

Invecchiamento cerebrale
&
Deterioramento cognitivo nell'anziano

Obiettivi Formativi

- Conoscere le modificazioni morfologiche e funzionali del SNC legate all'invecchiamento
- Conoscere i principali quadri di deterioramento cognitivo nell'anziano
- Conoscere le principali forme di demenza
- Saper sospettare la presenza di deterioramento cognitivo nell'anziano
- Saper somministrare test neuropsicologici di primo livello

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, deterioramento cognitivo e demenza: un continuum?



Invecchiamento di successo



Invecchiamento usuale



**Deterioramento
senza demenza**



Demenza

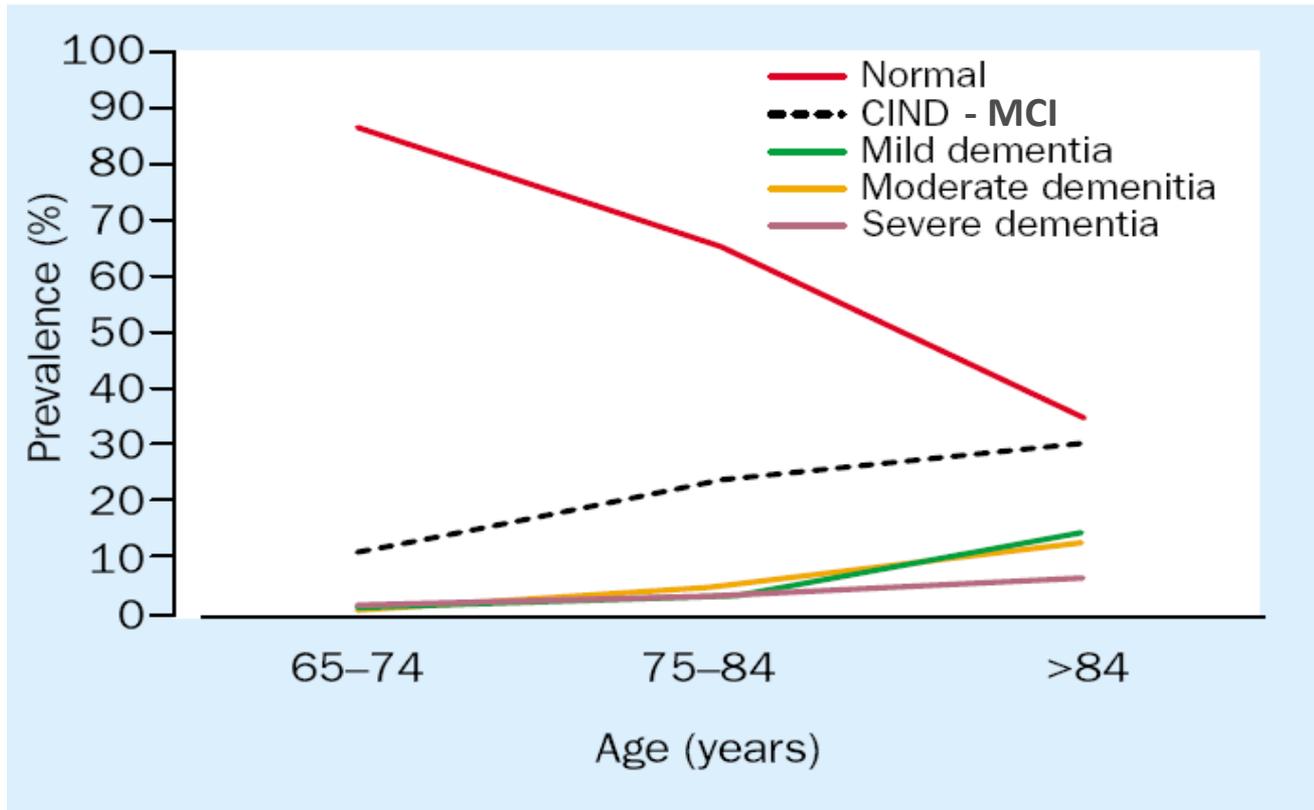
Entità nosografiche

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

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)

