuo-spaziali: compromesse. Compromissione nei compiti che richiedono orientamento, percezione o costruzione visuo-spaziale
 - Memoria: compromessa. Compromissione nel richiamo spontaneo di eventi recenti o in compiti che richiedono l'apprendimento di nuovo materiale; di solito migliora in presenza di "cue" e il riconoscimento è generalmente più conservato della memoria di richiamo spontanea
 - Linguaggio: le funzioni core sono ampiamente preservate. Possono essere presenti difficoltà a trovare le parole e nella comprensione di frasi complesse
2. Caratteristiche comportamentali:
 - Apatia: ridotta spontaneità; perdita di motivazione, interesse e comportamento forzato
 - Alterazioni della personalità e dell'umore, incluse depressione e ansia
 - Allucinazioni: per lo più visive, usualmente complesse, strutturate visioni di persone, animali od oggetti
 - Deliri: solitamente paranoidei come l'infedeltà o la convinzione di presenze immaginarie (es. che visitatori sgraditi vivano nella propria casa)
 - Eccessiva sonnolenza diurna

III. Caratteristiche che non escludono una PDD ma la rendono incerta

- Coesistenza di una qualsiasi altra alterazione che possa di per sé causare disturbi cognitivi anche se non giudicata la causa della demenza (ad es. la presenza di una importante malattia cerebrovascolare all'imaging)
- Intervallo temporale tra lo sviluppo dei sintomi motori e cognitivi non noto

IV. Caratteristiche che suggeriscono altre condizioni o malattie quali cause del deterioramento cognitivo, le quali, quando presenti, rendono impossibile formulare affidabilmente una diagnosi di PDD

- Sintomi cognitivi o comportamentali che compaiono esclusivamente nel contesto di altre condizioni quali:
 - Stato confusionale acuto dovuto a:
 - a. Malattie o alterazioni sistemiche
 - b. Intossicazione da farmaci
 - Depressione Maggiore (secondo il DSM IV)
- Caratteristiche compatibili con una "Probabile Demenza Vascolare", secondo i criteri NINDS-AIREN (demenza nel contesto di una malattia cerebrovascolare come suggerito da segni focali all'esame neurologico quali emiparesi, disturbi sensitivi e all'imaging E una relazione tra le due come indicato dalla presenza di uno o più tra i seguenti: esordio della demenza entro i 3 mesi da uno stroke riconosciuto, improvviso deterioramento delle funzioni cognitive e fluttuante progressione "a gradino" dei disturbi cognitivi)

TABELLA 2. Parte Seconda: Criteri per la diagnosi di probabile e possibile PDD

(adattato da Emre et al., 2007)

PDD Probabile

- A. Caratteristiche "core": entrambe devono essere presenti
 B. Caratteristiche cliniche associate:
- Tipico profilo cognitivo ad includere la compromissione in almeno 2 dei 4 domini cognitivi core (compromissione dell'attenzione con fluttuazioni, delle funzioni esecutive, delle funzioni visuo-spaziali, della memoria di richiamo spontanea con tendenza in genere al miglioramento con il "cue")
 - La presenza di almeno 1 sintomo comportamentale (apatia, umore depresso o ansioso, allucinazioni, deliri, eccessiva sonnolenza diurna) supportano la diagnosi di PDD probabile; la mancanza di alterazioni comportamentali, tuttavia, non esclude la diagnosi.
- C. Non deve esservi nessuna delle caratteristiche del gruppo III
 D. Non deve esservi nessuna delle caratteristiche del gruppo IV

PDD Possibile

- A. Caratteristiche "core": entrambe devono essere presenti
 B. Caratteristiche cliniche associate:
- Atipico profilo cognitivo di compromissione in 1 o più domini, come una prominente afasia di tipo recettivo (fluente) o un'amnesia con disturbo puro della fase dell'immagazzinamento (la memoria non migliora con il "cue" o nei compiti di riconoscimento) con attenzione preservata.
 - I sintomi comportamentali possono o meno essere presenti
- C. Presenti una o più delle caratteristiche del gruppo III
 D. Non deve esservi nessuna delle caratteristiche del gruppo IV

che semplificherebbe l'approccio diagnostico con la scomparsa del concetto di PDD e l'identificazione di un fenotipo PD (destinato nella maggioranza dei casi a complicarsi con la comparsa di demenza nel lungo termine) rispetto ad un fenotipo PD-DLB, caratterizzato da un quadro dementigeno iniziale su cui si instaura secondariamente un parkinsonismo. La diagnosi differenziale di DLB e PDD si pone con le altre demenze degenerative in particolare AD e Demenza Fronto-Temporale (DFT): è facilitata dall'anamnesi nel caso della PDD ed è possibile rispetto all'AD con l'aiuto dei dati clinici, della SPET cerebrale con DATSCAN e dell'EEG che mostra spesso onde delta sulle regioni an-

teriori; meno facile talora nel caso di alcune forme di DFT in cui la SPET può essere alterata. Rispetto infine agli altri parkinsonismi degenerativi talora complicati da demenza, come le taupatie (Paralisi Soprannucleare Progressiva, Degenerazione Cortico-Basale) e l'Atrofia Multisistemica, altri esami di imaging come FDG-PET ed RM possono essere di aiuto. Ancora poco significativi da questo punto di vista sono i marcatori biologici liquorali ed ematici, sui quali tuttavia sono in corso intense ricerche.

La **terapia** delle due condizioni è del tutto sovrapponibile: per il parkinsonismo nella PDD con l'inizio della demenza, spesso preceduta da allucinazioni, si assiste infatti alla comparsa di una più scadente risposta alla Levodopa spesso con riduzione delle discinesie; nella DLB la risposta alla Levodopa è generalmente modesta e quasi assente nel 40-50% dei pazienti. Sono controindicati in entrambe le malattie i dopaminoagonisti che aumentano o favoriscono psicosi ed allucinazioni.

La demenza migliora con gli inibitori delle colinesterasi - **rivastigmina e donepezil** - secondo alcuni in modo più evidente di quanto avviene nella AD: l'effetto è significativo ma marginale dal punto di vista clinico con un range di 1-2,6 di miglioramento dello score MMSE. La **memantina** ha un effetto positivo soltanto sulla scala CGIC che misura l'impressione globale di cambiamento del clinico. La psicosi deve essere trattata con neurolettici atipici come quetiapina e clozapina a basse dosi: si inizia con 12,5 mg di quetiapina e 6,25 mg di clozapina in monodose serale, aumentando lentamente fino a 150-200 mg per quetiapina (controllo dell'intervallo QT per rischio aritmie) e 50-75 mg per clozapina (controllo emocromo per rischio anemia aplastica). Gli altri neurolettici inclusi gli atipici non sono consigliati per l'elevato rischio di incremento del parkinsonismo. Depressione ed ansia rispondono generalmente agli inibitori del re-uptake di serotonina (sertralina, paroxetina, citalopram, vortioxetina) e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina, mirtazapina). Per la sonnolenza e l'apatia la caffeina a dosi di 100-200 mg/die (corrispettivo eventuale di 2-4 caffè) è il preparato più popolare fra gli specialisti.

Sono poi da valutare ma solo in prospettiva i **disease modifying drugs** come gli anticorpi anti-amiloide ed anti-sinucleina perché i relativi trials inizieranno probabilmente solo dopo l'acquisizione di risultati positivi nella AD e nel PD. ●

Demenza vascolare: diagnosi differenziale e terapia

Sara Baldinelli, Chiara Fiori, Mauro Silvestrini

Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

■ Quando si parla di demenza, il primo pensiero va alla Malattia di Alzheimer (AD), che seppur capofila, non è l'unica condizione di deterioramento cognitivo a dover essere temuta. Oltre alla AD infatti, esistono altre malattie importanti, oltre che per le loro conseguenze, anche dal punto di vista dell'impatto epidemiologico. Tra queste ultime, la forma di demenza responsabile della più elevata percentuale di casi di deterioramento cognitivo insieme alla AD, è rappresentata dalla **Demenza Vascolare (VD)**, responsabile di circa il 20% dei casi di perdita significativa di funzioni cognitive (Gorelick et al., Stroke 2011).

Spesso si pensa alla VD come al "deterioramento cognitivo in paziente con fattori di rischio vascolare". Non è errato, ma è sicuramente un approccio semplicistico e riduttivo.

La presenza di fattori di rischio vascolare è una condizione necessaria ma non sufficiente per parlare di VD, che in realtà è una condizione caratterizzata da un proprio profilo neuropsicologico e da una tipica storia clinica, che la rendono una entità clinica autonoma e differenziabile dalle altre forme di demenza.

Altro concetto da non dimenticare quando si parla di VD: qualsiasi disturbo cerebrovascolare può determinarla ma, a seconda delle aree cerebrali coinvolte, questa assume un fenotipo clinico differente. A questo riguardo, le espressioni cliniche vengono

schematicamente ricondotte a due pattern specifici a seconda che la compromissione sia corticale o sottocorticale (Dichgans & Leyes, Circ Res 2017). Laddove l'evento cerebrovascolare si verifica a livello corticale (es. ictus ischemico nel territorio della arteria cerebrale media), è immediato ricondurre il disturbo neuropsicologico che si osserva alla lesione documentata dalle neuroimmagini.

Il vero problema della diagnosi differenziale si pone nelle forme di VD in cui il danno ha sede sottocorticale. In questo caso i domini neuropsicologici coinvolti sono molteplici, andando a configurare un deterioramento cognitivo polimorfo. Non solo, il danno vascolare sottocorticale è eziologicamente correlato a condizioni quali scarso controllo pressorio e glicemico, responsabili di un danno del microcircolo (tra cui quello delle aree sottocorticali) progressivo e spesso rapidamente ingravescente. Questo rende ragione della caratteristica evolutività della compromissione cognitiva responsabile di questa forma di VD, aspetto che rende necessaria la diagnosi differenziale con la AD.

È sulla base di questi presupposti che nei paragrafi seguenti di questo breve articolo verrà presa in considerazione solo la VD da compromissione sottocorticale, tentando di fornire qualche spunto per renderne agevole la necessaria (e spesso difficile) diagnosi differenziale con altre forme di deterioramento cognitivo.

SIAMO FRUTTO DELLA NOSTRA STORIA

Già dalla raccolta anamnestica è possibile delineare i tratti caratteristici della VD, sia in termini di esordio che di andamento clinico dei disturbi. Come già accennato, sia la VD che la AD hanno un andamento tipicamente evolutivo, seppur in modo diverso (Pohjasaara et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003).

Rispetto alla AD la VD ha un esordio meno subdolo, più acuto e presenta un andamento descritto come "a gradini", in cui periodi di peggioramento clinico si alternano a fasi di stabilizzazione, tratti che rispecchiano il progressivo verificarsi di episodi "micro-ictali". Nel valutare e nel descrivere la storia naturale della malattia va posta attenzione ai sintomi ed ai segni clinici che spesso si associano alla VD. In primis, i disturbi motori. Nei casi più lievi si assiste ad un rallentamento psicomotorio, che spesso si associa ad una progressiva compromissione della deambulazione, con marcia magnetica e a piccoli passi, caratterizzata da incertezze soprattutto nei cambi di direzione. Questo corredo aspecifico di sintomi inoltre può, nei casi più gravi, esitare in una vera e propria sindrome rigido-acinetica (Baezner et al., *Neurology* 2008).

Non è raro, inoltre, riscontrare segni piramidali, testimoni di un danno vascolare a livello delle vie motorie cortico-sottocorticali.

IL VOLTO DELLA DEMENZA VASCOLARE. CONOSCERLO PER RICONOSCERLO

Ad una prima analisi, il profilo cognitivo dei pazienti affetti da VD e da AD può sembrare sovrapponibile: in entrambi i pazienti si evidenzia un deficit di rievocazione, a cui si associa un disturbo delle funzioni esecutive che comprendono non solo attenzione divisa e sostenuta, ma anche capacità di planning, problem solving e abilità logico-deduttive.

Andando però ad osservare più a fondo, emerge un disturbo qualitativamente differente (Bressler et al., *Trends Cogn Sci* 2010; Dichgans & Leyes, *Circ Res* 2017). Nei pazienti affetti da AD si assiste ad una progressiva compromissione del processo di archiviazione delle informazioni, che vengono perdute e che quindi

non riescono più ad essere rievocate. Nei pazienti affetti da VD si evidenzia invece un disturbo prettamente esecutivo di recupero di informazioni, che diventa lento e difficoltoso, ma che può essere facilitato da meccanismi di cueing semantico-lessicali. Questo trova il corrispettivo anatomo-funzionale, rispettivamente, nella progressiva degenerazione temporo-mesiale nel primo caso e frontale cortico-sottocorticale nel secondo caso. A riprova di quanto appena affermato, la coesistenza nella AD di sintomi squisitamente corticali (aprassia ideomotoria, afasia e disturbi visuo-percettivi) e nella VD di sintomi da compromissione sottocorticale (rallentamento ideomotorio).

Oltre ad una valutazione neuropsicologica completa, l'iter diagnostico deve sempre prevedere l'esclusione di cause secondarie di deterioramento cognitivo ed uno studio di neuroimaging, volto non solo ad escludere condizioni che possono provocare una quadro demenza-like (come ad esempio un processo espansivo), ma anche a quantificare il danno cerebrale che rende ragione della sindrome dementigena, in termini di leucoaraiosi e di atrofia cerebrale.

Altro dato importante nella pratica clinica: nella VD il Mini Mental State Examination, utilizzato per il monitoraggio longitudinale del grado di compromissione cognitiva, rispetto a quanto accade nella AD, presenta una minore variabilità a fronte di un peggioramento clinico progressivo. Questo in virtù del fatto che, indagando principalmente le funzioni corticali (orientamento spazio-temporale, linguaggio e prassia) può, nel caso di compromissione prevalente sottocorticale, sottostimare il grado di deterioramento cognitivo.

DEMENTIA VASCOLARE O NON DEMENZA VASCOLARE: QUESTO È IL PROBLEMA

Quanto detto fino ad ora lascia pensare che la diagnosi di VD sia agevole e semplice. Ma non è così, o almeno non sempre. Esistono delle particolari condizioni cliniche che la vanno a mimare, rendendo difficoltoso il suo inquadramento.

In primis, come è ovvio, vanno considerate le forme cosiddette "miste" di deterioramento cognitivo, ovvero quelle forme in cui la AD coesiste con un danno di

origine vascolare. In questa condizione i due pattern si sovrappongono e si confondono, creando problemi al clinico. Utile a documentare la presenza di entrambe le patologie, al fine di trattarle entrambe già dalle prime fasi di malattia, è l'esame neuropsicologico.

Altra condizione che rende altrettanto difficoltosa la diagnosi differenziale: l'idrocefalo normoteso. In questa condizione, così come nella VD, possono coesistere deterioramento cognitivo prevalentemente sottocorticale associato ad incontinenza urinaria e disturbo della deambulazione (con marcia a piccoli passi ed a base allargata, bradicinesia ed incertezze in particolare nei cambi di direzione).

Utile nella diagnosi differenziale, oltre che lo studio di neuroimaging e l'anamnesi per fattori di rischio vascolare, il trend di sviluppo della triade appena descritta: nell'idrocefalo normoteso i tre sintomi compaiono spesso contemporaneamente, manifestandosi ab initio con un impatto clinico importante. Nella VD invece il deterioramento cognitivo compare per primo e solo in un secondo momento può associarsi ad incontinenza urinaria e disturbo della deambulazione.

LA TERAPIA: BEN OLTRE LA FARMACOLOGIA

Non esiste un farmaco per guarire dalla VD. Esiste però una strategia per cercare di arginare i suoi sintomi e la sua evoluzione.

Compito del medico è quello di individuare e trattare precocemente quelli che vengono considerati i fattori

di rischio vascolare (ad esempio ipertensione arteriosa e diabete mellito) e le condizioni che sappiamo associate a disturbi cerebrovascolari globalmente considerati (ne sono due esempi la sindrome delle apnee ostruttive notturne e l'ateromasia carotidea).

Compito del paziente e di chi si occupa di lui è quello di condurre un sano stile di vita evitando quelle cattive (quanto comuni) abitudini che provocano ed accelerano il danno vascolare (quali tabagismo ed eccessiva assunzione di alcolici).

La ricerca scientifica si sta chiedendo se gli anticolinesterasici ad azione centrale e la memantina possano avere una efficacia nel rallentare il declino cognitivo nei pazienti affetti da VD. Le fibre colinergiche della sostanza bianca cerebrale, sembrano essere suscettibili al danno ischemico, fatto che lascerebbe ipotizzare un possibile beneficio dal loro utilizzo. In letteratura non esiste ancora univocità di vedute, per cui ad oggi è ancora dibattuto l'utilizzo di questi farmaci nei pazienti affetti da VD (Ritter et al., Trends Cogn Sci 2015). Dal punto di vista pratico, va ricordato come spesso questi farmaci siano controindicati in pazienti affetti da VD per la presenza di comorbidità quali disturbi del ritmo cardiaco (es. fibrillazione atriale), BPCO ed insufficienza renale cronica. Inoltre, nei pazienti con VD è difficile valutare l'efficacia di questi farmaci in termini di miglioramento funzionale, in quanto spesso oltre ai deficit cognitivi coesistono deficit motori che limitano l'autonomia nelle attività di vita quotidiana a prescindere dal grado di deterioramento cognitivo. ●

I sintomi neuropsichiatrici nella demenza

Angelo Bianchetti

Istituto Clinico S. Anna, Gruppo San Donato, Brescia

■ In tutte le forme di demenza sono presenti **sintomi neuropsichiatrici** che si affiancano a quelli cognitivi. Per molto tempo questi ultimi sono stati considerati caratteristici delle demenze e soltanto dal 2011 la loro presenza è stata riconosciuta come elemento clinico distintivo (McKhann et al., *Alzheimers Dement* 2011). Nei nuovi criteri proposti dal National Institute on Aging e dall'Alzheimer Association la demenza *“viene diagnosticata quando vi sono sintomi cognitivi o neuropsichiatrici che interferiscono con l'abilità di svolgere il lavoro o le usuali attività e rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e prestazione, non spiegati da delirium o disturbi psichiatrici maggiori”* (Bianchetti et al., *Psicogeriatría* 2011).

La valutazione dei sintomi neuropsichiatrici rappresenta un punto centrale nell'approccio al paziente con demenza, sia per la loro rilevanza dal punto di vista diagnostico, che per l'impatto sulla qualità di vita del paziente e della famiglia, ed anche perché costituiscono uno degli outcome primari dell'intervento terapeutico (farmacologico e non) della demenza (Kales et al., *BMJ* 2015).

La presenza di NPS comporta un aumento del rischio di precoce istituzionalizzazione, a parità di gravità neurobiologica della demenza determina un eccesso di disabilità e peggiori prestazioni cognitive, riduzione della qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*, aumento significativo dei costi sociali e dello stress dei *caregiver* (Bianchetti e Rozzini, *Vita e Pensiero* ed. 2014).

DEFINIZIONE

L'interesse per i sintomi neuropsichiatrici nelle demenze è crescente: la ricerca clinica che in passato ha fo-

calizzato il proprio interesse sugli aspetti cognitivi e neurobiologici, in questi ultimi anni ha posto sempre maggiore attenzione alla fisiopatologia degli aspetti neuropsichiatrici, alla loro frequenza e gravità, al loro impatto funzionale e alla gestione terapeutica (Lyketsos et al., *Alzheimers Dement* 2011).

La definizione e la caratterizzazione dei sintomi non cognitivi, così come la metodologia e gli strumenti di valutazione, costituiscono un campo ancora oggetto di dibattito. Si tratta di un complesso di sintomi non facilmente caratterizzabile in modo omogeneo; per molto tempo si è utilizzato la generica espressione “sintomi non cognitivi” per definire tutto ciò che appariva diverso dal nucleo o sindromico ritenuto centrale nella demenza. Nel 1996 la Consensus Conference dell'International Psychogeriatric Association (IPA) ha pubblicato una definizione di questi sintomi promuovendo il termine di *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)*: *“Il termine disturbi comportamentali dovrebbe essere sostituito con quello di sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) definiti come: sintomi di alterazione della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore del comportamento frequentemente presenti nei pazienti con demenza”* (Finkel et al., *Int Psychogeriatr* 1996). Questi sintomi sono raggruppati in base alla frequenza ed al livello di stress causato e di complessità nella gestione (Tabella 1).

Più recentemente un gruppo di lavoro della International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area (NPS-PIA) of ISTAART) ha prodotto una serie di raccomandazioni e tra queste l'utilizzo del termine

TABELLA 1

Classificazione dei Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)

Gruppo I (più comuni/più stressanti)	Gruppo II (moderatamente comuni/moderatamente stressanti)	Gruppo III (meno comuni/gestibili)
Psicologici Deliri Allucinazioni Depressione Ansia Insonnia Comportamento Apatia Aggressività Vagabondaggi Irrequietezza Disturbi della alimentazione	Psicologici Alterate identificazioni Ideazione paranoidea Comportamento Agitazione Disinibizione Passeggiare Urlare	Comportamento Pianto Reiterazione delle domande e dei comportamenti (manierismo) Pedinamento

Modificato da International Psychogeriatrics Association. BPSD educational pack. Module 2. Clinical Issues. <http://www.ipa-online.org/>

“sintomi neuropsichiatrici della demenza (*neuropsychiatric symptoms (NPS)*) raggruppandoli in 5 cluster (in ordine decrescente di prevalenza): depressione, apatia, disturbi del sonno, agitazione e psicosi (Geda et al., *Alzheimers Dement* 2013).

