Azienda per l'Assistenza Sanitaria

n. 5 "Friuli Occidentale"
Via della Vecchia Ceramica, 1 – 33170 Pordenone
C.F. e P.I. 01772890933 – PEC aas5.protgen@certsanita.fvg.it

IL MORBO DI ALZHEIMER, UN PROBLEMA SEMPRE PIÙ FREQUENTE: COME AFFRONTARLO?

Dott. Provenzano Antonio
Neurologo-Geriatra
Medico Reparto di Medicina
Ambulatorio demenze
Ospedale Civile San Vito al Tagliamento

repubblica.it/salute/ricerca/2017/04/03/news/alzheimer_ecco_i_meccanismi_all_origine_della_malattia-162080789/?ref=

Alzheimer, scoperto il meccanismo all'origine della malattia. E' nell'area che regola l'umore

La scoperta italiana, appena pubblicata su Nature Communications. Aggiunge un importante tassello nella comprensione di una malattia che colpisce circa mezzo milione di italiani over 60

di ELVIRA NASELLI

Lo leggo dopo 03 aprile 2017

IL RESPONSABILE del **morbo di Alzheimer** non si deve

Alzheimer, scoper... G2 Clinico - Siste...

BenQ

Un anno fa……

la Repubblica.it

Alzheimer, trovata causa della malattia. Speranze per una nuova cura

Lo studio sulle cavie da laboratorio della Duke University. Identificato collegamento fra un aminoacido e il comparire della patologia

di VALERIA PINI

Nuove speranze nella lotta all'Alzheimer arrivano da un nuovo studio statunitense

Dagli Stati Uniti arriva la notizia della scoperta della possibile causa principale dell'Alzheimer. I test, per ora solo su cavie da laboratorio, potrebbero contribuire allo sviluppo di una nuova cura, aprendo così speranze per i pazienti. Nelle sperimentazioni si è visto che un tipo di cellule del sistema immunitario del cervello, le microglia, quando iniziano a consumare dosi abnormi di un nutriente, un aminoacido che si chiama arginina, iniziano a dividersi e cambiare. In quel momento incomincia ad apparire l'Alzheimer.

Lo studio. I ricercatori statunitensi della Duke University hanno scoperto che bloccando questo processo con la somministrazione nei topi di un noto 'inibitore enzimatico', una molecola in grado di diminuire l'attività di un enzima), la 'difluorometilornitina' (Dfmo), si riduce il consumo di arginina, da parte delle microglia e si riduce sia il numero di queste cellule che delle cosiddette 'placche amiloidi'. Sono queste ultime, insieme al malfunzionamento delle proteine Tau, che, depositandosi tra i neuroni, ne alterano, rallentandolo, il funzionamento causando la demenza tipica dell'Alzheimer.

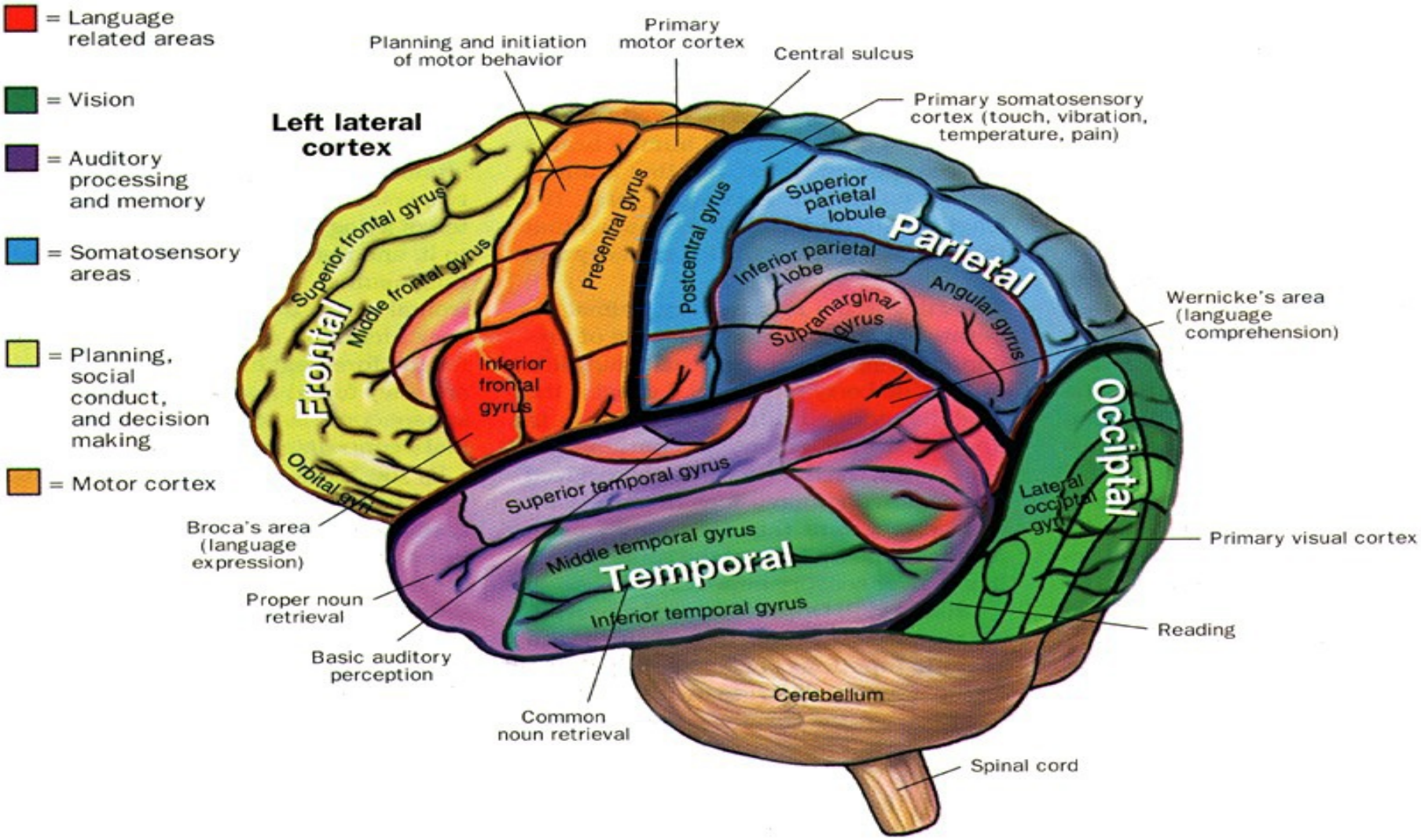
I test sui topi. Per la sperimentazione i ricercatori hanno utilizzato topi da laboratorio modificati geneticamente diversi anni fa in modo tale che il loro sistema immunitario potesse essere simile a quello umano. "Se sarà accertato anche negli uomini che il consumo di arginina gioca un ruolo così importante nel processo degenerativo, forse potremmo bloccarlo ed invertire il corso della malattia", ha spiegato Carol Colton, professore di Neurologia alla Duke University School of Medicine, uno degli autori dello studio pubblicato sul Journal of Neuroscience. Secondo Colton lo studio "apre le porte ad un modo completamente diverso di pensare l'Alzheimer, in grado di farci superare il punto morto in cui ci trovavamo nella lotta contro" la malattia.

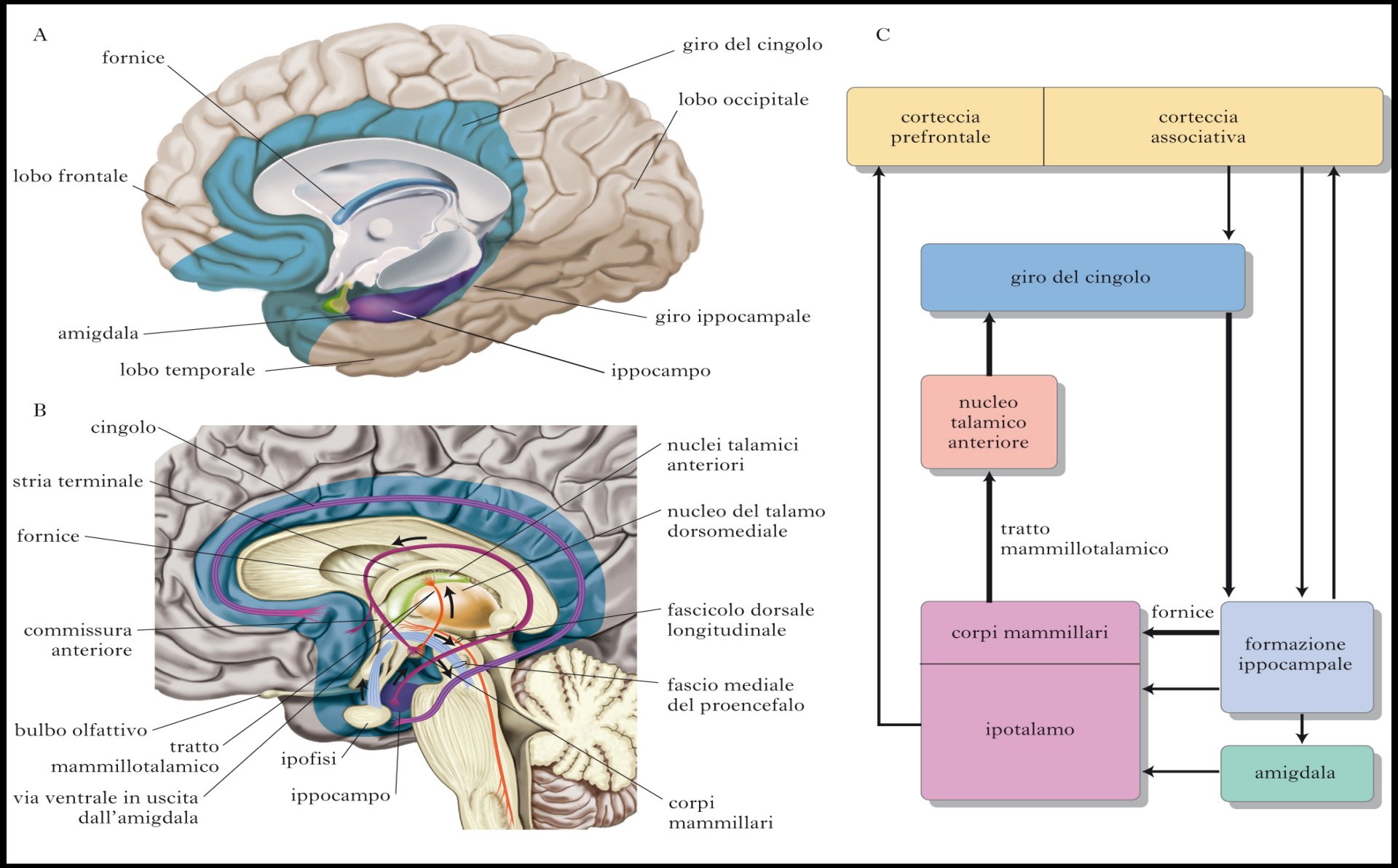
Le cure. La 'difluorometilornitina' (Dfmo), la sostanza che è stata utilizzata per bloccare l'effetto dell'arginina, è già utilizzata in una serie di sperimentazioni contro alcuni tipi di tumore e potrebbe diventare un'arma per trovare una cura contro l'Alzheimer. Oggi non esistono farmaci in grado di fermare e far regredire l'Alzheimer e i trattamenti disponibili puntano semplicemente a contenere i sintomi. Per alcuni pazienti, in cui la malattia è in uno stadio lieve, farmaci come tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina possono aiutare a limitare l'aggravarsi dei sintomi per alcuni mesi. In genere questa malattia incomincia in modo subdolo e non è facile da identificare. La persona incomincia a dimenticare alcune cose, per arrivare al punto in cui non riescono più a riconoscere nemmeno i familiari e hanno bisogno di aiuto anche per le attività quotidiane più semplici.

Mezzo milione di malati in Italia. La demenza di Alzheimer oggi colpisce circa il 5% delle persone con più di 60 anni e in Italia le stime ufficiali parlano di circa 500mila ammalati. È la forma più comune di demenza senile, uno stato provocato da una alterazione delle funzioni cerebrali che implica serie difficoltà per il paziente nel condurre le normali attività quotidiane. Entro il 2050 il numero di persone che nel mondo soffriranno di demenza salirà a circa 135 milioni di persone.

Premessa 1

Aree funzionali dell' encefalo




A
fornice
giro del cingolo
lobo occipitale
lobo frontale
giro ippocampale
amigdala
lobo temporale
ippocampo
B
cingolo
stria terminale
fornice
nuclei talamici anteriori
nucleo del talamo dorsomediale
commissura anteriore
fascicolo dorsale longitudinale
fascio mediale del proencefalo
bulbo olfattivo
tratto mammillotalamico
ipofisi
via ventrale in uscita dall'amigdala
ippocampo
corpi mammillari
C
corteccia prefrontale
corteccia associativa
giro del cingolo
nucleo talamico anteriore
tratto mammillotalamico
fornice
corpi mammillari
formazione ippocampale
ipotalamo
amigdala

Evidenze Anatomo Funzionali

- Riduzioni volumetriche e declini funzionali
  Ippocampo → memoria dichiarativa
  Aree Frontali → working memory, attenzione, controllo degli impulsi, funzioni esecutive

- Anormalità in regioni → ippocampo, corteccia frontale, talamo, amigdala, lo striato, ipotalamo, tronco cerebrale e giro cingolato anteriore
  (Nestler, Carlezon, 2006; Martin-Soelch, 2009)

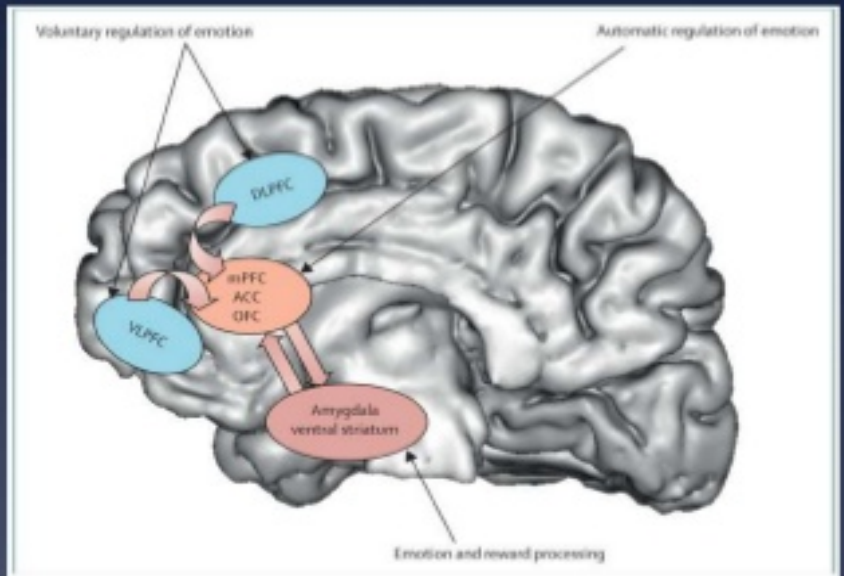


Figure 1. Neural systems of relevance to major depressive disorder
Key neural regions implicated in emotion and reward processing, and voluntary and automatic regulation of emotion are shown superimposed on a greyscale depiction of the human brain. DLPFC=dorsolateral prefrontal cortex. mPFC=medial prefrontal cortex. ACC=anterior cingulate cortex. OFC=orbitofrontal cortex. VLPFC=ventrolateral prefrontal cortex. Adapted with permission from reference 56.