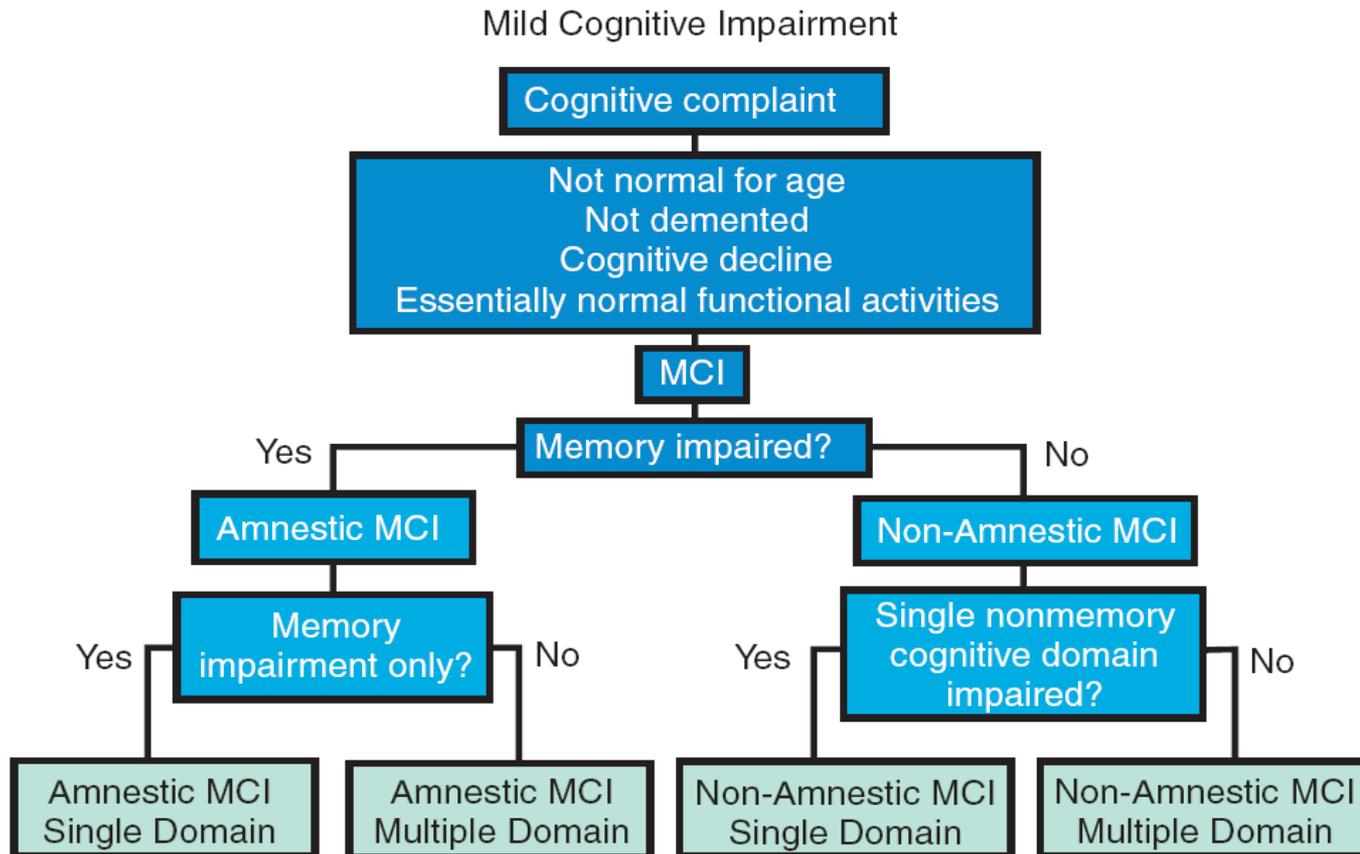
Age-specific prevalence of normal cognition, CIND, and dementia from the Canadian Health and Aging Study