Sebbene le due modalità di classificazione non siano esattamente sovrapponibili possiamo trovare punti in comune. Innanzitutto l’osservazione che i sintomi tendono a clusterizzare all’interno di gruppi distinti e che la gestione e il trattamento dei sintomi è più efficace utilizzando questo approccio. La clusterizzazione della IPA utilizza criteri di frequenza e gravità in termini di gestione, mentre quella proposta dalla NPS-PIA risponde più a criteri clinici (gruppi omogenei per basi neurobiologiche, modalità di valutazione, gestione non farmacologica e farmacologica).

I sintomi neuropsichiatrici possono essere presenti nelle fasi iniziali della malattia ed anche nelle fasi precliniche. Nel Mild Cognitive Impairment (MCI) sono riportati NPS

nel 60% dei casi, con apatia e depressione maggiormente rappresentati; i soggetti con NPS hanno una maggiore compromissione cognitiva e funzionale di quelli senza ed un maggior rischio di conversione verso la demenza (Feldman et al., *Neurology* 2004; Rosenberg et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2013). Anche in soggetti cognitivamente normali la presenza di NPS aumenta il rischio di comparsa futura di demenza (Geda et al., 2014). I sintomi comportamentali rappresentano la manifestazione iniziale della variante comportamentale della demenza frontotemporale e per periodi anche abbastanza lunghi possono essere la sola manifestazione clinica della malattia con soli sfumati deficit delle funzioni cognitive (Liu et al., *Neurology* 2004). Queste osservazioni hanno portato alla definizione di una condizione definita Mild Behavioral Impairment (MBI) nella quale disturbi neuropsichiatrici sono osservati in soggetti in assenza di un quadro di demenza, senza deficit cognitivi (o con deficit inquadabili in una condizione di MCI), di durata superio-

re a 6 mesi, di entità tale da determinare anche una minima compromissione nel ruolo sociale, nelle interazioni o nel lavoro (Ismail et al., *Alzheimers Dement* 2016).

Nella demenza conclamata circa il 90% dei pazienti presenta sintomi neuro psichiatrici, sebbene la frequenza e la gravità delle singole manifestazioni sia variabile in relazione allo stadio della demenza ed alla eziologia (ad esempio, nella malattia a corpi di Lewy sono più frequenti le allucinazioni visive e nella demenza frontotemporale la disinibizione). Le alterazioni della personalità sono il NPS più frequente: il 70% circa dei pazienti manifesta apatia, il 40% irritabilità, il 30% circa disinibizione; l'agitazione, che è un disturbo molto composito, che va dalla vocalizzazione persistente all'aggressività, è presente in circa il 60% dei casi; l'ansia è osservata nel 50% dei soggetti con demenza; nel 30-50% dei pazienti vengono riscontrati sintomi depressivi, nel 5-8% euforia e nel 40% labilità emotiva; il comportamento motorio aberrante è descritto nel 40% dei casi di demenza; sintomi psicotici sono riportati nel 30-60% dei pazienti (Bianchetti e Trabucchi, *Neuroscience Research Communications* 2004).

I NPS tendono ad essere fluttuanti e la loro persistenza lungo il decorso della demenza (soprattutto nella malattia di Alzheimer) può essere variabile. Depressione e ansia hanno una persistenza del 60% a due anni, i deliri e le allucinazioni tendono ad avere una persistenza inferiore (nel 30% dei casi è presente per il decorso della malattia), agitazione, irritabilità e vagabondaggio tendono ad essere più persistenti (circa l'80% a due anni di osservazione), l'apatia è il sintomo con maggiore prevalenza e persistenza nel tempo (van der Linde et al., *Br J Psychiatry* 2016).

I sintomi neuropsichiatrici rappresentano una manifestazione primaria delle anomalie neuropatologiche e neurobiologiche della demenza, sebbene siano fortemente influenzati dall'ambiente e siano legati alla personalità premorbosa dell'individuo.

LA VALUTAZIONE

La valutazione dei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza rappresenta una sfida metodologica e clinica. La coesistenza del decadimento cognitivo con le alterazioni comportamentali rende difficile sia per il fa-

miliare che per gli operatori l'osservazione e la caratterizzazione dei singoli disturbi. Per tale motivo sono stati elaborati vari strumenti per la valutazione delle caratteristiche globali e specifiche dei sintomi comportamentali (Costa et al., *Alzheimers Res Ther* 2017). Molti di questi valutano un intervallo ristretto di disturbi comportamentali, senza analizzarne le caratteristiche nella loro globalità. L'osservazione diretta dei disturbi comportamentali è spesso limitata ai soggetti istituzionalizzati o può essere possibile solo in centri specializzati, per cui, nella maggior parte dei casi si ricorre all'intervista con il *caregiver* che riporta i disturbi da lui osservati a domicilio. Vi è una tendenza da parte dei familiari a sovra o sotto-stimare i disturbi presenti, secondo il rapporto esistente con il paziente o lo stress dovuto al carico assistenziale. Cummings ha elaborato una scala di valutazione dei disturbi comportamentali denominata *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI), in grado di valutare, sulla base delle informazioni ottenute dal *caregiver*, la frequenza e la gravità dei disturbi comportamentali attraverso l'uso di un questionario (Cummings et al., *Neurology* 1994). L'NPI permette di valutare una vasta gamma di disturbi comportamentali: deliri, allucinazioni, agitazione-aggressività, disforia-depressione, ansia, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità-labilità, comportamento motorio aberrante, disturbi del sonno e dell'alimentazione. I singoli items vengono esplorati con ulteriori subitems che permettono di ottenere informazioni più dettagliate. I disturbi comportamentali sono graduati con un punteggio differenziato per frequenza (1-3 punti) e gravità (1-4 punti). Questa scala si è dimostrata uno strumento oggettivo ed efficace per la valutazione dei disturbi comportamentali nei pazienti affetti da vari tipi di demenza (AD, VD e demenza frontotemporale); può essere un ausilio anche nella differenziazione delle varie forme di demenza (Binetti et al., *Arch Neurol* 1998). Esistono versioni diverse dell'NPI per l'uso in pazienti istituzionalizzati e per l'autovalutazione da parte dei *caregiver* dei pazienti.

Un aspetto che merita particolare attenzione riguarda la valutazione della depressione. Esistono a tale riguardo numerosi strumenti, sia scale che rilevano tramite richiesta diretta ai pazienti la presenza dei sintomi depressivi (come la *Geriatric Depression Scale*) che scale di tipo osservazionale (meglio applicabili anche nei pazienti più

TABELLA 2

Elementi per la decisione terapeutica dei sintomi neuropsichiatrici (NPS) nella demenza

- Etiologia della demenza
- Profilo dei NPS (frequenza, gravità, clusterizzazione, persistenza, modalità di emergenza)
- Rischi per il paziente e per i caregiver
- Sofferenza del paziente e del caregiver
- Grado di compromissione cognitiva e funzionale (stadio della demenza)
- Comorbidità e trattamenti in atto
- Eventi scatenanti
- Caregiving
- Setting

gravi). La Cornell Scale è stata appositamente disegnata per la valutazione dei sintomi depressivi nei pazienti dementi (Alexopoulos et al., Biol Psychiatry 1988). La Cornell Scale utilizza una serie standardizzata di item rilevati attraverso un'intervista ad una persona che conosce il paziente (familiare o operatore) ed il colloquio semistrutturato con il paziente. Si tratta quindi di uno strumento osservazionale, che non richiede la risposta diretta del paziente a domande formulate in modo standardizzato. La scala si compone di 19 item, con risposte che hanno un punteggio graduato da 0 (sintomo assente) a 2 (sintomo severo). È una delle poche scale validate in popolazioni di soggetti dementi, anche di entità moderato-severa.

IL TRATTAMENTO

Il trattamento dei NPS rappresenta uno dei principali outcome nella cura del paziente demente ed è spesso una sfida che richiede un approccio multimodale, che comprende l'educazione dei familiari e dei caregiver, l'utilizzo di farmaci e di procedure non farmacologiche di tipo comportamentale o psicoterapeutico.

L'intensività del trattamento, la scelta delle strategie (approccio non farmacologico, ambientale, farmacologico) e la scelta del tipo di trattamento farmacologico dipendono da vari fattori clinici e socio-ambientali (si veda la

Tabella 2) (Bianchetti et al., Facts News and Views 2004). L'approccio al paziente con NPS richiede una valutazione sistematica dei fattori ambientali e relazionali che possono aver contribuito alla comparsa dei sintomi.

Un metodo operativo è descritto da Kales e prende il nome di **"DICE"** (Descrivere, Investigare, Creare, Esaminare) (Kales et al., Journal of the American Geriatrics Society 2014). Il programma dettaglia le condizioni del paziente, dei caregiver e dell'ambiente, ad ogni passo dell'approccio e descrive gli interventi comportamentali «concreti» e ambientali che dovrebbero essere considerati. In breve, i componenti sono: **D: Descrivere** - le situazioni e i contesti collegati alla comparsa dei comportamenti; **I: Indagare** - esaminare gli aspetti della salute del paziente, i trattamenti farmacologici, i disturbi del sonno o delle variabili fisiologiche; **C: Creare** - sviluppare un piano di prevenzione e gestione dei problemi comportamentali condiviso con il caregiver e gli operatori; **E: Esaminare** - valutare gli effetti degli interventi ed eventualmente apportare modifiche.

Gli interventi farmacologici vanno riservati alle situazioni in cui i NPS pongono il paziente o i caregiver a rischio, quando i sintomi sono molto disturbanti o quando gli approcci non farmacologici non sono possibili o sono risultati inefficaci. ●

Depressione, sintomi cognitivi e demenza

Umberto Albert¹, Giuseppe Maina¹, Andrea Fagiolini²

1. Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino e A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino, Italia

2. Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

■ La depressione maggiore e i disturbi neurocognitivi maggiori si ritrovano con elevata prevalenza tra soggetti di età avanzata, spesso coesistono nello stesso paziente e questa coesistenza compromette ulteriormente il funzionamento e la qualità di vita dei pazienti. Possono delinearsi due quadri distinti; nel primo caso il paziente anziano presenta un disturbo depressivo maggiore con sintomi cognitivi rilevanti, riconducibili alla sintomatologia affettiva. Nel secondo, un paziente con decadimento cognitivo già diagnosticato sviluppa una sintomatologia depressiva.

DEPRESSIONE DELL'ANZIANO E SINTOMI COGNITIVI

La depressione maggiore costituisce un'entità clinica eterogenea quanto a sintomatologia, con tre grandi aree sintomatologiche distinte: emotiva/affettiva, somatica/fisica ed una terza caratterizzata da compromissione delle funzioni cognitive. La compromissione cognitiva è costitutiva della depressione, tanto che la riduzione della capacità di pensare o concentrarsi, o indecisione ogni giorno, o ancora il rallentamento psichico, sono riconosciuti tra i 9 criteri/sintomi necessari per la diagnosi (APA, DSM-5). L'importanza dei sintomi cognitivi in corso di depressione è riconosciuta dalla maggior parte degli Psichiatri Italiani, soprattutto per quanto riguarda il significato negativo di compromissione del funzionamento, la persistenza come sintomatologia residua, e il significato di volano per le ricorrenze (Albert et al., *J Psychiatry Clin Pract* 2016). Sintomi cognitivi, consistenti in alterazioni a carico di funzioni esecutive, memoria, attenzione e *reaction time* (misurate con specifici test neuropsicologici), sono presenti sia in fase acuta di malattia sia in remissione come evidenziato da una recente meta-analisi (*effect sizes* compresi tra -0.4 e -0.6 per tutte le singole funzioni cognitive misurate) (Rock et al.,

Psychol Med 2014). Uno studio di follow-up a 3 anni dopo risoluzione dell'episodio ha dimostrato che i sintomi cognitivi sono quelli che più frequentemente si ritrovano come sintomi residui e sono riportati per circa il 40% del tempo del follow-up (Conradi et al., *Psychol Med* 2011). La persistenza di sintomi cognitivi è strettamente correlata alle alterazioni e/o al mancato recupero del funzionamento psicosociale (Evans et al., *J Clin Psychiatry* 2014). Nell'adulto, la compromissione cognitiva durante l'episodio depressivo maggiore si ritrova anche in soggetti al primo episodio affettivo *lifetime* (Lee et al., *J Affect Disord* 2012) e non tutte le alterazioni cognitive riscontrate correlano con la gravità della sintomatologia affettiva (McDermott et al., *J Affect Disord* 2009), ad indicare una dimensione almeno parzialmente indipendente da quella affettiva. È certo, tuttavia, che il progressivo decadimento cognitivo, ad esempio una compromissione mnesica dopo risoluzione dell'episodio, è proporzionale al numero di episodi affettivi *lifetime* e alla loro durata complessiva (Gorwood et al., *Am J Psychiatry* 2008). Altri Autori hanno confermato che la compromissione della funzionalità cognitiva misurata in condizione di remissione sintomatologica tramite la CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) è direttamente proporzionale alla durata cumulativa degli episodi affettivi, e al numero e durata cumulativa degli episodi con sintomi psicotici (Hasselbalch et al., *Eur Psychiatry* 2013). È ipotizzabile che la compromissione cognitiva progressiva a carico soprattutto delle funzioni mnesiche sia da imputare al danno a carico dell'ippocampo dovuto alla cronica esposizione di questa vulnerabile struttura cerebrale all'effetto tossico del cortisolo, elevato durante gli episodi depressivi maggiori. Il paziente anziano, più che l'adulto, presenta tipicamente una compromissione cognitiva durante un episodio depressivo maggiore; questa compromissione maggiore può dipendere

in parte dal numero e durata dei precedenti episodi (come già anticipato ogni episodio affettivo determina una compromissione cognitiva cumulativa soprattutto a carico delle funzioni mnesiche verbali - Gorwood et al., *Am J Psychiatry* 2008; Hasselbalch et al., *Eur Psychiatry* 2013), e solo in parte dall'effetto additivo dell'invecchiamento fisiologico del cervello (*ageing effect*) (Thomas et al., *Psychological Medicine* 2009), ma soprattutto potrebbe identificare una forma di depressione ad esordio tardivo (*late-onset depression*) che riconosce una base vascolare come fattore patogenetico, con deficit specifici a carico della memoria verbale, della velocità di processazione, e di alcune funzioni esecutive (Bora et al., *Psychological Medicine* 2013). È stata da più Autori proposta l'identificazione della depressione vascolare come sottotipo di *late-onset depression*, anche se manca ad ora una chiara definizione dei correlati morfologici cerebrali di tale forma depressiva (Aizenstein et al., *BMC Med* 2016). Dal punto di vista terapeutico la depressione dell'anziano risponde meno bene agli antidepressivi e/o con tempi di latenza maggiori (occorre aspettare anche 10-12 settimane per valutare la risposta nell'anziano) (Nelson et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; Tedeschini et al., *J Clin Psychiatry* 2011).

LATE-LIFE DEPRESSION E RISCHIO DI EVOLUZIONE IN DEMENZA

Una questione rilevante ai fini prognostici è se la depressione dell'anziano si accompagna ad un aumento del rischio di sviluppo successivo di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o Demenza. La depressione maggiore in soggetti di età superiore a 50 anni aumenta il rischio di *incident Mild Cognitive Impairment* (MCI) di circa 3 volte, come evidenziato da un recentissimo studio di follow-up a 3 anni condotto su un campione rappresentativo della popolazione Spagnola (Lara et al., 2017). La presenza di depressione in un soggetto già con MCI, inoltre, aumenta il rischio di sviluppare demenza (Gabryelewicz et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 2007). In generale, sia il disturbo depressivo maggiore sia il disturbo bipolare indipendentemente dall'età sembrano aumentare il rischio di successivo sviluppo di demenza (Da Silva et al., *Br J Psychiatry* 2013). La depressione nell'anziano (*late-life depression*) (diagnosi categoriale) comporta un aumento di 2 volte del rischio di demenza in generale e Malattia di Alzheimer; se si utilizzano scale di valutazione dimensiona-

li, emerge che ogni incremento di 1 punto della Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) o della Centre for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D) comporta un aumento del 5% del rischio di demenza entro 5 anni (Cherbuin et al., *BMJ Open* 2015). Una questione tuttora irrisolta è se la depressione in età avanzata costituisca un vero fattore di rischio per demenza (attraverso l'effetto cronico dell'infiammazione, la riduzione dei fattori neurotrofici e/o i danni all'ippocampo e ad altre strutture cerebrali dovuti alla cronica esposizione ai glucocorticoidi) (Kyunghee Kim et al., *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016) o piuttosto un marker precoce di malattia (sintomatologia depressiva evidente nella fase prodromica di malattia). O ancora, una depressione in età senile potrebbe compromettere la riserva cognitiva del paziente e smascherare una demenza, senza avere un effetto diretto causale. Una recentissima revisione sistematica della letteratura circa le evidenze di progressione dei disturbi affettivi (depressivi e bipolari) conclude che il numero di episodi affettivi *lifetime* aumenta il rischio di ricorrenze affettive, aumenta la durata e la gravità dei successivi episodi (forti evidenze) ma anche che aumenta il rischio di sviluppo di demenza (Kessing & Andersen, *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017). Che la depressione costituisca un vero fattore di rischio è suggerito, inoltre, dal rilievo di una correlazione positiva tra la durata dell'intervallo tra esordio di depressione ed esordio di demenza e il rischio di sviluppare demenza (cioè l'aumento del rischio non è confinato a soggetti con depressione immediatamente precedente l'esordio della demenza, il che indicherebbe che la depressione costituisce un prodromo della demenza) (Ownby et al., *Arch Gen Psychiatry* 2006). Ne deriva, dal punto di vista clinico, la necessità di porre particolare attenzione a soggetti anziani che sviluppano depressione maggiore; tali pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati nel tempo dopo la risoluzione dell'episodio per identificare i primi segnali di un eventuale inizio di decadimento cognitivo. Se inoltre si confermassero i dati preliminari di un effetto della durata dell'episodio depressivo sul rischio di successivo sviluppo di decadimento cognitivo, occorrerebbe trattare incisivamente e in maniera tempestiva (e con dosaggi appropriati di antidepressivi) gli anziani depressi, onde ridurre al minimo l'esposizione del loro cervello al potenziale effetto "tossico" della depressione.