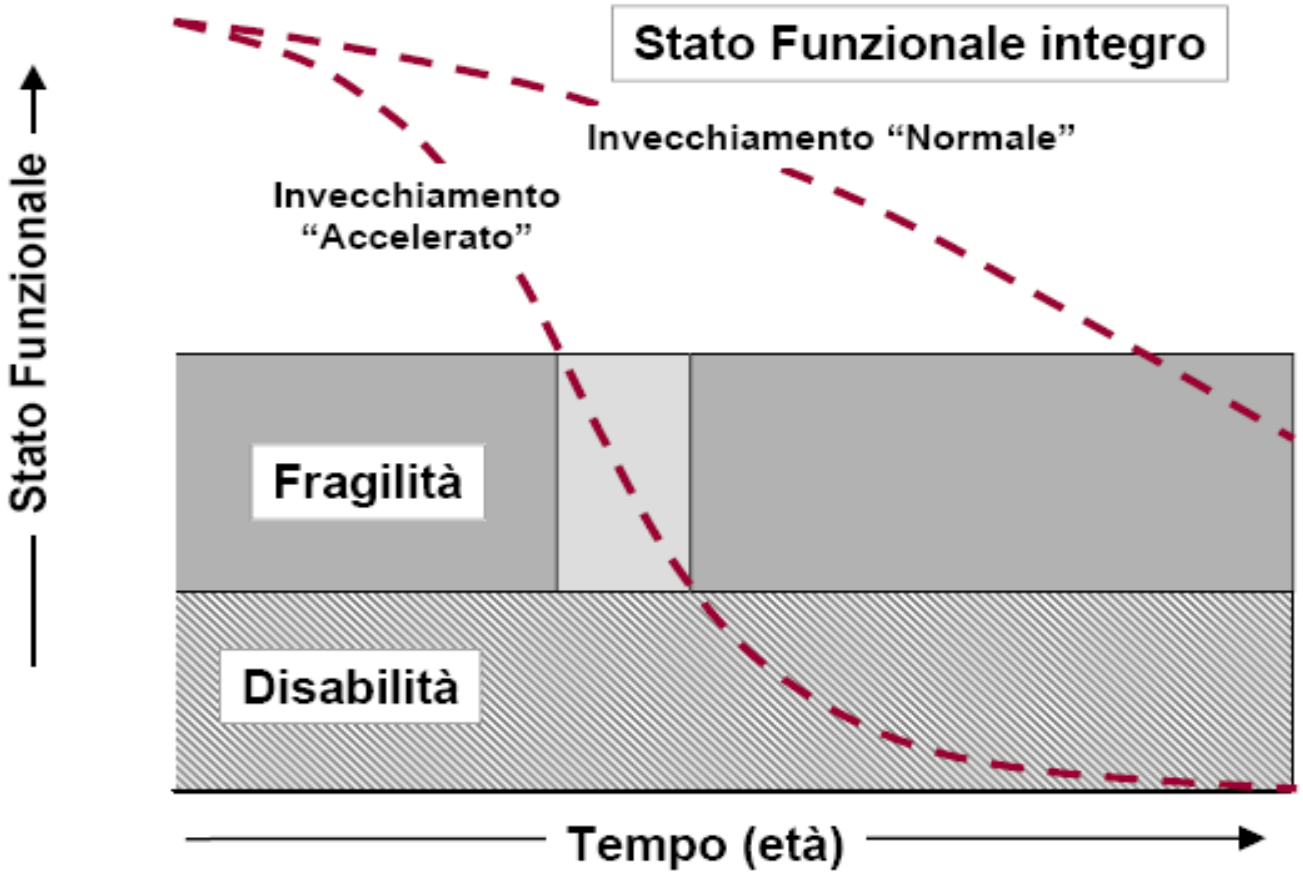
Premessa 2

Principali differenze funzionali fra i due emisferi cerebrali

EMISFERO SINISTRO	EMISFERO DESTRO
• Comunicazione verbale • Elaborazione verbale e simbolica dell'emozione • Elaborazione analitica delle immagini • Esecuzione di sequenze motorie complesse • Percezione dei suoni ad alta frequenza • Elaborazione dell'informazione con alta frequenza temporale • Riconoscimento dei volti • Esecuzione di sequenze motorie apprese volontariamente • Elaborazione e memorizzazione a "modelli", ad esempio A+B=C	• Comunicazione non verbale (gesti ed espressioni) • Capacità visuo-spaziali: percezione della profondità, localizzazione spaziale, identificazione di figure geometriche complesse • Conoscenza spaziale del proprio corpo e del suo inserimento nell'ambiente • Percezione ed elaborazione globale delle immagini • Percezione della tonalità e modulazione della voce • Percezione dei suoni a bassa frequenza • Discriminazione dell'espressione del viso • Elaborazione dell'informazione con bassa frequenza temporale • Apprendimento associativo non cosciente
Verbale, Analitico, Logico, Sequenziale, Sistematico, Simbolico, Lineare, Astratto, Digitale, Razionale "PARLA" e "PENSA"	Non Verbale, Sintetico, Intuitivo, Casuale, Concreto, Olistico, Spaziale, Visivo, Sensoriale, emozionale SENTE" e "CREA"

Premessa 3

Modelli di Invecchiamento: Fragilità e Disabilità



Modificato da Ferrucci L et al.

Epidemiologia

Alzheimer's disease

Clive Ballard, Serge Gauthier, Anne Corbett, Carol Brayne, Dag Aarsland, Emma Jones

An estimated 24 million people worldwide have dementia, the majority of whom are thought to have Alzheimer's disease. Thus, Alzheimer's disease represents a major public health concern and has been identified as a research priority. Although there are licensed treatments that can alleviate symptoms of Alzheimer's disease, there is a pressing need to improve our understanding of pathogenesis to enable development of disease-modifying treatments. Methods for improving diagnosis are also moving forward, but a better consensus is needed for development of a panel of biological aneuroimaging biomarkers that support clinical diagnosis. There is now strong evidence of potential risk and protective factors for Alzheimer's disease, dementia, and cognitive decline, but further work is needed to understand these better and to establish whether interventions can substantially lower these risks. In this Seminar, we provide an overview of recent evidence regarding the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease, and discuss potential ways to reduce the risk of developing the disease.

Lancet 2011; 377: 1019–31

Published Online
March 2, 2011
DOI:10.1016/S0140-6736(10)61349-9

Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, London, UK (Prof C Ballard MRCPsych, E Jones PhD); McGill Center for Studies in Aging, Douglas

Alzheimer's Disease International

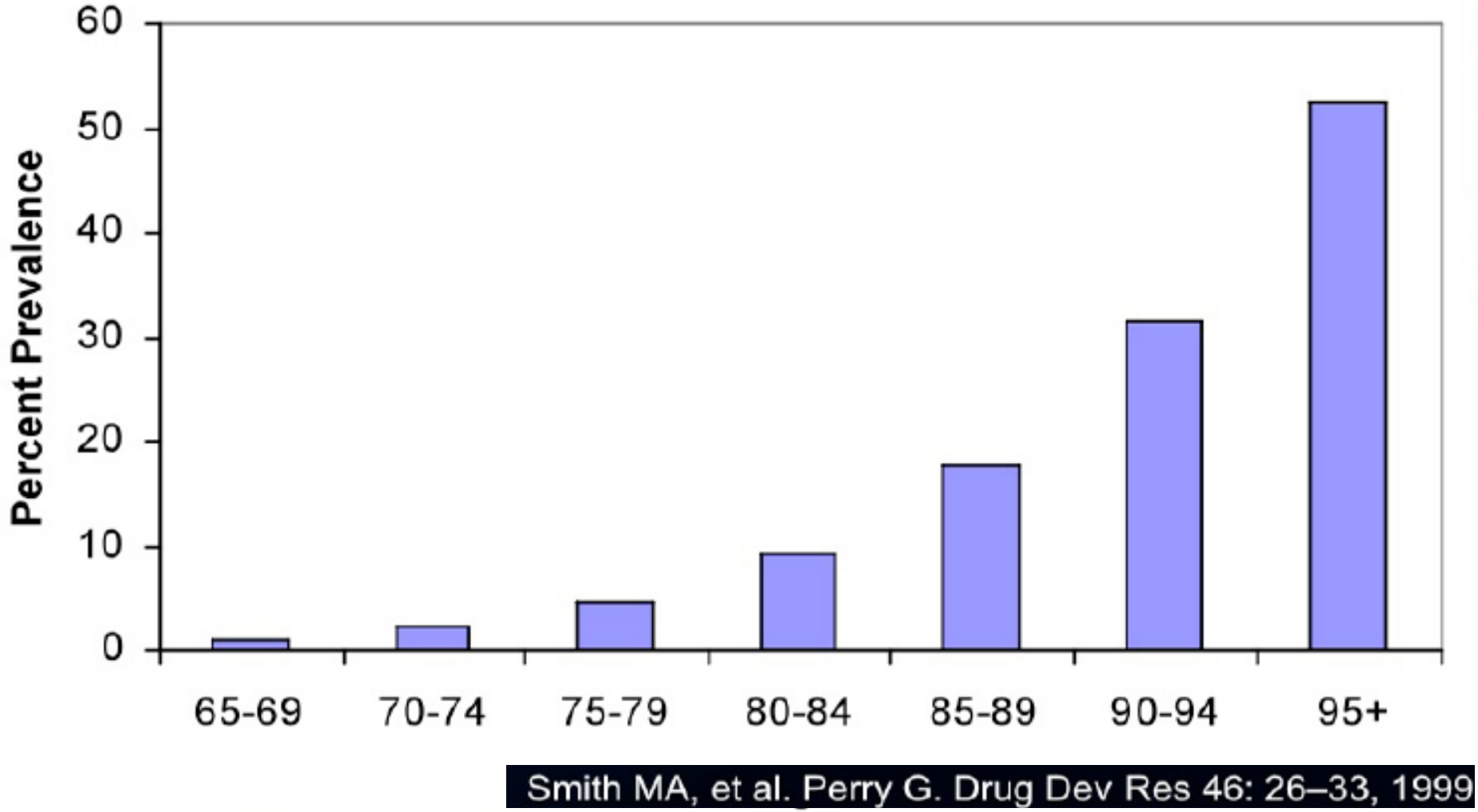
December 2008

The prevalence of dementia worldwide

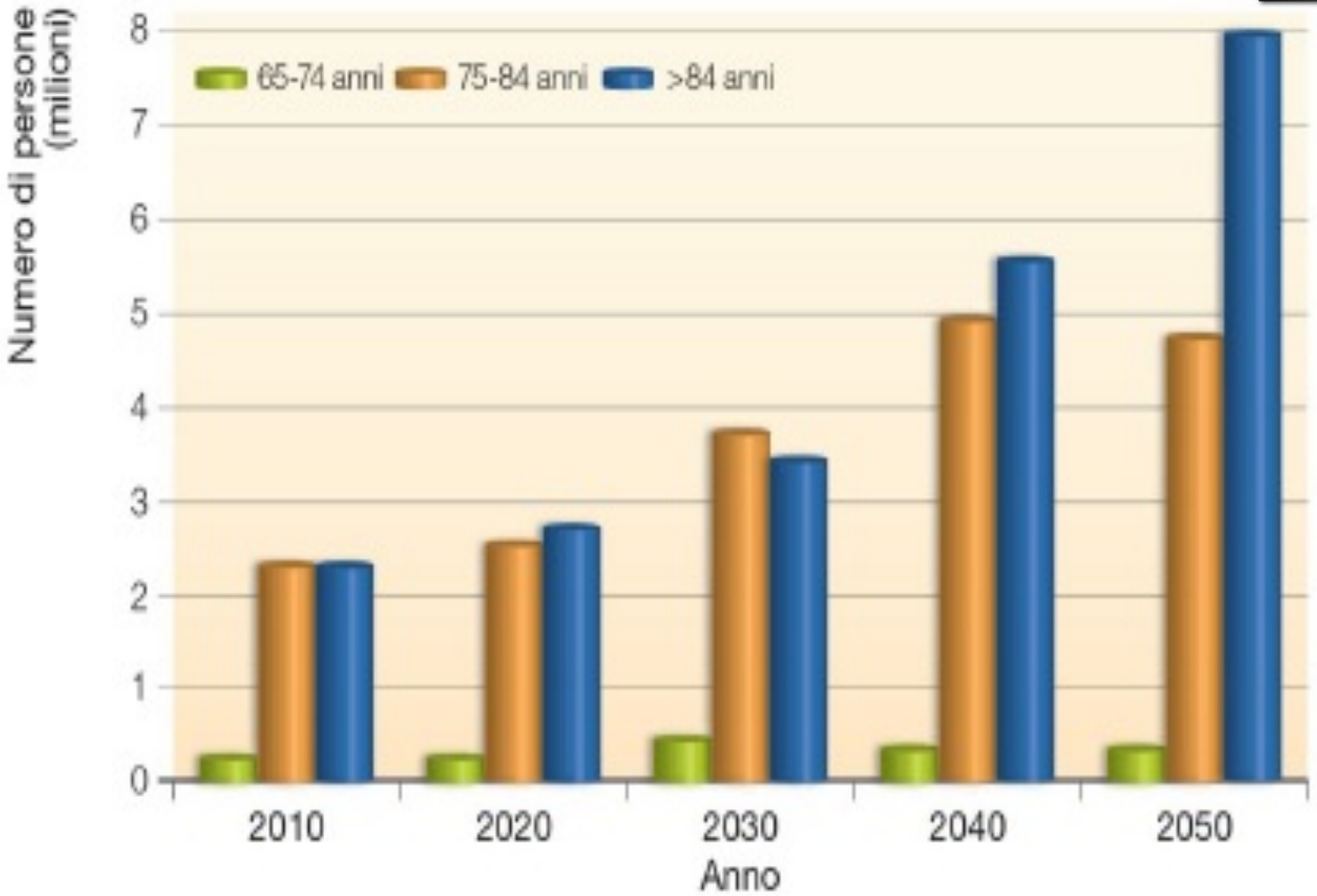
Alzheimer's Disease International (ADI) estimates that there are currently 30 million people with dementia in the world, with 4.6 million new cases annually (one new case every 7 seconds)[1]. The number of people affected will be over 100 million by 2050. These estimates were derived from detailed population-based studies of the prevalence of dementia in different world regions.