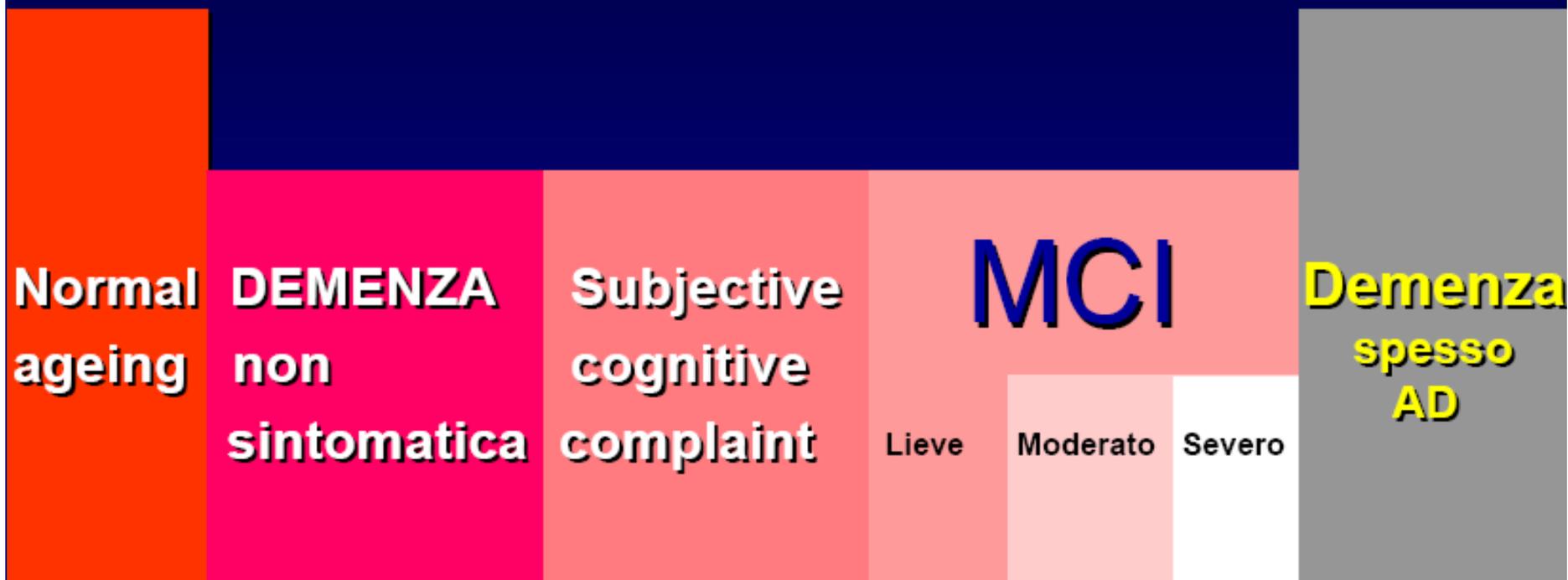
Deterioramento Cognitivo Moderato: definizioni

Deterioramento Cognitivo Moderato (MCI):

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



SPETTRO DEL DECLINO COGNITIVO



Rischio di sviluppare demenza

Criteria diagnostici per Disturbo Neurocognitivo Lieve

Box 24.3 DSM-5: Disturbo neurocognitivo lieve – Criteri diagnostici

- A. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:
 - 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive; e
 - 2. Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
- B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci, sono conservate, ma richiedono uno sforzo maggiore,
- C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se dovuto a:

Malattia di Alzheimer

Degenerazione frontotemporale

Malattia a corpi di Lewy

Malattia vascolare

Trauma cranico

Uso di sostanze/farmaci

Infezione da HIV

Malattie da prioni

Morbo di Parkinson

Malattia di Huntington

Altra condizione medica

Eziologie molteplici

Senza specificazione

Specificare:

Senza alterazione comportamentale

Con alterazione comportamentale

Distrurbo neurocognitivo lieve

(Mild Cognitive Impairment)



“MCI refers to the state of cognition and functional ability between normal aging and very mild AD”

(Petersen, 2001)

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)	<input type="checkbox"/>	Giorno del mese <input type="checkbox"/> Stagione <input type="checkbox"/>	Giorno della settimana <input type="checkbox"/> Anno <input type="checkbox"/>
2. Orientamento spaziale (5)	<input type="checkbox"/>	Luogo <input type="checkbox"/> Regione <input type="checkbox"/>	Piano <input type="checkbox"/> Nazione <input type="checkbox"/>
3. Memoria a breve termine (3)	<input type="checkbox"/>	Richiamo di tre parole: pane <input type="checkbox"/> gatto <input type="checkbox"/> casa <input type="checkbox"/>	
4. Concentrazione (5)	<input type="checkbox"/>	100 <input type="checkbox"/> --- <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	
5. Memoria a lungo termine (3)	<input type="checkbox"/>	Sillabare al contrario la parola O <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ripetere le parole precedenti: pane <input type="checkbox"/> gatto <input type="checkbox"/> casa <input type="checkbox"/>	
6. Linguaggio (8)	<input type="checkbox"/>	Denominazione di matita <input type="checkbox"/> orologio <input type="checkbox"/> Ripetere sopra la panca la capra campà <input type="checkbox"/> Esecuzione del comando in tre tempi <input type="checkbox"/> Prenda il foglio con la mano destra <input type="checkbox"/> Lo pieghi in due <input type="checkbox"/> Lo butti sul pavimento <input type="checkbox"/> Esecuzione del comando scritto (chiuda gli occhi) <input type="checkbox"/> Scrittura della frase	
7. Prassia di costruzione (1)	<input type="checkbox"/>	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)