DEPRESSIONE IN PAZIENTE CON DETERIORAMENTO COGNITIVO

La depressione maggiore (diagnosi categoriale) o sintomi depressivi si ritrovano con elevata frequenza in pazienti con demenza, anche se rimangono condizioni poco riconosciute e poco trattate. Il rischio di ricevere una diagnosi di depressione è aumentato di 2 volte rispetto ai controlli nei pazienti con demenza (Snowden et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2015); essere inseriti in una struttura residenziale aumenta ulteriormente tale rischio. Una recentissima meta-analisi ha stimato che la prevalenza di depressione è del 30% in pazienti con demenza, con un'estrema eterogeneità delle condizioni (severità delle condizioni depressive e della demenza) (Goodarzi et al., *J Am Geriatr Soc* 2017); ad esempio la prevalenza stimata di depressione maggiore è del 21.3% in pazienti con MMSE da 21 a 25 e del 38.4% in soggetti con MMSE tra 11 e 20. La prevalenza delle condizioni depressive minori o delle condizioni diagnosticate in accordo a specifici criteri per la depressione nella demenza di Alzheimer (*NIMH provisional criteria for depression in Alzheimer's disease*: questi criteri differiscono perché sono richiesti 3 anziché 5 sintomi e non necessariamente presenti ogni giorno per la diagnosi) aumenta proporzionalmente al grado di declino cognitivo (Lee et al., *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016). Riconoscere la depressione nel paziente con demenza può essere difficile perché alcuni sintomi (apatia/mancanza di motivazione, ritiro sociale e perdita di interesse, difficoltà di memoria e di concentrazione, ad esempio) sono condivisi da entrambe le condizioni cliniche. Oltre ad un'intervista clinica con uno specialista psichiatra, non disponibile in molti *setting* di cura per il paziente anziano con decadimento cognitivo, gli strumenti che hanno dimostrato la migliore sensibilità e specificità e che potrebbero quindi essere di aiuto per i clinici non psichiatri sono costituiti dalla Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) e dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Goodarzi et al., *J Am Geriatr Soc* 2017). Sintomi riscontrati frequentemente in pazienti dementi con depressione sono inoltre ansia, irritabilità e scoppi di rabbia, talvolta determinati dalla consapevolezza del declino nel funzionamento. Nessuna strategia psicossociale di comune impiego nel trattamento della depressione maggiore (terapia cognitivo-comportamentale - CBT, terapia interpersonale - IPT) è stata validata in studi controllati

per il trattamento della depressione in demenza. Sia la CBT che la IPT sono state modificate e proposte per anziani con depressione e deficit cognitivi lievi, ma l'efficacia di tali strategie rimane da validare. Il coinvolgimento dei familiari e degli altri *caregiver* è fondamentale, come per il resto per il trattamento della demenza in generale. Le forme depressive minori, spesso in fase iniziale, che potrebbero costituire la reazione alla presa di consapevolezza dei deficit di funzionamento legati al decadimento cognitivo, potrebbero essere particolarmente suscettibili di interventi non farmacologici. Alcuni *trials* preliminari indicano una risposta positiva sui sintomi depressivi di strategie di addestramento alla risoluzione di problemi (ad esempio *Problem Adaptation Therapy* - PATH - Kiosses et al., *JAMA Psychiatry* 2015). L'impiego di farmaci antidepressivi dovrebbe essere limitato alle forme maggiori, diagnosticate. Come già ricordato nel primo paragrafo, i pazienti anziani tendono a rispondere meno e con maggior lentezza agli antidepressivi (Nelson et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; Tedeschini et al., *J Clin Psychiatry* 2011). La scelta dello specifico antidepressivo dovrebbe tener conto del profilo di effetti collaterali legato al farmaco (ad esempio i triciclici a causa degli effetti collaterali anticolinergici andrebbero evitati), profilo che in taluni casi potrebbe risolversi in un vantaggio (ad esempio la mirtazapina o il trazodone, con effetto ipnoinducente, potrebbero essere impiegati quando l'insonnia rappresenta un sintomo rilevante) (Bossini et al., *Curr Pharm Des* 2015). Gli inibitori della ricaptazione della serotonina o i nuovi farmaci con doppio meccanismo d'azione, quali la vortioxetina, potrebbero risultare di prima scelta; nonostante alcuni studi controllati dimostrino qualche effetto, l'efficacia degli antidepressivi per i sintomi depressivi nella demenza è oggetto di controversia, con alcune meta-analisi e altri recenti studi multicentrici che non hanno confermato la maggior efficacia rispetto al placebo (Bains et al., *Lancet* 2002; Nelson & Devanand, *J Am Geriatr Soc* 2011; Banerjee et al., *Lancet* 2011; Rosenberg et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2010). Ciononostante Linee Guida tra cui le NICE e quelle dell'APA consigliano l'impiego degli SSRI come strategia farmacologica di prima scelta in pazienti con depressione e demenza, con la raccomandazione che la prescrizione sia fatta da medici specialisti e segua una attenta valutazione del rapporto rischi/benefici attesi. ●

Metodologie diagnostiche innovative e nuovi criteri diagnostici nella malattia di Alzheimer

Fabrizio Piras^{1,2}, Carlo Caltagirone^{1,3}

1. Fondazione IRCCS Santa Lucia, Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale | 2. Centro Studi e Ricerche e Museo Storico della Fisica Enrico Fermi, Roma | 3. Roma Università di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina dei Sistemi

■ Il termine generico demenza indica una disfunzione cronica, progressiva e generalmente irreversibile delle funzioni cognitive solitamente accompagnato da disturbi dell'umore, del comportamento, della personalità e ad una graduale perdita di autonomia. La diagnosi del disturbo prevede la compromissione della memoria e almeno un'altra capacità (tra cui l'efficienza intellettiva globale, la percezione, la rapidità del processo informativo, l'attenzione e concentrazione, le abilità prassiche e di riconoscimento, l'apprendimento, il linguaggio, l'orientamento, la capacità di problem solving ed il pensiero astratto) senza alterazione dello stato di coscienza. La gravità di questi disturbi deve rappresentare un peggioramento rispetto al livello di adattamento psico-sociale precedente l'insorgenza della condizione ed essere tale da provocare una compromissione sostanziale del funzionamento lavorativo e sociale. In base alla natura del processo eziologico, si possono distinguere le demenze degenerative e le demenze non degenerative alcune delle quali potenzialmente reversibili. Nel quadro globale delle demenze degenerative, la malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) è in assoluto la forma più frequente nella popolazione anziana (54% di tutte le demenze neurodegenerative), seguita dalla demenza con corpi di Lewy e dalla demenza fronto-temporale. Il processo patogenetico dell'AD è stato largamente studiato negli ultimi decenni e, malgrado le numerose conoscenze accumulate, diversi punti rimangono da chiarire.

Secondo il modello multifattoriale dell'AD, alla base dei processi patologici della malattia c'è un'alterazione del metabolismo delle proteine con un accumulo di aggregati ad effetto neurotossico. Specificatamente, l'anomalo processamento enzimatico della proteina trans-membranica precursore della β -amiloide (A β), con conseguente sovrapproduzione di catene di aminoacidi neurotossici (peptidi beta-amiloidi), sarebbe il nucleo fondamentale dell'AD (Hardy J, Selkoe DJ Science 2002). Tali aggregati formano delle catene che danno origine a diversi tipi di corpi extracellulari con effetti distruttivi, denominati placche amiloidi o senili. Inoltre, la patogenesi dell'AD coinvolge anche la sintesi anomala della proteina Tau (su cui è largamente fondata la struttura dei neurotubuli che svolgono un ruolo determinante nel trasporto di sostanze vitali all'interno delle cellule nervose); la proteina Tau iper-fosforilata forma, infatti, degli aggregati (o ammassi) neuro-fibrillari che insieme alle placche bloccano il normale funzionamento neuronale e portano alla morte cellulare con conseguente atrofia cerebrale. A livello neurotrasmettitoriale è di centrale importanza la carenza dell'acetilcolina (ACh), dato il ruolo centrale che svolge per la memoria, il pensiero, il giudizio, la personalità ed altre funzioni superiori (Chopra K et al., Expert Opin Ther Targets 2011). Esistono attualmente diverse metodologie diagnostiche innovative che prevedono l'analisi dei cosiddetti *biomarker* e che possono svolgere un ruolo molto importante nell'ottica di una diagnosi precoce. I *biomarker* possono essere suddivisi in:

- *Genetici*: Diversi studi condotti negli ultimi due decenni hanno permesso di individuare alcuni geni associati alle diverse forme di malattia di Alzheimer. Per quanto riguarda le forme familiari, rare mutazioni in tre geni causativi (APP, PSEN1 e PSEN2), sono responsabili delle forme a trasmissione quasi esclusivamente autosomica dominante ad insorgenza precoce. Il gene per il precursore del β -amiloide (amyloid precursor protein gene, APP) codifica per la proteina precursore dell'amiloide. APP è una proteina integrale di membrana e mutazioni nel gene APP fanno aumentare i livelli totali di A β o solo quelli della forma A β ₁₋₄₂, che è il principale componente delle placche senili (Di Fede et al., Science 2009). Altro fattore di rischio genetico è la presenza di uno o più alleli ϵ 4 del gene dell'Apolipoproteina E (ApoE), proteina plasmatica, coinvolta nel trasporto del colesterolo, che si lega alla proteina amiloide (Corder EH et al., Science 1993). La variante polimorfica ApoE- ϵ 4 è associata ad alti livelli di colesterolo nel plasma e si ritiene che predisponga all'aumento della deposizione del peptide A β . Tuttavia la sua presenza fornisce un dato solamente indicativo e non basta da solo a elaborare la diagnosi, dal momento che quasi la metà delle persone affette non possiede questo allele.

- *Liquorali*: I livelli di concentrazione nel liquor cerebrospinale delle proteine A β ₁₋₄₂, Tau e Tau fosforilata sono accurati marcatori biologici in grado di identificare la presenza di AD in pazienti con decadimento cognitivo lieve e in soggetti sani ad alto rischio e sembra riescano a predire anche il grado di declino cognitivo nel tempo in pazienti con AD lieve. Sembra infatti che bassi livelli di A β ₁₋₄₂, alti livelli di Tau o Tau fosforilata, oppure un alto rapporto Tau/A β siano associati ad un più rapido declino cognitivo nel tempo.

- *Cerebrali*: L'imaging strutturale basato su risonanza magnetica (MRI) è entrato a far parte dei metodi di valutazione clinica dei pazienti con sospetto AD. Nello specifico l'atrofia delle strutture medio temporali (ippocampo e corteccia entorinale) si è dimostrata sensibile (73%) e specifica (81%) nel predire se pazienti con decadimento cognitivo di tipo amnesico convertiranno in AD (Frisoni GB et al., Nat Rev Neurol 2010). La seconda classe di indagine è costituita dagli esami con tomografia ad emissione di positroni (PET), che viene eseguita in due modalità: con Fluorodesossiglucosio (FDG-PET), e con tracciante per l'amiloide (Amyloid-PET).

Con la prima viene iniettato per via endovenosa una piccola quota di glucosio debolmente radioattivo (fluorodesossiglucosio) ed una serie di sensibilissimi rilevatori di radioattività permettono di quantificare l'utilizzo del glucosio da parte del cervello. È stato dimostrato come già in fase molto precoce di malattia, l'utilizzo di glucosio è particolarmente ridotto nelle regioni temporo-parietali e del cingolo posteriore, aree notoriamente coinvolte nelle funzioni cognitive superiori. La seconda invece permette di quantificare e localizzare l'accumulo/deposizione di β -amiloide presente nel cervello della persona esaminata. Il tracciante si lega alle placche extracellulari di amiloide, che si accumulano patologicamente in soggetti colpiti dalla malattia di Alzheimer (Karl H et al., Lancet Neurol 2011). Studi effettuati su gruppi di soggetti hanno rilevato che l'accumulo è maggiore nei pazienti con Alzheimer rispetto ai soggetti sani, ma attualmente non è stata ancora definito un valore soglia di positività per distinguere questi due gruppi.

Il concetto clinico di AD ha subito una sostanziale evoluzione dalla proposta dei primi criteri diagnostici ad oggi. Nel 1984 il National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann et al., Neurology 1984) avevano formulato dei criteri che distinguevano la diagnosi di AD in certa (basata su riscontri neuro-patologici), probabile (definita su base clinica e confermata da test neuropsicologici, età d'esordio compresa tra 40 e 90 anni, ed assenza di disturbi di coscienza e patologie sistemiche) e possibile (presenza di deficit cognitivo isolato, progressivo e grave, presenza di elementi atipici nell'esordio, nella presentazione o nel decorso clinico, presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante in grado di determinare la demenza).

I criteri proposti nel 1984 per la diagnosi di demenza sono stati successivamente rielaborati da un gruppo di esperti (McKhann et al., Alzheimers Dement 2011) con lo scopo di individuare forme precliniche della malattia attraverso l'utilizzo combinato di esami clinici e strumentali e marker biologici. È stato quindi introdotto un nuovo lessico proponendo una classificazione che tenesse in considerazione gli stadi precoci della malattia (Dubois B et al., Lancet Neurol 2010). In quest'ottica sono state distinte due diverse fasi della condizione di demenza: una fase prodromica dell'AD (condizione precoce e sintomatica che precede la demenza

vera e propria, caratterizzata da disturbi di memoria episodica e presenza di *biomarker*) ed una fase di demenza conclamata in cui i sintomi cognitivi sono sufficientemente severi da interferire con le attività di vita quotidiana. È tuttavia utile notare come, malgrado la presenza di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari sia considerata legata

alle manifestazioni cliniche più comuni dell'AD, le diverse costellazioni di sintomi rilevabili nella pratica clinica, fanno supporre che esistano distinte varianti della malattia. È possibile, infatti, imbattersi in pazienti con una fenomenologia clinica disesecutiva e comportamentale (variante frontale dell'AD), pazienti con difficoltà di natura linguistica

TABELLA 1. Criteri diagnostici per la Demenza di Alzheimer secondo il National Institute on Aging - Alzheimer Association (NIA-AA)

(McKhann, Knopman et al. 2011)

Definizione della condizione patologica di DEMENZA

Sintomi cognitivi e/o neuropsichiatrici che:

- interferiscono con le abilità nel funzionamento lavorativo e nelle attività quotidiane;
- rappresentano un declino rispetto al precedente livello di funzionamento e prestazione;
- non sono spiegati da delirium o da disturbi psichiatrici maggiori;
- causano compromissione cognitiva riferita dal paziente e da un *caregiver* ed oggettivata da una valutazione neuropsicologica.

Il disturbo cognitivo o comportamentale deve coinvolgere almeno 2 disordini tra:

- a) compromessa abilità di acquisire e ricordare nuove informazioni;
- b) deficit nella capacità di ragionamento e decision-making;
- c) compromissione delle abilità visuo-spaziali;
- d) alterazione del linguaggio;
- e) modificazioni nella personalità, nel comportamento e nella condotta.

Demenza AD Probabile - Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza ed in aggiunta presenta:

- esordio insidioso dei sintomi;
- chiara storia di compromissione cognitiva progressiva;
- evidenza di deficit cognitivi iniziali in una delle seguenti categorie:
 - *forma amnesica*: compromissione dell'apprendimento e richiamo di informazioni recenti e deficit in almeno un altro dominio cognitivo;
 - *forma non amnesica*: i) *linguistica*: difficoltà nel reperire le parole, associata a deficit in altri domini cognitivi; ii) *visuo-spaziale*: deficit nella cognizione spaziale (agnosia per gli oggetti, difficoltà nel riconoscere i volti, simultanagnosia ed alessia), associati a difficoltà in altri domini cognitivi; iii) *disesecutiva*: deficit nel ragionamento, giudizio e problem solving, associati a deficit in altri domini cognitivi.
- non devono essere presenti disturbi cerebrovascolari concomitanti, infarti cerebrali multipli o severa iperintensità di segnale della sostanza bianca ad un esame di RM, caratteristiche tipiche della LBD, o della FTD o di altre patologie neurologiche o malattie mediche maggiori concomitanti che potrebbero spiegare il disturbo.

Demenza AD Possibile - Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza ed in aggiunta presenta:

- esordio improvviso e decorso atipico;
- eziologia mista: sono soddisfatti i criteri per la demenza AD ma c'è evidenza di:
 - a) malattia cerebrovascolare concomitante, definita da un pregresso ictus temporalmente correlato all'inizio del peggioramento della condizione cognitiva, oppure presenza di infarti multipli;
 - b) caratteristiche della LBD, oltre alla demenza stessa;
 - c) evidenza di un altro disturbo neurologico o non-neurologico concomitante, che potrebbe avere conseguenze sulle capacità cognitive.

Probabile AD con evidenza dei processi fisiopatologici dell'AD

Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza AD Probabile e si riscontra la presenza di *biomarker* (proteina Tau nei grovigli neurofibrillari, placche senili e depositi di β -amiloide) che aumenta il livello di certezza della diagnosi perché individua il processo fisiopatologico caratterizzante l'AD.

Possibile AD con evidenza dei processi fisiopatologici dell'AD

Il paziente soddisfa i criteri per una demenza non-AD ma presenta comunque i *biomarker* tipici del processo patologico dell'AD.

TABELLA 2. Criteri diagnostici per la Demenza di Alzheimer secondo l'International Working Group

(Dubois et al. 2014)

Stadio preclinico di AD

Fase "asintomatica a rischio di AD", che può essere identificata in vivo tramite l'accertamento della presenza di amiloidosi cerebrale o nel CSF, la cui presenza non necessariamente comporta una successiva conversione in sindrome demenziale, ma solamente una maggiore rischio di sviluppare la malattia.

Fase "presintomatica di AD", riferibile solo ad individui portatori di rare mutazioni monogeniche autosomiche per l'AD, i quali sono ad elevato rischio di sviluppare AD ("AD monogenico" o forma familiare di AD).

Fase prodromica di AD

Condizione precoce e sintomatica che precede la demenza conclamata, in cui si rilevano: 1) disturbi di memoria episodica (sintomi clinici di tipo ippocampale), valutati con il Free and Cued Selective Recall Reminding Test, non sufficientemente severi da inficiare le attività strumentali della vita quotidiana (iADL) e che non giustificano, di per sé, la diagnosi di demenza, 2) presenza di *biomarker* nel fluido cerebro-spinale (CSF) o cambiamenti patologici dell'AD, individuati tramite tecniche di neuroimmagini.

Fase demenza AD

Condizione in cui i sintomi cognitivi sono sufficientemente severi da interferire con il funzionamento sociale e con le attività strumentali di vita quotidiana (iADL), unitamente a compromissione della memoria episodica ed a deficit in almeno un altro dominio cognitivo. Tale fase prevede 3 presentazioni di malattia:

- 1. AD Tipica:** con iniziale coinvolgimento neurofibrillare della corteccia entorinale, dell'ippocampo e delle strutture temporo-mediali che correla con il tipico pattern cognitivo dell'AD, nel quale la sindrome amnesica ippocampale è associata spesso a deficit nelle funzioni esecutive, nelle abilità linguistiche o nelle capacità di attenzione. La sindrome amnesica ippocampale si manifesta con compromissione della memoria episodica che rimane predominante per tutto il decorso della malattia ed è il criterio cardine per la diagnosi di AD Tipica. La diagnosi è supportata dalla positività di uno o più *biomarker* della Patologia Alzheimer *in vivo*.
- 2. AD Atipica:** ovvero una variante clinica del fenotipo AD che include sindromi focali corticali non-amnesiche, quali afasia progressiva primaria non fluente, afasia logopenica, atrofia corticale posteriore, variante frontale dell'AD. In presenza di una di queste manifestazioni cliniche, la diagnosi di AD Atipica è supportata da evidenze in vivo di amiloidosi nel cervello o nel CSF.
- 3. AD Mista:** consiste nella presenza della Patologia Alzheimer in concomitanza con altre cause biologiche che determinano un declino cognitivo ed in genere si manifesta con la presenza di Corpi di Lewy o di malattia cerebrovascolare.

stica (variante logopenica o afasia progressiva primaria), pazienti con una combinazione di deficit visivi, aprassia e acalculia (atrofia corticale posteriore) e pazienti con rigidità asimmetrica, aprassia, disfunzioni extrapiramidali e deficit da attribuirsi ad alterazioni delle corteccie temporali, parietali ed occipitali (degenerazione cortico basale). Nonostante le differenze esistenti, le varie forme di AD sono caratterizzate da spettri fenomenologici sovrapponibili. Tale sovrapposizione ha reso necessaria una maggiore sistematizzazione formale dei criteri diagnostici delle diverse varianti di AD. A tale scopo, grazie alla collaborazione tra l'International Working Group ed il National Institute on Aging-Alzheimer's Association, sono stati recentemente pubblicati dei criteri avanzati di ricerca che chiariscono le differenze esistenti tra le diverse varianti di malattia (Dubois B et al., Lancet Neurol 2014).

Sono state quindi descritte tre distinte presentazioni di malattia: AD tipica (alterazioni cerebrali a carico delle strutture temporo-mediali, dell'ippocampo e della corteccia entorinale, disturbo a carico dei processi di memoria e di un altro dominio cognitivo, positività ad uno o più *biomarker*), AD atipica (include sindromi focali corticali non-amnesiche, quali afasia progressiva primaria non fluente, afasia logopenica, atrofia corticale posteriore, variante frontale dell'AD ed evidenze in vivo di amiloidosi nel cervello o nel liquido cerebrospinale) ed AD mista (patologia Alzheimer in concomitanza con altre cause biologiche che determinano un declino cognitivo come la malattia cerebrovascolare). È stato infine descritto uno stadio preclinico dell'AD consistente in un lungo periodo asintomatico compreso tra l'instaurarsi dei processi patologici della malattia e la manifestazione dei primi sintomi clinici.

In tale contesto di dibattito scientifico e clinico circa i nuovi criteri da adottare per la definizione di AD, la Società Italiana di Neurologia delle Demenze (SINDEM) ha recentemente stilato un position paper nel quale viene criticata la scelta di incentrare la diagnosi sulla positività dei *biomarker* (Musicco et al., Neurol Sci 2011). I neurologi italiani si sono dichiarati d'accordo nell'individuare una diagnosi preclinica di AD ed una fase asintomatica a rischio di AD, ma hanno altresì sostenuto che le evidenze a favore dell'utilizzo di marker strumentali e di laboratorio sono a tutt'oggi non sufficienti per supportarne l'impiego nella routine della pratica clinica. ●

Strategie di prevenzione e trattamento del declino cognitivo

Alessandro Padovani, Luca Rozzini

Clinica Neurologica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

■ ABSTRACT

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta la causa più comune di demenza associata ad una malattia neurodegenerativa progressiva. Questa malattia è principalmente associata ad un accumulo di β -amiloide e all'iperfosforilazione della proteina Tau nonché a una diminuzione dei livelli di acetilcolina e una riduzione del flusso ematico cerebrale. Inoltre, essa è caratterizzata da alterazioni della barriera emato-encefalica, stress ossidativo, compromissione mitocondriale, neuroinfiammazione e alterazioni del metabolismo. I trattamenti farmacologici per l'AD possono essere suddivisi in due categorie: trattamenti sintomatici come inibitori dell'acetilcolinesterasi e antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) e trattamenti "disease-modifying" ovvero terapie dirette contro l'amiloide e terapie dirette contro le alterazioni della proteina Tau. In questo ambito, vanno inclusi i trattamenti mirati non solo ad un migliore controllo delle comorbidità somatiche ma anche interventi in grado da una parte di intervenire su meccanismi associati alla AD (vedi stress ossidativo, neuroinfiammazione, alterazioni vascolari) e dall'altra di promuovere un'azione neuroprotettiva. In aggiunta, diverse evidenze sembrano supportare la possibilità di strategie preventive attraverso trattamenti anche non farmacologici mediante interventi sugli stili di vita e il controllo sui fattori di rischio.