Table 1: Incidence and prevalence rates of dementia from the EURODEM meta-analyses for European studies

Age group	Annual incidence per 100		Prevalence (%)	
	Males	**Females**	**Males**	**Females**
60-64	0.2	0.2	0.4	0.4
65-69	0.2	0.3	1.6	1.0
70-74	0.6	0.5	2.9	3.1
75-79	1.4	1.8	5.6	6.0
80-84	2.8	3.4	11.0	12.6
85-89	3.9	5.4	12.8	20.2
90+	4.0	8.2	22.1	30.8



Smith MA, et al. Perry G. Drug Dev Res 46: 26–33, 1999



Modificata da Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2009;5(3):234-70

La demenza in Italia

In Italia sarebbero oltre 1.200.000 ad essere colpiti da demenza di cui 800.000 affetti da Malattia di Alzheimer

I nuovi casi sono stimabili in circa 80.000 all'anno.

Demenza definizioni

Disturbo delle funzioni intellettive acquisito e di natura organica, caratterizzato da compromissione della memoria a breve ed a lungo termine ed almeno una delle attività mentali primarie, quali il pensiero astratto, la capacità critica, il linguaggio e l'orientamento topografico, in assenza di alterazioni della coscienza e con significativa interferenza nell'attività lavorativa e nelle relazioni interpersonali

(DSM-IV)

Definizione di demenza
Criteri Diagnostici per la Demenza DSM-IV

Compromissione globale delle funzioni corticali superiori quali:

- la memoria
- la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano
- la capacità di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza
- la capacità di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze
- la capacità di controllare le proprie reazioni emotive

Demenza classificazione

Demenze degenerative

Senza altri segni neurologici
Demenza di Alzheimer (AD)
Demenza fronto-temporale (FTD)

Con altri segni neurologici (spec. extrapiramidali)
Malattia a Corpi di Lewy (DBL)
Corea di Huntington
Parkinson e parkinsonismi (PD PDD)

Demenze vascolari

Demenza corticale multi infartuale
Demenza vascolare sottocorticale (o malattia dei piccoli vasi M.di Binswanger)
Demenza vascolare da singolo infarto strategico

Demenze secondarie a patologie internistiche

Altre demenze

Idrocefalo normoteso
Malattie da prioni (Creutzfeldt-Jakob)
Encefaliti paraneoplastiche

Demenze secondarie a patologie internistiche

Patologie intracraniche
Ematoma sub-durale cronico
Fistola durale artero-venosa
Tumori intracranici

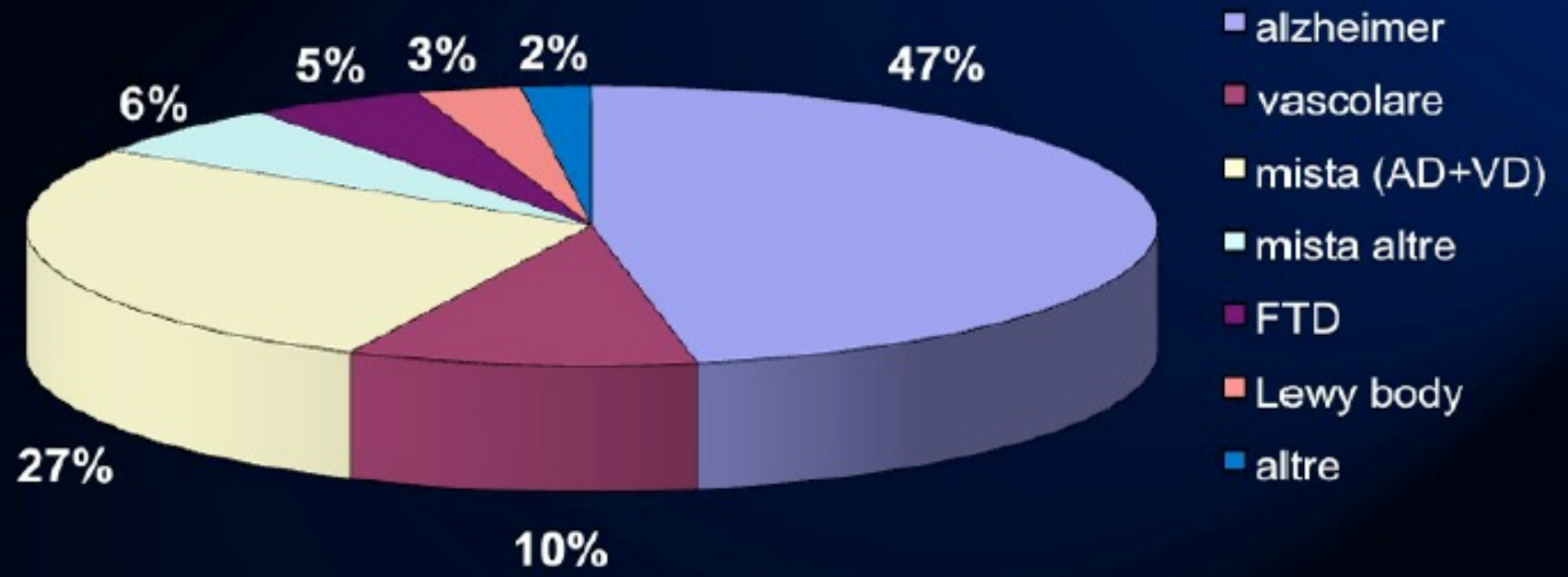
Patologie infettive
Virus (Herpes Entervirus HIV)
Batteri (troponema pallidum Borrellia b. Tropheryma Whipplei, micobatteri)
Parassiti (Toxoplasma, criptococco)

Patologie Endocrine
Ipo/ipertiroidismo
Ipo/iperparatiroidismo
Ipo/iperglicemia

Stati Carenziali
Ipovitaminosi B12 Deficit ac folico
Deficit niacina
Deficit tiamina
Deficit piridossina
Iperomocisteinemia

Cause Tossiche
Farmaci
Radioterapia
Abuso d' alcol
Tossici ambientali (Pb mecurio monossido di carbonio, toluene)
Insufficienza d' organo
Cardiaca, respiratoria, renale cronica, epatica
Altre Cause
LES sclero multipla malattia
di Bechet

Distribuzione percentuale tipi di demenza



Feldman H, et al. Neuroepidemiology 22(5): 265–274, 2003

Syndrome	β-Linked Protein and Inclusion		
Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies, progressive myoclonic epilepsy, atypical myoclonic disease	**Neuroserpin**		Collins body
Familial Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy-body variant of Alzheimer's disease	**α-Synuclein**		Lewy body
Creutzfeldt–Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, variant Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease, fatal familial insomnia, kuru	**Prion protein**		Variant Creutzfeldt–Jakob disease amyloid
Alzheimer's disease, Down's syndrome, familial Alzheimer's disease	**β-Amyloid peptide**		β-Amyloid plaque
Frontotemporal dementia (Pick's disease)	**Tau protein**		Pick body
Huntington's disease, dentatorubral–pallidoluysian atrophy (Haw–River syndrome), spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3 (Machado–Joseph disease)	**Glutamine repeats (huntingtin)**		Huntingtin inclusion

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ATTENZIONE AL PARTICOLARE

SINTOMI CHE POSSONO SUGGERIRE LA PRESENZA DELLA DEMENZA

La persona ha difficoltà nello svolgere le attività ed i compiti sotto elencati?

• Apprendere e ricordare nuove informazioni. È più ripetitivo, ha problemi a ricordare il contenuto di recenti informazioni, eventi, appuntamenti.
Perde frequentemente oggetti, per esempio le chiavi di casa?

• Eseguire compiti complessi. Ha problemi a effettuare attività che richiedono più fasi in sequenza, per esempio preparare un pasto?

• Orientamento spaziale e temporale. Ha problemi a guidare l'auto ed a trovare la via di casa. Si è perduto il luoghi non familiari. Non è in grado di sapere che giorno è o in che mese siamo.
Dimentica di ritirare la pensione o si reca insistentemente presso gli uffici postali per ritirarla?

• Linguaggio. Ha difficoltà nel trovare le parole per esprimersi. Ha difficoltà a denominare oggetti comuni e li indica con "il coso", "la cosa" o con giri di parole?

• Comportamento. Appare più passivo, meno coinvolto nelle attività familiari. È più irritabile del solito; è diventato sospettoso; talora fa accuse infondate?

Malattia di Alzheimer (AD)

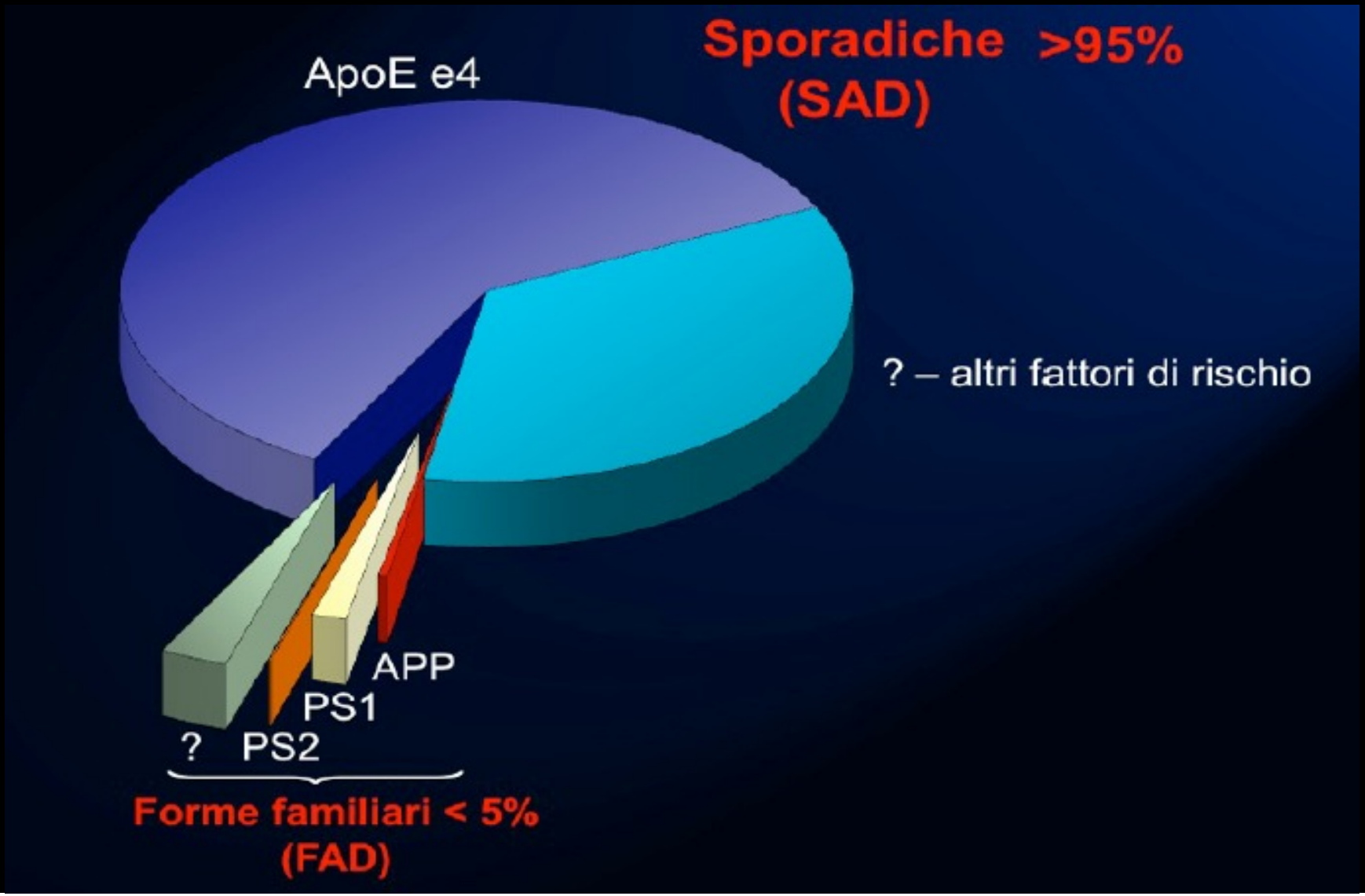
Alois Alzheimer
(Marktbreit 1864 - Breslavia 1915)

Gaetano Perusini
(Udine 1879- S.Floriano del Collio1915)

Syndrome	β-Linked Protein and Inclusion		
Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies, progressive myoclonic epilepsy, atypical myoclonic disease	**Neuroserpin**		Collins body
Familial Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy-body variant of Alzheimer's disease	**α-Synuclein**		Lewy body
Creutzfeldt–Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, variant Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease, fatal familial insomnia, kuru	**Prion protein**		Variant Creutzfeldt–Jakob disease amyloid
Alzheimer's disease, Down's syndrome, familial Alzheimer's disease	**β-Amyloid peptide**		β-Amyloid plaque
Frontotemporal dementia (Pick's disease)	**Tau protein**		Pick body
Huntington's disease, dentatorubral–pallidoluysian atrophy (Haw–River syndrome), spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3 (Machado–Joseph disease)	**Glutamine repeats (huntingtin)**		Huntingtin inclusion

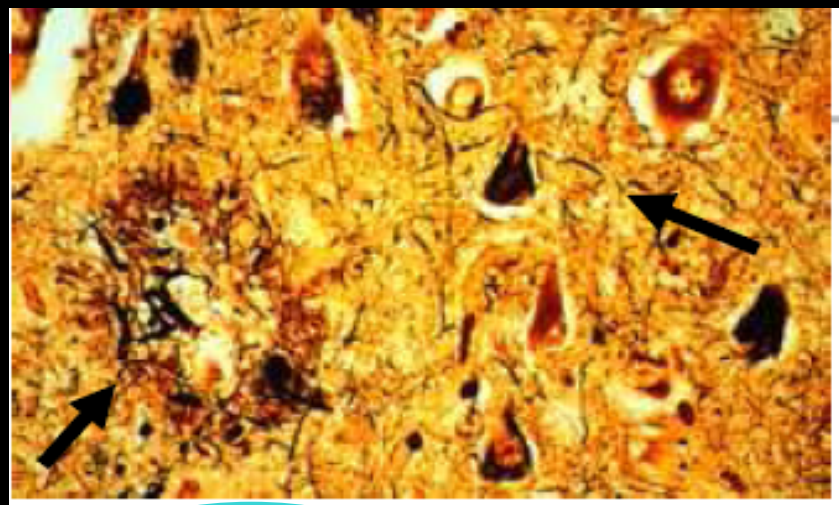
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Genetica della Malattia di Alzheimer



