

Invecchiamento cerebrale & Deterioramento cognitivo nell'anziano

Stefano Volpato

Sezione di Medicina Interna e Cardiorespiratoria

Laurea Triennale in Infermieristica



**Università
degli Studi
di Ferrara**

**Dipartimento
di Scienze Mediche**

Invecchiamento cerebrale: aspetti anatomo-strutturali

➤ Aspetti Macroscopici

- ↓ volume cerebrale e peso (0.4% per anno dopo i 60)
- ↑ volume ventricoli e cisterne
- Appiattimento delle circonvoluzioni
- Calcificazione e fibrosi delle meningi
- Ateromasia e sclerosi dei vasi

➤ Aspetti Microscopici

- ↓arborizzazione dendritica
- ↓volume neuronale
- ↓numero dei neuroni
- ↑cellule gliali
- ↑placche neuritiche
- ↑grovigli neurofibrillari

Invecchiamento cerebrale: aspetti funzionali

- Metabolismo energetico
 - ↓ solo in età molto avanzata
- Barriera emato-encefalica
 - Non ci sono sostanziali modificazioni
- Neurotrasmettitori
 - ↓ acetilcolina
 - ↓ serotonina
 - ↓ catecolamine
 - ↓ GABA

Invecchiamento cerebrale: **Funzioni Cognitive**

➤ MEMORIA

- ↔↓ Memoria di lavoro (WM: sistema per il mantenimento temporaneo e per la manipolazione dell'informazione durante l'esecuzione di differenti compiti cognitivi, come la comprensione, l'apprendimento e il ragionamento)
- ↔↓ Memoria a breve termine (o primaria)
- ↓↓ Memoria a lungo termine (o secondaria)
- ↔ Memoria storica (o terziaria)

➤ CAPACITA' VISUO-SPAZIALI

- ↓ riconoscimento della tridimensionalità
- ↓ capacità di riprodurre figure
- ↓ disposizione degli oggetti nello spazio

➤ FUNZIONI ESECUTIVE (regolano i processi di pianificazione, controllo e coordinazione del sistema cognitivo governano l'attivazione e la modulazione di schemi e processi)

- ↓ di performance nei test che studiano queste funzioni

Invecchiamento cerebrale: **Funzioni Cognitive**

➤ LINGUAGGIO

- ↔ lessicale e sintattica
- ↓ semantica
- ↑ uso dei pronomi, circonlocuzioni (sulla punta della lingua)
- ↓ pianificazione del discorso

➤ INTELLIGENZA

- ↔ invariata fino a 80 anni poi cala
- Invariata la forma cristallizzata
 - ✓ (legata alla dimensione socio-ambientale e a fattori educativi, riguarda sostanzialmente la cultura generale, la comprensione linguistica ed il vocabolario)
- ↓ la forma fluida
 - ✓ (comprende i processi di trattamento dell'informazione e soluzione di problemi che richiedono capacità di ragionamento induttivo, di formazione di concetti e velocità di organizzazione). La crescita dell'intelligenza cristallizzata dipenderebbe dalla pratica continua di quella fluida, ma sarebbe soltanto quella cristallizzata ad avere stabilità nel tempo

Invecchiamento cerebrale: **Funzioni Psico-affettive**

- ↑dogmaticità
- ↑ labilità emotiva
- ↓capacità di adattamento
- ↓tendenza alla depressione
- ↓ omeostasi psicologica

Invecchiamento cerebrale: **Funzioni Motorie**

➤ Paratonia muscolare

- Alterazione della regolazione tonico-dinamica tra agonisti e antagonisti, per la presenza di ipertoni transitori e variabili che compaiono durante l'atto motorio volontario, ma che possono essere presenti anche nei movimenti passivi

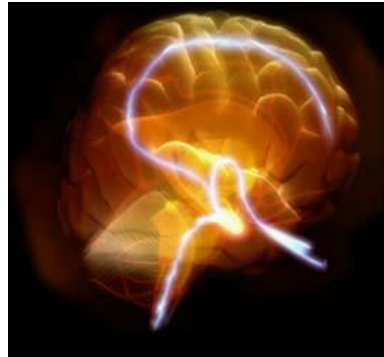
➤ Postura a base allargata

- ↓equilibrio statico
- ↓velocità e lunghezza dei movimenti
- ↓equilibrio dinamico
- ↓coordinazione motoria

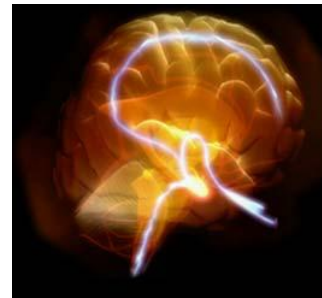
Invecchiamento cerebrale, deterioramento cognitivo e demenza: un continuum?



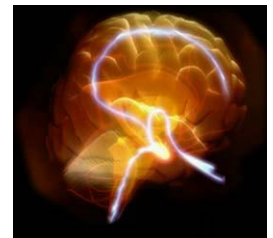
Invecchiamento di successo



Invecchiamento usuale



**Deterioramento
senza demenza**



Demenza

Entità nosografiche

- Deterioramento cognitivo età correlato
- Deficit di memoria soggettivo
- Deterioramento cognitivo moderato
 - Amnestico/ non amnestico
 - multidominio
- Demenza

Age-specific prevalence of normal cognition, CIND, and dementia from the Canadian Health and Aging Study

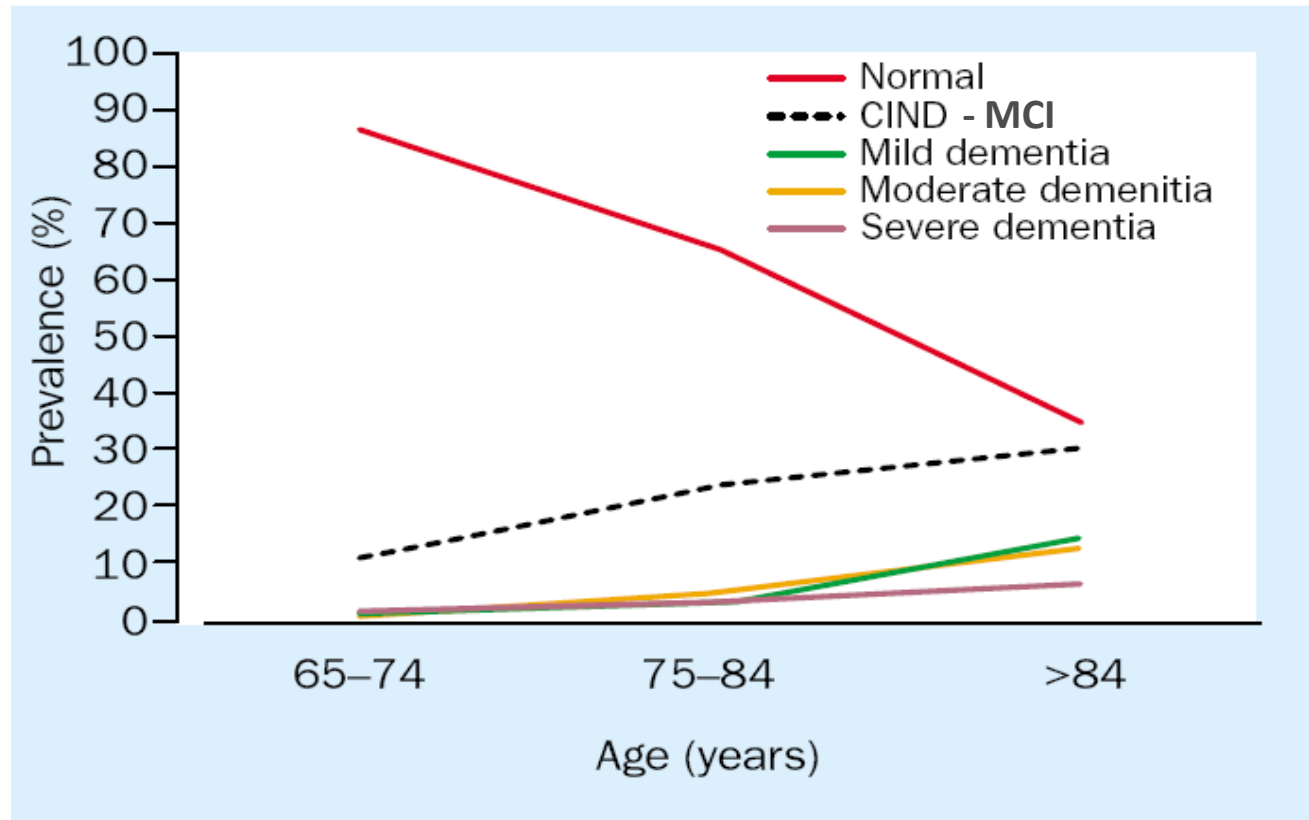


Table. Clinical Features of Age-Related Cognitive Decline, Subjective Memory Impairment, Mild Cognitive Impairment (MCI), and Dementia

	Age-Related Cognitive Decline¹	Subjective Memory Impairment⁶	Mild Cognitive Impairment¹¹	Dementia¹
Subjective concern	Often present	Present	May be absent	May be absent
Observer concern	Typically not present	Typically not present	Typically present	Present
Memory impairment	Present: mild (episodic memory, spontaneous recall, working memory) Preserved procedural and semantic memory	Subjectively present, not demonstrated on testing	Present in amnesic MCI (episodic memory)	Present sufficiently to impair social and/or occupational functioning
Nonmemory cognitive dysfunction	Present: mild (processing speed, selective attention) Preserved attention span and language	Complaints on individual tasks of daily living	Present in amnesic multiple domain and in nonamnesic MCI (executive dysfunction, aphasia, apraxia, agnosia, and/or impaired visuospatial function) Essentially intact basic activities of daily living	Present sufficiently to impair social and/or occupational functioning
Functional impairment	Not present	Not present	Mild if present (may have increased difficulty performing more complex instrumental activities of daily living)	Present
Behavioral abnormalities	Not typically present	May be present (depression or anxiety)	Often present (depression, anxiety, apathy)	Often present (depression, anxiety, apathy, agitation)
Neuroimaging abnormalities	May be present (mild age-related atrophy and/or white matter disease)		Often present (mild to moderate atrophy and/or white matter disease)	Often present (atrophy and/or white matter disease)