INTRODUZIONE

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa progressiva e irreversibile, legata all'età, caratterizzata da deficit cognitivo e della memoria, ed è la causa più comune di demenza negli anziani, sebbene spesso in comorbidità cerebrovascolare. La prevalenza stimata di questa malattia nel 2015 è di 44 milioni di persone in tutto il mondo e si stima che questa cifra raddoppierà entro il 2050 (Van Cauwenberghe C et al., *Genetics in Medicine* 2015). La maggior parte delle persone affette da AD (oltre il 95%) ha una forma di AD sporadica o ad esordio tardivo (LOAD), oggi a ragione considerata una malattia multifattoriale in cui i fattori ambientali, fattori somatici e la predisposizione genetica contribuiscono in modo rilevante alla patologia (Chakrabarti S et al., *Aging and Disease* 2015) (Tabella 1). L'altra forma di AD, ovvero familiare o ad insorgenza precoce AD (EOAD), corrisponde a meno del 5% di tutte le forme di AD ed è dovuta in larga parte a mutazioni in uno dei seguenti tre geni: (a) la proteina precursore dell'amiloide (APP) gene sul cromosoma 21, (b) presenilina 1 (PSEN-1) gene sul cromosoma 14, e (c) gene presenilina 2 (PSEN-2) sul cromosoma 1 (Bird TD et al., *GeneReviews* 2012; Cervellati C et al., *Journal of Investigative Medicine* 2016). Le caratteristiche neuropatologiche di entrambe le forme di AD sono caratterizzate dall'accumulo extracellulare di β -amiloide in placche amiloidi e di aggregati di proteina Tau in grovigli neurofibrillari intracellulari (NFT). Vi sono dati epidemiologici, clinici e sperimentali che sostengono diversi meccanismi patogenetici: (1) l'accumulo di amiloide in placche neuritiche, placche diffuse, o in forme oligomeriche (De

TABELLA 1

ALTERAZIONE NEUROPATOLOGICA	FATTORI DI RISCHIO
Atrofia Corticale	Placche Senili e Grovigli Neurofibrillari, Ipossia, Sinucleinopatia, Alterazioni della Sostanza Bianca, Diabete Mellito, Ipertensione, Scompenso Cardiaco, Trauma Cranico, Apnea Ostruttiva Cronica
Alterazioni della Sostanza Bianca	Ipertensione, Diabete Mellito, Scompenso Cardiaco, Insufficienza Renale, Insufficienza Epatica, Distiroidismo, Deficit Vit. B12
Atrofia Ippocampale	Sclerosi Ippocampale, Placche Senili e Grovigli Neurofibrillari, Taupatia Primaria Età-correlata (PART), Depressione cronica, Stress, Ipossia
Riduzione Flusso Ematico Cerebrale	Angiopatia Amiloide, Angiopatia Ialina, Dislipidemia, Diabete Mellito, Ipertensione Arteriosa, Iperomocisteinemia, Fumo

Strooper B et al., Cell 2016; Barage SH et al., Neuropeptides 2015); (2) l'iperfosforilazione di Tau (Šimić G et al., Biomolecules 2016); (3) la riduzione dell'attività di livelli di colina acetiltransferasi e acetilcolina in ampi settori della corteccia cerebrale (Contestabile A. et al., Behavioural Brain Research 2011); (4) la disfunzione mitocondriale (De Strooper B. et al., Cell 2016); (5) cambiamenti di processi metabolici quali obesità, diabete e ipercolesterolemia (Folch J. et al., Life Sciences 2015); infine, (6) la riduzione del flusso sanguigno cerebrale (Di Marco LY et al., Neurobiology of Disease 2015). Studi condotti in pazienti in fasi diverse di malattia hanno evidenziato che in aggiunta alle alterazioni classiche a carico di β -amiloide e proteina Tau, sono presenti in particolar modo nei soggetti più anziani alterazioni a carico del metabolismo glicidico, della barriera ematoencefalica (BBB), da stress ossidativo (Chen Z. and Zhong C. Neuroscience Bulletin 2014), e da neuroinfiammazione (Haim LB et al., Frontiers in Cellular Neuroscience 2015).

1. FATTORI DI RISCHIO PER LE FORME SPORADICHE AD ESORDIO TARDIVO

Per ridurre al minimo il rischio di un aumento della prevalenza di persone con AD, è necessario stabilire quali sono i fattori che influenzano questa malattia. Negli ultimi anni, è stato pubblicato un numero significativo di studi epidemiologici relativi alla definizione dei fattori di rischio per l'AD. I fattori di rischio individuati riguardano i cosiddetti geni di suscettibilità e fattori ambientali. Infatti, le forme sporadiche hanno comunque una forte

componente genetica, in particolare correlata al genotipo di apolipoproteina E (ApoE), il fattore di rischio genetico più studiato per l'AD (Huang Y et al., Neurobiology of Disease 2014). I principali fattori di rischio cosiddetti "non genetici" includono l'ipercolesterolemia (Dias IHK et al., Biochemical Society Transactions 2014), l'obesità (Verdile G et al. Mediators of Inflammation 2015), l'iperomocisteinemia (Chakrabarti S. et al., Aging and Disease 2015), l'ipertensione (de Bruijn RF et al., BMC Medicine 2014), e il diabete di tipo 2 (DM2) (Butterfield DA et al., Molecular Basis of Disease 2014), nonostante in molti casi anche queste condizioni sono fortemente associate a loro volta a predisposizione genetica.

1.1 FATTORI DI RISCHIO GENETICI SPECIFICI

Oltre al genotipo ApoE4, la ricerca genetica ha negli ultimi anni identificato mediante tecniche GWAS e più recentemente mediante tecniche di NGS sia fattori "specifici" di rischio genetico sia fattori di "protezione". In particolare, i principali geni coinvolti nella AD sono: ABCA7 (che trasporta substrati attraverso le membrane cellulari), CLU (una proteina chaperone coinvolta nell'apoptosi, nel trasporto dei lipidi, nella protezione della membrana, e nelle interazioni cellula-cellula), CR1, CD33 (coinvolto nel processo di endocitosi mediata da recettore clatrina-indipendenti), CD2AP (implicati nella riorganizzazione del citoscheletro e nel traffico intracellulare), EPHA1, BIN1 (coinvolto nella regolazione endocitosi e traffico, risposta immunitaria, omeostasi del calcio, e apoptosi), PICALM (coinvolte nell'assemblaggio del recettore clatrina), e MS4A (associato alla risposta infiam-

matoria) (Ridge PG et al., *BioMed Research International* 2013; Karch CM et al., *Biological Psychiatry* 2015).

1.2 ALTRI FATTORI DI RISCHIO

L'ipercolesterolemia è considerato uno dei principali fattori di rischio per AD (Kosari S et al., *Behavioural Brain Research* 2012). Il meccanismo con cui il colesterolo deregola il metabolismo di amiloide non è ancora stato pienamente chiarito, ma diversi studi suggeriscono che i cambiamenti nei livelli di colesterolo alterano la membrana cellulare (Lim WLF et al., *Journal of Genetics and Genomics* 2014), modificano il traffico delle proteine, il segnale di trasduzione e la neurotrasmissione (Cuddy LK et al., *Journal of Neurochemistry* 2014). Vi sono dati che dimostrano che l'inibizione della biosintesi del colesterolo, riduce l'attività di γ -secretasi (Kim Y et al., *Journal of Alzheimer's Disease* 2016) e che bassi livelli di colesterolo aumentano l'attività di α -secretasi (Kojro E et al., *PNAS* 2001) incrementando i livelli dei frammenti APP, che sono coinvolti in funzioni neurotrofiche (Leoni V et al., *Chemistry and Physics of Lipids* 2011). Un altro fattore di rischio consolidato è rappresentato dall'iperomocisteinemia il cui aumento dipende da diversi fattori quali l'età, gli stili di vita incluso il fumo di sigaretta (Sharma M et al., *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2015) e da meccanismi genetici (Maron BA et al., *Annual Review of Medicine* 2009). Numerosi studi mostrano che l'omocisteina stimola l'accumulo di lipidi, processi infiammatori, e l'attivazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) i quali sono direttamente coinvolti nella mediazione a valle del peptide β -amiloide in modelli di AD (Poddar R et al., *Journal of Neurochemistry* 2009; Birnbaum JH et al., *Cell Death & Disease* 2015). Diversi lavori hanno collegato l'ipertensione arteriosa all'atrofia cerebrale e alla generazione di NFTs (Wiesmann M et al., *Current Alzheimer Research* 2015). Tuttavia, questa associazione è complessa e varia con l'età: alcuni studi mostrano che l'ipertensione arteriosa nella mezza età è associata ad un aumentato rischio di AD (Joas E et al., *Hypertension* 2012), mentre altri non hanno trovato alcuna associazione. L'obesità è una condizione associata a numerosi disturbi, tra i quali ipercolesterolemia, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2 (DM2). Ci sono di-

versi dati che collegano l'obesità all'aumento del declino cognitivo e aumentato rischio di AD (Peditizi E et al., *Age and Ageing* 2016) attraverso un aumento di citochine proinfiammatorie. È stato recentemente riportato che una dieta ricca di grassi provoca danni simili a quelli osservati nella patologia di Alzheimer (Barnard ND et al., *Neurobiology of Aging* 2014; Morris MC et al., *Neurobiology of Aging* 2014). Secondo alcuni recenti studi, più che l'obesità, sarebbe un fattore di rischio il grado di adiposità (Qizilbash N et al., *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2015). In particolare, l'effetto dell'adiposità sull'incidenza di AD potrebbe essere mediata dall'impatto dell'iperinsulinemia cronica sulla barriera emato-encefalica (Letra L et al., *Metabolic Brain Disease* 2014). È noto che il tessuto adiposo produce molecole regolatrici chiamate adipochine, la cui disregolazione (aumento di adipochine proinfiammatorie e riduzione di adipochine antiinfiammatorie) è stata correlata con la AD (Platt TL et al., *Neuroscience* 2016; Arnoldussen IAC et al., *European Neuropsychopharmacology* 2014). Il diabete mellito tipo 2 (DM2) è un'altra malattia diffusa associata con l'obesità e l'invecchiamento, ed è considerato un fattore di rischio indipendente per AD (Mittal K and Katare DP, *Clinical Research & Reviews* 2016). Alti livelli di glucosio e di resistenza all'insulina hanno un impatto probabile sulle vie di stress ossidativo e sui segnali neuroinfiammatori nel cervello (Rosales-Corral S et al., *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015). Inoltre, molte ricerche sostengono l'ipotesi che l'AD rappresenti una risposta neuronale patologica allo sbilanciamento energetico prodotto dalla compromissione del metabolismo glicidico (Domínguez RO et al., *Neurologia* 2014). In aggiunta, l'insulina è ritenuta una molecola rilevante nella regolazione del metabolismo neuronale. Nel cervello, l'insulina è considerata un effettore ad azione paracrina/autocrina, legandosi ai recettori dell'insulina (IRS) e attivando il substrato IR (IRS) attraverso due percorsi, fosfoinositide-3 chinasi (PI3K) / Akt e Ras / cascata delle chinasi mitogeno-attivate. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'insulina a livello centrale è considerata fondamentale per regolare aspetti strutturali e funzionali delle sinapsi (Nuzzo D et al., *Current Alzheimer Research* 2015). È importante notare che l'amiloide e ApoE possono legarsi all'IRS e causare una compro-

missione del segnale neuronale dell'insulina (Chan ES et al., *Scientific Reports* 2015). Variazioni di composizione del microbiota sono considerate quale fattore di rischio per molte malattie come l'obesità, aterosclerosi, e diabete tipo 2 in aggiunta alle malattie gastrointestinali. Più recentemente, il microbiota è stato coinvolto come possibile causa di AD (Shoemark DK et al., *Journal of Alzheimer's Disease* 2015). I possibili meccanismi che legano microbiota ad AD includono (1) interazioni tra il microbiota intestinale e del sistema nervoso centrale in un "asse di microbiota-intestino-cervello" (Scheperjan F et al., *Neurodegenerative Disease Management* 2016), (2) il microbiota potrebbe promuovere un comportamento prione-simili da parte della amiloide (Maheshwari P and Eslick GD, *Journal of Alzheimer's Disease* 2015), e (3) i cambiamenti della popolazione microbica durante l'invecchiamento (Pérez Martínez G et al., *Beneficial Microbes* 2014), determinerebbe come effetto un aumento delle citochine proinfiammatorie (Kamer AR et al., *Journal of Neuroimmunology* 2009).

2. TERAPIE FARMACOLOGICHE

La malattia di Alzheimer richiede una diagnosi precisa, possibilmente precoce, e un adeguato trattamento. Le opzioni terapeutiche sono concentrate sul miglioramento di sintomi così come la riduzione del grado di progressione del danno, sebbene queste non abbiano ridotto la prevalenza e l'incidenza della malattia. A tal fine la soluzione migliore è rappresentata dalla prevenzione primaria e secondaria (Kumar A et al., *Journal of the Formosan Medical Association* 2016). Gli sforzi per lo sviluppo di trattamenti eziologici sono attualmente in corso in diversi studi clinici, così come sono in corso studi sul ruolo preventivo di trattamenti come l'attività fisica, una dieta appropriata, stimolazione cognitiva, e la gestione delle comorbidità (Scheltens P et al., *The Lancet* 2016).

2.1 TRATTAMENTI SINTOMATICI

È ben noto che l'acetilcolina (ACh) gioca un ruolo cruciale nel mediare l'apprendimento e la memoria (Mitsushima D et al., *Nature Communications* 2013). Inoltre, l'interazione diretta tra amiloide e sistemi colinergici è assodata in particolare sui recettori alfa7-nicotinici. Su

questa base, sono stati sviluppati vari farmaci e tra questi donepezil, galantamina e rivastigmina si sono rivelati quelli che promuovono i livelli più alti di ACh (Anand P et al., *Archives of Pharmacal Research* 2013) a fronte di una buona tollerabilità. L'eccitotossicità mediata da glutammato provoca un sovraccarico di calcio e una disfunzione mitocondriale, cui consegue maggiore produzione di ossido nitrico, che può essere dannosa per le cellule e indurre apoptosi neuronale a causa degli elevati livelli di radicali liberi. Questa sovrastimolazione può essere bloccata da antagonisti del recettore NMDA, come la memantina (Wang X et al., *PLoS ONE* 2015). La memantina protegge i neuroni attenuando la Tau fosforilazione attraverso una diminuzione dell'attività di GSK-3 (Wang X et al., *PLoS ONE* 2015). In aggiunta ai farmaci descritti, sono in fase di studio farmaci ad azione muscarinica e nicotinic. In aggiunta a questi, alcuni studi sembrano suggerire un'azione favorevole da parte di farmaci in grado di inibire i recettori della serotonina 5-HT6 il cui effetto indurrebbe il rilascio di acetilcolina. Analogamente, vi sono dati e studi in corso a favore di un effetto clinico favorevole da parte di farmaci antagonisti dei recettori per l'istamina H3 i quali migliorano la trasmissione colinergica. A tal riguardo, occorre segnalare che sebbene di entità modesta diverse molecole ad azione nootropica hanno evidenziato effetti sintomatici favorevoli.

2.2 TRATTAMENTO ANTI-AMILOIDE

Come descritto, la AD riconosce nel processo di amiloidogenesi e di iperfosforilazione della proteina Tau i principali meccanismi associati alle placche senili e alla degenerazione neurofibrillare. Per questo, non sorprende che molti sforzi e studi si siano concentrati su questi bersagli. Per quanto riguarda il processo di amiloidogenesi, diverse sono state le strade seguite al fine di ridurre la produzione o aumentare lo smaltimento della proteina amiloide. A tal riguardo sono stati ad oggi valutati prevalentemente inibitori enzimatici (vedi inibitori BACE e gamma-secretasi, tra i quali flavonoidi e quercetina) o induttori di attività di ADAM10 (vedi gemfibrozil, melatonina, 5-HT4 agonisti serotoninergici) senza evidenti successi (Shukla M et al., *Journal of Pineal Research* 2015; Pimenova AA et al., *PLoS ONE* 2014). Allo stesso modo,

risultati contrastanti sono stati ottenuti con farmaci in grado di ridurre la fibrillogenesi così come con farmaci in grado di influenzare il metabolismo dell'amiloide sebbene questa sembra essere una strada tuttora da esplorare soprattutto nei casi con AD prodromico/preclinico. Ancora tutta da verificare la possibilità di "aspirare" la β -amiloide mediante la somministrazione di anticorpi anti-amiloide. In realtà, a fronte di un evidente e consistente effetto biologico i lavori condotti fino ad oggi non hanno dato esito confortante ponendo qualche dubbio sulla possibilità che questa possa divenire una strategia efficace in una larga popolazione di pazienti AD. Negli ultimi decenni, la ricerca si è concentrata su terapie in via di sviluppo con l'obiettivo di impedire l'aggregazione del peptide β -amiloide. Tra le diverse molecole, devono essere incluse in virtù del fatto che sono tuttora oggetto di studi clinici il tramiprosato, il clioquinol, lo scylloinositol, l'epigallocatechina-3-gallato e la curcumina (Spalletta G et al., *J Alzheimers Dis* 2016; Francioso A et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2015).

2.3 TERAPIE ANTI-TAU

Numerosi sono stati ad oggi gli studi mirati a prevenire l'aggregazione della proteina Tau iperfosforilata in grovigli neurofibrillari con risultati non significativi. Al momento sono in fase di sviluppo almeno 2 tipi di vaccini nei confronti dei quali le speranze sono consistenti (Godyń J et al., *Pharmacological Reports* 2016). Tuttavia, farmaci in grado di inibire la fosforilazione della proteina non hanno dato esito favorevole così come non significativi sono risultati gli studi condotti con farmaci in grado di inibire l'aggregazione della proteina Tau quali il blu di metilene (MB) ed i suoi metaboliti Azure A e B. Rimane da valutare se questi farmaci possano avere un effetto nelle forme precoci o in fase prodromica.

2.4 ALTRE TERAPIE

Nonostante siano state numerose le strategie esplorate, altrettanto deludenti sono stati gli esiti. Rimane ancora da valutare quale possa essere l'efficacia di farmaci ad azione insulino-simile in grado di penetrare la barriera così come l'efficacia delle statine (Godyń J et al., *Pharmacological Reports* 2016), soprattutto nelle fasi iniziali o precliniche. In questo contesto, vanno inseriti anche

farmaci in uso per il trattamento del diabete di tipo II quali l'amilina e gli agonisti del recettore del glucagone soprattutto nei casi precoci di AD (Godyń J et al., *Pharmacological Reports* 2016). Infine, l'ipotesi della cascata mitocondriale include stress ossidativo, uno stato di equilibrio perduto con la sovrapproduzione di radicali liberi ossidativi nonché specie reattive dell'ossigeno (ROS) e specie reattive (RNS) (Rani V et al, *Life Sciences* 2016). Questo squilibrio rende ragione della possibilità che un trattamento preventivo con antiossidanti e farmaci anti-infiammatori possa ridurre il rischio legato all'azione neurotossica del peptide amiloide (Rani V et al, *Life Sciences* 2016).

3. TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

I trattamenti non farmacologici sono importanti per la prevenzione di AD o come coadiuvanti in altri trattamenti. Le strategie di prevenzione possono essere divise in due gruppi, il primo associato con lo stile di vita ed il secondo con la dieta e le sostanze chimiche.