Neuropatologia nella M. di Alzheimer

Lesioni neuropatologiche

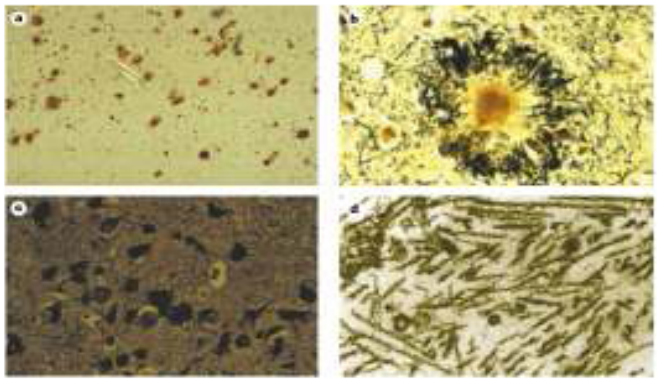


GROVIGLI NEUROFIBRILLARI

PLACCA SENILE

Placche senili:
amiloide Aβ

Grovigli neurofibrillari:
proteina τ



Genetica della Malattia di Alzheimer

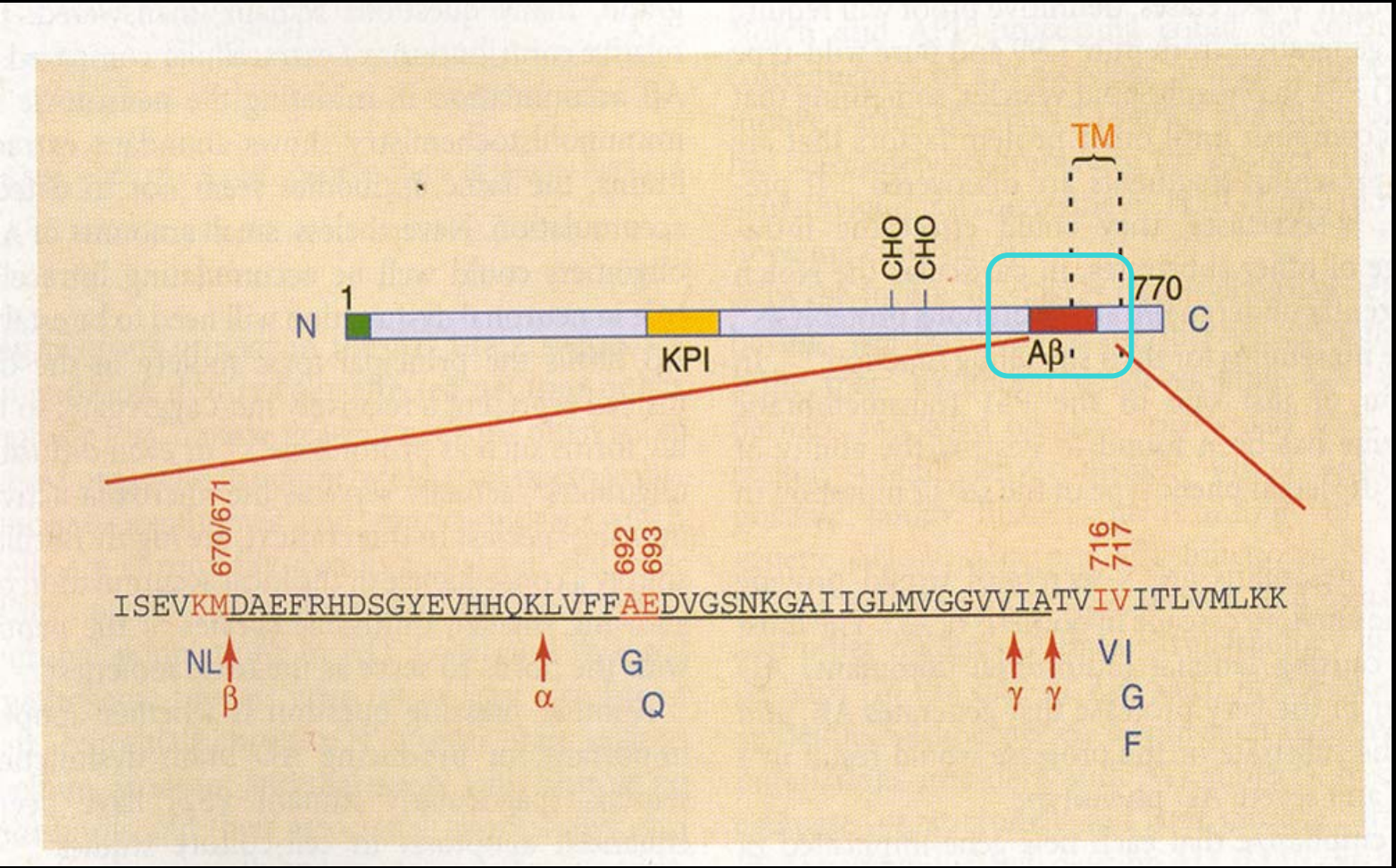
APP Proteina Precursore Amiloide (sul braccio lungo del cromosoma 21)

Presenilina 1 (PSN1) sul braccio lungo del cromosoma 14 (parte del sistema enzimatico che separa da Aβ APP)

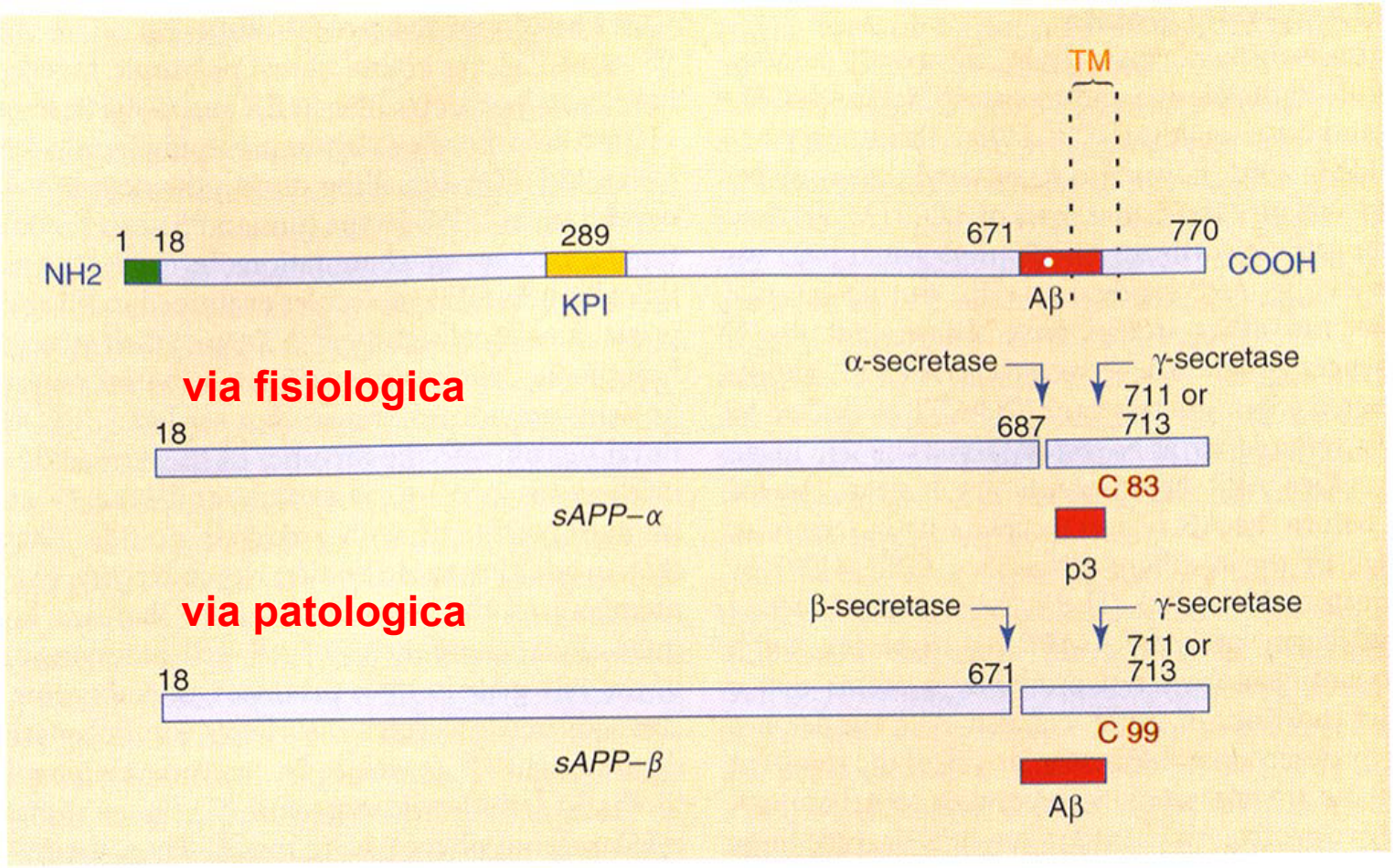
Presenilina 2 (PSN2) sul cromosoma 1 (parte del sistema enzimatico che separa Aβ da APP)

APOE (Apolipoproteina E): sul Cromosoma 19 q12-q13

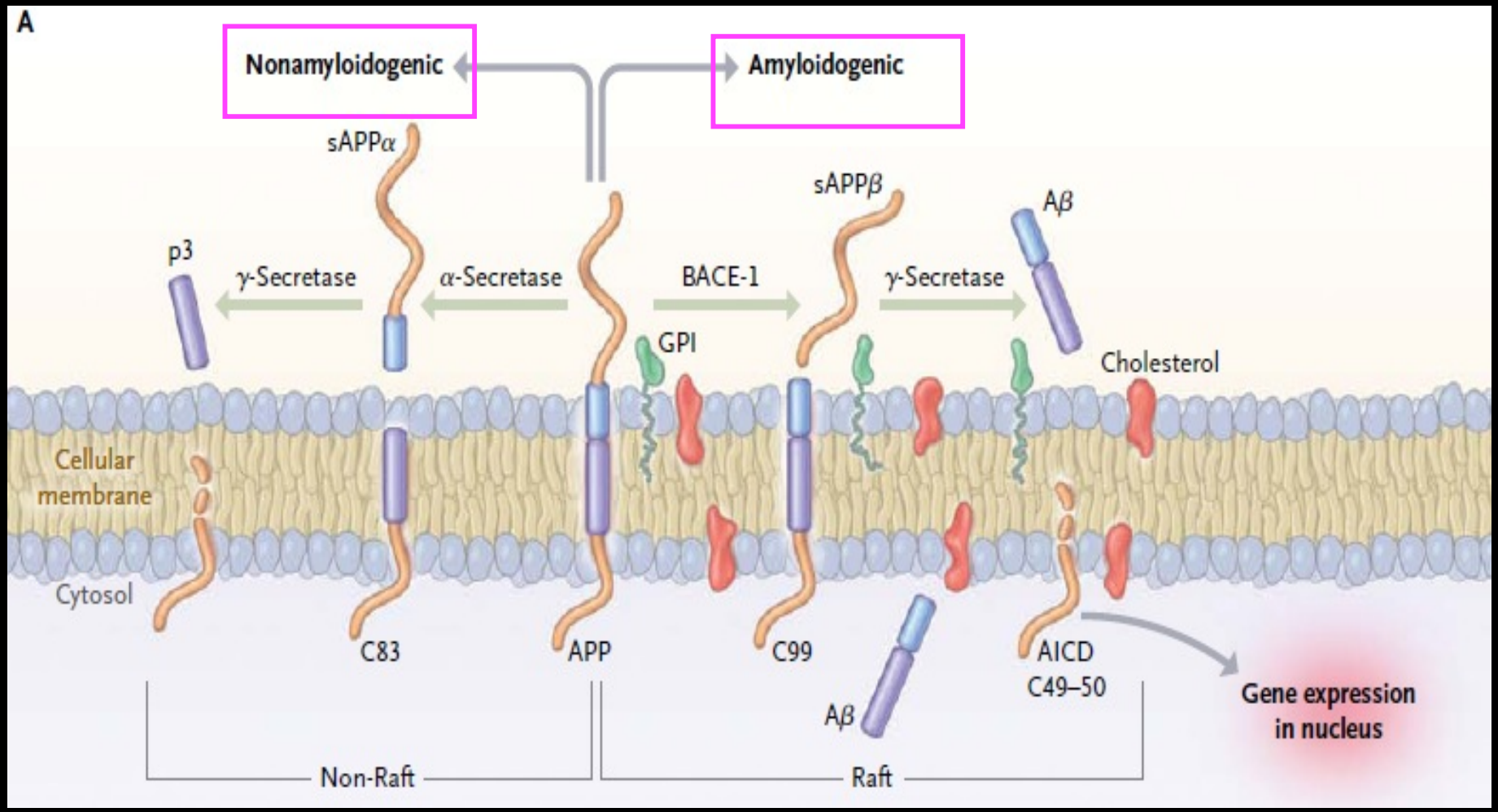
APP (proteina precursore amiloide)