Deterioramento cognitivo età correlato

(Age-associated cognitive decline)

1. Declino cognitivo riferito dal soggetto o un familiare
2. Declino graduale presente da almeno 6 mesi
3. Difficoltà in ognuna delle seguenti aree:
 1. Memoria ed apprendimento
 2. Attenzione e concentrazione
 3. Ragionamento
 4. Linguaggio
 5. Funzioni visuospatiali
4. Ridotta performance ai test neuropsicologici per i quali esistano dati normalizzati per età e scolarità

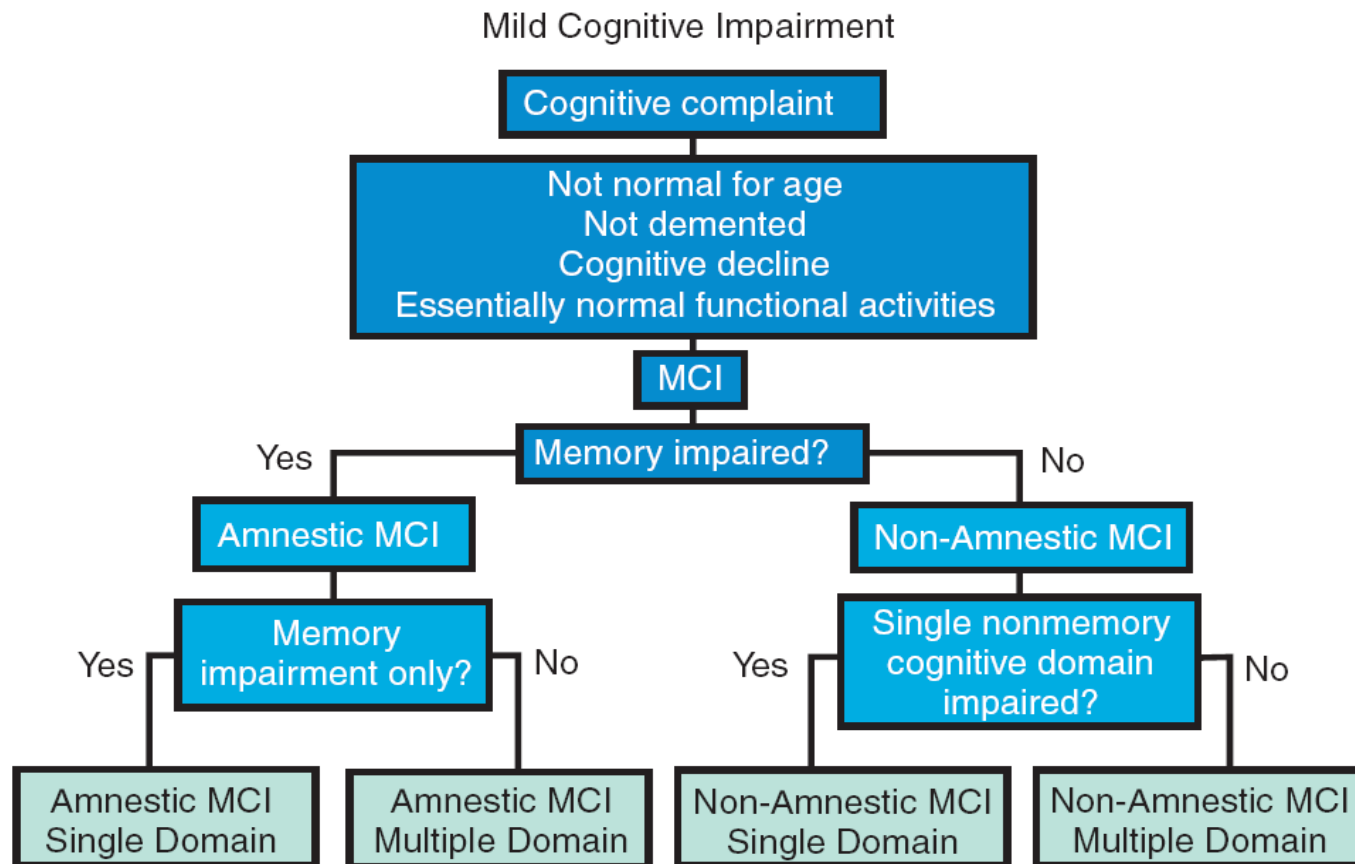
Deficit di memoria soggettivo

1. Età > 50 anni
2. Storia di deficit mnesici gradualmente che influiscono sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana
3. Disturbi mnesici riferiti dal paziente ed obiettati da test di memoria
4. Altre funzioni cognitive generali normali
5. Assenza di demenza

Deterioramento Cognitivo Moderato: definizioni

Deterioramento Cognitivo Moderato (MCI):

“Disturbo cognitivo, confermato con test neuropsicologici, che non condiziona le normali attività della vita quotidiana”



Criteri diagnostici per demenza

- Sviluppo di deficit cognitivi multipli evidenziati da:
- 1. deterioramento della memoria (compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni)
- 2. uno (o più) dei seguenti disturbi cognitivi:
 - Afasia (disturbo del linguaggio)
 - Aprassia (compromissione della capacità di compiere movimenti finalizzati nonostante l'integrità delle funzioni motorie)
 - Agnosia (incapacità di riconoscere o identificare gli oggetti nonostante l'integrità delle funzioni sensoriali)
 - Disturbi delle funzioni esecutive (cioè, progettazione, organizzazione, capacità di mettere in sequenza, astrazione)
- Ognuno dei deficit cognitivi descritti sopra causa un deterioramento significativo della funzione sociale o lavorativa e rappresenta un declino significativo rispetto al livello di funzione precedente.
- Il decorso è caratterizzato da esordio graduale e declino cognitivo costante.
- I deficit non sono causati da delirium.

Criteri diagnostici di demenza: DSM 5

Disturbo neurocognitivo maggiore

Criteri diagnostici

- A. Evidenza di rilevante declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, cognizione di tipo percettivo-motorio o sociale) basata su:
 - 1. Preoccupazione del soggetto, di un informante, o del medico che si è verificato un rilevante declino della funzione cognitiva; e
 - 2. Un considerevole deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantitativa.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'autonomia nelle attività quotidiane (p. es., come minimo, richiesta di assistenza in caso di attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento delle bollette o la gestione dei farmaci).
- C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un delirio.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (p. es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se causato da:

Morbo di Alzheimer (pp. 611-614)

Degenerazione lobare frontotemporale (pp. 614-618)

Malattia a corpi di Lewy (pp. 618-621)

Malattia vascolare (pp. 621-624)

Lesione cerebrale traumatica (pp. 624-627)

Uso di sostanza/farmaco (pp. 627-632)

Infezione da HIV (pp. 632-634)

Malattia da prioni (pp. 634-636)

Morbo di Parkinson (pp. 636-638)

Malattia di Huntington (pp. 638-641)

Altra condizione medica (pp. 641-642)

Eziologie multiple (pp. 642-643)

Non specificato (p. 643)

DSM-5™

Criteri diagnostici di demenza: DSM 5

Specificare:

Senza disturbo comportamentale: Se il disturbo cognitivo non è accompagnato da nessun disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico.

Con disturbo comportamentale (*specificare il disturbo*): Se il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico (p. es., sintomi psicotici, disturbo dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali).

Specificare la gravità attuale:

Lieve: Difficoltà con attività strumentali della vita quotidiana (p. es., lavori di casa, gestione del denaro).

Moderata: Difficoltà con attività fondamentali della vita quotidiana (p. es., l'alimentazione, il vestirsi).

Grave: del tutto non autosufficiente.

DSM-5™

Esame dello stato mentale del paziente anziano

Ambiti da indagare

- Inchiesta su una “giornata tipo” del paziente
 - Attenta anamnesi medica e farmacologica (attuale e passata)
 - Esami di laboratorio o indagini neuroradiologiche
 - Informazioni dal caregiver
-
- Aspetto
 - Comportamento
 - Stato emotivo
 - Umore
 - Somatizzazioni
 - Percezione
 - Contenuto del pensiero

Esame dello stato mentale del paziente anziano

Aspetto e comportamento

- Aspetto
 - Cura ed igiene personale ed abbigliamento, stato nutrizionale
 - Approccio alla visita: diffidenza, rifiuto, accordo
 - Presenza di accompagnatore e relazione con lo stesso

- Comportamento
 - Postura e mimica
 - Agitazione/Rallentamento psicomotorio
 - Logorrea
 - Irascibilità: spontanea o se viene confrontato, riferita

Esame dello stato mentale del paziente anziano

Stato emotivo, umore e somatizzazioni

- Stato emotivo
 - Calma, agitazione, labilità emotiva, commozione
- Umore
 - Chiara deflessione del tono dell'umore
 - Presentazioni alternative: scarsa energia, tendenza al ritiro sociale, riduzione della vitalità
- Somatizzazioni
 - Indagare tachicardia, fatica a respirare, sint. gastrointestinali
 - Paure ipocondriache
 - Sindromi dolorose: cefalea, cervicale, lombalgia