3.1 STILI DI VITA

Le strategie riguardanti gli stili di vita includono l'attività fisica, la stimolazione cognitiva, la restrizione calorica, e la socializzazione (Jedrzejewski MK et al., *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2014). L'attività fisica come l'esercizio fisico aerobico è stato associato con la riduzione della prevalenza di AD in uno studio di coorte (Jedrzejewski MK et al., *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2014; Verghese J et al., *NEJM* 2003). L'esercizio è risultato in grado di migliorare la neurogenesi ippocampale (Sung YH et al., *Journal of Physical Therapy Science* 2015) e l'apprendimento nei roditori "anziani" (Speisman RB et al., *Brain, Behavior, and Immunity* 2013). I meccanismi proposti per spiegare l'effetto neuroprotettivo dell'esercizio sono (1) il rilascio di fattori neurotrofici come BDNF e il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), il fattore di crescita nervoso (NGF), e il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) (Paillard T et al., *Journal of Clinical Neurology* 2015) che stimola la neurogenesi e la sinaptica plasticità neuronale attraverso la stimolazione del fattore di trascrizione CREB; (2) la riduzione dei radicali



liberi nell'ippocampo così come l'aumento della superossido dismutasi e ossido nitrico sintasi endoteliale (Bekinschtein P et al., *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2011). Meno convincente allo stato attuale è il riscontro che la stimolazione mentale possa proteggere contro il declino cognitivo e, probabilmente, contro l'AD (Fratiglioni L et al., *The Lancet Neurology* 2004) sebbene vi sono alcuni studi che supportano questa ipotesi (García-Casal JA et al., *Aging & Mental Health* 2016) anche sulla base di alcune evidenze a favore del fatto che la stimolazione cognitiva induce un aumento della densità neuronale (Kishi T and Sunagawa K et al, 34th EMBS '12 August 2012). La relazione tra la restrizione calorica e longevità è nota mentre non del tutto dimostrato è l'impatto sulla AD. In diversi modelli di topo AD la restrizione calorica determina una diminuzione della Tau fosforilata e β -amiloide nonché un incremento di SIRT1 (Dhurandhar EJ et al., *PLoS ONE* 2013). La socializzazione è importante per lo sviluppo umano mentale e fisico e la mancanza di esso induce la solitudine, che è stata associata a diverse malattie come la depressione, l'abuso di alcol, l'obesità, il diabete, l'ipertensione, AD, e il cancro (Mushtaq R et al., *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014).

3.2 ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE

Negli ultimi anni numerosi sono stati gli studi mirati a valutare l'effetto preventivo degli integratori in particolare delle vitamine B6, B12, folati, ed E, C, e D. Gli studi sulla vitamina B hanno prodotto risultati contrastanti; da un lato, un trattamento di due anni con omocisteina e vitamina B in 271 pazienti ha indicato una differenza significativa rispetto al placebo per quanto riguarda gli indici di atrofia cerebrale (de Jager CA et al., *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2012), mentre altri rapporti indicano diversi risultati (Ford AH et al., *Neurology* 2010). È stato proposto che l'acido folico ha attività neuroprotettiva attraverso un meccanismo epigenetico che inibisce l'accumulo peptide β -amiloide. Al contrario, studi con vitamina E non indicano un effetto protettivo per l'AD a tre anni di trattamento (Petersen RC et al., *The New England Journal of Medicine* 2005), né con il trattamento combinato con vitamina C (Arlt S et al., *Neurochemical Research* 2012). Contrastanti e non definitivi sono gli studi a base di vitamina D (Gangwar AK et al., *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 2015). Per quanto riguarda l'assunzione di altre sostanze, alcuni studi indicano un'associazione tra la prevenzione di AD e bassi livelli di consumo di vino rosso (Barranco-Quintana JL et al., *Revue Neurologique* 2005) sebbene l'assunzione frequente di alcool è stato associato ad un elevato rischio di demenza (Barranco-Quintana JL et al., *Revue Neurologique* 2005). Alcuni dati sembrano avvalorare un effetto neuroprotettivo da parte di diverse molecole quali glucosamina, omega 3 e 6 (Cutuli D et al, *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014), β -carotene, licopene 6 (Nasri H et al., *International Journal of Preventive Medicine* 2014), e flavonoidi (Baptista FI et al., *ACS Chemical Neuroscience* 2014). Tra questi vale la pena segnalare il resveratrolo (Ma T et al., *BioMed Research International* 2014) e la luteolina (Yoo DY et al., *Neurological Research* 2013), i quali sarebbero in grado di esprimere varie attività biologiche, quali antiossidanti, anti-infiammatorie, cardioprotettive, e attività antitumorali. La dieta mediterranea può migliorare la neuroprotezione perché si basa sul basso apporto di acidi grassi saturi, un elevato apporto di acidi grassi insaturi, e polifenoli, come l'oleuropeina aglicone (OLE), i quali oltre a ridurre i livelli di colesterolo sono



in grado di interferire con l'aggregazione amiloide. Gli acidi grassi monoinsaturi sono stati segnalati avere effetti antiossidanti e anti-infiammatori, nonché provocare un miglioramento della funzione endoteliale, mentre gli acidi grassi polinsaturi e gli omega 3 sono importanti per l'integrità e la funzione della membrana neuronale così come per migliorare la funzionalità sinaptica (Casamenti F et al., *Journal of Alzheimer's Disease*; Safouris A et al., *Current Alzheimer Research* 2015). Un'altra dieta correlata ad un'azione neuroprotettiva contro le malattie neurodegenerative è la dieta asiatica, la quale comprende tè verde, curcumina, e Ginkgo biloba, grazie al loro effetto antiossidante e anti-infiammatorio (Hu N et al., *BioMed Research International* 2013). D'altra parte, la dieta occidentale è considerato un fattore di rischio per AD perché caratterizzata da un livello eccessivo di zucchero e di grassi saturi (Hu N et al., *BioMed Research International* 2013). Infine, un altro trattamento non farmacologico potrebbe essere l'assunzione di probiotici per la loro riduzione delle citochine proinfiammatorie associati ai cambiamenti della flora intestinale durante l'invecchiamento (Duncan et al., *Maturitas* 2013). Inoltre, gli effetti benefici dei probiotici in AD sono stati associati alla produzione di metaboliti di fermentazione,

compresi gli acidi grassi a catena corta (SCFA) come propionico e butirrico. Un recente studio ha riportato un effetto neuroprotettivo in un modello murino di demenza vascolare da parte del *Clostridium butyricum* mediante un aumento dei livelli cerebrali di butirrato (Liu J et al., *Liu BioMed Research International* 2015).

CONCLUSIONI

La Malattia di Alzheimer, a differenza di quanto ritenuto fino ad alcuni anni fa, è oggi considerata una malattia multifattoriale nel cui contesto diversi sono i meccanismi coinvolti che includono non solo la cascata dell'amiloide. Sebbene ad oggi non vi siano terapie in grado di contrastare o modificare in modo significativo il decorso della malattia, vi sono consistenti dati sperimentali ed epidemiologici che suggeriscono la possibilità di una prevenzione sia mediante il controllo dei fattori di rischio sia mediante la combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici. Come sopra riportato, infatti, le principali alterazioni neuropatologiche associate alla AD possono essere modulate a vari livelli non solo influenzando direttamente i meccanismi coinvolti nel processo di amiloidogenesi e di iperfosforilazione della proteina Tau, ma anche intervenendo nei meccanismi associati quali neuroinfiammazione, alterazione della barriera ematoencefalica, stress ossidativo. Inoltre, seppure ancora preliminari, vi sono evidenze che i cambiamenti degli stili di vita unitamente alla supplementazione di diversi integratori o sostanze possano incrementare efficacemente i processi di neuroprotezione e di fatto rafforzare la difesa all'effetto neurotossico espresso dall'accumulo di amiloide. In questo contesto, quanto emerge da numerosi studi clinici e sperimentali rafforza l'opinione che, al fine di modificare il decorso clinico, l'approccio alla Malattia di Alzheimer, anche nel caso delle forme conclamate, dovrebbe mirare in linea con il paradigma della medicina di precisione a valutare nel singolo malato il maggior numero di condizioni di rischio e predisporre un trattamento "personalizzato" che includa non solo specifiche terapie farmacologiche ma anche specifici interventi non farmacologici mirati ad incrementare la riserva cognitiva e funzionale (Petersen RB et al., *J Alzheimers Dis* 2015). ●

Interventi non farmacologici nella gestione delle persone con deficit cognitivi

Orazio Zanetti

Direttore U.O. Alzheimer-Centro per la Memoria e Servizio *Clinical Trials*. IRCCS Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli, Brescia

■ Dal 1999 ad oggi - anche con la complicità dello stallo nella ricerca di terapie farmacologiche efficaci, cosiddette “*disease-modifying*”, per la malattia di Alzheimer - c'è stata una vera e propria esplosione di studi nell'ambito degli **interventi non farmacologici (NPT)** rivolti al paziente ed ai loro *caregiver* informali. La grande maggioranza delle ricerche, tuttavia, è di scarsa qualità, anche se non mancano studi randomizzati controllati che hanno raggiunto la vetta di prestigiose riviste scientifiche quali JAMA o Neurology. La succinta bibliografia riporta accurate revisioni dell'ampia letteratura oggi disponibile (Olazarán et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2010; Gitlin, Kales and Lyketsos, JAMA 2012; Cotelli et al., Front Hum Neurosci 2012; Kales, Gitlin and Lyketsos, BMJ 2015).

Con il termine di interventi/approcci non farmacologici si definisce un'ampia gamma di interventi psicologici, cognitivi, motori, ambientali rivolti ai pazienti, nonché interventi di supporto-counselling dei *caregiver* informali. L'impiego di NPT come prima scelta di trattamento soprattutto dei disturbi comportamentali è raccomandato da numerose Linee-Guida di associazioni scientifiche come l'AIP (Associazione Italiana di Psicogeriatría), Associazioni di Familiari, e opinioni di gruppi di esperti. Tuttavia, questi interventi sono lungi dall'essere trasferiti nel mondo reale, nella pratica clinica come standard assistenziali. Infatti, sia nei CDCD (Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze) che soprattutto nelle RSA si preferisce, o si è costretti dalle “circostanze”, ricorrere agli interventi farmacologici, peraltro privi di qualsiasi supporto scientifico consolidato e gravati da effetti collaterali severi. La scelta degli psicofarmaci rispetto agli

interventi non farmacologici è troppo spesso favorita da molte motivazioni: a) mancanza di personale addestrato in grado di erogare gli NPT; b) mancanza di supporto finanziario per gli NPT; c) mancanza di chiare Linee-Guida riguardanti tempi e dosi degli NPT; d) pregiudizi sulla efficacia degli NPT rispetto all'intervento farmacologico. Gli interventi non farmacologici proposti in letteratura sono oggi molteplici, dall'aromaterapia ai massaggi, alla stimolazione cognitiva per il paziente, agli interventi di formazione e supporto dei *caregiver*, e vanno scelti in base al profilo cognitivo-comportamentale-funzionale, al livello di gravità del deterioramento cognitivo delle persone con demenza, nonché in base alle caratteristiche dei familiari. La complessità dei sintomi presenti nelle persone con demenza impone la regola che “*no one size fits all solution*”, non esiste una soluzione facile per ogni condizione, pertanto gli approcci devono essere “tailorizzati” - elaborati ed erogati su misura - rispetto agli specifici bisogni del paziente e della famiglia (Kales, Gitlin and Lyketsos, BMJ 2015).

Non esiste accordo rispetto a come “classificare” gli NPT; essi, tuttavia, possono essere opportunamente raggruppati in tre principali categorie:

- 1) NPT rivolti alla persona con demenza
- 2) NPT rivolti ai *caregiver* informali
- 3) Interventi ambientali (es. Nuclei Alzheimer, giardini Alzheimer, *snoezelen rooms*)

1) NPT RIVOLTI ALLA PERSONA CON DEMENZA

Per quanto attiene agli approcci rivolti alla persona con demenza i risultati degli studi appaiono controversi. Infatti, con l'eccezione della stimolazione-training-riabi-

litazione cognitiva, che gode del supporto di evidenze scientifiche nel rallentare la progressione della malattia (Cortelli et al., Front Hum Neurosci 2012) (con un *Number Needed to Treat* analogo a quello dei farmaci anticolinesterasici, ovvero 7), per gli altri approcci le evidenze sono supportate da piccoli studi, spesso non randomizzati, comunque di scarsa qualità. Malgrado la scarsa evidenza scientifica relativa alla loro efficacia molti NPT possono essere utilizzati nella pratica clinico-assistenziale con successo:

- **Terapia della reminiscenza** (recupero delle esperienze passate)
- **Terapia della Validazione** (*Validation therapy*) per le persone con demenza moderata-severa
- **Terapia della presenza simulata** (*Simulated presence therapy*) con l'impiego, per esempio di audio con registrazione di voci famigliari
- **Aromaterapia** (impiego di olii profumati)
- **Snoezelen** (la persona con demenza viene accolta in una stanza ricca di stimoli piacevoli e rilassanti: "snoezelen room")
- **Agopuntura**
- **Light therapy** (luce di elevate intensità per ripristinare il ciclo sonno-veglia)
- **Musicoterapia**
- **Tecniche di rilassamento**

Studi riguardanti specifici disturbi comportamentali come in vagabondaggio afinalistico (*wandering*) sono praticamente assenti. Quattro revisioni sistematiche degli NPT non hanno evidenziato evidenze di benefici per l'attività fisica o programmi di riabilitazione motoria per il controllo del vagabondaggio. Al contrario numerose evidenze suggeriscono che l'attività motoria ed il coinvolgimento in attività piacevoli riducono i sintomi depressivi nelle persone con demenza e migliorano il ciclo sonno-veglia. Esistono inoltre alcune evidenze che suggeriscono che la musicoterapia possa attenuare sintomi quali l'aggressività, l'agitazione, ed il vagabondaggio finalistico. Qualche evidenza scientifica suggerisce che il massaggio è in grado di ridurre l'agitazione che la presenza fisica percepita (la mano sulla spalla) può migliorare l'alimentazione nelle persone con demenza anche severa ("la mano che nutre il demente"). Uno dei problemi maggiori è costituito dal bagno; si è affermato

che "*bathing as a battle*" (il bagno come una battaglia). Molto spesso le persone con demenza rifiutano di lavarsi e si oppongono a coloro che cercano di farlo. Alcuni studi suggeriscono che agitazione-oppositività ed aggressività durante il bagno possono essere ridotti creando atmosfere come quelle che si trovano in una SPA.

2) NPT RIVOLTI AI CAREGIVER DELLA PERSONA CON DEMENZA

Numerosi studi di buona qualità - Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health, REACH II e REACH-VA. il Care of Persons with Dementia in their Environments, COPE - hanno dimostrato che programmi di educazione dei famigliari, finalizzati alla loro formazione ed alla identificazione di cause e condizioni modificabili all'origine dei disturbi della persona con demenza ed alla implementazione di NPT sono in grado di ridurre significativamente:

- I disturbi comportamentali
- Lo stress dei *caregiver*
- Il grado di disabilità del paziente

Una meta-analisi riguardante 23 RCT che ha coinvolto circa 3300 persone ed i loro famigliari residenti a domicilio (Brodaty and Arasaratnam, Am J Psychiatry 2012), finalizzata a valutare l'efficacia degli interventi rivolti ai *caregiver*, ha confermato una significativa riduzione dei disturbi del comportamento, superiori a quelli ottenibili con farmaci antipsicotici ed anticolinesterasici.

3) APPROCCI AMBIENTALI

Indubbiamente l'ambiente, inteso sia fisicamente che come relazioni ed organizzazione delle attività giornaliere, riveste molta importanza nella vita delle persone con demenza ed i loro famigliari o i loro *caregiver* formali all'interno delle Istituzioni. Un'analisi qualitativa riguardante 63 studi sull'effetto dell'ambiente (in gran parte non randomizzati) ha fornito, nel 90% dei casi, evidenza di efficacia sul ruolo degli adattamenti ambientali nel ridurre i disturbi comportamentali quali in vagabondaggio e l'agitazione. Alcuni di questi studi, condotti in RSA, Unità Speciali dedicate a persone con demenza, oppure al domicilio, hanno dimostrato come gli adattamenti ambientali (che usano i colori, le segnaletiche, la modulazione dei rumori, la musica, l'organizzazione delle at-

Figura 1: **Raccomandazioni rispetto all'impiego di terapie non farmacologiche per i pazienti ed i loro caregiver**

(adattata e modificata da Olazaran et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2010)

RACCOMANDAZIONE DI GRADO A (sostenuta da studi randomizzati controllati di elevata qualità)

Informazione, *counseling* e supporto del *caregiver* primario per ritardare l'istituzionalizzazione e ridurre i disturbi comportamentali del paziente.

Stimolazione cognitiva della persona con deficit cognitivo.

RACCOMANDAZIONE DI GRADO B (sostenuta da studi randomizzati controllati di bassa qualità)

NPT finalizzate al miglioramento delle abilità funzionali (ADL), il comportamento, l'umore del paziente, e la qualità di vita, l'umore e il benessere psicologico del *caregiver*.

tività giornaliere) consentono di ottenere miglioramenti significativi rispetto a numerosi *outcome*: BPSD ovvero disturbi comportamentali e psicologici, benessere generale, grado di coinvolgimento nelle comuni attività quotidiane, tentativi di fuga dall'istituzione, nonché capacità di collaborare nelle cure e nelle attività assistenziali da parte della persona con demenza.

CONCLUSIONI

Gli interventi non farmacologici che godono del maggior supporto scientifico sono quelli che riguardano la formazione ed il supporto dei *Caregiver* (Fig.1) e la riabilitazione cognitiva per la persona con deficit cognitivi. Malgrado queste evidenze siano note da tempo, la stragrande maggioranza dei nostri CDCD (il diffuso servizio nazionale composta da più di 500 ambulatori per le demenze, ex UVA) non è in grado di offrire alcun servizio specifica-

mente rivolto ai famigliari ed ai pazienti. In Lombardia è stata recentemente varata la cosiddetta Misura 4 (RSA aperta), che in sintesi consiste in operatori (medici, psicologi, operatori assistenziali, educatori professionali, fisioterapisti) che dalle RSA convenzionate con l'Azienda Sanitaria pubblica erogano servizi al domicilio della persona con demenza ed i loro famigliari. È stato un boom di richieste, a testimoniare il vuoto e l'isolamento in cui spesso si trovano le famiglie che assistono un proprio caro a casa (in questi giorni la misura 4 è oggetto di rimodulazione alla luce delle scarse disponibilità finanziarie, nell'ottica di raggiungere comunque il maggior numero di persone bisognose).

È auspicabile pertanto che gli interventi di formazione dei *caregiver* informali e di riabilitazione cognitiva per la persona con demenza possano appartenere alla routine quotidiana dei nostri CDCD. ●

Homotaurine Induces Measurable Changes of Short Latency Afferent Inhibition in a Group of Mild Cognitive Impairment Individuals

Alessandro Martorana & Giacomo Koch

Front Aging Neurosci. 2014 Sep 23;6:254.

L'azione anti-amiloide associata al profilo GABA-ergico, fa dell'omotaurina un nuovo potenziale farmaco utile per il trattamento della malattia di Alzheimer. Le alterazioni cerebrali tipiche della malattia di Alzheimer sono il risultato di modificazioni metaboliche cellulari che iniziano molti anni prima della comparsa dei sintomi cognitivi, dunque una strategia terapeutica appropriata troverebbe in una sostanza come l'omotaurina il prodotto ideale per il trattamento di individui affetti da deterioramento cognitivo lieve o come definiti dagli autori anglosassoni Mild Cognitive Impairment (MCI). Questa è una condizione clinica la cui definizione diagnostica è cambiata spesso negli ultimi anni, ma che è largamente riconosciuta come una condizione che può evolvere in malattia di Alzheimer in una percentuale di casi che va dal 40 al 60% degli individui affetti entro pochi anni dalla diagnosi. L'omotaurina di recente è stata proposta per il trattamento dei casi MCI, purtroppo la letteratura a nostra disposizione circa i suoi effetti sono insufficienti. In questo lavoro scientifico ci siamo proposti di studiare gli effetti della somministrazione di omotaurina sull'eccitabilità della corteccia motoria e sui meccanismi di plasticità neuronale attraverso l'uso di protocolli neurofisiologici standardizzati, su un gruppo di individui con diagnosi di MCI. I meccanismi utilizzati sono la Short Latency Afferent Inhibition (SLAI), una metodica che valuta l'eccitabilità corticale attraverso meccanismi regolati dalla trasmissione colinergica cerebrale, e la continuous Theta Burst Stimulation (cTBS), un protocollo che studia i meccanismi di plasticità sinaptica quali la Long Term Potentiation (LTP) e la Long Term Depression (LTD), espressione per l'appunto di plasticità sinaptica corticale. I soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati studiati prima e dopo l'assunzione per 4 settimane di omotaurina 100 mg/die (VIVIMIND®, FB Health). I risultati ottenuti hanno mostrato un chiaro effetto di modulazione sulla SLAI, senza alterare l'eccitabilità intracorticale motoria. Lo studio dei meccanismi di plasticità sinaptica non ha mostrato alcun effetto di modulazione su LTP/LTD. L'analisi di tali risultati ci ha portato a valutare se la modulazione osservata fosse conseguenza dell'effetto anti-amiloide ovvero GABA-ergico

dell'omotaurina. La nostra interpretazione dei dati è stata a favore dell'effetto GABA-ergico dell'omotaurina piuttosto che di quello anti-amiloide. L'attività cerebrale corticale è regolata da interneuroni GABAergici. Questi una volta eccitati rilasciano GABA, potente neurotrasmettitore inibitorio, che agisce sui recettori specifici espressi dai neuroni piramidali e ne modula l'attività. Gli interneuroni inibitori sono distinti dal punto di vista funzionale in due sottotipi. Uno che modula l'attività della SLAI e l'altro che invece modula l'attività intracorticale. I due sottotipi agiscono in modo mutuamente esclusivo. In base ai risultati ottenuti nel nostro studio, risulta che la somministrazione di omotaurina per un periodo di tempo relativamente breve, ha avuto effetti sugli interneuroni regolatori della SLAI mentre non ha avuto alcun effetto sull'attività intracorticale cerebrale. Dunque l'omotaurina oltre ad essere un farmaco con attività anti-amiloide, è un efficace modulatore dell'attività inibitoria intracorticale, meccanismo che influenza a sua volta la trasmissione colinergica centrale, con vantaggi cognitivi evidenti, in particolare sull'attenzione.

Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment

Gianfranco Spalletta et al.

J Alzheimers Dis. 2016;50(3):807-16.

La Demenza di Alzheimer (AD) è caratterizzata da un progressivo deterioramento cognitivo e funzionale e dalla degenerazione neurale di specifiche aree cerebrali. Marcatori topografici di malattia, come la Risonanza Magnetica Cerebrale volumetrica, possono essere utili nella misurazione e nel monitoraggio del decorso della malattia. Molti studi chiariscono, inoltre, che un deficit nella memoria episodica rappresenta un marcatore importante per il Mild Cognitive Impairment di tipo amnesico (aMCI), che a sua volta è considerato lo stadio clinico precoce dell'AD. Fra i composti che recentemente sono stati studiati per loro attività antidementigena c'è l'omotaurina, un amminoacido solforato di origine naturale con evidenza di effetto protettivo sul declino mnesico progressivo e sulla neurodegenerazione, con rallentamento dell'atrofia ippocampale. Scopo primario di questo studio è stato quello di indagare il potenziale effetto dell'omotaurina sull'atrofia dell'ippocampo e sul declino della memoria episodica in pazienti con aMCI e secondariamente l'effetto su aree cerebrali

differenti dall'ippocampo. Presso la Fondazione Santa Lucia di Roma sono stati arruolati 33 pazienti con diagnosi di aMCI, con un punteggio CDR (Clinical Dementia Rating) di 0.5, che non assumevano farmaci anti-demenza o psicotropi. I pazienti sono stati assegnati 1:2 in maniera naturalistica al gruppo supplementazione o al gruppo di controllo. I supplementati hanno assunto omotaurina 50 mg/die per due settimane, poi 50 mg/bid per un anno. Su tutti i soggetti è stata condotta una valutazione neuropsicologica, clinica e di neuroimaging. I risultati della risonanza magnetica sono stati analizzati con il software SPM, utilizzando gli approcci morfometrici Voxel-Based e ROI-Based, mentre la valutazione neuropsicologica si è concentrata in particolare sulle performance di memoria episodica tramite la somministrazione del test delle 15 parole di Rey a richiamo immediato (I-RWLLT), attraverso l'analisi dell'effetto recency. I pazienti supplementati con omotaurina, se paragonati ai controlli, hanno mostrato un rallentamento della perdita volumetrica a livello della coda ippocampale destra e sinistra, della circonvoluzione fusiforme e della corteccia temporale inferiore destra. I test neuropsicologici hanno supportato l'ipotesi che sui pazienti aMCI supplementati con omotaurina si possa riscontrare un miglioramento della componente a breve termine (recency) della memoria episodica come mostrato dai risultati al I-RWLLT. La supplementazione con omotaurina ha un effetto positivo sull'atrofia ippocampale e sul deterioramento della memoria episodica in pazienti aMCI. Ulteriori studi su questa popolazione, per cui non esistono trattamenti farmacologici approvati, sono auspicabili anche per chiarire i meccanismi dell'effetto della molecola sulla morfometria cerebrale.

Selenomethionine Mitigates Cognitive Decline by Targeting Both Tau Hyperphosphorylation and Autophagic Clearance in an Alzheimer's Disease Mouse Model

Zhang ZH et al.

J Neurosci. 2017 Mar 1;37(9):2449-2462

Roberto Ciccocioppo & Giovanni Biggio

L'approccio nutraceutico alla prevenzione o al trattamento delle patologie caratterizzate da deficit cognitivo è in fase di grossa evoluzione. Dalle iniziali strategie di impiego del

nutraceutico, spesso basate su informazioni aneddotiche o su ipotesi scarsamente sperimentate, si sta rapidamente passando ad un loro utilizzo guidato da solide basi scientifiche. Recentemente sulla prestigiosa rivista scientifica "The Journal of Neuroscience" un gruppo di ricercatori dell'Università cinese di Shenzhen e dell'Università americana di Honolulu ha dimostrato l'efficacia protettiva del selenio nei confronti dei processi neurodegenerativi in un modello di laboratorio per lo studio dell'Alzheimer. I ricercatori hanno studiato l'evoluzione della patologia di Alzheimer nel topo triplo transgenico (3xTg-AD) il quale con l'invecchiamento sviluppa spontaneamente la malattia mimando il disturbo umano. Utilizzando seleniometionina (Se-Met), la principale forma bio-attiva del selenio (Se), un elemento essenziale dotato di notevolissime proprietà anti-ossidanti, essi hanno dimostrato che l'aggiunta di una sua sufficiente quantità nell'alimentazione riduce in maniera molto significativa sia i livelli di proteina Tau totale che la sua iperfosforilazione. La iperfosforilazione della proteina Tau e la sua conseguente deposizione a livello intracellulare è uno dei meccanismi principali alla base dei processi neurodegenerativi dell'Alzheimer. Di fatto queste alterazioni nella funzione della Tau sembrano precedere i danni riconducibili alla β -amiloide di cui regolano anche la deposizione a livello della matrice extracellulare. Nei topi che, nell'acqua da bere, hanno ricevuto Se-Met per 12 settimane è stato osservato un miglioramento globale della funzione mitocondriale, una migliorata capacità autofagica e di smaltimento della proteina Tau intracellulare e soprattutto un rallentamento del declino cognitivo che in questi animali si manifesta spontaneamente dopo le 8 settimane di età. Il lavoro dei ricercatori è andato oltre, e attraverso una serie di eleganti test biochimici e molecolari, hanno dimostrato che l'azione della Se-Met è mediata da due meccanismi principali: da un lato la riduzione dell'iperfosforilazione della proteina Tau per azione sul complesso Akt/glicogeno sintetasi chinasi-3 e sulla proteina fosfatasi 2A e dall'altro il miglioramento del processo autofagico nei confronti della Tau tramite modulazione del sistema della proteina chinasi mTOR (mammalian target of rapamycin; bersaglio della rapamicina nei mammiferi). L'importanza della proteina Tau nell'innescare patologie neuroinfiammatorie e degenerative è tale da aver indotto l'introduzione del termine "tautopatia" per indicare una serie di patologie fra cui il disturbo di Alzheimer. La capacità della Se-Met di attenuare la deposizione di questa proteina e di favorirne l'eliminazione rappresenta una novità significativa nel panorama delle nuove strategie terapeutiche per il trattamento del declino cognitivo associato a neurodegenerazione.

Gli Alzheimer caffè

Una risorsa per l'assistenza

Luca Cravello, Daniele Perotta

Centro Regionale Alzheimer, ASST Rhodense, Via Settembrini 1 - Rho (MI)

■ Il primo **Alzheimer caffè** è nato in Olanda nel 1997 da un'idea del dott. Bèrre Miesen. Il progetto originale del dott. Miesen era quello di effettuare incontri mensili con gruppi di pazienti affetti da demenza ed i loro *caregiver*, con lo scopo di promuovere la formazione, lo scambio di informazioni, l'opportunità di socializzare e di condividere le proprie esperienze con altre persone coinvolte dallo stesso problema (Miesen B. et al; 2001). Tale idea, per molti aspetti ancora innovativa dopo 20 anni dalla sua nascita, si è sviluppata nel tempo dando origine ad un numero sempre più crescente di Alzheimer caffè in tutto il mondo.

Anche in Italia questa iniziativa ha preso il via già da alcuni anni, in un primo tempo fruibile in pochissimi centri specializzati ed ora disponibile nell'ambito di molte istituzioni locali e a carattere socio-assistenziale (Trabucchi M; 2012). Nell'ex territorio dell'ASL Milano 1 sono presenti, ormai da diversi anni, alcuni Alzheimer caffè coordinati dal Centro Regionale Alzheimer dell'ASST Rhodense: nel 2017 gli Alzheimer caffè sono arrivati ad essere sei, collocati in comuni diversi, coprendo il territorio di una popolazione di circa 120.000 abitanti. L'esperienza accumulata nel tempo ed il continuo feedback dato da pazienti e *caregiver* hanno permesso di sviluppare un unico modello che viene utilizzato in tutte le realtà.

Tale modello prevede degli incontri settimanali o quindicinali in cui pazienti e familiari effettuano le attività previste in due gruppi separati.

Le attività per i pazienti prevedono l'alternanza di diverse figure professionali: arteterapeuta, musicoterapeuta e fisioterapista.

Le sedute di arteterapia sono finalizzate alla costruzione di lavori riguardanti il proprio vissuto e alla condivisione delle proprie emozioni. Il lavoro svolto in comune ha poi lo scopo di stimolare i pazienti alla collaborazione consapevole e alla condivisione dei propri limiti. Il risultato finale del lavoro viene poi presentato ai familiari e a tutti gli operatori nell'ultimo incontro, al fine di stimolare l'autostima del paziente.

L'intervento di musicoterapia è suddiviso in tre diverse fasi all'interno del percorso:

1) Ascolto. Lavoro basato sulla sola somministrazione di musiche preparate e selezionate dal musicoterapeuta, secondo gli incontri avvenuti;

2) Canto. Lavoro basato sulla propria conoscenza e sul ricordo di brani, dalla melodia al testo;

3) Produzione sonora. Lavoro basato sulla propria libera associazione di idee trasformate in musica.

Dalla nostra esperienza, la fase di ascolto e canto aiutano a far riemergere il senso delle parole e delle frasi all'interno di un contesto musicale: spesso i pazienti si ricordano i testi o le melodie delle canzoni proposte associando tale ricordo ad eventi della vita passata. Durante le sedute di musicoterapia si ha, inoltre, un forte impatto emozionale: capita, infatti, di avere sedute in cui, ascoltando le musiche proposte o il suono di uno strumento, si stabilisca un contatto non verbale, tra operatore e pazienti, fatto solo di espressioni di felicità e di benessere e, qualche volta, di lacrime di commozione.

Infine **le attività di stimolazione motoria**, proposte dal fisioterapista, vengono svolte in un setting strutturato ed hanno come obiettivi principali quelli di



conservare e stimolare attività motorie residue, facilitare e recuperare sequenze motorie semplificate e di difficoltà crescente.

Contemporaneamente alle attività svolte dai pazienti, il gruppo composto dai familiari affronta, guidato da un medico specialista, da uno psicologo o da un infermiere, alcune tematiche relative alla malattia (ad es. il decorso e le caratteristiche della malattia, l'accettazione della diagnosi, la gestione non farmacologica dei disturbi del comportamento, il vissuto emotivo, l'utilizzo di strategie per favorire la più lunga

conservazione possibile delle autonomie). Tale gruppo ha inoltre l'opportunità di condividere liberamente i propri pensieri, le proprie emozioni e sensazioni e la propria esperienza nel coinvolgimento delle attività di cura ed assistenza.

Gli incontri si concludono con uno spazio comune "il caffè" in cui pazienti, familiari ed operatori, tutti insieme, trascorrono un momento piacevole al fine di rafforzare le relazioni interpersonali e sociali, frequentemente a rischio a causa delle modificazioni causate dalla malattia e dello stigma notoriamente presente. ●

Piano Nazionale Demenze e nuovi centri CDCD

Nicola Vanacore

Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

■ Il 13 gennaio 2015 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il Piano Nazionale delle Demenze (PND). Il documento, approvato in Conferenza Unificata dove sono rappresentate le componenti sanitarie e sociali delle Regioni, intende fornire indicazioni strategiche per la promozione e il miglioramento degli interventi nella demenza, non soltanto con riferimento agli aspetti terapeutici specialistici, ma anche al sostegno e all'accompagnamento del malato e dei familiari lungo tutto il percorso di cura. I Piani Nazionali delle Demenze costituiscono importanti documenti di politica socio-sanitaria in quanto ogni Stato definisce quali sono le azioni prioritarie da implementare nei diversi territori per governare il fenomeno delle demenze.

La situazione pregressa nel nostro Paese era fondamentalmente caratterizzata da un'offerta sociosanitaria concentrata, in varia misura, sulle strutture specialistiche attivate nell'ambito del "Progetto CRONOS", varato dal Ministero della Sanità nel 2000. In attuazione di quel progetto vennero costituite in tutte le Regioni italiane circa 500 "Unità di Valutazione Alzheimer" (U.V.A.) per lo screening dei pazienti da avviare alla somministrazione dei farmaci anticolinesterasici inclusi nello studio post marketing, secondo un percorso predefinito volto a garantire la massima accessibilità a tutti i soggetti interessati. In tali servizi operano ad oggi quasi 2000 operatori sanitari e socio-sanitari tra medici (che sono responsabili, in base alle decisioni stabilite dall'AIFA, del piano terapeutico farmacologico), psicologi, tecnici della riabilitazione, assistenti sociali, infermieri, personale amministrativo.

I criteri suggeriti, nel protocollo del progetto CRONOS,

per la costituzione delle UVA erano centrati sulla identificazione di unità funzionali basate sul coordinamento delle competenze neurologiche, psichiatriche, internistiche e geriatriche presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri, dei servizi territoriali specialistici e di assistenza domiciliare delle aziende territoriali, nonché della medicina generale. L'Italia è stato il primo Paese che ha puntato sulla creazione di centri specialistici dove viene posta la diagnosi di demenza e si coordina una fase terapeutica. Successivamente anche Francia, Germania, Regno Unito, Austria e Irlanda hanno promosso la costituzione di "memory clinics", che si basano sugli stessi presupposti. In sintesi queste strutture, in raccordo con la medicina generale, hanno rappresentato e rappresentano il fulcro di un sistema dedicato alle demenze intorno alle quali bisogna costruire una rete integrata di servizi sanitari e socio-sanitari. A distanza di circa 17 anni tali strutture specialistiche rappresentano ancora, in molti casi, accanto alla medicina generale, il punto di accesso alla rete dei servizi socio-sanitari per i pazienti ed i loro familiari, ma necessitano, ormai, di interventi urgenti di adeguamento, razionalizzazione e/o potenziamento.

Nel PND viene ribadita l'importanza di una denominazione comune di queste strutture sul territorio nazionale (nel corso degli anni molte Regioni avevano modificato la denominazione delle UVA) che possa innanzitutto caratterizzarle come chiaro punto di riferimento e possa inoltre rendere esplicito il fatto che esse effettuano la presa in carico delle persone affette da disturbi cognitivi e/o da demenza e ottemperano alle implicazioni sulla prescrizione dei farmaci previste dall'AIFA. La denominazione condivisa fra il Ministero della Salute, l'ISS, le Regioni e



i rappresentanti delle Società Scientifiche e delle Associazioni Nazionali dei familiari dei pazienti è stata quella di *“Centro per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD)”*.

Questa nuova denominazione rappresenta il cambiamento in atto nella comunità scientifica nel trattare il fenomeno del deterioramento cognitivo. L'entità nosologica del Mild Cognitive Impairment era stata già introdotta nel 1999 con la finalità di identificare la fase precoce della demenza. Successivamente, i nuovi criteri diagnostici di demenza, sia quelli promossi dall'International Working Group che quelli definiti dal National Institute of Aging, hanno introdotto un nuovo modello di malattia che inizia con una fase preclinica, prosegue poi con una fase prodromica, per poter poi evolvere in una fase franca di demenza. Tra la fase preclinica e prodromica è stata poi inclusa la condizione del disturbo soggettivo cognitivo.

Le Regioni hanno quindi di nuovo la responsabilità di rilanciare e potenziare le ex-UVA, ora CDCD, e definirne il ruolo centrale nell'organizzazione dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze considerando anche il fiorire della ricerca clinica farmacologica che fa auspicare la commercializzazione di nuovi farmaci in un futuro speriamo non molto lontano.

A tal proposito si sottolinea come il PND prevede all'obiettivo 2 la *“Creazione di una rete integrata per le demenze e realizzazione della gestione integrata”*. Tale

obiettivo si deve perseguire con tre specifiche azioni delle quali la prima richiama esplicitamente il ruolo dei CDCD. Il PND prevede infatti all'azione 2.1 la *“creazione, riorganizzazione e potenziamento di una rete di servizi e funzioni, a partire dal CDCD, che si configura come sistema integrato in grado di garantire la diagnosi e la presa in carico tempestiva, la continuità assistenziale ed un corretto approccio alla persona ed alla sua famiglia nelle diverse fasi della malattia e nei diversi contesti di vita e di cure (MMG, ambulatori per le demenze, Centri Diurni, ADI dedicata, etc.)*, con particolare attenzione agli aspetti etici”.

Successivamente alla pubblicazione del PND è stato attivato dal Ministero della Salute un Tavolo istituzionale per il monitoraggio ed il recepimento del provvedimento al quale partecipano tutte le entità che hanno contribuito alla sua redazione. Ad oggi 11 regioni italiane e la Provincia Autonoma di Trento hanno recepito il PND (<http://www.iss.it/demenze/>).

Infine il suddetto Tavolo sta completando la stesura di due documenti cruciali per l'implementazione del PND che verranno portati, nei prossimi mesi, in Conferenza Unificata per la loro approvazione. Il primo è denominato *“Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le demenze”*, il secondo *“Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze”*. ●

Arte-terapia e demenza

F. Inzerillo, L. Vernuccio, A. Sardella, R. Alcamo, F. Cocita, C. Minneci, L.J. Dominguez, M. Barbagallo

Dipartimento delle Patologie Emergenti e della Continuità Assistenziale, U.O.C. di Geriatria e Lungodegenza
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

■ La musica e l'arte possono arricchire la vita delle persone affette da demenza. L'**arte-terapia** è una tecnica terapeutica non verbale, che si avvale dell'uso di materiali artistici e che si è mostrata utile ad aiutare e a rendere più accessibili quei vissuti che, pazienti affetti da demenze quali l'Alzheimer non riescono ad esprimere a livello verbale. Esistono molteplici tipologie di arti-terapie, a seconda del tipo di attività svolta. Forse tra le più conosciute e più frequentemente impiegate si segnala la *musicoterapia* basata sull'assunto che i suoni possano essere utilizzati come strumento per la comunicazione fra paziente e terapeuta, così come tra paziente e *caregiver*. La musica è il campo in cui vi sono più dati sulla efficacia nella Malattia di Alzheimer, ma numerosi studi hanno mostrato il beneficio di altre forme di arte-terapia.

La danza-terapia, ad esempio, utilizza il movimento per allentare le tensioni psico-fisiche del paziente e per migliorare il rapporto con il proprio corpo e con gli altri (spesso il proprio partner o in generale il *caregiver*). Comune anche l'impiego di *writing therapy* con la quale, attraverso la scrittura, si aiuta il paziente a far riaffiorare le proprie emozioni per rielaborarle e dialogare con sé stesso. Ci sono anche buone evidenze che le terapie disponibili possono avere una maggiore efficacia se usate anche in combinazione.

Configurando l'arte come strumento in grado di stimolare l'identità personale di ogni individuo, valorizzando le sue potenzialità residue, si segnalano infine anche recenti interventi riabilitativi proposti all'interno di Musei. Le prime esperienze pionieristiche in tale ambito sono state concretizzate dal Museum of Modern Art

(MoMA) di New York nel 2006 e dal National Museum di Liverpool nel 2014. Diverse poi sono le esperienze già avviate in Italia (Presso il Museo Marini di Firenze, le Gallerie d'Arte Moderna di Roma e Palermo).

Quello che è certo è che l'arte-terapia funziona meglio quando *ricordo ed espressione personale* costituiscono parte integrante della terapia, in cui si ha cura non solo di aiutare i pazienti a ricordare, ma anche convalidare la loro realtà attuale.

Non bisogna dimenticare che la demenza è una patologia complessa sia dal punto di vista sintomatologico che dal punto di vista delle implicazioni sociali con importanti ripercussioni sia nel campo familiare che affettivo del paziente.

Lo stadio severo di malattia è indubbiamente la fase più invalidante nella quale, accanto alla naturale progressione dei deficit cognitivi, si assiste alla insorgenza o alla esacerbazione di disturbi comportamentali e psico-motori analogamente alla alterazione globale delle sensorialità (uditive, visive, olfattive). Viene anche intaccata l'identità sociale del soggetto in quanto l'interazione con *l'altro da sé* e con il mondo esterno subisce una discontinuità non soltanto temporale bensì anche affettiva, provocando pian piano l'isolamento sociale del paziente e creando una graduale difficoltà in lui a mantenere il controllo sugli avvenimenti esterni.