APP siti di attività proteolitica



Clivaggio di APP



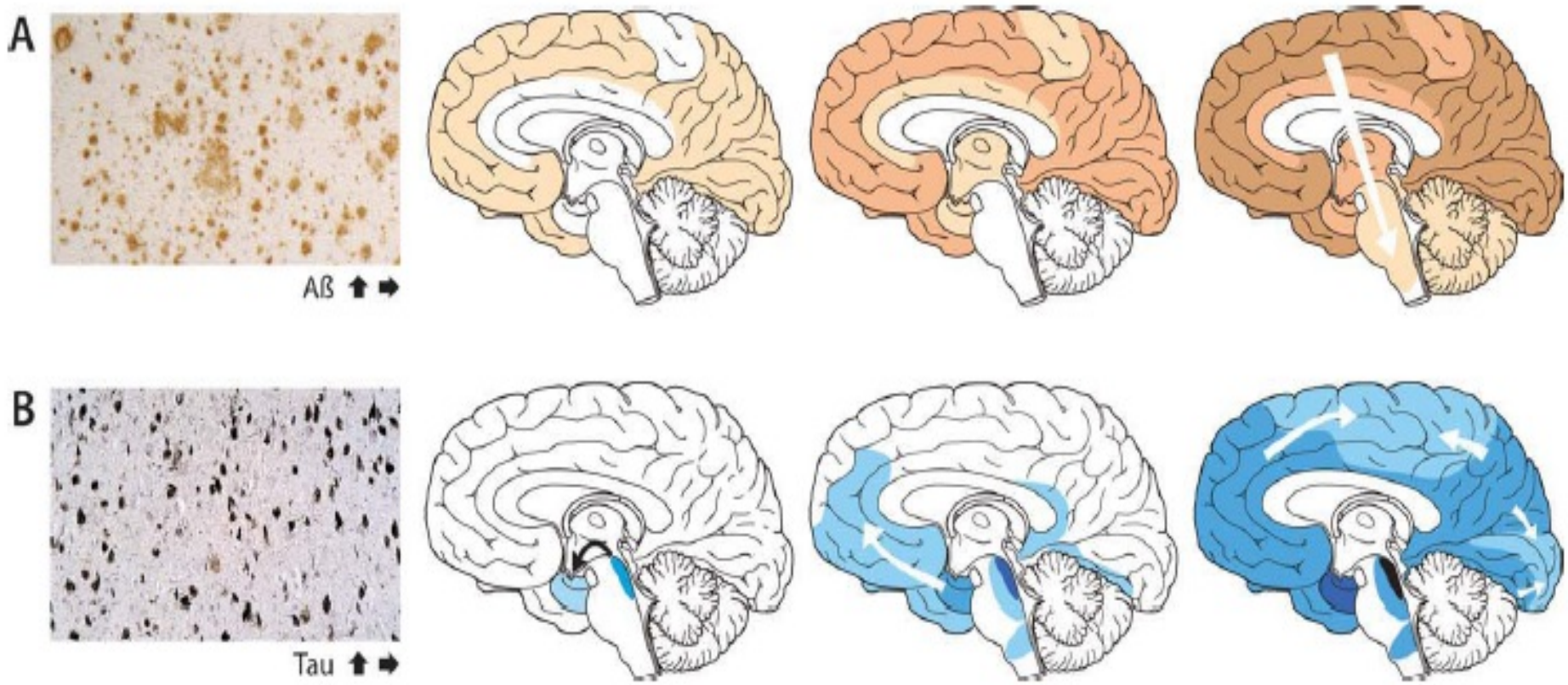
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

NEUROLOGICAL PROGRESS

Pathogenic Protein Seeding in Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Disorders

Mathias Jucker, PhD[1,2] and Lary C. Walker, PhD[3]

ANN NEUROL 2011;70:532–540



Proteina Tau

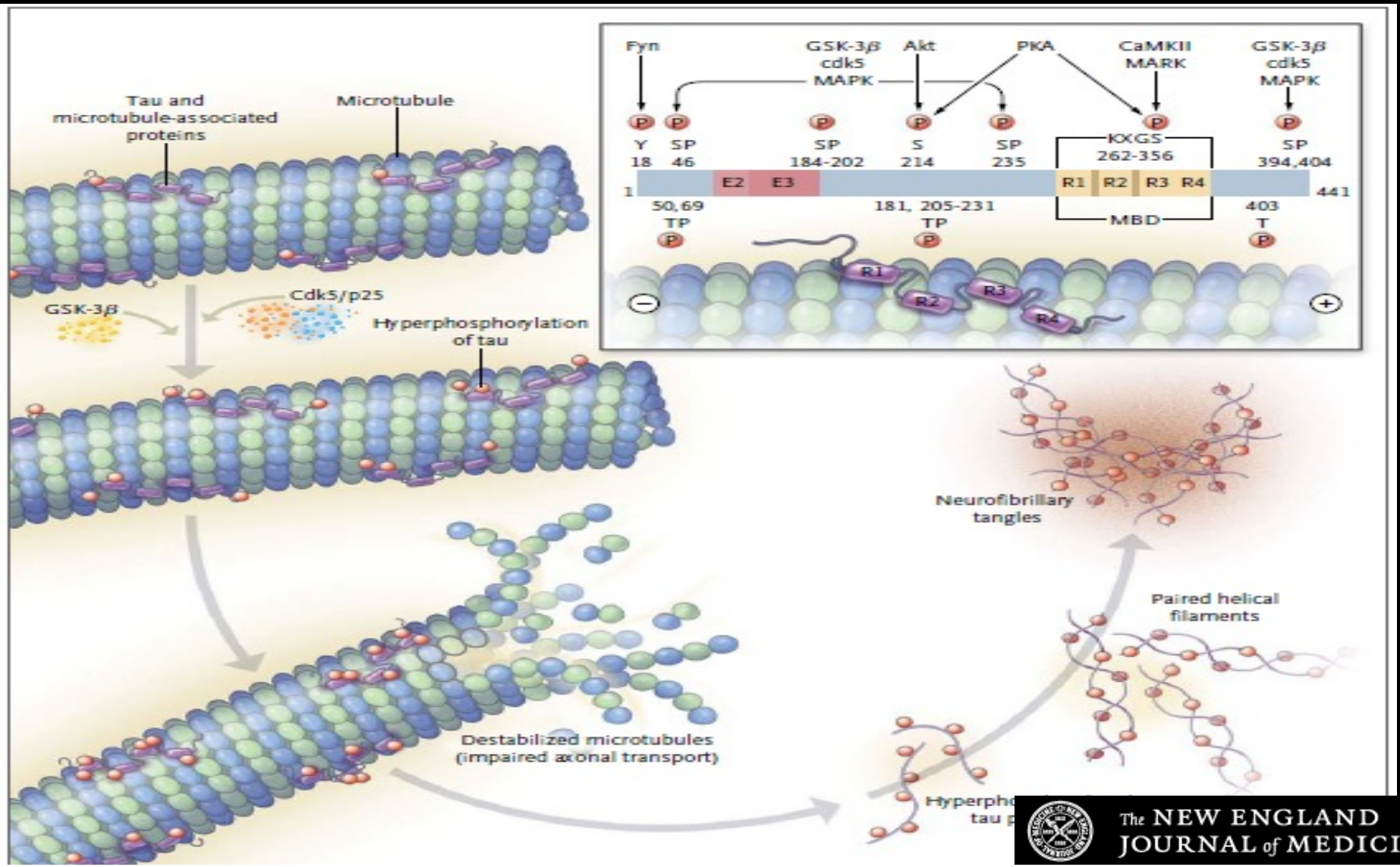
Proteina associata ai microtubuli

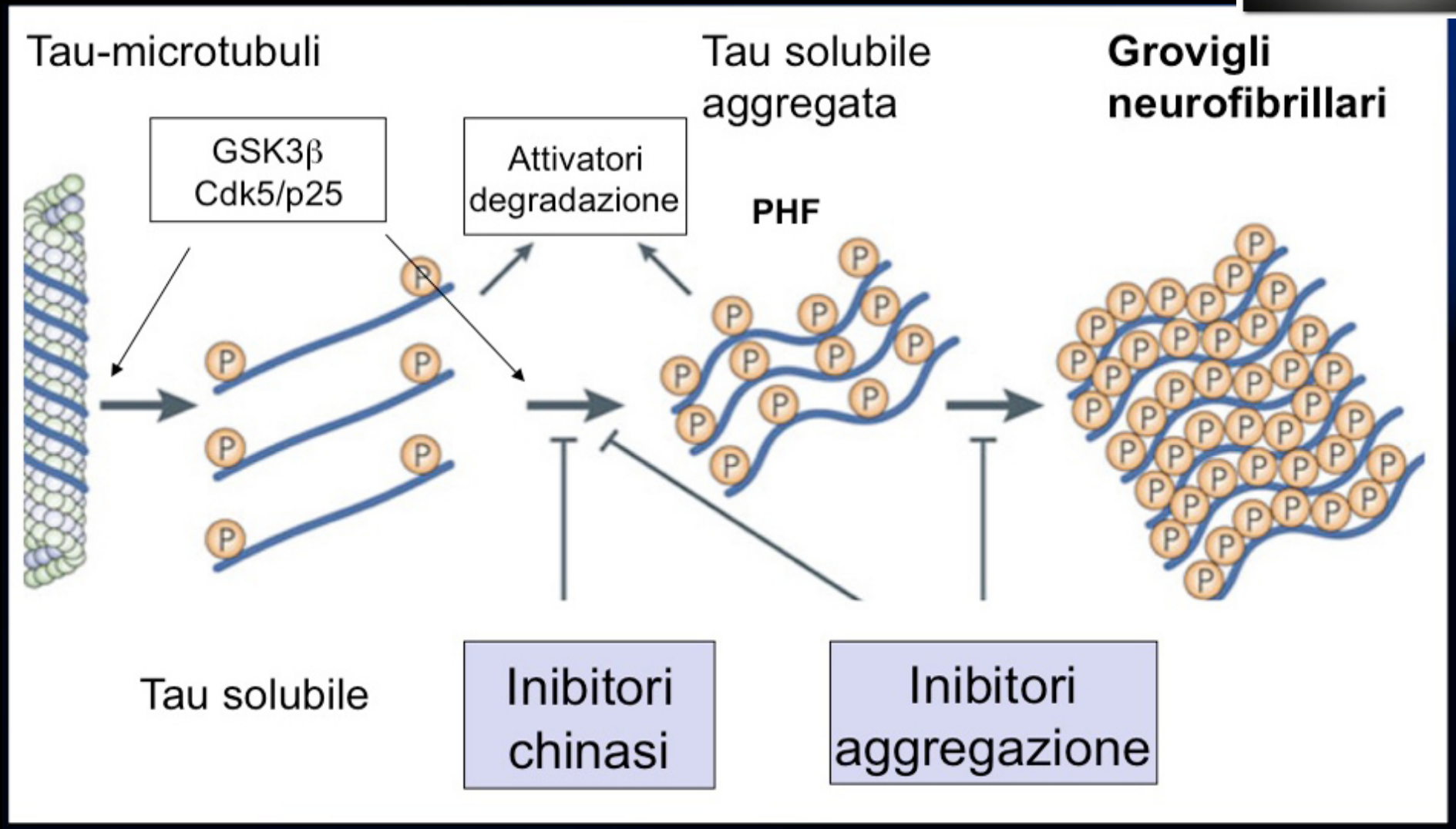
Funzione di assemblaggio e stabilità

Deputata al trasporto assonale

Sei isoforme con lunghezza variabile da 352 a 441aminoacidi

Fosforilazione proteina tau





Citron M. Nat Rev Drug Discov 9(5): 387–398, 2010

Disfunzione sinaptica

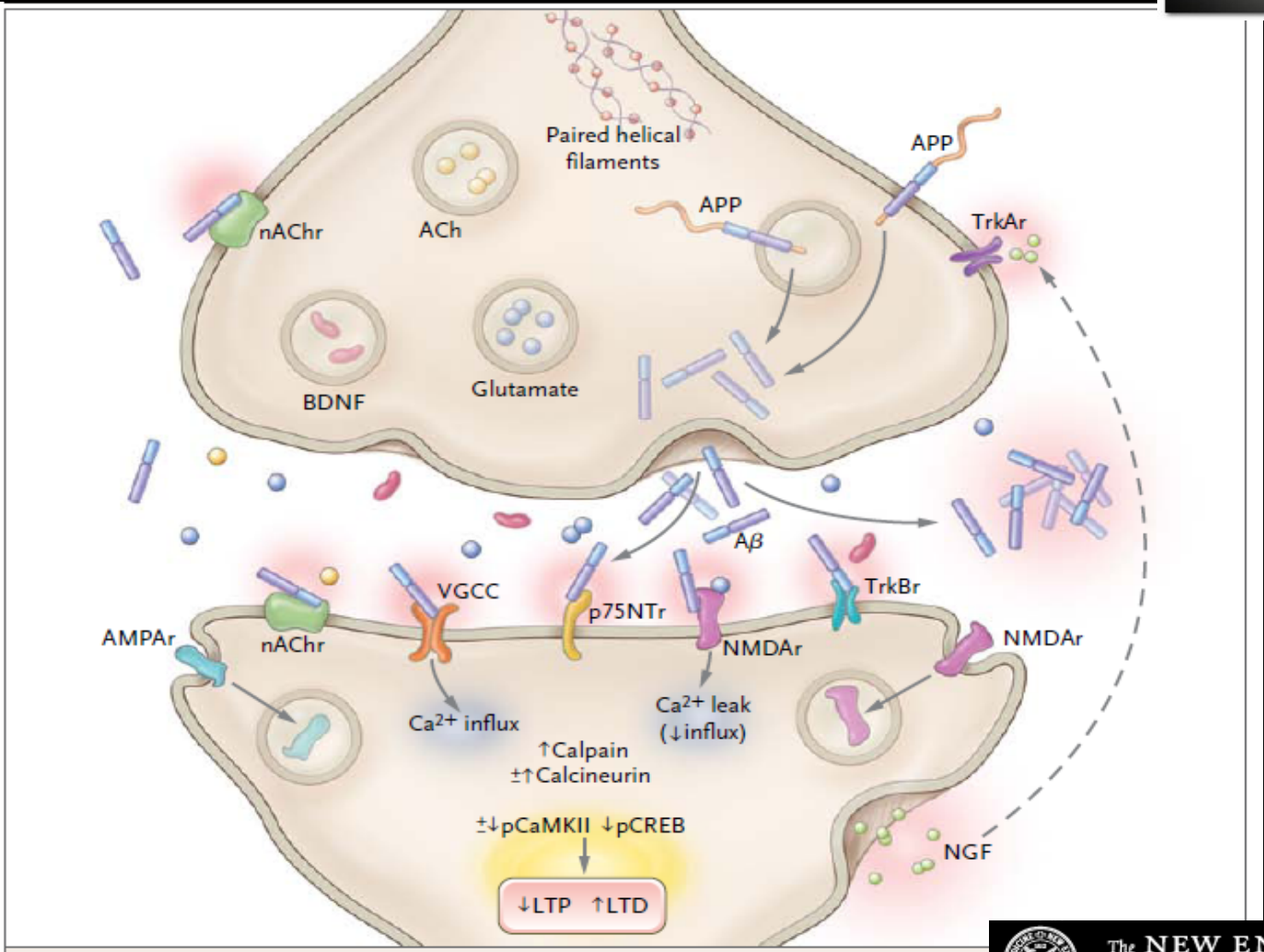


Figure 3. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Diagnosi di Malattia di Alzheimer (AD)

DSM IV
Criteri per la diagnosi di demenza

A.1. Deficit della memoria

A.2. Deficit di almeno un' altra funzione cognitiva:
A.2.a - agnosia
A.2.b - aprassia
A.2.c - afasia

B) Deficit funzionamento esecutivo

C) Deficit cognitivi di gravità tale da provocare una menomazione del funzionamento lavorativo o sociale. I deficit cognitivi devono rappresentare un deterioramento rispetto ad un precedente livello di funzionamento.