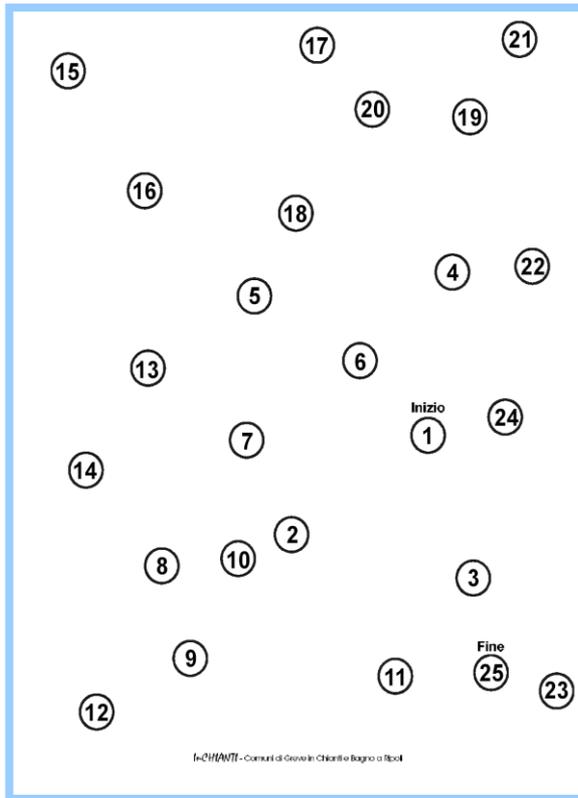
COEFFICIENTI DI AGGIUSTAMENTO MMSE					
Scolarità (anni)	Età				
	65-69	70-74	74-79	80-85	85+
0-4	+0.4	+0.7	+1.0	+1.5	+2.2
5-7	-1.1	-0.7	-0.3	+0.4	+1.4
8-12	-2.0	-1.6	-1.0	-0.3	+0.3
13+	-2.8	-2.3	-1.7	-0.9	+0.3

Tests utilizzabili nella valutazione psicometrica del soggetto anziano con disturbi cognitivi

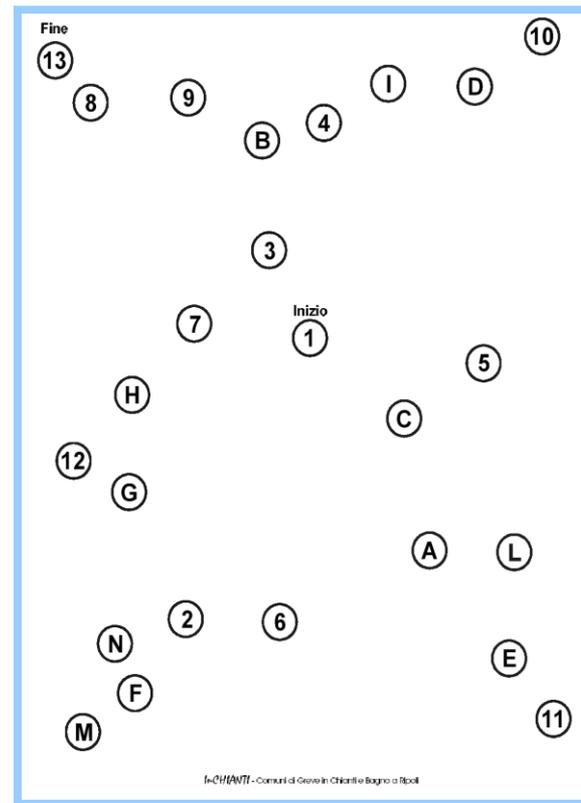
- Memoria verbale
- Memoria di prosa
- Memoria visiva
- Memoria spaziale
- Linguaggio-comprensione
- Linguaggio semantico-produzione
- Linguaggio fonemico-produzione
- Capacità logiche
- Attenzione
- Prassia costruttiva
- 15 parole di Rey
- Racconto di Babcock
- Benton visual retention test
- Test di 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