Numerose esperienze cliniche suggeriscono che anche nelle fasi avanzate possa conservarsi un residuo di identità personale in termini di *auto-consapevolezza* del proprio sé e della propria storia autobiografica. Sulla base di questa premessa, in generale le tecniche riabilitative cognitivo-comportamentali proposte



per pazienti con demenza, le cosiddette ROT (Reality Orientation Therapy) si sono prefissate come obiettivi il Ri-orientamento, la Ri-motivazione e la Reminiscenza. L'input che è stato dato alla ricerca di taglio riabilitativo ha aperto ambiti di applicazione confermati da recenti studi portati avanti nell'ambito delle neuroscienze cognitive. Non c'è alcun dubbio sulla natura plastica del cervello umano che si evidenzia nell'integrazione tra aspetti strutturali e funzionali.

Edelman (Darwinismo Neuronale, Einaudi 1996) ha evidenziato che i neuroni possono sopravvivere nella misura in cui abbiano la possibilità di connettersi con altri neuroni perché altrimenti sarebbero destinati alla soppressione (Teoria del *Darwinismo neurale*). I fattori ambientali hanno grande importanza quali mediatori e facilitatori di tutti quei meccanismi biologici innati legati alla memorizzazione dei contatti sinaptici.

Il neuroscienziato Eric Kandel nel 2000 ha ottenuto il Premio Nobel per la Medicina proprio grazie ai suoi studi sulla plasticità sinaptica (Kandler et al., *Scienze* 1983) ed ai chiarimenti sui meccanismi cellulari, molecolari e genetici della memoria, che hanno bene integrato una visione semplicemente organicistica con una visione fenomenologica dell'essere umano, dimostrando nello specifico come la scelta del tipo di proteina sintetizzata da un organismo viene influenzata dai fattori ambientali riferiti al suo *stare al mondo*.

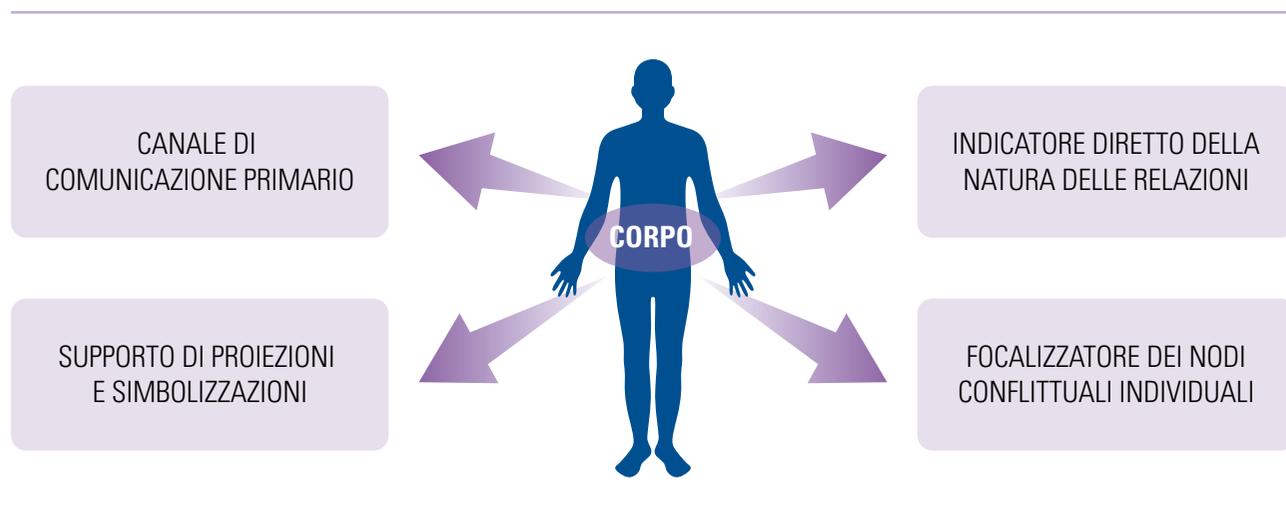
Siegel (Neurobiologia dell'esperienza interpersonale. Ed. Cortina, 2001) ha poi confermato la importanza dell'esperienza inter-personale nei processi neurobiologici (mente relazionale). La mente sarebbe un processo dinamico, che è influenzata dinamicamente dai processi cerebrali che modulano i flussi di energia e di informazioni nel cervello stesso e tra cervelli diversi. Pertanto, le esperienze, agendo sulle connessioni neuronali, plasmano direttamente i circuiti su cui si basano **memoria** (come il passato influenza il futuro), **emozioni** e **coscienza di sé**. Tale processo non si ferma con l'infanzia o con l'adolescenza ma abbraccia tutto l'arco di vita. Questa dinamicità viene altresì garantita da peculiari correlati neurali, definiti "neuroni specchio" (Rizzolati & Sinigaglia. *So quel che fai*, Ed. Cortina 2006) ovvero una classe di neuroni specifici che si attivano sia quando si compie un'azione, sia quando si osserva un'azione compiuta da altri, localizzati in alcune aree cerebrali particolari, corteccia limbica (amigdala, ippocampo, insula) e regione frontale, aree queste deputate per lo più a regolare le intenzioni, le emozioni e la sensorialità. Questo circuito viene inoltre definito "il circuito della bellezza", abbracciando quindi in termini multidisciplinari non solo aspetti anatomici ma anche artistici, in quanto veicola particolari stimoli sensoriali piacevoli correlati funzionalmente alle aree cerebrali interessate.

Ciò che viene modulato dal suddetto circuito è simile a ciò che avviene durante l'innamoramento: è una sollecitazione sensoriale ad attivare fisiologicamente tale reazione. L'ascolto di una musica, analogamente alla visione di una opera d'arte, innescano una *risposta sinestesica*, complessa, a cascata. La sinestesia, nel contesto di interventi proposti a pazienti con demenza, ci permette di ri-attivare una modalità percettiva arcaica e biologicamente determinata, consentendo persino al paziente più deteriorato di *riappropriarsi* emozionalmente della propria storia di vita, recuperando *pezzi biografici* appartenenti a diversi livelli di **transpersonale**, definito da Lo Verso e coll. come *"l'insieme delle relazioni che il soggetto interiorizza e si rappresenta a partire dalla sua nascita e che divengono parte costitutiva della totalità del suo mondo interiore"*. (Lo Verso & Di Blasi. Gruppo analisi Soggettuale. Ed. Cortina, 2011) Le **arti-terapie** attraverso stimoli musicali, pittorici, motori e in generale non-verbali, agiscono in virtù del fatto che ri-attivano sinestesicamente quella percezione sensoriale che caratterizza le primissime esperienze di ogni essere umano che accanto ad una stimolazione neuro-cognitiva, consente il "ri-atteveramento" e quindi la ri-apertura di file che hanno perso il loro codice di accesso naturale ma che possono essere ri-sperimentati a livello sensoriale (Stern D.N. Il Mondo interpersonale del bambino. Ed. Bollati Boringhieri, 1987). Sorprende come il medesimo risultato positivo si riesca

ad ottenere persino con pazienti con demenza di stadio ormai avanzato per i quali, bypassando la compromissione del linguaggio e della comprensione, il **corpo** diventa veicolo di comunicazione finalizzato alla creazione di una vera e propria **matrice relazionale**.

In tale ottica, l'impiego delle arti-terapie come strumento di intervento nei pazienti con demenza ha di fatto superato il mero concetto di "materialità" dello stimolo: gli strumenti usati dai terapeuti diventano *protesi artistiche* attraverso le quali è possibile entrare in contatto anche con le parti più sofferenti dell'altro, senza intimorire e allontanare il paziente in posizioni di difesa o negazione del dolore, permettendo una reciproca fiducia, utente e terapeuta. Appaiono uno strumento utile specialmente in fasi severe di malattia, allorché l'effetto delle terapie farmacologiche può risultare ormai insoddisfacente. Sono diverse le evidenze che correlano l'utilizzo di interventi di arte-terapia per contrastare i frequenti disturbi comportamentali dei pazienti che si ripercuotono negativamente sulla qualità e sul benessere generale della loro vita e sulla relazione con il *caregiver* sul quale pesano carichi assistenziali notevoli.

Ogni intervento non può dunque prescindere da una attenta e puntuale anamnesi biografica dei pazienti ed anche, ove fosse necessario, dei *caregiver*, al fine di calibrare le proposte riabilitative sulla storia del paziente condividendone i bisogni. ●



Patologie neurodegenerative: i possibili legami tra occhio e SNC

Maurizio Digiuni, Luca Rossetti

Università degli Studi di Milano, Clinica Oculistica Ospedale San Paolo, Milano

■ La possibile connessione tra il sistema nervoso centrale (SNC) e l'occhio è argomento di discussione filosofica e scientifica da diversi secoli. Il legame tra queste due strutture inizia durante la formazione dell'embrione; la vescicola ottica si forma a partire dall'invaginazione dalla parete neuroectodermica del proencefalo ed è collegata al diencefalo tramite il peduncolo ottico. Funzionalmente l'occhio e il SNC sono strutture profondamente connesse; le vie visive iniziano dai fotorecettori che trasformano lo stimolo luminoso e lo inviano alle cellule gangliari retiniche (RGC), i cui assoni costituiscono il nervo ottico (NO), l'informazione prosegue nel talamo a livello del corpo genicolato laterale e raggiunge la scissura calcarina (ove risiede la corteccia visiva) nel lobo occipitale. Anatomicamente le RGC sono simili a neuroni essendo costituite da un corpo cellulare, dendriti e assone. Il NO nel suo tratto extrabulbare è mielinizzato e, come tutte le fibre del SNC, è rivestito dalle meningi. Da un punto di vista immunologico il SNC e l'occhio sono entrambi siti privilegiati. L'occhio possiede la barriera emato-retinica (BER) costituita da capillari non fenestrati della circolazione retinica, giunzioni occludenti tra le cellule retiniche epiteliali, astrociti e terminazioni delle cellule di Muller; il SNC possiede la barriera emato-encefalica (BEE) con simili caratteristiche anatomiche. La ricerca clinica e di base mostrano che vi sono patologie oculari che presentano caratteristiche delle malattie neurodegenerative e patologie del SNC che mostrano peculiari alterazioni a livello oculare.

1. LE PATOLOGIE OCULARI

1.1 GLAUCOMA

Il glaucoma è una malattia caratterizzata da morte delle RGC; la morte del corpo cellulare delle RGC sembra sia preceduta da atrofia assonale e deficit nel trasporto assonale (Buckingham BP et al., *J Neurosci* 2008). Nella malattia di Alzheimer (AD), nella malattia di Parkinson (PD) e nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA) si possono osservare meccanismi simili di degenerazione che suggeriscono una eziologia simile tra il glaucoma e le patologie neurodegenerative del SNC (Schwartz M, et al. *J Glaucoma* 1996; Braak H, et al. *Neurology* 2008; Selkoe DJ. *Science* 2002; Fischer LR, Glass JD. *Neurodegener Dis* 2007).

Studi nei primati e nell'uomo mostrano che il danno glaucomatoso interessa anche le vie visive centrali; vi è una degenerazione di tipo transinaptico, simile a quanto riscontrato in AD e PD, suggerendo che il glaucoma dovrebbe essere considerato una patologia neurodegenerativa del SNC (Gupta N, Yucel YH. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; Yucel Y, Gupta N. *Prog Brain Res* 2008). Gli accumuli di β -amiloide e la proteina Tau (p-Tau), tipiche dell'AD, sono state riscontrate anche nei pazienti con glaucoma e si pensa che possano avere un ruolo nella morte neuronale e nella progressione della patologia (Yin H, et al. *Med Hypotheses* 2008; Janciauskiene S, et al. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; Yoneda S, et al. *Japanese journal of ophthalmology* 2005; Gupta N, et al. *Can J Ophthalmol* 2008; Goldblum D, et al. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; Guo L, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007).

1.2 DEGENERAZIONE MACULARE SENILE (DMS)

Nella degenerazione maculare senile (DMS), una delle principali cause di riduzione dell'acuità visiva nella popolazione anziana, accumuli di β -amiloide sono stati trovati nelle drusen (depositi extracellulari caratteristici della DMS) (Johnson LV, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; Dentchev T, et al. Mol Vis 2003). La β -amiloide nelle drusen potrebbe contribuire alla progressione della DMS mediante stress ossidativo, infiammazione e alterata regolazione dell'angiogenesi (Yoshida T, et al. J Clin Invest 2005; Isas JM, et al. Investigative ophthalmology & visual science 2010). Interessante notare che molte altre proteine presenti nelle drusen si trovano nelle placche tipiche dell'AD, ed è possibile che un ripiegamento incorretto delle proteine contribuisca alla patogenesi sia dell'AD sia della DMS (Mullins RF, et al. FASEB J 2000; Luibl V, et al. J Clin Invest 2006).

2. PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE DEL SNC

2.1 SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla (SM) è caratterizzata da uno stato infiammatorio immuno-mediato e demielinizzazione degli assoni. La neurite ottica è la prima manifestazione clinica della malattia in circa il 20% dei pazienti e il 75% dei pazienti affetti da SM ha avuto almeno un episodio durante la vita (Miller D, et al. Lancet Neurol 2005). I sintomi visivi sono il risultato della demielinizzazione delle vie visive (Patel SJ, et al. Am Fam Physician 2002); caratteristicamente la neurite ottica si presenta con riduzione monolaterale dell'acuità visiva, della visione dei colori e della sensibilità al contrasto, alterazione del campo visivo (scotoma centrale) e difetto pupillare afferente relativo (RAPD). Nel 70% dei pazienti con neurite ottica acuta è stato osservato un assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) rispetto a individui sani (Costello F. ISRN Neurol 2013; Fisher JB, et al. Ophthalmology 2006; Monteiro ML, et al. Investigative ophthalmology & visual science 2012). Interessante notare che è stato misurato con l'OCT un assottigliamento dell'RNFL anche in pazienti con SM e anamnesi negativa per neurite ottica (Fisher JB, et al. Ophthalmology 2006; Petzold A, et al. Lancet Neurol 2010; Henderson AP, et al. Brain 2008). Nei pazienti con SM la riduzione

dello spessore del RNFL è risultata essere direttamente correlata al peggioramento del quadro neurologico e alla durata della malattia (Fisher JB, et al. Ophthalmology 2006).

2.2 MALATTIA DI PARKINSON

Nella malattia di Parkinson (PD) i sintomi tipici sono bradicinesia, tremore, rigidità e instabilità posturale dovuti alla perdita di neuroni dopaminergici della sostanza nera e del tronco encefalico. La dopamina è un importante neurotrasmettitore anche a livello retinico. Cellule amacrine dopaminergiche sono presenti nello strato nucleare interno e nel plessiforme interno. Recettori per la dopamina sono stati identificati sulle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (EPR), fotorecettori, cellule di Muller, cellule bipolari, orizzontali e cellule gangliari (Witkovsky P. et al. Doc Ophthalmol 2004). La dopamina modula i campi recettoriali delle RGC per garantire sensibilità al contrasto, visione dei colori, e ha un ruolo nell'adattamento alla luce e nella regolazione della produzione di melatonina (Djamgoz MB, et al. Vision Res 1997; Brandies R, Yehuda S. 2008). A livello oculare i pazienti affetti da PD possono sperimentare: difetto di convergenza, occhio secco, riduzione dell'acuità visiva, blefarite, blefarospasmo e allucinazioni visive. Alcuni dei disturbi visivi riferiti dai pazienti affetti da PD possono migliorare grazie alla terapia con levodopa (Onofrij M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986). Uno studio post-mortem su occhi di pazienti affetti da PD ha mostrato un ridotto contenuto di dopamina rispetto al gruppo di controllo di pari età (Harnois C, Di Paolo T. Investigative ophthalmology & visual science 1990). Una metanalisi su 13 studi ha concluso che vi è una marcata riduzione dello spessore dell'RNFL nei pazienti con PD rispetto al gruppo di controllo (Harnois C, Di Paolo T. Investigative ophthalmology & visual science 1990). Lo spessore dell'RNFL è un utile *biomarker* perché la sua riduzione è correlata con la severità della patologia ed è un indicatore di progressione.

2.3 MALATTIA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (AD) è caratterizzata dalla deplezione di neuroni a livello dell'ippocampo e della corteccia che determina alterazioni della memoria, di-

sfunzioni del linguaggio e della percezione (Daviglius ML, et al. NIH Consens State Sci Statements 2010). I pazienti affetti sperimentano alterazioni del campo visivo, riduzione della sensibilità al contrasto, percezione del movimento, alterata visione dei colori e alterazioni della funzione oculomotoria (Mendez MF, et al. J Clin Neuroophthalmol 1990; Guo L, et al. Curr Alzheimer Res 2010; Molitor RJ, et al. J Alzheimers Dis 2015). Accumuli di β -amiloide e proteina Tau, tipiche nel AD, sono stati riscontrati in occhi di pazienti con AD e in occhi di modelli murini transgenici (Ballard C, et al. Lancet 2011). Gli accumuli di β -amiloide e p-Tau nell'occhio sono stati associati a alterazioni delle strutture oculari quali: formazione di cataratta, perdita di neuroni retinici, assottigliamento dell'RNFL e ridotto sviluppo assonale (Chiu K, et al. Age (Dordr) 2012; Goldstein LE, et al. Lancet 2003; Ning A, et al. Investigative ophthalmology & visual science 2008; Liu B, et al. Am J Pathol 2009; Gasparini L, et al. Neurobiol Aging 2011; Koronyo-Hamaoui M, et al. Neuroimage 2011). In uno studio caso-controllo il nervo ottico (NO) dei pazienti con AD mostra atrofia delle RGC rispetto al gruppo di controllo (Danesh-Meyer HV, et al. Neurology 2006). Confrontati con soggetti sani, i pazienti affetti da AD mostrano assottigliamento dell'albero venoso, riduzione del flusso ematico e del numero delle RGC, assottigliamento del RNFL (Hinton DR, et al. N Engl J Med 1986; Blanks JC, et al. Brain Res 1989; Blanks JC, et al. Neurobiol Aging 1996; Blanks JC, et al. Neurobiol Aging 1996; Parisi V, et al. Clin Neurophysiol 2001; Berisha F, et al. Investigative ophthalmology & visual science 2007). La riduzione del volume maculare nei pazienti con AD è stata correlata con il decadimento cognitivo valutato con il test MMSE (Mini-Mental State Examination) (Iseri PK, et al. J Neuroophthalmol 2006).

CONCLUSIONI

La sola esistenza di queste alterazioni oculari, non specifiche ma confermate in diversi studi da altrettanti autori, sottolinea il forte legame tra occhio e SNC. In molti casi le manifestazioni oculari precedono i sintomi centrali suggerendo come l'imaging dell'occhio

possa coadiuvare nelle diagnosi di queste malattie. L'occhio è, sotto molti aspetti, un sito privilegiato per la ricerca poiché le strutture oculari sono facilmente accessibili dall'esterno ed è possibile esaminarle in vivo (OCT, angio-OCT, ecc.) senza alcun rischio per il paziente; la struttura retinica organizzata in strati permette di discriminare i diversi tipi di neuroni e le relative connessioni; la somministrazione di eventuali terapie oculari è relativamente semplice (colliri o iniezioni intravitreali). Le possibilità terapeutiche si espandono in entrambi i campi di ricerca grazie alla connessione tra occhio e SNC; alcuni studi su modelli animali hanno mostrato come terapie atte a ridurre gli accumuli di β -amiloide abbiano ottenuto buoni risultati nel migliorare il deficit visivo in modelli murini di DMS (Ding JD, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; Ding JD, et al. Vision Res 2008) e nel ridurre la perdita di RGC in modelli animali di glaucoma (Guo L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2007). Un esempio di questa sinergia è la citicolina, un intermediario della biosintesi della fosfatidilcolina, la quale ha mostrato effetti benefici nel trattamento dei disturbi della memoria (Fioravanti M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005; Gareri P, et al. Clin Interv Aging. 2015); a livello oculare è stato mostrato essere in grado di proteggere le RGC dall'apoptosi in modelli animali di eccitotossicità da glutammato e, in pazienti con glaucoma, miglioramento delle funzioni delle vie visive (Parisi V, et al. Ophthalmology 1999), un possibile effetto neuroprotettivo (Parisi V, et al. Prog. Brain Res. 2008) e alcune evidenze di un rallentamento nella progressione della patologia (Ottobelli L, et al. Ophthalmologica 2013). La ricerca di base ha sempre bisogno della verifica sul campo; ne è un esempio il caso della memantina, neuroprotettore approvato per il trattamento dell'AD che aveva mostrato effetti positivi nel modello animale di glaucoma (Yucel YH, et al. Arch Ophthalmol 2006) ma che nel clinical trial non ha raggiunto gli obiettivi sperati. Questi risultati non devono scoraggiare i ricercatori perché il continuo confronto nell'ambito della patofisiologia oculare e del SNC costituisce un importante stimolo per la nascita e crescita di nuove idee utili a migliorare la vita dei nostri pazienti. ●

Presbiacusia e declino cognitivo nell'anziano

F. Cocita¹, L. Vernuccio¹, A. Sardella¹, F. Belluzzo¹, F. Inzerillo¹, L. Dominguez¹, V. Giammanco², T. Pastorello², M. Barbagallo¹

1. U.O.C. di Geriatria e Lungodegenza, Dipartimento delle Patologie Emergenti e della Continuità Assistenziale

2. Ambulatorio di Otorinolaringoiatria e Audiologia - Istituto di Medicina del Lavoro, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

■ Per presbiacusia si intende una riduzione età dipendente della sensibilità uditiva. Il termine ha tuttavia assunto un significato più ampio, includendo tutte le forme di ipoacusia neurosensoriale nella persona anziana, comprendendo anche le lesioni acquisite da rumore, da sostanze ototossiche, da patologie vascolari etc. La perdita dell'udito nella presbiacusia è progressiva, bilaterale e simmetrica. È una condizione comune nei paesi occidentali, ed interessa circa il 30% degli anziani di età compresa tra 65-85 anni. Oltre gli 85 anni, due persone su tre hanno una perdita della sensibilità uditiva. Negli USA il 43,2% dei soggetti ultrasessantenni ha dichiarato di avere problemi di udito (Zelaya CE et al., NCHS Data Brief. 2015). Nelle sue forme più gravi può portare a sordità permanente ed è una delle più comuni patologie disabilitanti nell'anziano, con importanti risvolti sulla qualità di vita e sul benessere sociale.