Esame dello stato mentale del paziente anziano

Percezione e contenuto del pensiero

- Percezione
 - Illusioni
 - Allucinazioni / Allucinosi

- Contenuto del pensiero
 - Ideazione paranoide
 - Tematiche prevalenti: gelosia, convinzione di essere stati derubati, rivendicazioni contro i vicini (rumori, onde radio o elettromagnetiche)

Esame dello stato mentale del paziente anziano

Ambiti cognitivi

- Esame di screening con Mini Mental State Examination
- Invio allo specialista per valutazione di secondo livello

- Orientamento
- Attenzione
- Memoria
- Linguaggio
- Abilità visuospatiali
- Calcolo
- Funzioni esecutive
- Capacità di giudizio

Salute cognitiva e mentale

- Sono stati testati e validati diversi test di screening per le disfunzioni cognitive;
- Il **Mini-Mental State Examination** è diffuso perché testa in maniera efficiente la maggior parte degli aspetti della funzione cognitiva

MINI MENTAL STATE EXAMINATION			
1. Orientamento temporale (5)	☐	Giorno del mese ☐ Stagione ☐	Giorno della settimana ☐ Anno ☐
2. Orientamento spaziale (5)	☐	Luogo ☐ Regione ☐	Piano ☐ Nazione ☐
3. Memoria a breve termine (3)	☐	Richiamo di tre parole: pane ☐ gatto ☐ casa ☐	
4. Concentrazione (5)	☐	100 ☐ --- ☐ -- ☐ - ☐ - ☐ --- ☐ Sillabare al contrario la parola O ☐ D ☐ N ☐ O ☐ M ☐	
5. Memoria a lungo termine (3)	☐	Ripetere le parole precedenti: pane ☐ gatto ☐ casa ☐	
6. Linguaggio (8)	☐	Denominazione di matita ☐ orologio ☐ Ripetere <i>sopra la panca la capra campa</i> ☐ Esecuzione del comando in tre tempi ☐ Prenda il foglio con la mano destra ☐ Lo pieghi in due ☐ Lo butti sul pavimento ☐ Esecuzione del comando scritto (chiuda gli occhi) ☐ Scrittura della frase	
7. Prassia di costruzione (1)	☐	Copia del disegno	
Nota: gli items rifiutati vengono considerati come 0 (errore); gli items non eseguiti per incapacità fisica o culturale si condiranno 9 (mancante)			
Scrittura della frase			
DISEGNO			
8. TOTALE	a. (Crudo)		b. (Corretto per età e scolarità)



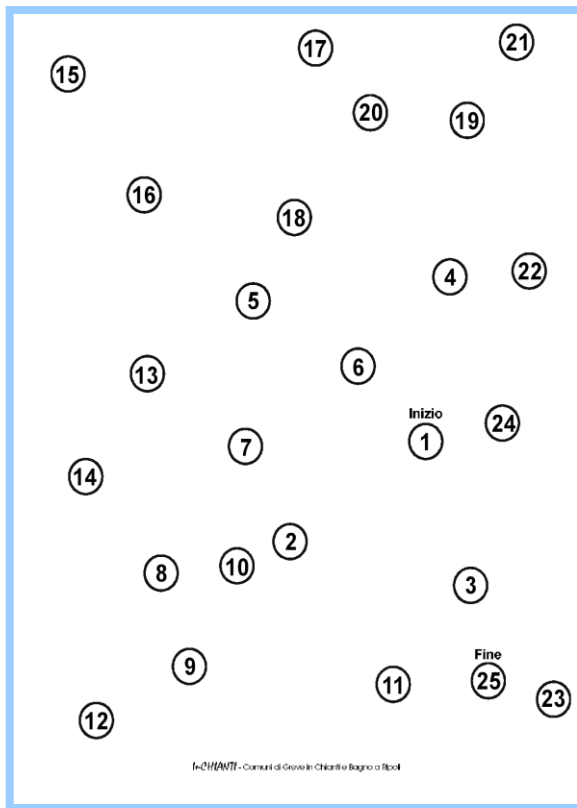
COEFFICIENTI DI AGGIUSTAMENTO MMSE					
Scolarità (anni)	Età				
	65-69	70-74	74-79	80-85	85+
0-4	+0.4	+0.7	+1.0	+1.5	+2.2
5-7	-1.1	-0.7	-0.3	+0.4	+1.4
8-12	-2.0	-1.6	-1.0	-0.3	+0.3
13+	-2.8	-2.3	-1.7	-0.9	+0.3

Tests utilizzabili nella valutazione psicometrica del soggetto anziano con disturbi cognitivi

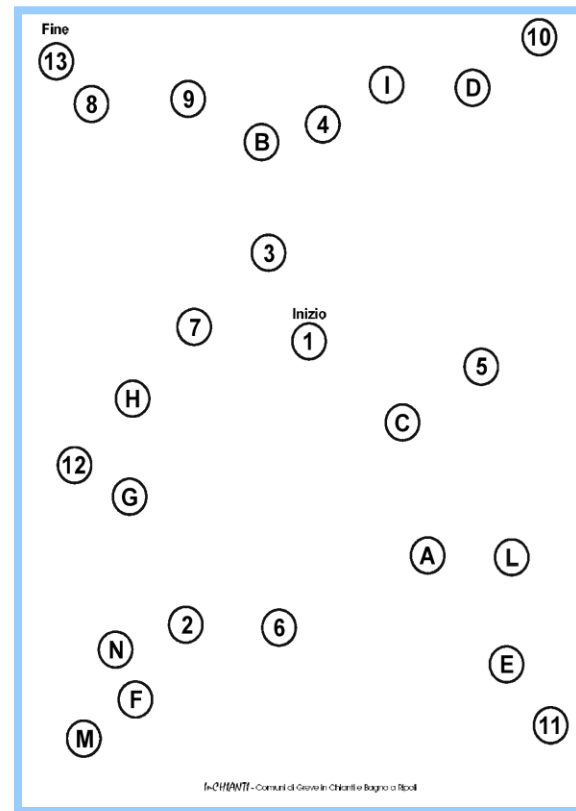
- Memoria verbale
- Memoria di prosa
- Memoria visiva
- Memoria spaziale
- Linguaggio-comprensione
- Linguaggio semantico-produzione
- Linguaggio fonemico-produzione
- Capacità logiche
- Attenzione
- Prassia costruttiva
- 15 parole di Rey
- Racconto di Babcock
- Benton visual retention test
- Test di Corsi
- Token test
- Fluidità verbale per categoria
- Fluidità verbale per lettera
- Matrici progressive di Raven
- Matrici attenzionali numeriche
- Copia di disegni

Trail Making Test

Forma A



Forma B



Influenzato da età, scolarità, velocità motoria degli arti superiori e acuità visiva

Classificazione: le demenze possono essere suddivise in primitive e secondarie.

Le **forme primitive** o degenerative vengono distinte in forme a predominanza corticale (es. malattia di Alzheimer) e forme a prevalenza sotto-corticale (es. M. di Parkinson).

Le **forme secondarie** comprendono:

- le demenze vascolari (es. multi-infartuale, sottocorticale, ecc.)
- le demenze su base endocrino-metabolica (es. encefalopatia epatica)
- le demenze su base infettiva (es. Lue, AIDS)
- le demenze su base tossica (es. alcoolismo cronico)
- le demenze carenziali (es. deficit di vit. B12 o folati)
- le demenze meccaniche (es. idrocefalo normoteso)
- altre forme

Demenze primarie

Corticali

- M. di Alzheimer
- Demenze fronto-temporali (Pick)

Sottocorticali

- Demenza a corpi di Lewy
- Parkinson-demenza
- Idrocefalo normoteso
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione cortico-basale