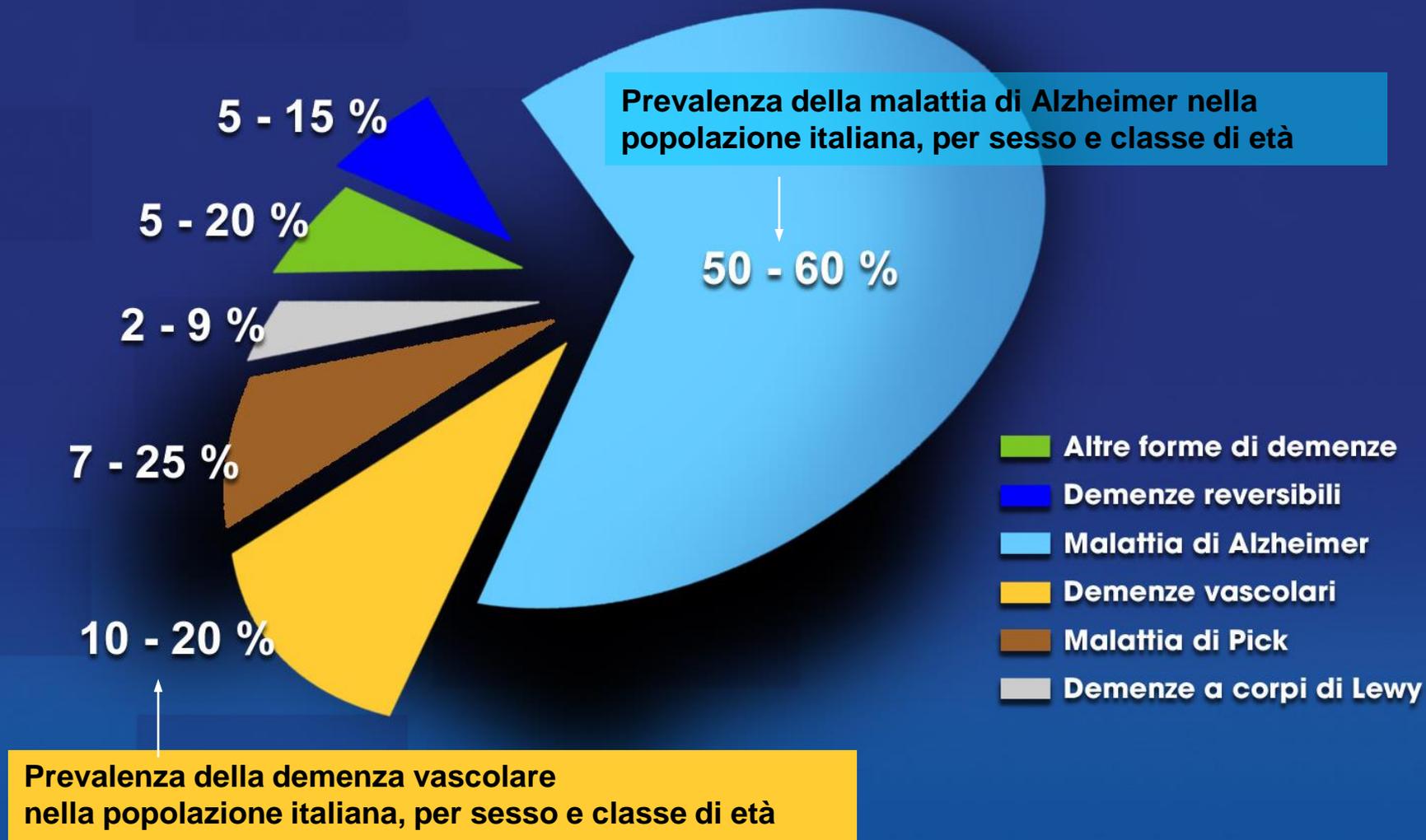
Disturbi endocrini e metabolici

- Ipotiroidismo, ipertiroidismo

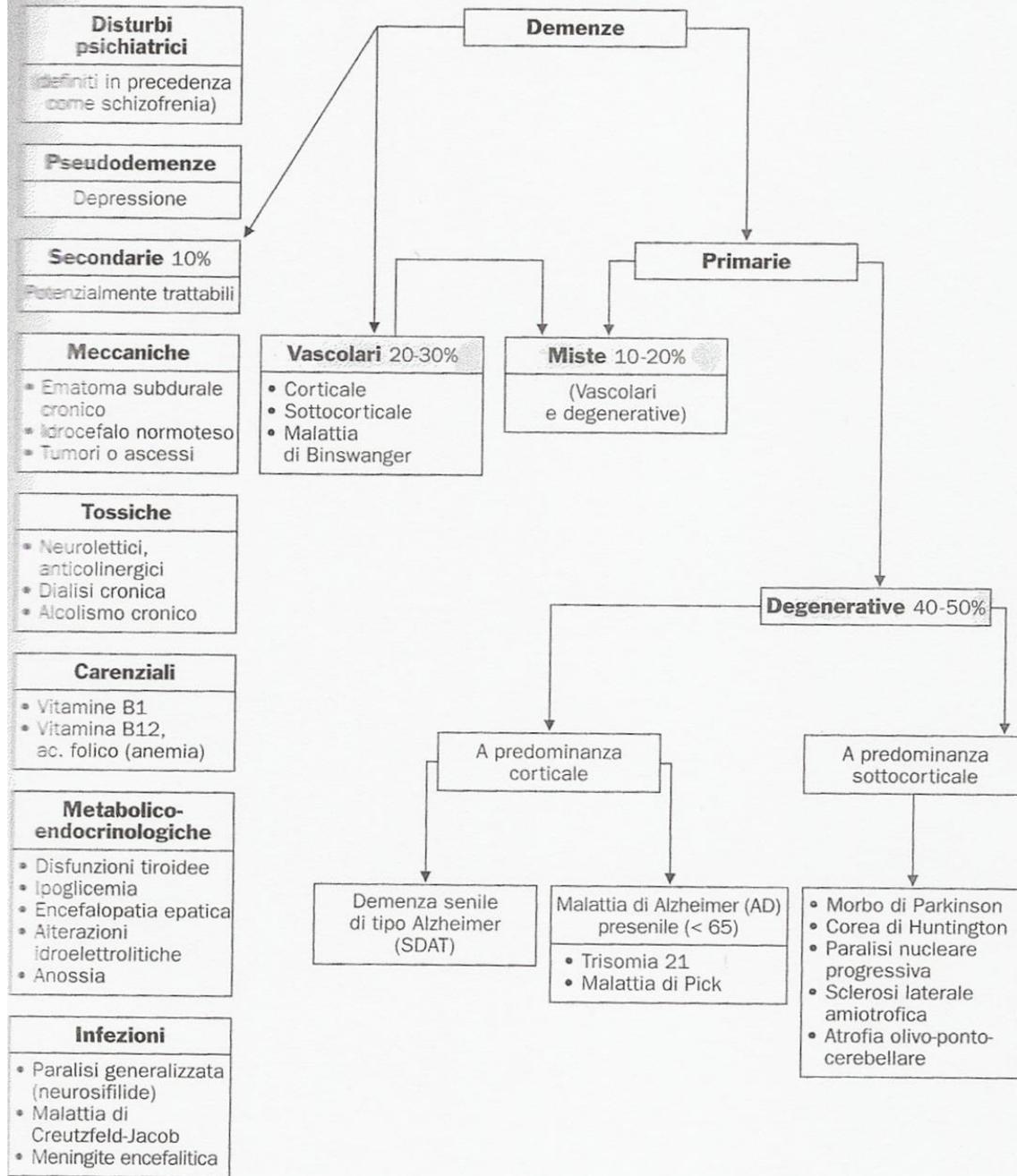
Processi espansivi intracranici

- 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, agrafia, 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. In grado di essere portato fuori casa	attività indipendente fuori casa. Non in grado di uscire fuori casa
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 assistenza di curarsi della 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