Classificazione della memoria

Tipo	Durata	Consapevolezza	Esempi	Principali aree anatomiche interessate*
Working memory *È la capacità di trattenere ed elaborare le informazioni da memorizzare. Richiede attenzione e concetrazione.*	**Breve termine** *(secondi/minuti)*	Esplicita, dichiarativa	**Verbale:** richiamare mentalmente un numero prima di digitarlo sul telefono **Spaziale:** seguire mentalmente un itinerario	**Verbale:** emisfero fronto-temporo-parietale sx (corteccia pre-frontale, aree di Broca e Wernicke) **Spaziale:** emisfero fronto-temporo-occipitale dx (corteccia pre-frontale, aree associative visive)
Episodica *Riguarda le esperienze personali.*	**Lungo termine**		Ricordare un aneddoto, cosa si è mangiato per cena la sera precedente, quando si è festeggiato l'ultimo compleanno	Lobi temporali mediali, nuclei talamici anteriori, corpi marmillari, fornice, corteccia pre-frontale
Semantica *Riguarda la conoscenza degli oggetti, degli animali, degli avvenimenti e dei concetti. Rappresenta il deposito culturale.*	**Recente** *(minuti-mesi)*		Ricordare il colore del leone, la differenza tra una forchetta e un pettine, chi fu il primo Presidente della Repubblica Italiana	Lobi temporali infero-laterali
Procedurale *Riguarda le abilità manuali e mentali automatiche inconscie.*	**Remota** *(mesi-anni)*	Esplicita e implicita non dichiarativa	Guidare un veicolo con cambio manuale (esplicita), imparare una sequenza di numeri con un telefono a tastiera a toni senza memorizzare i numeri (implicita)	Nuclei della base, cervelletto, area motoria supplementare

* I lobi frontali possono essere considerati l'*archivista della memoria*, i lobi temporali mediali l'*archivio della memoria recente*, i lobi temporali infero-laterali con altre aree corticali l'*archivio della memoria remota*

- Afasia: alterazioni del linguaggio

- Aprassia: incapacità di eseguire attività motorie malgrado l' integrità della funzione motoria

- Agnosia: incapacità di riconoscere o identificare oggetti malgrado integrità delle funzioni sensoriali
- Disturbo delle funzioni esecutive:

  pianificare, organizzare, ordinare in sequenza, astrarre

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA)

Probabile

Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da MMSE, dalla Blessed Dementia Scale o da esami simili, e con la conferma dl test neuropsicologici

Deficit di 2 o più aree cognitive

Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive

Assenza di disturbi di coscienza

Esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65

Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici di tipo progressivo

Supportata da

Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia),la gestualità (aprassia), la percezione (agnosia)

Compromissione delle attività quotidiane ed alterate caratteristiche di comportamento

Familiarità positiva per analoghi disturbi, soprattutto se confermati neuropatologicamente

Conferme strumentali di: normalità dei reperti liquorali standard, EEG normale o aspecifico, come aumento dell'attività lenta, atrofia cerebrale alla TAC con progressione documentata dopo ripetute osservazioni

McKahn, Neurology 1984; 34: 939-44

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA)

Possibile

Sindrome demenziale in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza e in presenza di variazioni nell'esordio, nella presentazione o nel decorso clinico

Presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante sufficiente a produrre demenza, ma non considerata la vera causa della demenza (coesistono altre patologie oltre la dementigena)

Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave, sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

Certa

Presenza dei criteri clinici per la diagnosi di DA probabile ed evidenza neuropatologica bioptica o autoptica

McKahn, Neurology 1984; 34: 939-44

Mild Cognitive Impairment

MCI

JULIANNE MOORE GOLDEN GLOBE® 2015
MIGLIOR ATTRICE PROTAGONISTA IN UN FILM DRAMMATICO
JULIANNE MOORE
ALEC BALDWIN
KRISTEN STEWART
STILL ALICE
UN FILM DI
RICHARD GLATZER E WASH WESTMORELAND
SENZA RICORDI
NON C'È PRESENTE
TRATTO DAL BESTSELLER MONDIALE "STILL ALICE" DI LISA GENOVA
EDITO DA PIEMME EDIZIONI

ENTITÀ NOSOGRAFICHE

In passato sono state fornite diverse definizioni di deficit cognitivi subclinici legati all'invecchiamento…

"smemoratezza senile benigna" (Kral 1962)

"deficit di memoria associati all'età" (Crook et al. 1986)

"declino cognitivo associato all'età" (Levy 1994)

"lieve disordine cognitivo" (ICD-10,1993) o il "lieve disturbo neurocognitivo" (DSM-IV,1994)

"Mild Cognitive Impairment " (Petersen et al,1999)

Caratteristiche cliniche del MCI amnesico

CARATTERISTICHE CLINICHE DEL MCI (Petersen et al, 1999)

1. presenza di disturbi soggettivi di memoria
2. rendimento patologico per età e scolarità in prove di memoria
3. non interferenza del disturbo sulle attività della vita lavorativa, sociale e quotidiana del soggetto
4. normalità delle altre funzioni cognitive
5. assenza di demenza o di altre condizioni morbose che possano spiegare il disturbo di memoria

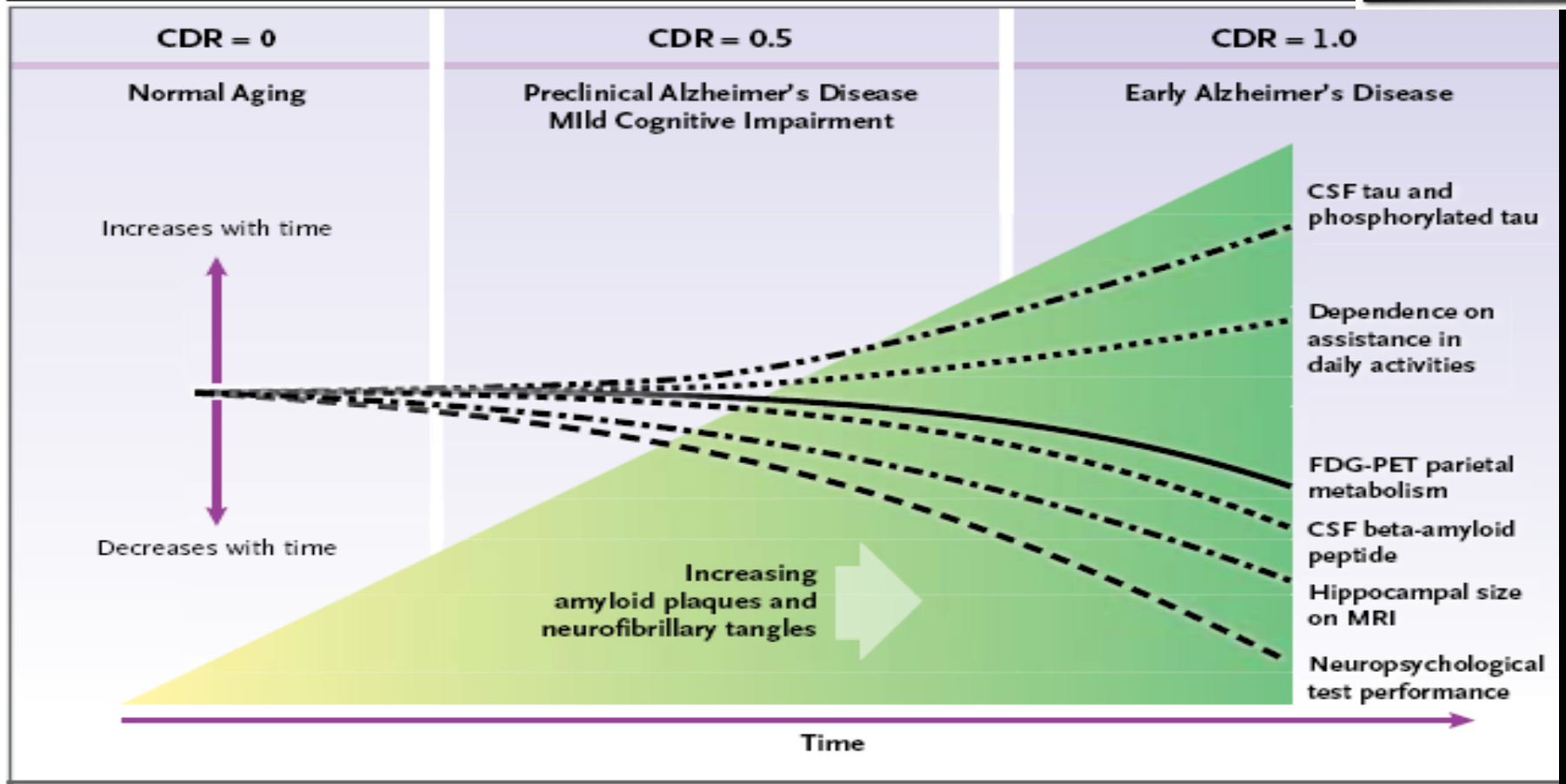


Figure 1. Sequence of Pathological, Clinical, Physiological, and Radiologic Changes from Normal Aging to Early Alzheimer's Disease.

CDR: Clinical Dementia Rating

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Fasi di malattia

DEMENZA LIEVE (1-3 anni)

Sintomi cognitivi

· Minimo disorientamento temporale, possibile disorientamento topografico

· Perdita memoria modesta per eventi recenti; interferenza attività quotidiane

· Difficoltà a trovare le parole con relativa conservazione della capacità di comprensione

· Difficoltà nell' esecuzione di problemi complessi; giudizio sociale adeguato

Sintomi non cognitivi

· Spesso presenti ansia, depressione, negazione di malattia

· Talora presenti alterazioni del pensiero (ideazione paranoidea) e della personalità (apatia, irritabilità)

Stato funzionale

· Incapace di compiere indipendentemente le attività lavorative e quelle sociali complesse, ad esclusione di attività facili

· Lieve ma sensibile compromissione nelle attività della vita domestica; usualmente abbandonati hobbies ed interessi

· Può richiedere supervisione, facilitazione o minimo aiuto per vestirsi e nell' igiene personale

· Assenza di alterazioni nelle funzioni motorie

DEMENZA MODERATA (3-6 anni)

Sintomi cognitivi

· Usualmente disorientamento temporale, spesso nello spazio

· Perdita memoria di entità severa; il materiale nuovo è perso rapidamente

· Difficoltà severa nell' esecuzione di problemi complessi;giudizio sociale compromesso

· Chiaro disturbo del linguaggio

· Difficoltà nella esecuzione di compiti motori complessi, quali il vestirsi (aprassia)

Sintomi non cognitivi

· Accentuazione delle alterazioni comportamentali; spesso presente vagabondaggio, alterazioni delle funzioni vegetative (insonnia, inappetenza)

Stato funzionale

· Nessuna possibilità di attività indipendente fuori casa; può essere portato fuori casa se accompagnato

· Richiede molta assistenza per cura personale (vestirsi, igiene); generalmente assente l' incontinenza urinaria

· Necessità di essere stimolato alla cura della propria persona

DEMENZA GRAVE (2-3 anni)

Sintomi cognitivi

· Perdita memoria grave; rimangono solo alcuni frammenti
· Difficoltà nel riconoscere volti o luoghi familiari
· Residua l' orientamento personale
· Perdita del linguaggio fino a gergo semantico o mutismo

Sintomi non cognitivi

· Spesso presenti comportamenti stereotipati (affaccendamento, vagabondaggio, vocalizzazione persistente)
· Talora agitazione, irritabilità, inappetenza, alterazione del ritmo sonno veglia

Stato funzionale

· Non è in grado di uscire di casa nemmeno se accompagnato
· Completa perdita dell' autosufficienza per lavarsi, vestirsi e alimentarsi
· Incontinenza sfinterica

DEMENZA SEVERA (1-2 anni)

- Totale incapacità di comunicare, anche in modo non verbale
- Allettato
- Incontinente
- Deve essere alimentato, talora in modo artificiale
- Talora in stato vegetativo

Diagnosi clinico strumentale

Anamnesi:

in anamnesi andranno indagati e valutati i seguenti aspetti:

- le caratteristiche dei cambiamenti cognitivi e comportamentali del paziente;
- il precedente livello funzionale e l' eventuale declino nelle attività di vita quotidiana del soggetto (cucinare, lavarsi, tenere un adeguato livello di pulizia in casa, guidare l' auto ecc.);
- le modalità di esordio e di decorso della sintomatologia; (un esordio acuto con deterioramento a scalini è tipico di una patologia vascolare; una rapida progressione nell' arco di settimane o mesi è suggestiva di malattie infettive, neoplastiche o metaboliche; le malattie degenerative hanno, di solito, un esordio graduale ed una progressione lenta);
- la presenza di altri familiari affetti da demenza (soprattutto nelle demenze ad esordio precoce);
- la presenza di malattie internistiche che possano giustificare un quadro di demenza (ipotiroidismo, insufficienza renale o epatica ecc.);
- la presenza di condizioni che possano causare un deficit di acido folico o di vit. B12;
- la presenza di malattie psichiatriche;
- l' assunzione di farmaci o di alcool

Valutazione cognitiva:

è particolarmente importante nelle fasi iniziali di demenza, per confermare la presenza della demenza stessa. La valutazione dovrà interessare le diverse aree cognitive e il giudizio sulle prestazioni dovrà tenere conto del presunto precedente livello di funzionamento del soggetto. E' preferibile utilizzare in fase di screening uno strumento standardizzato come il Mini Mental State Examination e/o test dell' orologio

Nei casi di decadimento lieve o per meglio definire il grado di compromissione (MCI) esecuzione di valutazioni di secondo livello

MMSE

Cognome e Nome ---------- Data di nascita ----------

---------- Data della prova ----------

ORIENTAMENTO PERSONALE	Corretto	Scorretto
Nome		
Età		
Data di nascita		
Luogo di nascita		
Indirizzo		
Scolarità		

M.M.S.E.