Demenze secondarie

Demenze vascolari

Malattie infettive e infiammatorie del SNC

- AIDS, sifilide, Creutzfeld-Jakob

Stati carenziali

- Deficit vit. B-12, folati

Sostanze tossiche e farmaci

- demenza alcolica

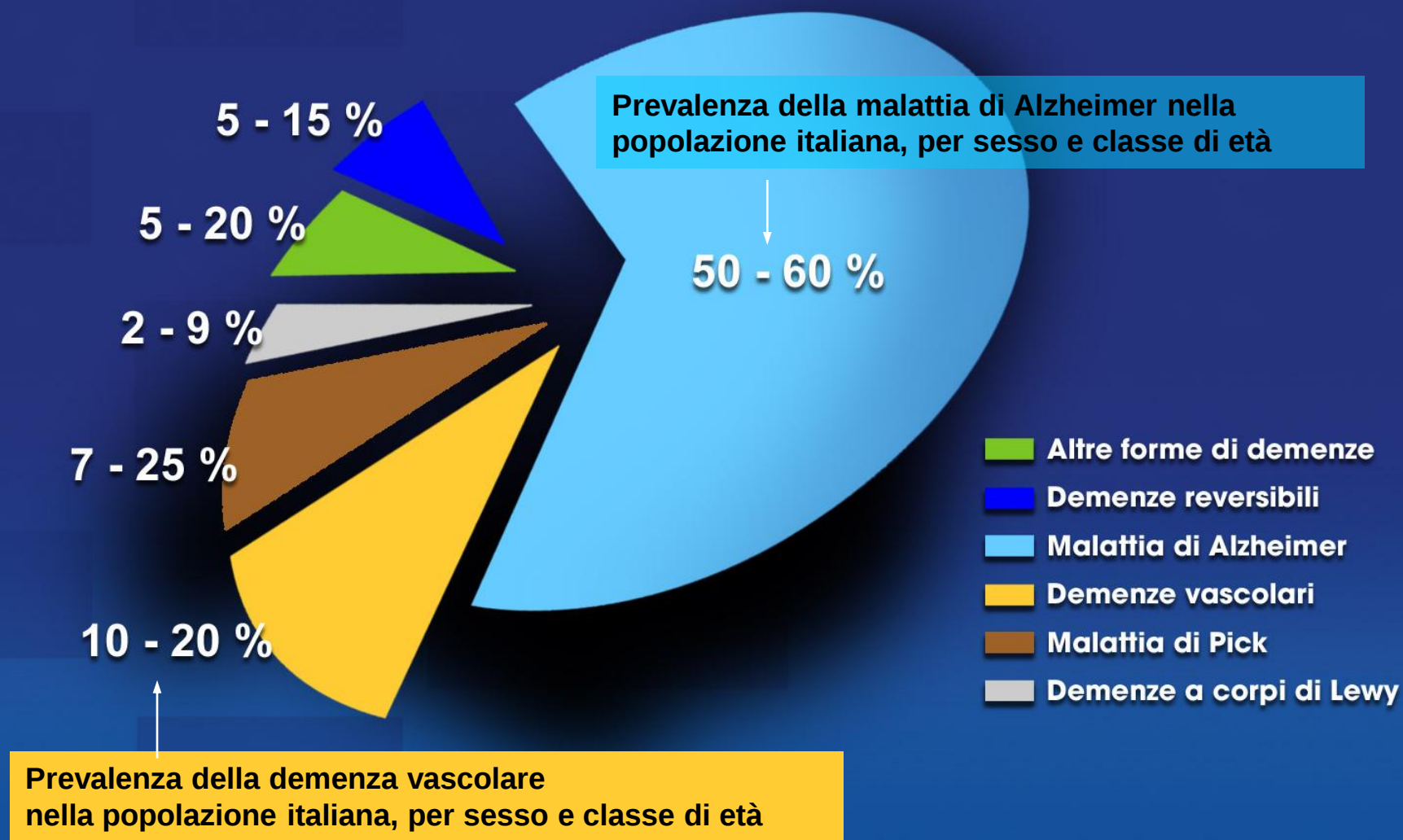
Disturbi endocrini e metabolici

- Ipotiroidismo, ipertiroidismo

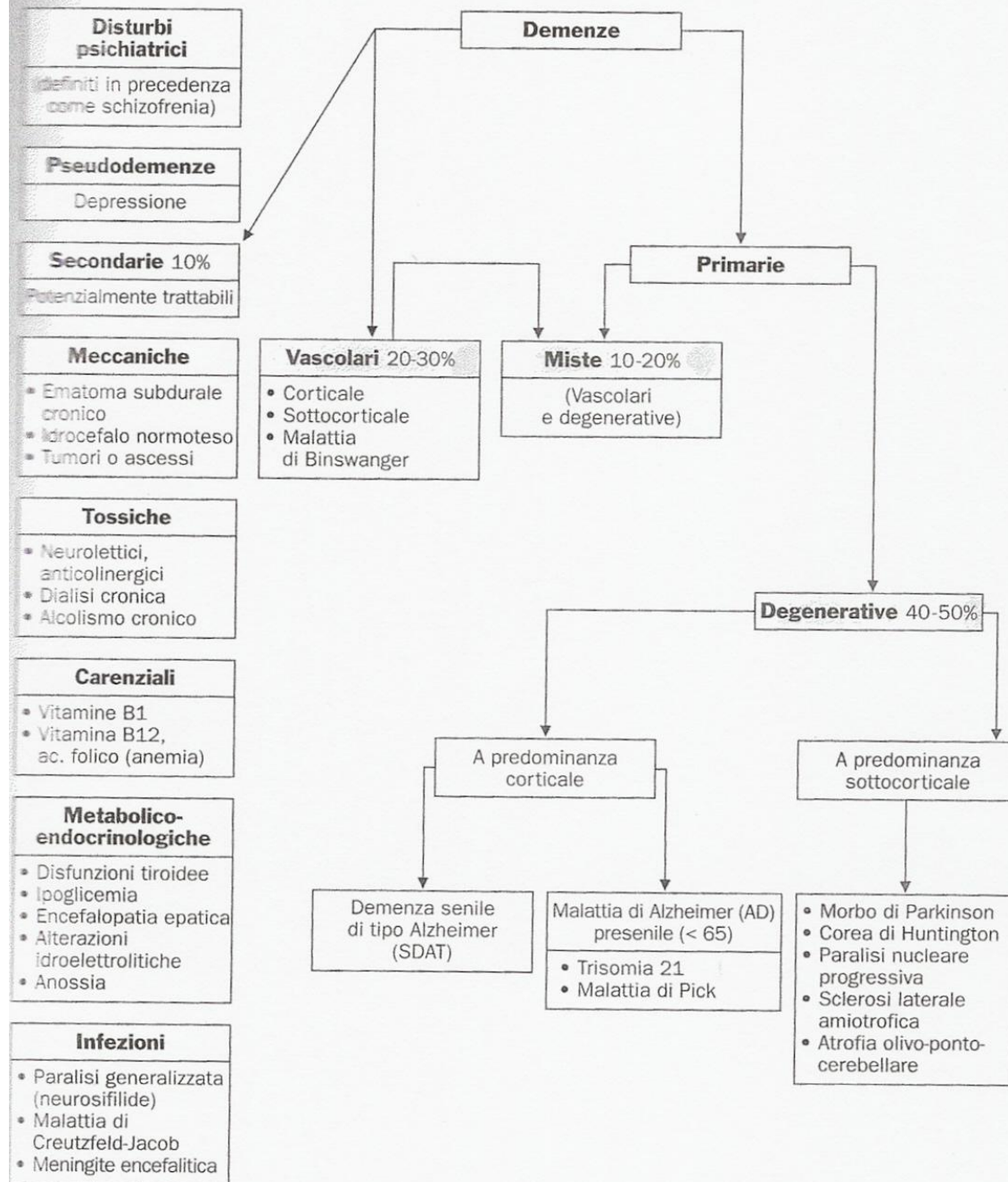
Processi espansivi intracranici

- tumori, metastasi, ematoma subdurale

Altre



Classificazione delle demenze



Clinica della demenza

Scolasticamente, si possono distinguere 4 fasi nella progressione della malattia:

Prima fase: si manifesta con calo degli interessi, indifferenza, turbe della memoria a breve termine (minimizzate dal soggetto), labilità emotiva. Vi è consapevolezza del declino mentale con ansia e depressione; il carattere del soggetto appare mutato.

Seconda fase: il deficit mnemonico diviene più evidente, l'attenzione e le capacità critiche si riducono, gli interessi sono ripiegati sulla propria persona e sulle proprie difficoltà. La tolleranza alla frustrazione è ridotta, le turbe affettive aumentano con depressione, ansia, disforia, ira.

Clinica della demenza

Terza fase: si ha un progressivo appiattimento degli affetti e dell'umore, il soggetto non si cura delle proprie cose e non si rende conto dei propri deficit, la memoria a breve e lungo termine sono assai compromesse. Compaiono progressivamente disorientamento spazio-temporale, aprassia, agafia, alessia.

Quarta fase: il soggetto è totalmente disorientato, apatico, indifferente, l'espressione verbale è assai ridotta così come la comprensione. Compare incontinenza doppia; il decesso avviene per complicanze infettive polmonari o urinarie (sindrome da allettamento).

Valutazione dello stadio

CLINICAL DEMENTIA RATING SCALE (CDR) ESTESA (*)

N. B.: assegnare punteggio solo se il deficit dipende da deterioramento cognitivo e non da altre cause

DEMENTIA:	ASSENTE	MOLTO LIEVE	LIEVE	MODERATA	GRAVE
	CDR 0	CDR 0.5	CDR 1	CDR 2	CDR 3
Memoria	Nessuna perdita di memoria o smemoratezza occasionale ed irrilevante	Lieve smemoratezza permanente; parziale rievocazione di eventi	Perdita memoria moderata e più rilevante per eventi recenti con interferenza nelle attività quotidiane	Perdita memoria severa; materiale nuovo perso rapidamente	Perdita memoria grave; rimangono alcuni frammenti
Orientamento	Perfettamente orientato	Ben orientato eccetto lieve difficoltà nell'orientamento temporale	Moderato deficit nell'orientamento temporale; orientato nello spazio durante la visita ma altrove può essere disorientato	Severo disorientamento temporale, spesso spaziale	Orientamento solo personale
Giudizio e soluzione di problemi	Risolve bene i problemi quotidiani e gestisce bene sia gli affari che le finanze; giudizio adeguato rispetto al passato	Lieve compromissione nella soluzione di problemi, analogie e differenze (prove di ragionamento)	Difficoltà moderata di gestione dei problemi, analogie e differenze; giudizio sociale di solito conservato	Difficoltà severa di esecuzione di problemi, analogie e differenze; giudizio sociale compromesso	Incapace di dare giudizi o di risolvere problemi
Vita di comunità	Usuali livelli di autonomia funzionale nel lavoro, acquisti, attività di volontariato e relazioni sociali	Lieve compromissione nel lavoro, acquisti, attività di volontariato e relazioni sociali	Incapace di compiere indipendentemente queste attività anche se può ancora essere coinvolto in alcune; appare normale ad una esame casuale	Nessuna pretesa di fuori casa.	attività indipendente
Casa e hobbies	Vita domestica, hobbies e interessi intellettuali ben conservati	Vita domestica, hobbies e interessi intellettuali lievemente compromessi	Lieve ma sensibile compromissione della vita domestica; abbandono dei lavori domestici più difficili e degli hobbies ed interessi più complicati	Conservati solo semplici lavori domestici, interessi ridotti, non sostenuti	Nessuna funzione domestica conservata
Cura personale	Interamente capace di curarsi propria persona		Richiede sollecitazione per la normale cura personale	Richiede assistenza per abbigliamento, igiene e cura personale	Richiede molta assistenza per cura personale, spesso incontinenza urinaria