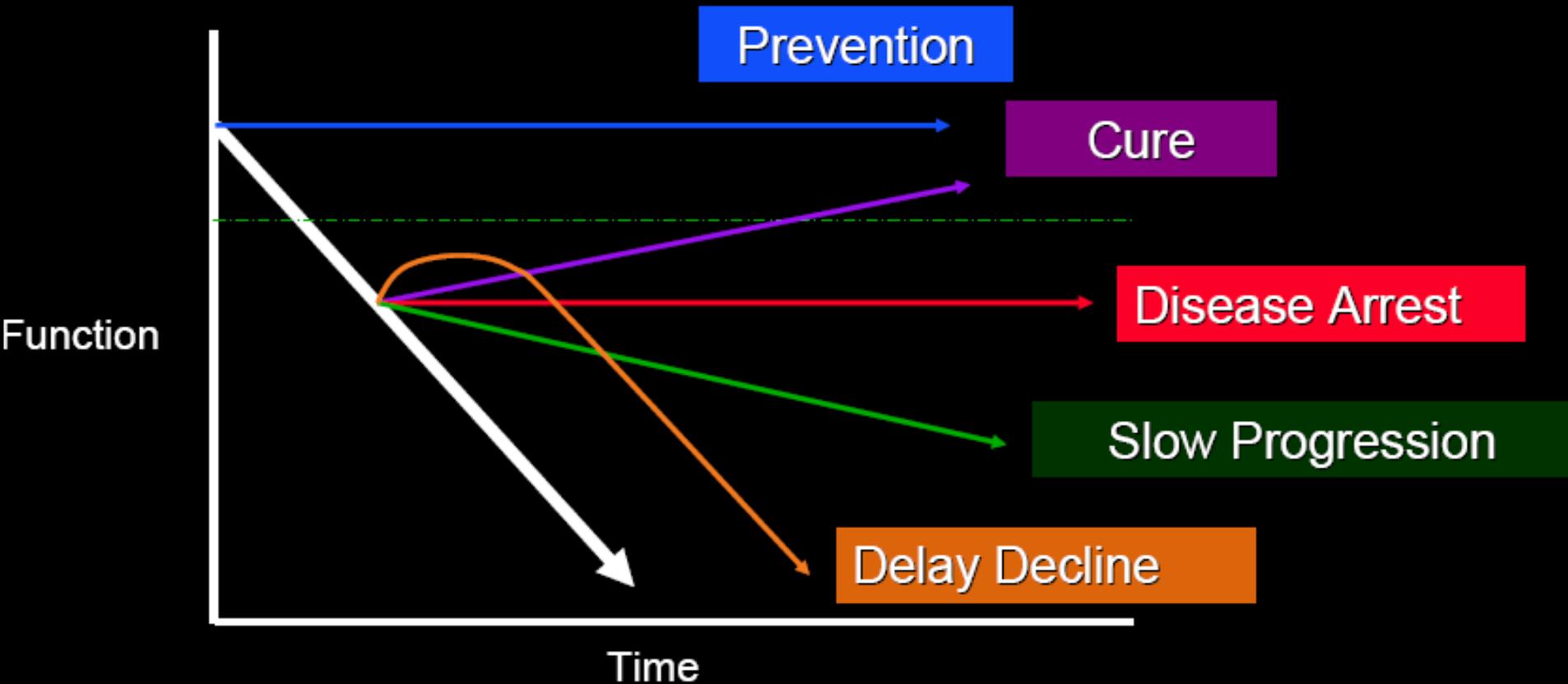
- Aprassia
- Afasia; alessia, agrafia
- Deficit di ragionamento astratto, di logica, di giudizio
- Acalculia
- Agnosia
- Deficit visuospaziali