1. ORIENTAMENTO TEMPORALE	Corretto	Scorretto
Anno		
Stagione		
Mese		
Giorno del mese		
Giorno settimana		
Massimo 5 punti		

SPAZIALE	Corretto	Scorretto
Stato		
Regione		
Città		
Luogo		
Piano		
Massimo 5 punti		

2. REGISTRAZIONE		
Numero tentativi: [ ]		
	Corretto	Scorretto
Casa		
Pane		
Gatto		
Massimo 3 punti		

3. ATTENZIONE e CALCOLO		
CARNE (E-N-R-A-C)		
100-7 (5 volte) 93-86-79-72-65		
	Corretto	Scorretto
Massimo 5 punti		

4. RIEVOCAZIONE	Corretto	Scorretto
Casa		
Pane		
Gatto		
Massimo 3 punti		

5. LINGUAGGIO	Corretto	Scorretto
Matita		
Orologio		
Massimo 2 punti		
	Corretto	Scorretto
"Tigre contro tigre"		
"Non c'è se né ma che tenga"		
Massimo 1 punto		
	Corretto	Scorretto
Prendere foglio		
Piegare a metà		
Buttare a terra		
Massimo 3 punti		
	Corretto	Scorretto
Frase (sogg. + verbo)		
Massimo 1 punto		
	Corretto	Scorretto
"Chiuda gli occhi"		
Massimo 1 punto		

6. PRASSIA COSTRUTTIVA	Corretto	Scorretto
Copia di disegno		
Massimo 1 punto		

CORREZIONE

	Scolarità (in anni)			
	0-4	5-7	8-12	13-17
Età				
65-69	+0.4	-1.1	-2.0	-2.8
70-74	+0.7	-0.7	-1.6	-2.3
75-79	+1.0	-0.3	-1.0	-1.7
80-84	+1.5	+0.4	-0.3	-0.9
85-89	+2.2	+1.4	+0.8	+0.3

TOTALE	/ 30
Punteggio Corretto	/ 30

MMSE punteggi, grado di compromissione

30-24	Nessuna compromissione
24-20	Sospetta compromissione
19-17	Compromissione lieve
16-10	Compromissione moderata
9-0	Compromissione grave

MMSE

a) eseguire il test in luogo adeguato (ambiente tranquillo, non in presenza di altre persone o estranei)
b) tranquillizzare il paziente
c) presenza di un familiare

Limiti/svantaggi
Pazienti con compromissione lieve (MCI) MMSE 30
Pazienti con compromissione grave (MMSE < 6)
Pazienti afasici o con ipoacusia severa
Vantaggi
Facile esecuzione
Riproducibilità/monitoraggio nel tempo
Test di screening validato

Clock test

ELSEVIER

Archives of Clinical Neuropsychology 23 (2008) 295–327

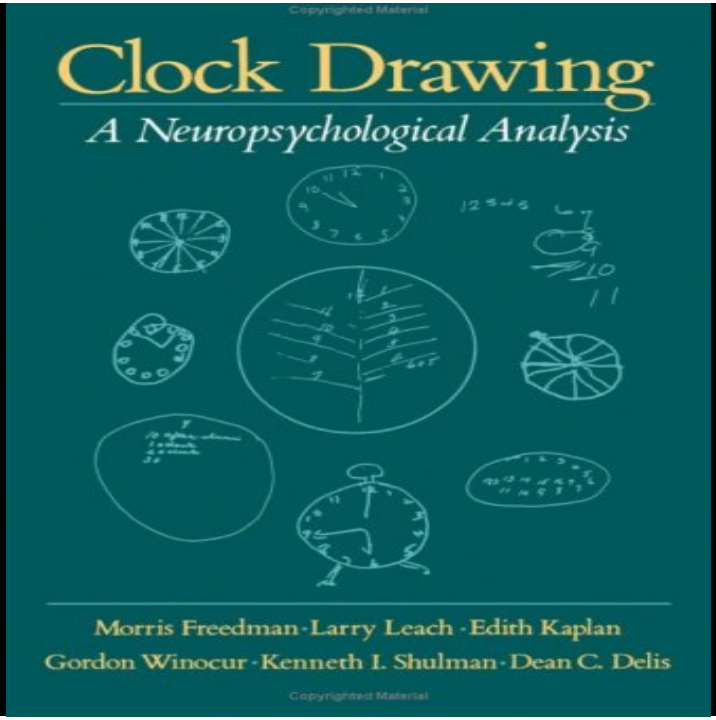
Archives of CLINICAL NEUROPSYCHOLOGY

Clock drawing performance in cognitively normal elderly

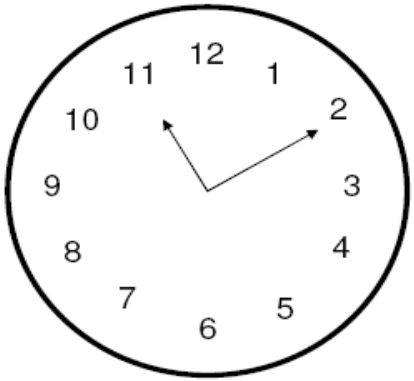
Emily J. Hubbard[a,b], Veronica Santini[a], Christiaan G. Blankevoort[c], Karin M. Volkers[c], Melissa S. Barrup[a], Laura Byerly[a], Christine Chaisson[a,b], Angela L. Jefferson[a], Edith Kaplan[d,e], Robert C. Green[a,b], Robert A. Stern[a,*]

[a] *Alzheimer's Disease Clinical and Research Program, Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States*
[b] *Boston University School of Public Health, Boston, MA, United States*
[c] *Institute of Human Movement Sciences, University of Groningen, Netherlands*
[d] *Suffolk University, Boston, MA, United States*
[e] *Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States*

Accepted 12 December 2007



The Clock Drawing Test



- Usato frequentemente nella valutazione delle funzioni cognitive, specialmente come test di screening delle demenze
- La somministrazione è semplice e veloce

Disegna un orologio che segni le 11 e 10

J Geriatr Psychiatry Neurol 2005;18:129-133
Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:548-561

Evaluation of drawing [score] (time: 11.10)

Clock correct and position of hands:

is correct 10

shows minor error 9

shows obvious error 8

is very different from time requested 7

no hands, other markings 6

Clock incorrect and:

numbers clustered or reversed, hands still drawn on 5

clearly placed series of numbers or unified clockface not present 4

numbers and clock face are not together, no hands 3

only vaguely resembles a clock 2

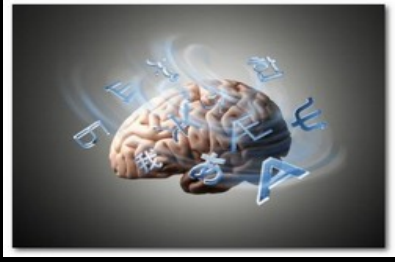
no attempt, or attempt cannot be interpreted 1

Test di laboratorio :

lo scopo dei test di laboratorio è quello di individuare eventuali cause trattabili di demenza. Alcuni sono considerarsi di routine, altri sono da eseguirsi solo di fronte ad un preciso sospetto diagnostico.

- emocromo con formula, elettroliti, glicemia, azotemia, creatininemia
- funzionalità tiroidea
- B12 e folati
- Test sierologici per la sifilide
- V.E.S.
- screening tossicologico
- esame delle urine
- H.I.V.
- sierologia per Borrelia

Neuroimaging



Tc capo : esame da eseguirsi ad esclusione di patologie occupanti spazio e/o di evidenze di lesioni vascolare sottocorticali

RMN esame da richiedersi con specifica di valutazione dei lobi fronto temporali

PET-FDG (metabolismo del glucosio)

Esame da richiedersi solo su richiesta dello specialista e/o in casi dubbi e/o pazienti in fascia di età bassa.

RMN

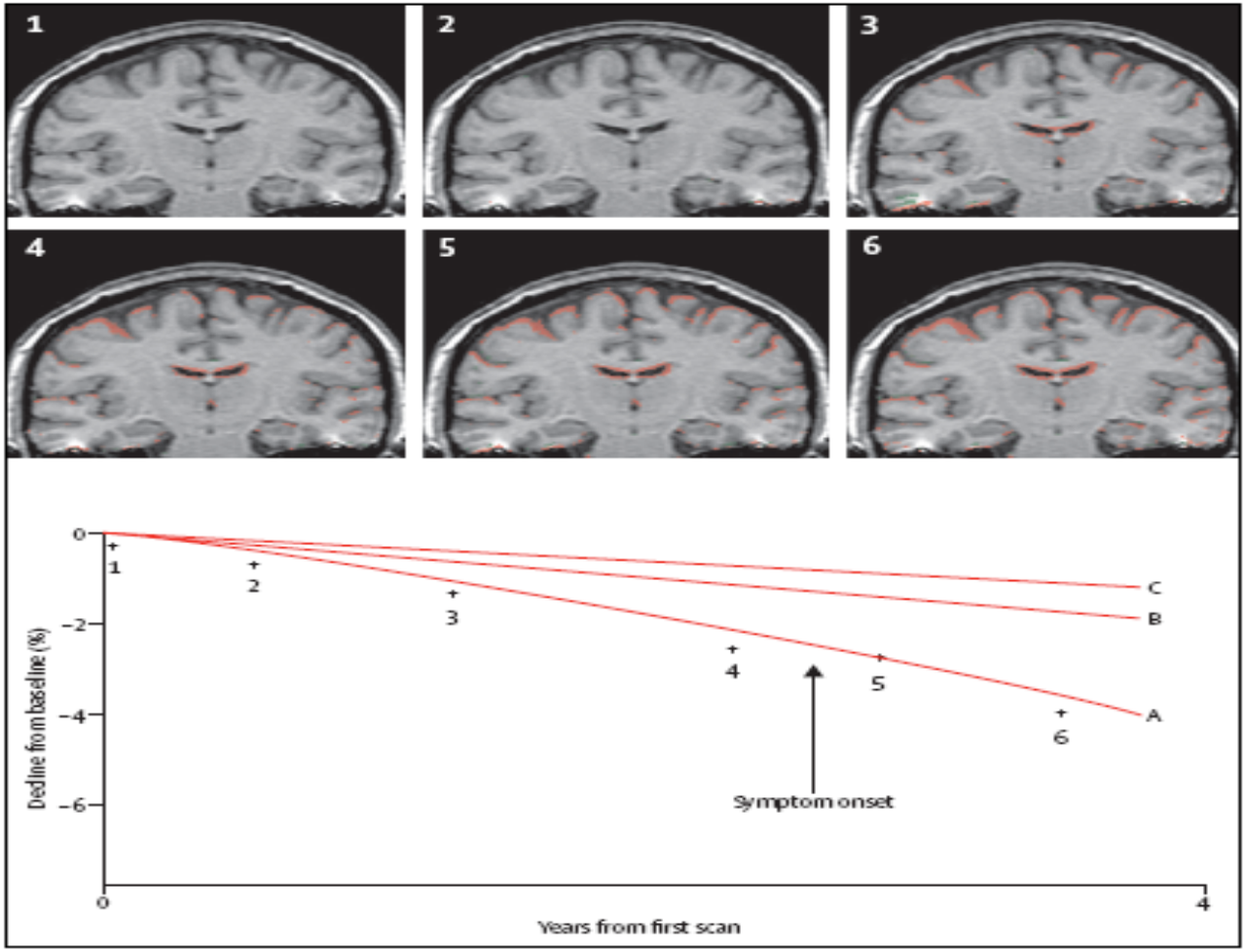
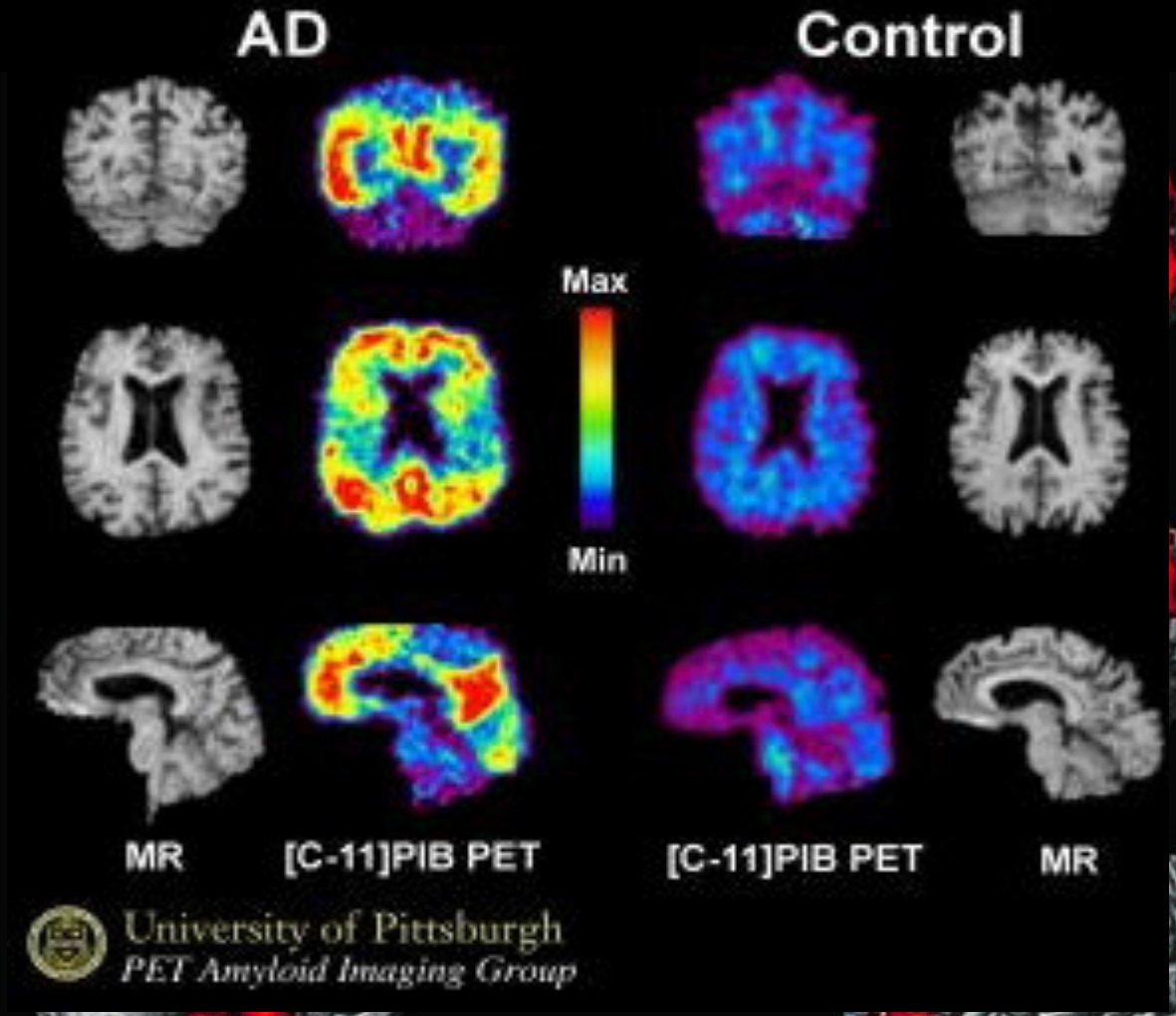


Figure 3: Progressive atrophy in presymptomatic Alzheimer's disease
Upper panel shows six serially acquired T1-weighted MRI scans from an initially asymptomatic patient who was destined to develop familial Alzheimer's disease. Scans were acquired over 4 years before criteria for dementia were met; the first symptoms were reported between scans 4 and 5 (arrow in lower panel). Each scan has been positionally matched (registered) to the baseline scan; red overlay represents tissue loss compared with baseline. Lower panel plots brain volumes, derived from registered scans in upper panel, relative to baseline (A); this gradual and accelerating loss, often difficult to see in unregistered scans, is qualitatively and quantitatively different from global brain atrophy in (B) normal ageing and (C) very healthy individuals with a mean age of 70 years. Reproduced from Fox and Schott,[45] by permission of Elsevier.