CDR 4: DEMENZA MOLTO GRAVE Il paziente presenta severo deficit del linguaggio o della comprensione, problemi nel riconoscere i familiari, incapacità a deambulare in modo autonomo, problemi ad alimentarsi da solo, nel controllare la funzione intestinale o vescicale

CDR 5: DEMENZA TERMINALE Il paziente richiede assistenza totale perché completamente incapace di comunicare, in stato vegetativo, allettato, incontinente

SOMMA TOTALE DELLE CELLE

CDR TOTALE

Valutazione dello stadio

GLOBAL DETERIORATION SCALE

<u>Stadio 1</u> Nessun deterioramento cognitivo	I deficit mnemonici non sono avvertiti né dal paziente né da un osservatore esterno durante un colloquio.
<u>Stadio 2</u> Deterioramento cognitivo molto lieve	Il paziente si accorge dei propri deficit mnemonici e se ne preoccupa, mentre il colloquio non mette in luce questo deterioramento della memoria. La vita sociale e lavorativa appare normale, ma in realtà la persona ha prestazioni inferiori a quelle normali per la sua età.
<u>Stadio 3</u> Deterioramento cognitivo lieve	Compaiono questi sintomi principali: incapacità di orientarsi in luoghi estranei e di ricordare nomi nuovi, perdita di oggetti di uso quotidiano o familiari. Il paziente incontra difficoltà nella vita di relazione e nel lavoro e i colleghi o i conoscenti se ne accorgono. Il paziente può negare queste circostanze oppure prenderne atto con ansia.
<u>Stadio 4</u> Deterioramento cognitivo moderato	Nel corso del colloquio il paziente rivela le sue carenze. Comincia a dimenticare fatti e nozioni recenti e anche alcune circostanze del suo passato. Si riduce la capacità di spostarsi, di maneggiare denaro e di compiere altre operazioni analoghe, ma molto spesso il paziente nega che questo sia vero. Il paziente ha ancora una nozione del tempo accettabile, riconosce i volti noti e riesce a raggiungere luoghi famigliari (la casa, l'ufficio).
<u>Stadio 5</u> Deterioramento cognitivo moderatamente grave	Il paziente non è più in grado di sopravvivere senza aiuto, dimentica fatti centrali come il proprio indirizzo o numero di telefono, i nomi familiari. Spesso viene a mancare l'orientamento spazio temporale. Ricorda ancora il proprio nome, quelli del coniuge e dei figli, ed è ancora, ma non sempre, in grado di lavarsi, vestirsi e nutrirsi da solo.
<u>Stadio 6</u> Deterioramento cognitivo grave	Il paziente dipende sempre più strettamente dagli altri e spesso è incontinente. Il nome dei familiari più stretti viene dimenticato, e la memoria dei fatti recenti scompare quasi del tutto. Lo scorrere del tempo non viene più avvertito e i ricordi e della vita passata sono sempre più vaghi. Cominciano i cambiamenti emotivi e della personalità: si manifestano ansia e timori, sbalzi d'umore e aggressività. Il paziente ricorda ancora il proprio nome e distingue le persone conosciute dagli estranei, pur non riuscendo a identificarle correttamente.
<u>Stadio 7</u> Deterioramento cognitivo gravissimo.	I pazienti non sono più in grado di formulare frasi elementari o anche semplici parole ed emettono più che altro dei grugniti. Non possono mangiare o camminare da soli e spesso presentano disturbi neurologici generalizzati.

Clinica della demenza

Dal punto di vista neurologico possono comparire:

- rigidità muscolare diffusa
- turbe della andatura
- crisi convulsive generalizzate
- riflessi arcaici primitivi (es. riflesso di prensione, riflesso di suzione, riflesso del muso, riflesso glabellare inesauribile, riflesso palmo-mentoniero)

SINTOMI COGNITIVI NELLA DEMENZA

Esordio

- Deficit mnesici
- Disorientamento temporale e spaziale

Progressione

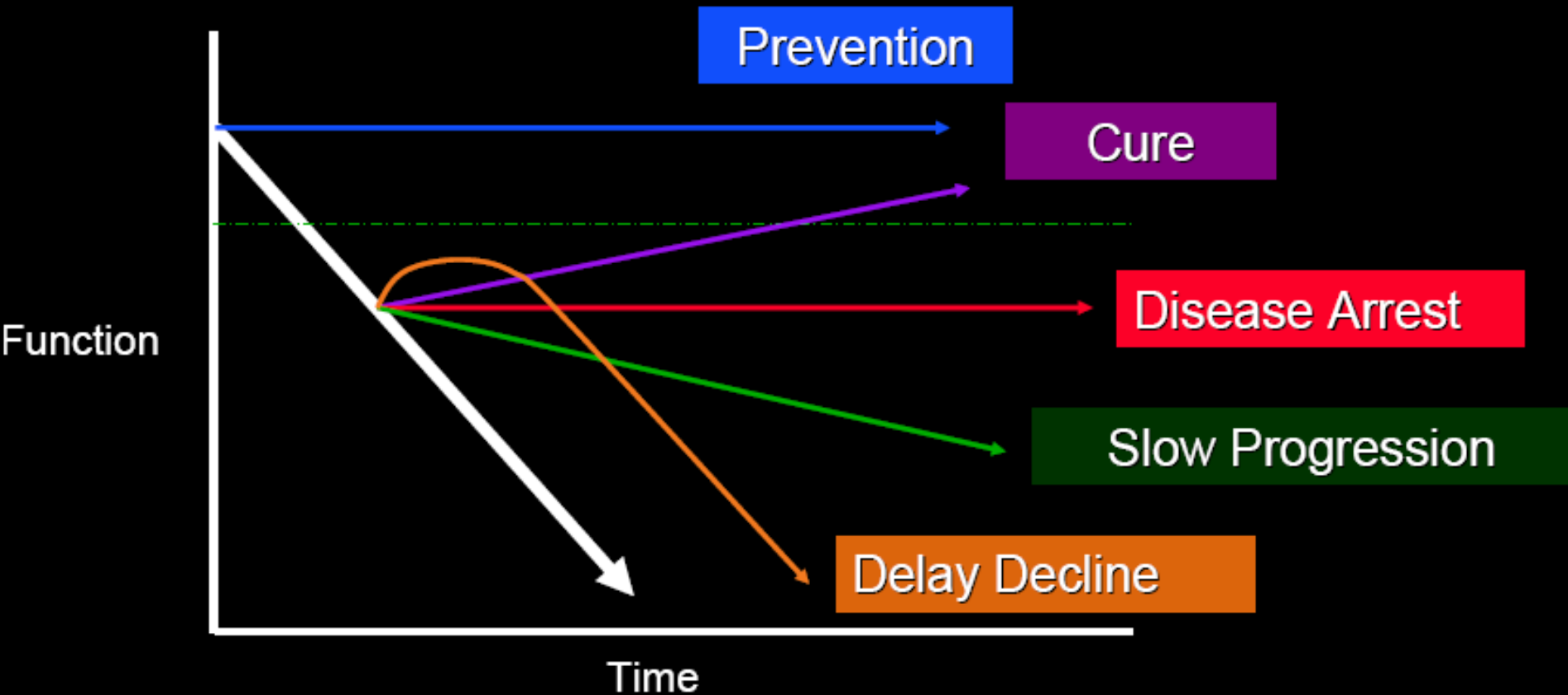
- Aprassia
- Afasia; alessia, agrafia
- Deficit di ragionamento astratto, di logica, di giudizio
- Acalculia
- Agnosia
- Deficit visuospaziali

SINTOMI NON COGNITIVI NELLA DEMENZA

- Alterazione dell'umore
(depressione, euforia, labilità emotiva)
- Ansia
- Alterazione della personalità
(indifferenza, apatia, disinibizione, irritabilità)
- Psicosi
(deliri paranoidei, strutturali o misidentificazioni; allucinazioni)
- Agitazione
(aggressività verbale o fisica, vocalizzazione persistente)
- Disturbi dell'attività psicomotoria
(vagabondaggio, affaccendamento afinalistico)
- Sintomi neurovegetativi
(alterazione del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del comportamento sessuale)