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

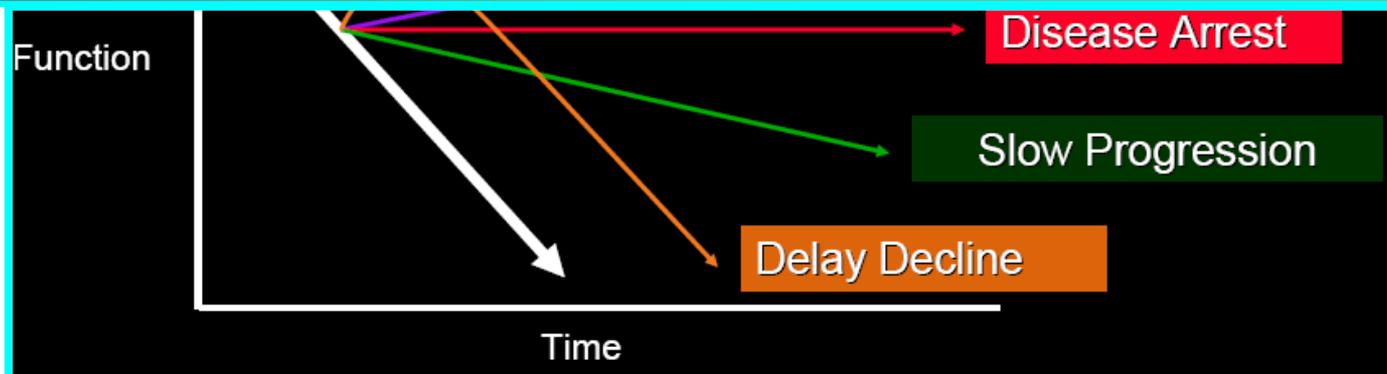
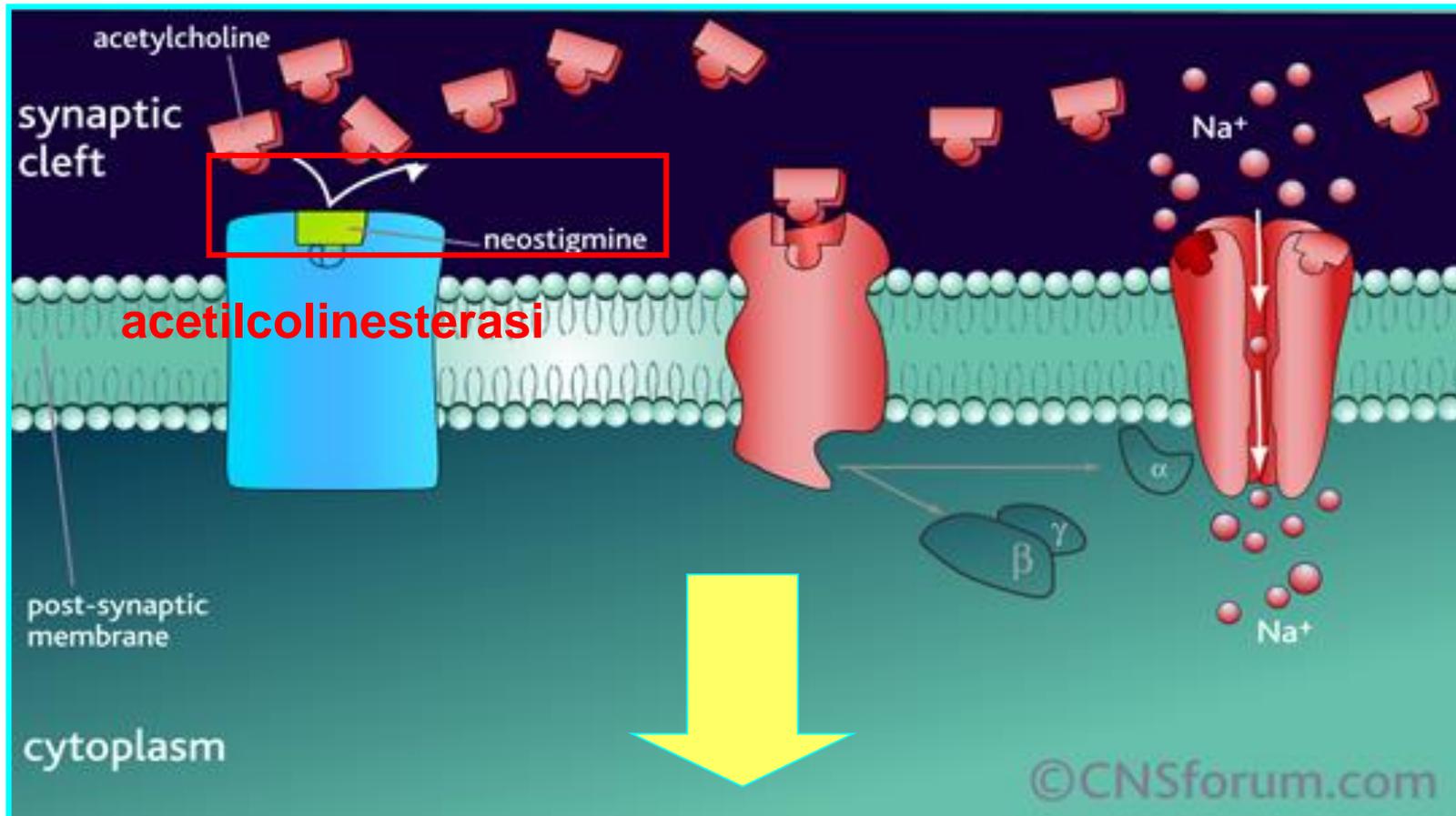
La M. di Alzheimer oggi può essere curata con farmaci specifici, ma non esiste ancora una terapia causale

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.

Terapia della M. di Alzheimer 4

Farmaci in corso di sviluppo o sperimentazione:

- Immunizzazione attiva o passiva verso β amiloide (\downarrow β amiloide)
- Nuovi inibitori Acetilcolinesterasi (ACh) ←
- Farmaci in grado di modulare β e γ secretasi (\downarrow β amiloide) ←
- Farmaci \downarrow aggregazione β amiloide: mimetici dei glicosaminoglicani; chelanti Cu/Zn; scillo-inositolo
- Agonisti muscarini M1 post-sinaptici: Talsaclidina, F267B (\downarrow β amiloide)
- Agonisti PPAR- γ : Glitazonici (flogosi, \downarrow β -secretasi) ←
- Inibitori γ secretasi (\downarrow β amiloide)
- Inibitori aggregazione TAU: ac. Valproico, litio