L'incidenza della presbiacusia varia ampiamente tra le società ed ha incidenza nettamente superiore nelle civiltà occidentalizzate rispetto a quelle rurali. La presbiacusia è una patologia multifattoriale in cui possono avere un ruolo fattori ambientali (esposizione al rumore cronico, sostanze e farmaci ototossici), endogeni (stress ossidativo, infiammazione cronica), genetici, e la presenza favorente di patologie croniche comuni nelle società industrializzate (aterosclerosi, diabete, ipertensione etc.). Molti di tali fattori intervengono nella patogenesi di molte patologie neurodegenerative, inclusa la malattia di Alzheimer (AD) (Fortunato S et al., ACTA otorinolaryngologica italiana 2016).

La presentazione clinica della presbiacusia varia da paziente a paziente in base alle diverse combinazioni di cambiamenti cocleari e neurali che si sono verificati nel paziente. Il disturbo è progressivo e spesso i primi ad accorgersi del problema sono i familiari, mentre l'anziano può restarne inconsapevole per molto tempo. La forma più comune di presbiacusia è una sordità neurosensoriale in cui per prima si perde la capacità a distinguere le alte frequenze, (il parlato in ambienti rumorosi, l'ascolto della musica, il suono di un campanello o di un telefono etc.) per poi coinvolgere anche le frequenze medio-alte e poi via via le altre.

La perdita dell'udito riduce le capacità comunicative delle persone anziane, e può contribuire al loro isolamento limitando le opportunità sociali con ricadute importanti sul benessere del soggetto e sulla sua qualità di vita. I pazienti in genere possono avere difficoltà a comprendere il linguaggio parlato velocemente, soprattutto se si trovano in un ambiente in cui parlano più persone o sono presenti rumori di fondo. L'anziano presbiacusico ha quindi difficoltà a conversare con gli amici, ad andare a teatro, ad ascoltare radio e televisione, con conseguente aggravamento dell'isolamento sociale e della perdita di interessi. Molto spesso si instaura un quadro di depressione che peggiora ulteriormente il quadro clinico. Crescenti osservazioni hanno associato la perdita dell'udito ad una rapida progressione del declino cognitivo con una possibilità molto maggiore nei soggetti ipoudenti di sviluppare un deterioramento delle funzioni cognitive rispetto a soggetti normoudenti. Lin e coll. hanno

Meccanismi di associazione tra declino uditivo e demenza



Figura 1

seguito per 12 anni 639 pazienti anziani senza declino cognitivo, nel Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). I pazienti sono stati sottoposti a test cognitivi ed ad un esame audiometrico. I soggetti con ipoacusia di grado lieve avevano un rischio doppio di sviluppare un declino cognitivo negli anni successivi e tale rischio diventava tre o cinque volte maggiore in caso di ipoacusia moderata o severa. Il rischio aumentava in maniera esponenziale oltre il valore soglia di 25dB, oltre il quale per ogni 10dB di aumento nella perdita uditiva vi era un aumento di circa il 20% di rischio di sviluppare demenza (Lin FR et al., Arch Neurol 2011).

Più recentemente Gurcel et al. in uno studio longitudinale di coorte, ha valutato 4.463 soggetti ultrasessantacinquenni in comunità, senza declino cognitivo. Un deficit uditivo è stato riscontrato in 836 di essi. Nei soggetti con problemi uditivi la incidenza di nuovi casi di demenza era maggiore ed il tempo di latenza più breve (10.3 vs 11.9 anni) (Gurgel RK et al., Otol Neurotol 2014).

L'associazione tra perdita uditiva e demenza è poi stata confermata da studi successivi, anche se deve ancora essere dimostrato se la perdita uditiva sia un fattore di rischio modificabile di demenza o se almeno in una parte dei casi possa solamente un marker precoce di declino

cognitivo. Diversi ipotesi sono state formulate per spiegare la associazione, ed i diversi meccanismi possono concorrere nello stesso paziente (Figura 1).

Una prima ipotesi è che cause comuni (ad esempio disturbi metabolici, vascolari, fumo, prolungata esposizione al rumore etc.) possano causare una patologia neurodegenerativa, che possa poi essere alla base sia della insorgenza della patologia neurosensoriale uditiva che del declino cognitivo (Fortunato S et al., ACTA otorinolaryngologica italiana 2016).

Una altra ipotesi nota come "ipotesi a cascata" suggerisce invece che una deprivazione dell'input uditivo a lungo termine possa avere un impatto sulle funzioni cognitive, sia diretto attraverso un impoverimento delle informazioni che arrivano al cervello; oppure in maniera indiretta, legata al già discusso isolamento sociale e alla depressione conseguenti alla ipoacusia, noti fattori di progressione del declino cognitivo (Lin FR et al., Aging Ment. Health, 2014). Questo meccanismo può inoltre causare un ulteriore circolo vizioso, in quanto il declino cognitivo determina una riduzione della attenzione e della memoria e quindi delle risorse cognitive necessarie alla corretta capacità di comprendere parole e concetti, con una conseguente riduzione della perce-

zione e sensibilità uditiva, che poi a sua volta, può ulteriormente aggravare il declino cognitivo (Fortunato S et al., ACTA otorhinolaryngologica italica 2016, Lin FR et al., Aging Ment. Health, 2014) (Figura 2).

Presbiacusia e declino cognitivo sembrano quindi essere legate da un doppio binario: se infatti da una parte la deprivazione uditiva a lungo termine può avere un impatto negativo sulle prestazioni cognitive, allo stesso tempo le capacità cognitive limitate possono ridurre la percezione uditiva aumentando così gli effetti della perdita dell'udito. Inoltre, in termini di autonomia e autosufficienza, emerge come molti aspetti della vita quotidiana siano legati ad abilità acustiche. La presbiacusia influenza infatti negativamente le capacità motorie, gli aspetti psicologici e soprattutto le relazioni sociali.

È da segnalare che molti pazienti anziani con M. di Alzheimer possono avere una perdita di udito non diagnosticata. A causa del declino cognitivo i pazienti non si lamentano del disturbo uditivo ed i medici e/o le famiglie molto raramente pensano a richiedere una valutazione audiometrica in questi pazienti, attribuendo la scarsa attenzione e partecipazione solo al disturbo cognitivo.

La diagnosi di presbiacusia è un processo molto semplice e poco dispendioso. Una volta esclusa la presenza di eventuali tappi di cerume, che possono essere presenti fino al 30% in alcune casistiche di anziani, e che può facilmente essere rimosso alla visita otorinolaringoiatrica, la diagnosi viene effettuata con l'esame audiometrico, un'indagine facile e non invasivo che necessita solo di pochi minuti.

Seppure risulti una tematica di crescente interesse scientifico, tanto ancora deve essere fatto per potenziare il lavoro di rete tra vari specialisti: otorinolaringoiatra, audiologo, geriatra, internista, neurologo e psichiatra. Infatti solo raramente gli specialisti di declino cognitivo consigliano di valutare la funzione uditiva e/o gli audiologi consigliano di valutare lo stato cognitivo. Nonostante queste solide basi epidemiologiche e fisiopatologiche, in letteratura a tutt'oggi solo pochi dati sono stati pubblicati sulla possibile utilità delle protesi acustiche nel modificare la storia naturale del declino cognitivo. Esiste purtroppo una oggettiva difficoltà nel protesizzare i soggetti anziani, soprattutto se affetti da declino cognitivo. L'utilizzo di protesi acustiche può portare ad

Circolo vizioso tra ipoacusia e declino cognitivo

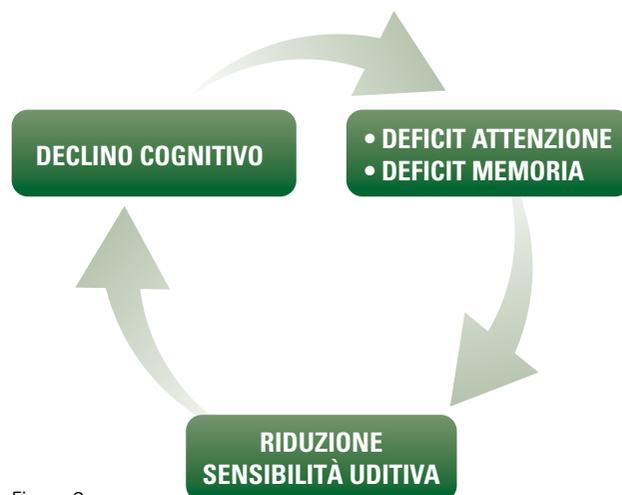


Figura 2

un'amplificazione dei rumori di sottofondo determinando, soprattutto nel soggetto affetto da demenza, confusione mentale associata anche ad irrequietezza fino a veri e propri stati di agitazione. Altro fondamentale aspetto è la tempestività della protesizzazione: i soggetti che per molto tempo hanno avuto una scarsa funzionalità uditiva perdono la capacità di decodificare i suoni in quanto l'area cerebrale acustica, non adeguatamente sollecitata, può andare incontro a degenerazione neuronale rendendo inutile ogni tentativo di protesizzazione. Tuttavia è importante che nuovi studi vengano eseguiti in tale direzione, soprattutto nei soggetti con iniziale declino cognitivo. È infatti ipotizzabile, ma ovviamente da dimostrare con ampi studi mirati, non ancora presenti in letteratura, che l'eventuale uso di un apparecchio acustico, favorendo l'aumento degli stimoli uditivi, e della partecipazione e dell'attività sociale nei soggetti anziani ipoudenti, insieme alla possibile attivazione di fenomeni di neuroplasticità e neurogenesi nel loro cervello possa aiutare a prevenire e/o a ritardare il declino della funzione cognitiva. La protesizzazione potrebbe quindi aiutare a migliorare le attività sociali, la sfera emotiva, la comunicazione con un globale impatto positivo sulla cognitivtà e sulla qualità di vita. ●

Il ruolo delle **Associazioni dedicate**

Luisa Bartorelli

Direttore Centro Alzheimer della Fondazione Roma. Presidente Alzheimer Uniti Roma Onlus

■ Nel gennaio 2015 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana il Piano Nazionale Demenze, che ha dato una svolta positiva nei riguardi dell'assistenza alle persone affette da malattia di Alzheimer o da altro tipo di demenza, sia sul piano della lotta allo stigma e all'esclusione sociale, sia sul piano della omogeneizzazione degli interventi, cercando di equilibrare le disparità nei servizi sociosanitari del territorio. Un altro merito del Piano è stato il riconoscimento del ruolo del *caregiver* accanto al malato, nonché di quello delle associazioni dedicate, che infatti hanno partecipato alla sua stesura. Anche se purtroppo il mancato finanziamento ad hoc ha indebolito senza dubbio l'azione del Piano, tuttavia il fatto di essere stato approvato in conferenza Stato-Regioni ha stimolato queste ultime a metterne in atto le indicazioni e il metodo. Comunque le associazioni ne risultano rinforzate e stimolate ad avere un ruolo sempre più incisivo sul territorio. Ma quale ruolo?

LA PERCEZIONE PUBBLICA DELLA DEMENZA: ABBATTERE UN MITO

Intanto è necessario dare una diversa immagine della demenza, esorcizzando paure e pregiudizi e tutelando dignità e diritti. L'intento è di creare una "comunità amichevole" nella quale le persone con demenza e i loro familiari possano muoversi nel modo più *normale* possibile: un luogo dove possano essere aiutati a vivere con significato, scopo e valore, mantenendo le loro aspirazioni, fiduciose di poter partecipare alle attività della comunità di appartenenza. Ma chi sono queste persone? Certamente persone fragili, perché affette da molte perdite, ma spesso ancora capaci di agire, e soprattutto ricche di affettività, canale attraverso il quale è possibile mantenere viva la relazione con loro. Un'altra missione delle associazioni, pur non volendosi sostituire alle preposte istituzioni, è il promuovere

servizi appropriati. Chi meglio dei destinatari, persone e famiglie, può giudicare dell'*appropriatezza* degli interventi, valutandone i risultati e le ricadute ed elaborando proposte, affinché rimanga sempre la centralità della persona e la tendenza al miglioramento della qualità di vita!

MODELLI DI CURE

Tali proposte possono anche sfociare, con l'affiancamento degli operatori dedicati, nella sperimentazione di nuovi modelli di cura, meno "medicalizzati", ma sempre congrui al mantenimento delle capacità conservate delle persone, come gli Alzheimer Café che cominciano ad essere diffusi anche nel nostro Paese, come le Visite Museali o i CogClub, tutte esperienze che si rivelano forti nella riattivazione delle persone, stimolando la loro autostima, le loro memorie e, ancor più fondamentale, una loro socializzazione.

FORMAZIONE

Quando l'associazione presenta all'interno competenze professionali specifiche ed adeguate, può diventare luogo di informazione e formazione: da un lato sportelli che nascono come informativi, ma diventano poi punti di sostegno psicologico per i familiari in difficoltà; dall'altro veri e propri centri di training sulla modalità di approccio e di relazione con le persone affette da demenza e sulla gestione di una difficile vita quotidiana. Tali training o counseling, grazie anche alla partecipazione di *caregiver* familiari esperti, diventano spesso gruppi di auto-aiuto.

LA VIGILANZA SULLE QUESTIONI ETICHE

Come si è detto per la friendly community, è buono e giusto che la persona con demenza possa prendere decisioni ed effettuare le sue scelte, finché la sua consapevolezza lo consente. Il problema della *awareness* è cruciale proprio

per tutelarla da imposizioni ed abusi. Sappiamo, tra l'altro, che l'insight, cioè l'intuizione immediata delle situazioni, permane a lungo, anche in uno stadio di malattia avanzato. Tutto ciò porta l'attenzione sul consenso informato, anche nei riguardi di una eventuale istituzionalizzazione, sul ruolo

del *caregiver* e su momenti molto delicati, come quelli del recepimento del testamento biologico e del fine vita. Le associazioni dedicate devono portare le loro riflessioni alla discussione e al dibattito oggi molto attuale e sentito, basate sul contatto continuo con tali situazioni. ●

Alzheimer Uniti Italia Onlus (AU)

L'attitudine

Costante impegno di AU è porre al centro la persona, valorizzando le sue capacità conservate, rinforzandone l'autostima, mantenendo il più a lungo possibile la sua autonomia, contrastando attraverso un ambiente favorevole l'insorgenza di disturbi comportamentali, sostenendo così la sua qualità di vita. Vuole essere un laboratorio d'innovazione, uno stimolo al cambiamento, al miglioramento dei servizi, partecipando alla presa in carico delle persone più fragili e con particolare attenzione allo stress dei *caregiver*. Partendo da una profonda conoscenza della malattia e dei problemi che investono la persona colpita e i suoi familiari, AU opera in rete con tutte le risorse esistenti nel territorio. Nel condividere il difficile percorso quotidiano con i malati e i loro familiari, l'Associazione ha progressivamente arricchito il proprio bagaglio di esperienze e la sua attività è divenuta via via più complessa e articolata. Tale prezioso contatto diretto con le persone permette di sperimentare nuove strategie di cura e di sostegno, stimolando negli operatori dedicati una positiva flessibilità di comportamento, dinanzi agli imprevedibili cambiamenti delle persone a loro affidate. AU vuole essere una porta aperta all'accoglienza di chi ha bisogno di sollievo per fronteggiare i problemi della vita quotidiana, ma anche i momenti critici del decorso di malattia.

Azioni

Telefono A: (Alzheimer, Ascolto, Anziano, Accoglienza). Oltre a dare informazione a tutto campo sui dintorni della malattia e sui servizi esistenti, crea un duraturo legame di comunicazione e fiducia con le famiglie.

Sostegno psicologico: Professionisti formati ad hoc rispondono ai problemi espressi dai *caregiver*, attraverso colloqui individuali, effettuati nella sede dell'Associazione, ma anche per telefono.

Consulenza legale: Un avvocato mette al servizio dell'Associazione la sua professionalità. Le consulenze riguardano problemi riferiti a situazioni legali emergenti a causa dei deficit cognitivi delle persone con demenza o dei loro comportamenti. In particolare viene trattata la questione dell'amministratore di sostegno.

Corsi

AU è convinta che parola chiave per una assistenza adeguata alle persone affette da demenza sia *formazione* a tutti i livelli, dagli operatori di settore, ai *caregiver*, agli assistenti familiari, ai volontari. Si è assunta il compito, quindi, attraverso corsi strutturati, di fornire competenze specifiche e di sviluppare capacità di osservazione e ascolto nei confronti di persone così fragili e complesse: "La stanza delle idee" per i formatori, il "Saggio caregiver" per i familiari, la "Minerva medica" per Assistenti Familiari. **Gruppi di sostegno, Caffè Memoria e Incontro, Visite ai Musei, Convegni, Manifestazioni ed altri Eventi culturali** vengono organizzati per diffondere non solo informazioni, ma anche la cultura dell'accoglienza. **Progetti specifici e collaborazioni con altre Associazioni e Fondazioni** vengono sviluppati in particolare nei riguardi di centri diurni e di assistenza domiciliare. **Alzheimer Uniti**, oltre a tutte le sue tante attività, tiene a dialogare con la società civile, affinché al di là dei dati epidemiologici che indubbiamente inducono timori per il futuro, non si perda la speranza, in primo luogo nella ricerca scientifica, quindi nella possibilità di dare un valido aiuto alle persone colpite e ai loro familiari, perché "molto si può fare"!

OMOTAURINA del gruppo di ricerca FB

Dati clinici validati dalla letteratura internazionale

**VIVI
mind**
40 compresse

Integratore alimentare a base di

OMOTAURINA

Con triplice rivestimento brevettato che assicura biodisponibilità dimostrata nel SNC e massima tollerabilità

Unico inibitore della fibrillogenesi del peptide A β ¹ ad aver raggiunto un trial clinico di fase III

Con attività GABAergica di contrasto ai fenomeni apoptotici²

Riduce la perdita di volume cerebrale³



VIVIFLUX[®]
20 capsule

Integratore alimentare e base di

OMOTAURINA

DHA

Omega 3 con riconosciuta attività anti-infiammatoria ed anti-trombotica⁴

ACIDO FOLICO

Aiuta a contrastare l'iperomocisteinemia⁵

ExtraCyan[®] MIRTILLO e.s. titolato

Con azione protettiva sul microcircolo⁶



VIVIFAST[®]
20 compresse

Integratore alimentare a base di

OMOTAURINA

CITICOLINA Cognizin[®]

Citicolina ad elevato grado di purezza

Azione sinergica OMOTAURINA-CITICOLINA nella sintesi del neurotrasmettitore Acetilcolina



1. Aisen PS Presented at: 9th International Geneva Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy. April 2016.
2. Scapagnini G. Presented at: GerentoNet Symposium Roma. Clinical trial in the frail elderly person. November 2009.
3. Gauthier S. et al. Effect of tramiprosate in patient with mild to moderate Alzheimer's disease: Exploratory analysis of the Alphase study. J. Nutrition Health Aging 2009; 13 (9):550-7.
4. Chen et al. Poxytins, a class of oxygenated products from polyunsaturated fatty acids, potently inhibit blood platelet aggregation. FASEB J. 2011 Jan; 25(1):382-8.
5. Kelly GS (1998). Folates: Supplemental forms and therapeutic applications. Altern Med Rev 3 (3): 208-20.
6. Bertuglia S et al. Effect of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on ischaemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. Pharmacol Res. 1995 Mar-Apr; 31(3-4):183-7.



FB
HEALTH
the CNS company

www.fb-health.com
www.fb-healthstore.com
www.neurofarmagen.it





F B
H E A L T H

the CNS company