Terapia della Malattia di Alzheimer

Potential Treatment Outcomes in Alzheimer's Disease



Terapia della M. di Alzheimer 1

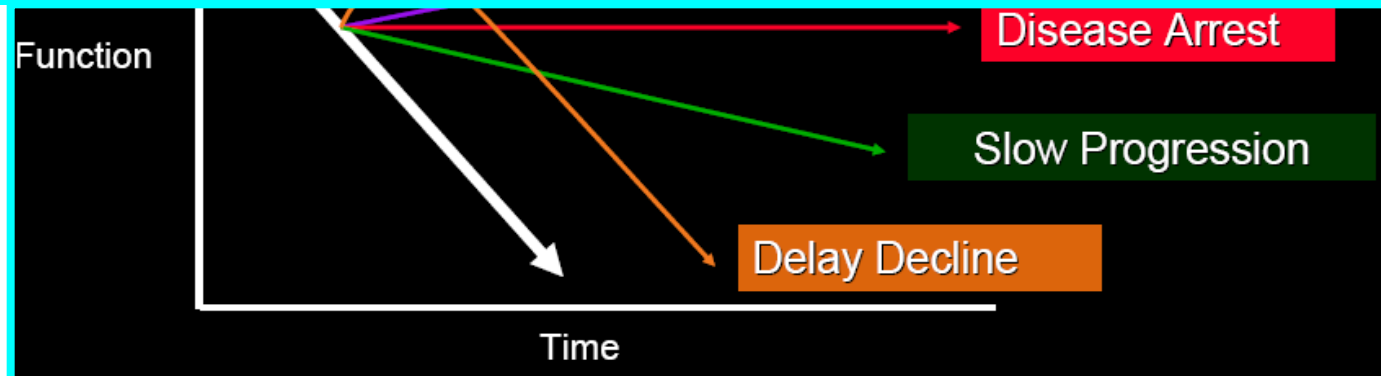
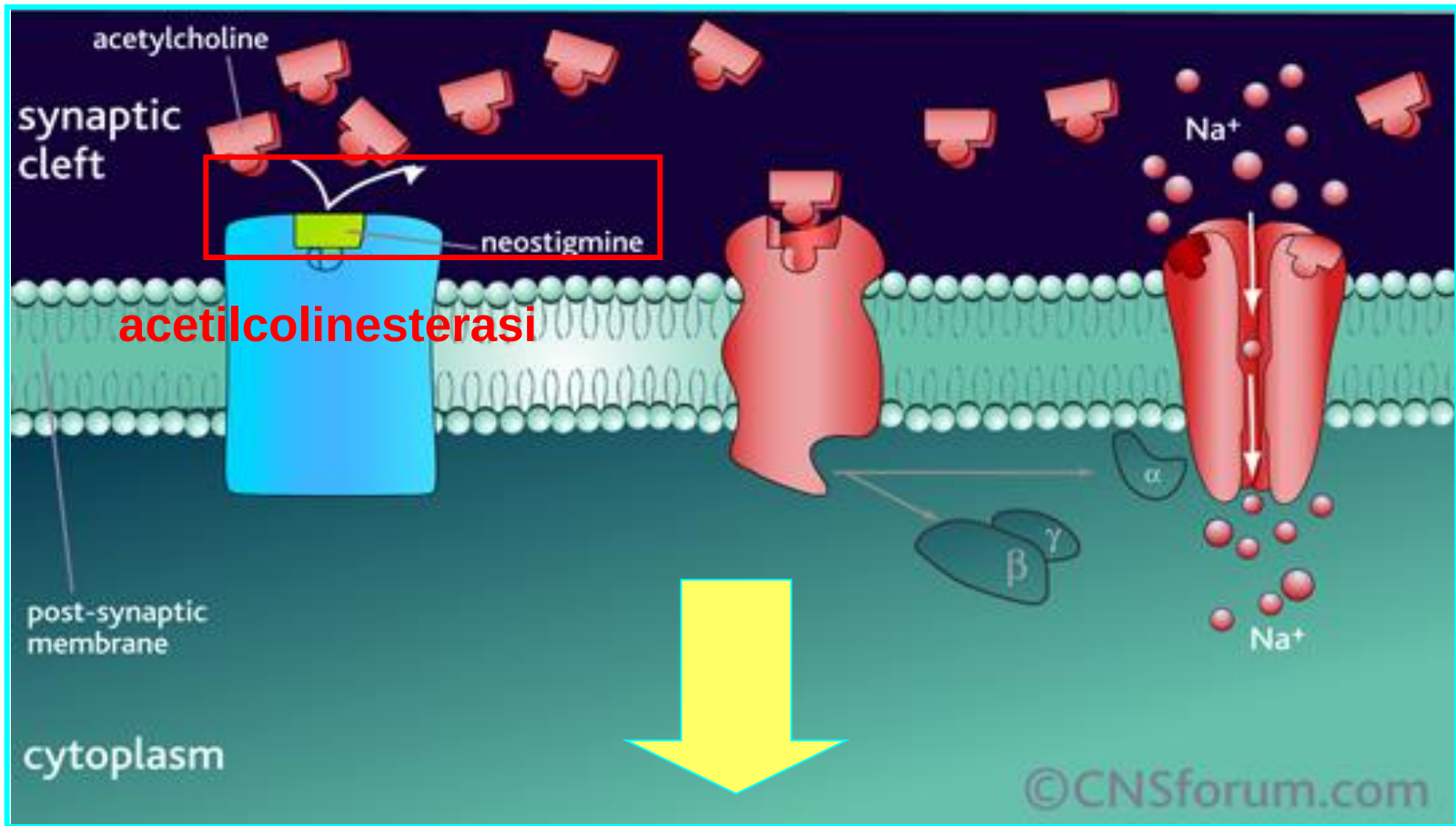
La M. di Alzheimer oggi può essere curata con farmaci specifici, ma non esiste ancora una terapia causale

Teoricamente la terapia causale potrebbe essere basata sulla **eliminazione della B-amiloide** a livello cerebrale (il vaccino sia attivo che passivo è già stato sperimentato).

La terapia “sintomatica” più efficace è basata sull’uso di farmaci che aumentano l’attività colinergica cerebrale.

Vengono usati a tale scopo gli **inibitori della acetil-colinesterasi cerebrale** come: **Donepezil, Rivastigmina, Galantamina** (in classe A con MMSE da 12 a 26 – piano terapeutico).

Questi farmaci sono in grado di migliorare / stabilizzare / rallentare il peggioramento della performance cognitiva e della autonomia funzionale del paziente. Inoltre possono ridurre i disturbi comportamentali.



Terapia della M. di Alzheimer 2

Altri farmaci che vengono usati o che sono stati usati nel trattamento della AD comprendono:

- Antagonisti del recettore NMDA('N-Metil-D-Aspartato) per il glutammato: **Memantina (Ebixa)** – in classe A dal Maggio 2009 con MMSE da 10 a 20
- Calcio-antagonisti: *nimodipina (Nimotop)*
- Nootropi (es. piracetam, nicergolina)
- Anti-infiammatori: FANS, Coxib
- Estratto di Gingko-Biloba
- Colina alfoscerato (precursore acetilcolina)
- Antiossidanti: vitamina E
- Anti-MAO B: selegilina
- L acetil carnitina
- Omotaurina

I **sintomi depressivi** che sono spesso coesistenti possono giovare della terapia con **antidepressivi**: sono preferiti gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI: es. Sertralina, Escitalopram)

Terapia della M. di Alzheimer 3

I disturbi del comportamento (es. aggressività, agitazione, deliri, vagabondaggio) possono essere trattati con specifiche *modificazioni ambientali o comportamentali*, oppure con *farmaci antipsicotici* specifici quali:

- **Antipsicotici tipici:** **Aloperidolo** (Serenase), **Prometazina** (Talofen)
- **Antipsicotici atipici:** **Risperidone** (Risperdal), **Olanzapina** (Zyprexa), **Quetiapina** (Seroquel), **Aripiprazolo** (Abilify)

Questi ultimi sono caratterizzati da minore effetti collaterali (sindrome extrapiramidale) e da minor attività anticolinergica.

Stato confusionale acuto (Delirium)

Definizione

- Condizione clinica caratterizzata da una alterazione acuta e fluttuante dello stato psichico, con perdita dell'attenzione e alterazione dello stato di coscienza
- *Sinonimi*: stato confusionale acuto, sindrome cerebrale acuta, encefalopatia metabolica, sindrome tossica cerebrale, confusione mentale acuta

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DELIRIUM (DSM-IV-TR) [modificato]

- a) Disturbo dello stato di coscienza e dell'attenzione
- b) Modificazione della cognitività o sviluppo di disturbi di percezione in assenza di demenza
- c) L'alterazione si sviluppa in ore o giorni e tende a fluttuare nel corso della giornata

Classificazione

- *Delirium iperattivo* (25%): con aumento dell'attività psicomotoria e prevalente agitazione (DD con stato ansio generico)
- *Delirium ipoattivo* (25%): con diminuzione dell'attività psicomotoria (DD con depressione o apparente normalità)
- *Delirium misto* (35%): caratteristiche sia di iper che ipo-attività.
- Nessuna alterazione psicomotoria (15%)

Epidemiologia

Il delirium è estremamente frequente nei pazienti ospedalizzati ma la sua prevalenza ed incidenza variano molto in base al setting considerato¹.

Dal 50 al 75% dei casi di delirium non viene identificato o risulta diagnosticato in maniera errata in ambiente ospedaliero².

Wards	Prevalence/Incidence
Medical Wards	On admission: 11-25% / Incident: 29-31%
Emergency Department	8-10% (poor evaluation of incident delirium)
Post Operative Delirium	Wide range depending on the surgery type, poor concordance between studies
Intensive Care Unit	On admission: 20-80% / Incident: 22-83% (poor concordance in assessment methods)

¹Epidemiology and risk factors for delirium Across hospital settings. Vasilevskis EE, et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2012 26:277-87

²Detection of delirium in the acute hospital. Collins N, et al. Age Ageing 2010;39: 131–5.

Epidemiologia

- Solo 1-2% nella popolazione anziana generale. Ma è molto comune fra gli anziani ospedalizzati o istituzionalizzati:
 - Fra i pazienti ricoverati in reparti di MG di età ≥ 70 anni, il 10-20% ha un delirium in atto all'ammissione e il 10-20% incorre in un delirium durante la degenza.
 - Fra i pazienti di età ≥ 70 aa ricoverati in reparti di chirurgia, l'incidenza di delirium post-operatorio è tra il 15-25% dopo procedure elettive e tra il 35-65% dopo interventi d'urgenza
 - Fino al 60% dei pazienti ospiti di strutture protette o ricoverati in reparti intensivi
- Mortalità
 - In ospedale: 22-76%
 - A un anno: 35-40%

Fattori di rischio e fattori precipitanti

➤ Fattori di rischio

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Deterioramento cognitivo/demenza
- Funzionalità compromessa
- Comorbilità
- Deficit sensoriali
- Politerapia
- Malnutrizione

➤ Fattori precipitanti

- Introduzione di nuovi farmaci, aggiustamenti posologici, sospensioni
- Ipoalbuminemia
- Alterazioni elettrolitiche
- Infezioni
- Procedure chirurgiche
- Patologie endocraniche
- Ritenzione urinaria e fecalomi
- Problemi cardiaci
- Ricovero in reparti intensivi
- Cateteri, mezzi di contenzione, dolore, stress, privazione di sonno.

Patogenesi del delirium

**Fattori
predisponenti/vulnerabilità**

Alta vulnerabilità

Demenza severa

Gravità di malattia

Deficit multisensoriale

Buona salute

Bassa vulnerabilità

**Fattori
precipitanti**

Evento clinico avverso

Chirurgia maggiore

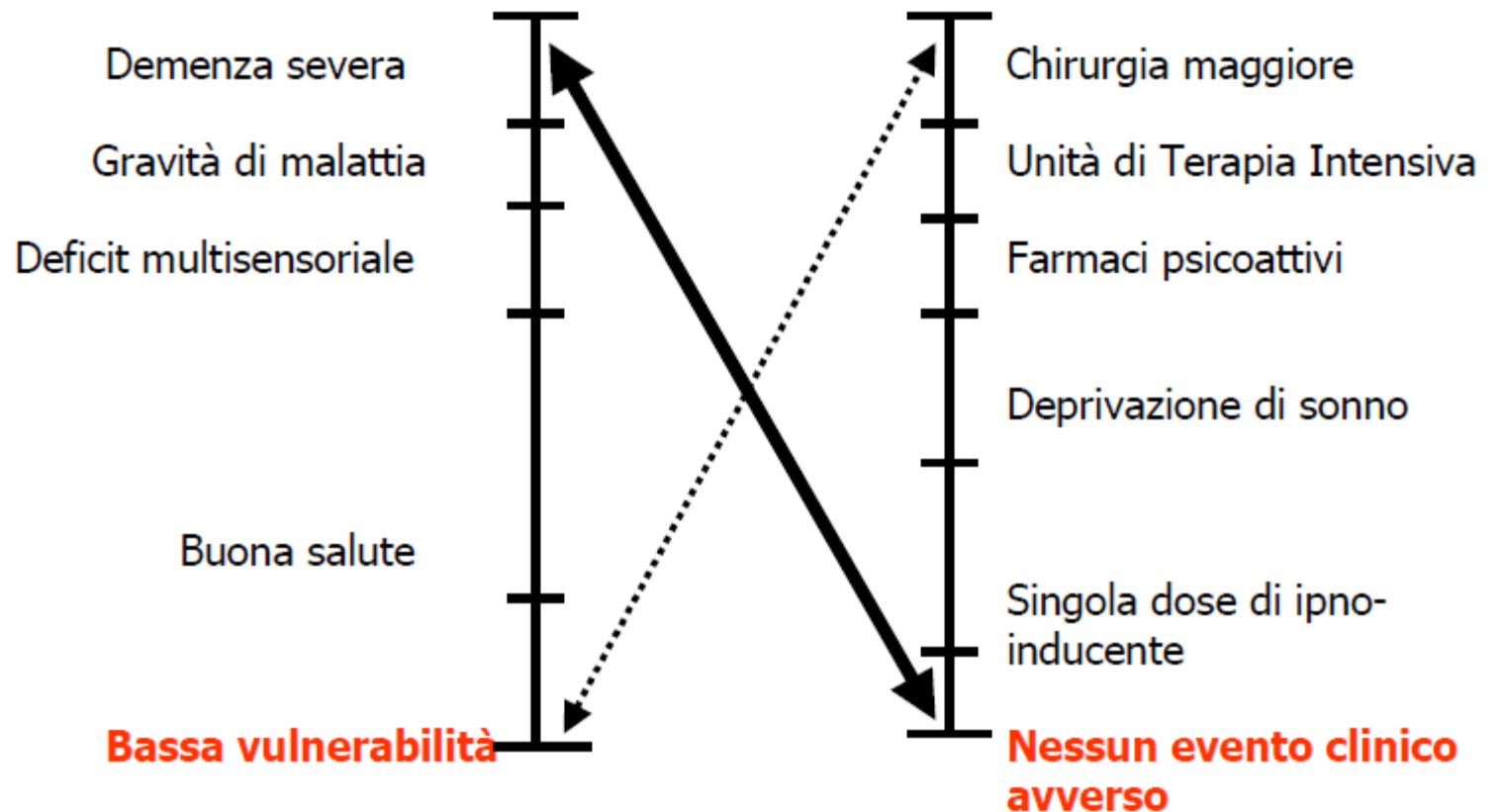
Unità di Terapia Intensiva

Farmaci psicoattivi

Deprivazione di sonno

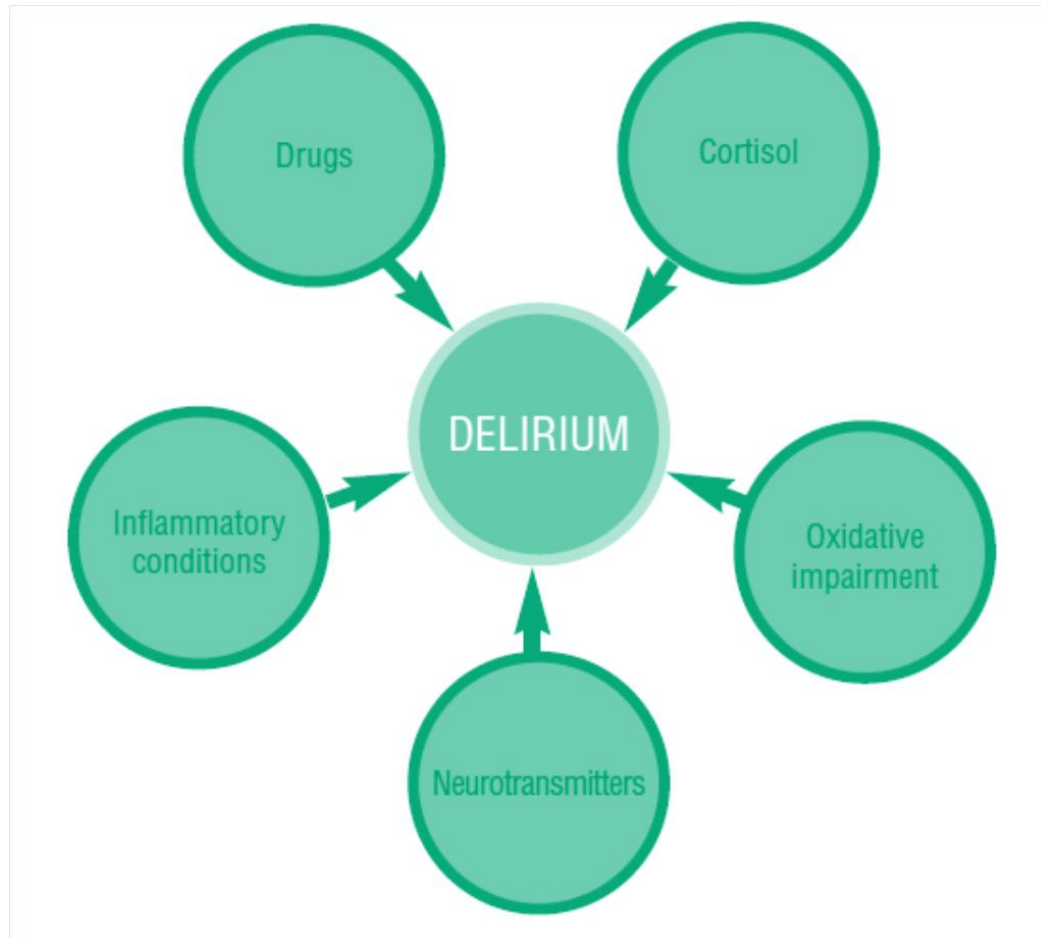
Singola dose di ipno-
inducente

**Nessun evento clinico
avverso**



Fisiopatologia

Non è ancora completamente definita:
alterazione cerebrale di tipo funzionale, piuttosto che strutturale



Fisiopatologia

- Alterazione neurotrasmettitoriali
 - Acetilcolina (Ach): ↓ Ach, ↑ SAA (Serum Anticholinergic Activity), ↑ farmaci ad attività anticolinergica
 - Dopamina: ↑ dopa, squilibrio fra Ach e dopa (soprattutto nelle forme iperattive)
 - Serotonina: ↑ o ↓ causano deficit colinergico, ↑ stimola attività dopaminergica
 - Norepinefrina: ↑ causa soprattutto delirium iperattivo
 - Acido gamma-amino-butirrico (GABA) e glutammato: ↓ GABA (neurotrasmettitore inibitorio) e glutammato (suo precursore)

Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. Tammy T. Hsieh, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008; 63(7): 764–772.

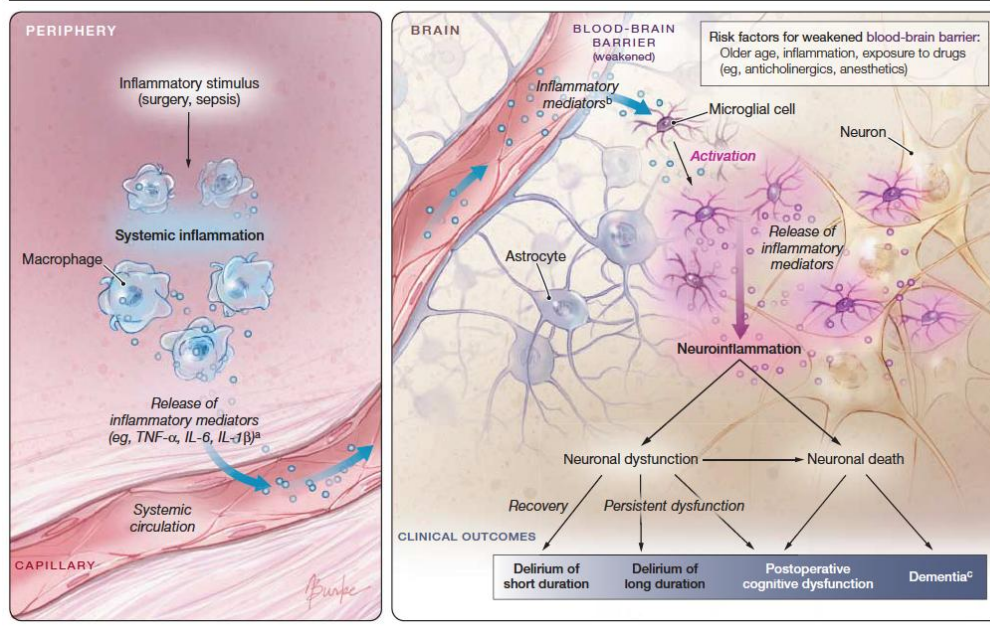
Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. Gunther ML, et al. Crit Care Clin. 2008;24(1):45-65.

Fisiopatologia

- Processi infiammatori

- Marker infiammatori: $\uparrow$ PCR incrementa rischio di delirium¹
- Citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , TNF- α , IL-6): stimolazione della microglia $\rightarrow$ risposta neurotossica $\rightarrow$ delirium²

Figure. Inflammatory Model of the Pathophysiology of Postoperative Delirium



¹C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. Macdonald A, et al. Age Aging. 2007;36:222-225.

²The neuroinflammatory hypothesis of delirium. Cerejeira J, et al. Acta Neuropathol. 2010;119:737–754.

Fisiopatologia

- Altre cause
 - Cortisolo: iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene → cortisolo si lega a R per glucocorticoidi (presenti in alte concentrazioni nell'ippocampo) → morte cellulare → riduzione delle funzioni dell'ippocampo → delirium¹
 - Ipossia cerebrale: ridotta ossigenazione cerebrale (patologie cardiache o polmonari, ipotensione, anemia...) → disfunzione cerebrale → maggiore suscettibilità allo sviluppo di delirium²
 - Farmaci (con attività anticolinergica, sedativi, analgesici...): ↓ Ach, ↑ dopamina e glutammato

¹Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. MacLulich AM, et al. Journal of Psychosomatic Research. 2008;65:229–238.

²Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. Croughwell ND, et al. Ann Thorac Surg. 1994;58:1702-8.

Cause (1)

➤ Farmaci

- Psicotropi
- Anticonvulsivanti
- Analgesici
- Anticolinergici
- Antiaritmici
- Antipertensivi
- Antibiotici
- Steroidi
- Broncodilatatori

➤ Malattie SN

- Traumi cranici
- Epilessia
- Lesioni occupanti spazio
- Malattia cerebrovascolare
- Malattie degenerative

Cause (2)

➤ Disturbi metabolici

- Insuff. Renale/Epatica
- Ipossia
- Ipoglicemia
- Disturbi equ. Acido-base
- Deficit vitaminici
- Endocrinopatie
- Alterazioni idroelettrol.

➤ Malattie cardiopolmonari

- Infarto miocardico
- Scompenso cardiaco
- Aritmie
- Shock
- Insufficienza respiratoria

Cause (3)

- Malattie ematologiche
 - Anemia perniciosa
 - Policitemia
 - Diatesi emorragica
- Malattie sistemiche
 - Infezioni
 - Neoplasie
- Danni fisici
 - Traumi gravi
 - Ustioni
 - Ipo/ipertermia
- Deficit sensoriali
- Decorso post-chirurgico

Sintomi e segni

- Disfuzione cognitiva acuta con compromissione dell'attenzione che si sviluppa improvvisamente o in breve tempo (da ore a giorni)
- Possono associarsi alterazioni di orientamento, memoria, e linguaggio
- Attività psicomotoria variabilmente alterata (agitazione, letargia)
- Possono essere presenti allucinazioni, deliri, tremore, alterazioni del ritmo sonno-veglia
- Fluttuazioni acute dello stato psichico, con vari livelli di disattenzione (difficoltà a concentrare, sostenere e spostare l'attenzione, difficoltà ad eseguire comandi), disorganizzazione del pensiero (discorsi incoerenti, flusso illogico di idee) e alterazione dei livelli di coscienza; tipici intervalli di lucidità

Diagnosi (1)

- Stabilire la presenza di delirium
- Individuare la causa sottostante
- Mancata diagnosi e errore diagnostico fino all'80% dei casi !
- Il delirium è un indicatore della qualità di assistenza sanitaria fornita al paziente in corso di ricovero ospedaliero.

Diagnosi (2)

➤ Anamnesi:

- determinare la frequenza e la durata dell'alterazione psichica; identificare le patologie acute e croniche comorbose; attenta revisione farmacologica; ricostruzione dello stato cognitivo premorbo.

➤ Esame Obiettivo:

- segni vitali ed accurato esame dei singoli apparati

➤ Confusion Assessment Method

➤ Laboratorio:

- emocromo, elettroliti, esame urine, colturali in caso di sospetta infezione.

➤ Esame strumentali:

- ECG, RX-torace, TC-encefalo, EEG (in base all'anamnesi ed all'E.O.)

The confusion assesement method diagnostic algorithm (CAM)

1. Insorgenza acuta e andamento fluttuante.
 - Dato di solito acquisito da un familiare: c'è stato un cambiamento acuto nello stato mentale del paziente rispetto alla sua situazione di base ? Il comportamento anormale varia durante la giornata, per esempio va e viene o si modifica d'intensità ?
2. Perdita dell'attenzione.
 - Il paziente presenta difficoltà nel concentrare la sua attenzione, ad esempio è facilmente distraibile, non riesce a mantenere il filo del discorso ?
3. Disorganizzazione del pensiero.
 - Il pensiero del paziente è disorganizzato e incoerente, passa da un argomento all'altro senza un filo logico, in modo imprevedibile ?
4. Alterato livello di coscienza.
 - Il paziente presenta iperallerta, letargia, stupor o coma ?

La diagnosi di delirium richiede la presenza di 1) e 2) e, alternativamente 3) o 4).

Complicanze

- Problemi iatrogeni collegati alla contenzione fisica o farmacologica
- Incontinenza/ritenzione urinaria
- Sindrome da immobilizzazione
- Lesioni da pressione
- Malnutrizione acuta
- Rischio 10 volte maggiore di complicanze mediche (incluso decesso) negli ospedalizzati
- Aumento di durata della degenza e maggior rischio di dimissione in strutture assistenziali.

Linee guida nella gestione del delirium

- Trattamento delle patologie di base ed attenzione rivolta alla stabilizzazione dei parametri vitali
- Rimozione dei fattori contribuenti
- Evitare il più possibile la contenzione e la somministrazione di farmaci psicoattivi
- Prevenzione delle complicanze
- Adeguata assistenza (incoraggiare la presenza dei familiari)
- Posizionare il paziente in un ambiente tranquillo; rinforzare l'orientamento spazio-temporale

Terapia farmacologica specifica

- Aloperidolo 0,25- 1 mg PO, IM, EV (intervalli di 30 minuti tra una dose e l'altra). Sospendere dopo 36 ore di stazionarietà.
- BZD (lorazepam 0,25-1mg PO, IM, EV) di sceltanei pzienti con delirium da astinenza alcolica o da sedativi e per i pazienti con parkinsonismo

Table 4. Pharmacologic Treatment of Delirium.

Class and Drug	Dose	Adverse Effects	Comments
Antipsychotic Haloperidol	0.5–1.0 mg twice daily orally, with additional doses every 4 hr as needed (peak effect, 4–6 hr) 0.5–1.0 mg intramuscularly; observe after 30–60 min and repeat if needed (peak effect, 20–40 min)	Extrapyramidal symptoms, especially if dose is >3 mg per day Prolonged corrected QT interval on electrocardiogram Avoid in patients with withdrawal syndrome, hepatic insufficiency, neuroleptic malignant syndrome	Usually agent of choice Effectiveness demonstrated in randomized, controlled trials ^{20,37} Avoid intravenous use because of short duration of action
Atypical antipsychotic Risperidone Olanzapine Quetiapine	0.5 mg twice daily 2.5–5.0 mg once daily 25 mg twice daily	Extrapyramidal effects equivalent to or slightly less than those with haloperidol Prolonged corrected QT interval on electrocardiogram	Tested only in small uncontrolled studies Associated with increased mortality rate among older patients with dementia
Benzodiazepine Lorazepam	0.5–1.0 mg orally, with additional doses every 4 hr as needed*	Paradoxical excitation, respiratory depression, oversedation	Second-line agent Associated with prolongation and worsening of delirium symptoms demonstrated in clinical trial ³⁷ Reserve for use in patients undergoing sedative and alcohol withdrawal, those with Parkinson's disease, and those with neuroleptic malignant syndrome
Antidepressant Trazodone	25–150 mg orally at bedtime	Oversedation	Tested only in uncontrolled studies

* Intravenous use of lorazepam should be reserved for emergencies.

Prevenzione

- Aumentare la capacità di riconoscimento da parte di medici e infermieri
- Valutazione psicogeriatrica all'ammissione del paziente in reparto
- Valutazione geriatrica pre-operatoria
- Interventi ambientali per favorire l'orientamento spazio-temporale nei pazienti ospedalizzati
- Interventi preventivi: idratazione e nutrizione adeguata; trattamento antidolorifico, eliminazione dei farmaci non necessari, regolarizzazione delle funzioni sfinteriche, adeguata ossigenazione, mobilizzazione precoce, prevenzione delle infezioni, facilitazione del corretto ritmo sonno-veglia, controllo degli stimoli ambientali