PET-FDG (metabolismo del glucosio)



Liquido cefalorachidiano

Aumento della concentrazione totale della proteina tau nel liquor (sensibilità 90%, specificità 100%)

Aumento della concentrazione della proteina Tau fosforilata

Riduzione della amiloide b1-42

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 30, 2012 VOL. 367 NO. 9

Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease

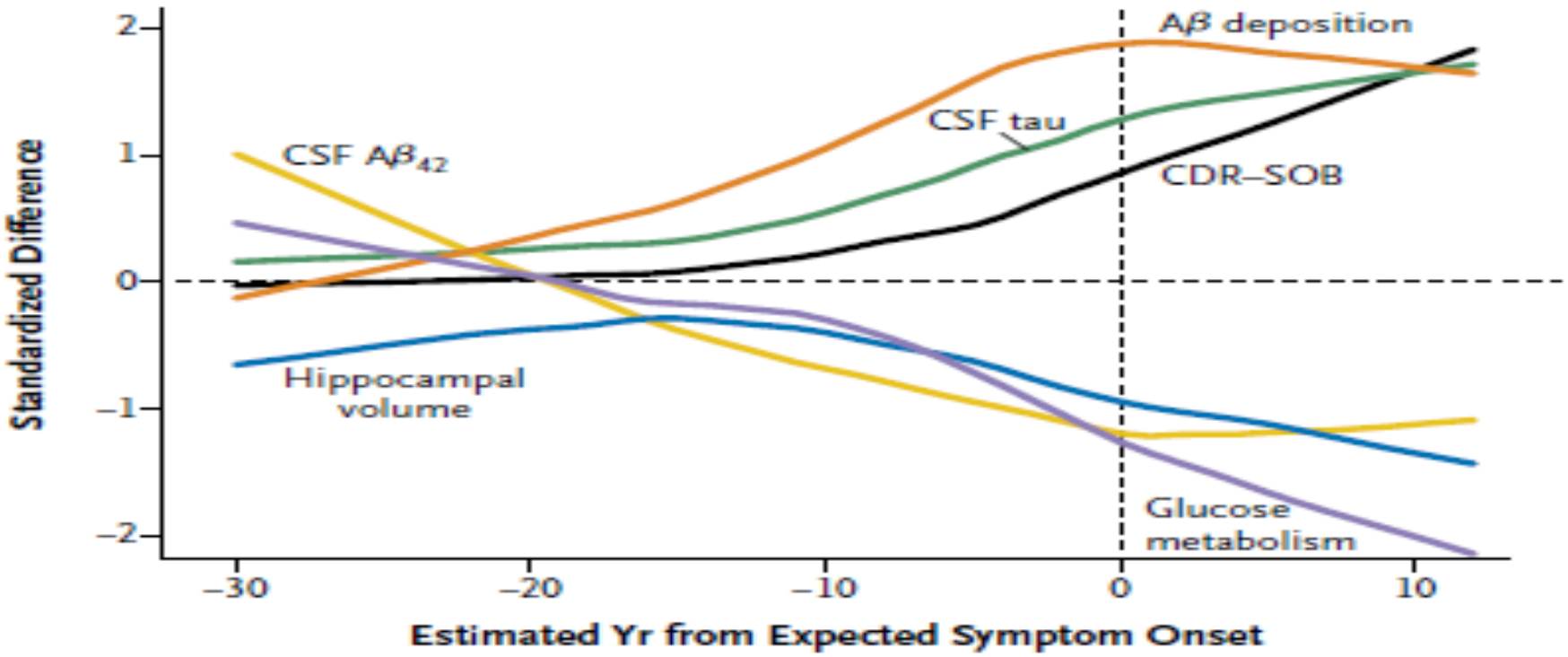


Figure 2. Comparison of Clinical, Cognitive, Structural, Metabolic, and Biochemical Changes as a Function of Estimated Years from Expected Symptom Onset.

Terapia della Malattia di Alzheimer

Disfunzione sinaptica

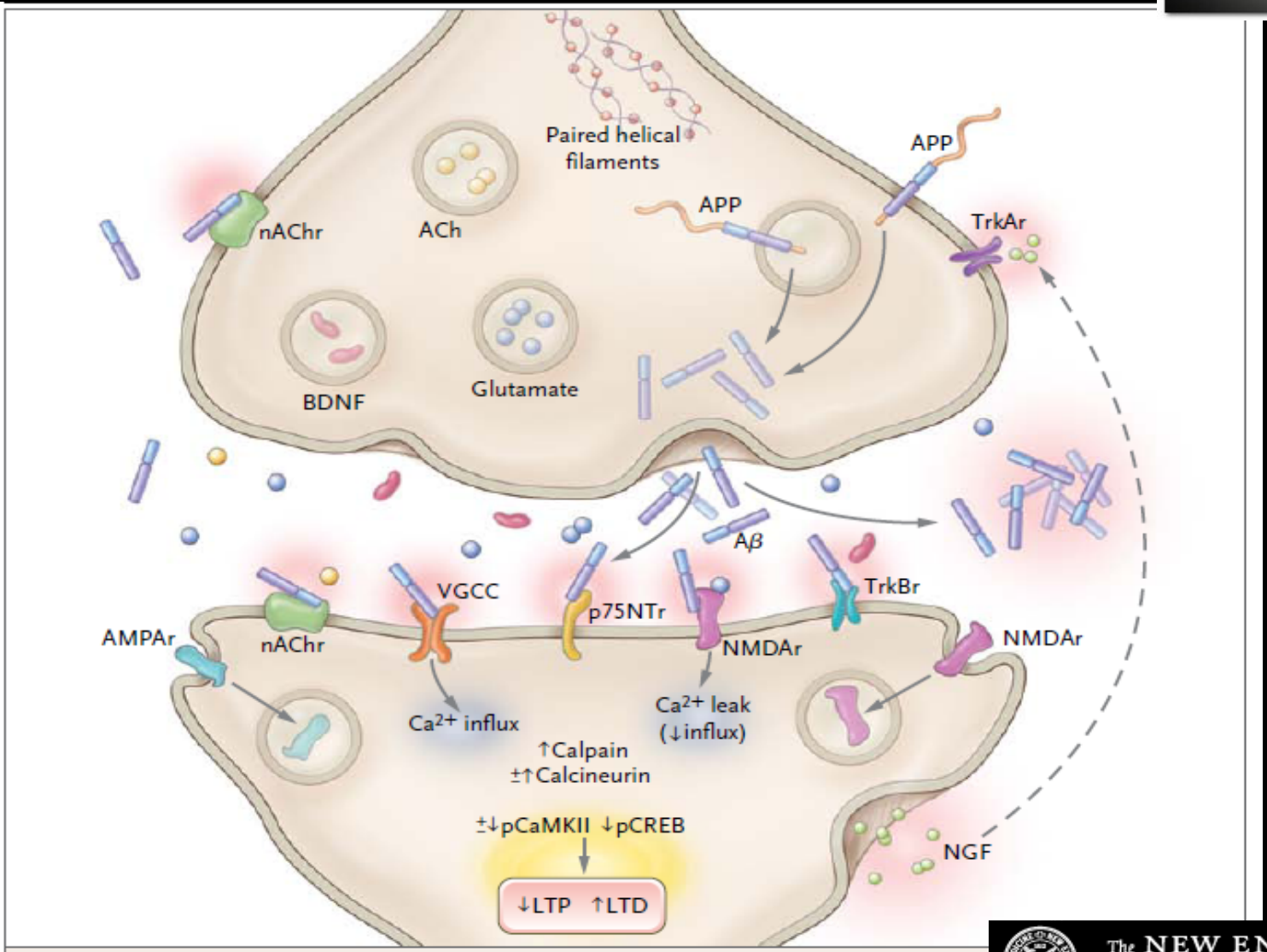


Figure 3. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Early Alzheimer's Disease

Richard Mayeux, M.D.

Table 1. Drug Therapy for Alzheimer's Disease.

Medication	Dose	Common Adverse Side Effects	Comments
Donepezil (Aricept)	5 mg/day at bedtime with or without food for 4 to 6 weeks; 10 mg/day there-after, if tolerated	Nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, diarrhea, dizziness, muscle cramps, insomnia and vivid dreams	Available in a single daily dose
Rivastigmine (Exelon)	3 mg daily, split into morning and evening doses with meals; dose increased by 3 mg/day every 4 weeks as tolerated, with a maximum daily dose of 12 mg	Nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, diarrhea, indigestion, dizziness, drowsiness, headache, diaphoresis, weakness	Available as a patch
Galantamine (Razadyne)	8 mg daily, split into morning and evening doses with meals; dose increased by 4 mg every 4 weeks, as tolerated, with a maximum daily dose of 16 to 24 mg	Nausea, vomiting, loss of appetite, weight loss, diarrhea, dizziness, headache, fatigue	Available as an extended-release capsule
Memantine (Namenda)	5 mg/day with or without food; dose increased by 5 mg every week, with a maximum daily dose of 20 mg	Constipation, dizziness, headache, pain (nonspecific)	Often used as an adjunct to cholinesterase inhibitors; not recommended alone for treatment of early disease

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease

Robert Howard, M.D., Rupert McShane, F.R.C.Psych., James Lindesay, D.M., Craig Ritchie, M.D., Ph.D., Ashley Baldwin, M.R.C.Psych., Robert Barber, M.D.,

CONCLUSIONS

In patients with moderate or severe Alzheimer's disease, continued treatment with donepezil was associated with cognitive benefits that exceeded the minimum clinically important difference and with significant functional benefits over the course of 12 months. (Funded by the U.K. Medical Research Council and the U.K. Alzheimer's Society; Current Controlled Trials number, ISRCTN49545035.)

Kingdom. Address reprint requests to Dr. Howard at King's College London, Institute of Psychiatry, Department of Old Age Psychiatry, Box PO70, 16 DeCrespigny Park, London SE5 8AF, United Kingdom, or at robert.j.howard@kcl.ac.uk.

N Engl J Med 2012;366:893-903.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

Disturbi comportamentali o sintomi non cognitivi BPSD

I BPSD sono un paradigma della complessità psicogeriatrica e rappresentano un outcome primario nella gestione delle demenze in quanto determinano:

- Aumento della disabilità e peggioramento delle prestazioni cognitive
- Aumento del rischio d' istituzionalizzazione
- Nei pazienti istituzionalizzati il rischio di:
  - essere sottoposti a contenzione fisica
  - ricevere farmaci antipsicotici
  - influenzare negativamente gli altri ospiti
- Aumento dello stress fisico e psichico dei caregiver e dello staff assistenziale.
- Ridotta qualità di vita del caregiver e del paziente.
- Aumento significativo dei costi economici, sia sociali che sanitari della malattia (carico assistenziale, intervento medico, ricoveri, prescrizione farmacologica).

Caratteristiche dei BPSD

Modificazioni della personalità
Alterazione dell'umore
Affaccendamento
Aggressività
Vocalizzazione persistente
Dispercezioni
Disturbi del contenuto del pensiero
Disturbi del sonno
Disturbi dell'appetito
Disturbi della sessualità
Confabulazione
Reazioni catastrofiche
Collezionismo

Caratteristiche dei BPSD

Modificazioni della personalità

E' frequente che la demenza si manifesti precocemente con alterazioni del carattere, generalmente nel senso di un'accentuazione dei tratti caratteristici della personalità, talvolta con la comparsa di caratteristiche opposte.

Dal punto di vista psicopatologico, si può interpretare:

- l'accentuazione di caratteristiche preesistenti come tentativo del soggetto di riconfermare la propria identità,
- la comparsa di tratti opposti come tentativo di adattamento ad una situazione mutata, con la ricostruzione di una nuova identità.

Alterazione dell'umore

Il tono dell'umore è quasi sempre alterato, la depressione è il sintomo più frequente; si possono osservare anche disforia, euforia, ansia spesso associata a fobie, labilità emotiva.

Dal punto di vista psicopatologico si può interpretare:

- la depressione come una reazione comprensibile alla situazione clinica caratterizzata da perdita della forza, della salute, delle persone care, del ruolo, dell'autonomia.
- la mania come una negazione della perdita.

Affaccendamento

E' l'aumento dell'attività motoria afinalistica, fino alla manipolazione inconcludente di tutti gli oggetti che capitano sottomano. Tipica è la "spinta verso casa" che si osserva quando il soggetto si trova in ambienti non familiari e che lo induce a raccogliere tutto ciò che trova e a farne fagotto per "andare a casa". La spinta verso casa è una reazione comprensibile tenendo conto del disorientamento spazio-temporale e dei deficit mnesici. Frequente è anche l'irrequietezza motoria, che può sfociare in un incremento deambulatorio simil-acatisiaco (continuo, senza scopo, con impossibilità di stare fermo).

Aggressività

Può essere verbale o fisica, diretta contro cose o contro persone. In genere è espressione di rabbia, paura, frustrazione o timore, talvolta non immediatamente comprensibili, dovuti ad erronea interpretazione delle situazioni o dei comportamenti altrui.

Vocalizzazione persistente

Il soggetto dice o domanda le stesse cose più volte o si lamenta in maniera continua. È conseguenza del deficit di memoria e di capacità critica.

Dispercezioni

Possono essere secondarie all'alterazione dell'attenzione o dello stato di coscienza, come le illusioni o i falsi riconoscimenti, oppure francamente allucinatorie, prevalentemente di tipo visivo o uditivo; non rare le allucinazioni ipnagogiche, soprattutto quando il ritmo sonno-veglia è alterato.

Le allucinazioni vere e proprie sono probabilmente espressione del danno cerebrale causato dal processo morboso.

Disturbi del contenuto del pensiero

Possono essere idee prevalenti o vere e proprie idee deliranti, che non raggiungono mai una sistematizzazione. Possono essere sviluppi di personalità, conseguenti a disturbi della memoria, a disturbi percettivi, a ridotta stimolazione sensoriale e/o sociale. I contenuti dei deliri esprimono spesso delle preoccupazioni comprensibili (il delirio di latrocinio si collega al tema della perdita, spostato su oggetti materiali e vissuto in chiave paranoica, anziché depressiva; il delirio di gelosia esprime il timore di perdere le persone care; il delirio di nocumento/veneficio ed il delirio ipocondriaco si collegano al timore della perdita della salute ed al timore della morte;il delirio di Cotard esprime la negazione del timore della morte).

Disturbi del sonno

Difficoltà nell'addormentamento, risvegli precoci o frequenti durante la notte, inversione del ritmo sonno-veglia. L'insonnia iniziale può rientrare in un quadro ansioso, l'insonnia terminale può essere manifestazione di una sindrome depressiva; l'inversione del ritmo sonno-veglia è probabilmente legata ad un'alterazione dei centri neurologici che regolano i ritmi circadiani,dovuta al processo morboso cerebrale.

Disturbi dell'appetito

Riduzione dell'appetito, meno frequentemente iperfagia ed iperoralità.
La riduzione dell'appetito può rientrare in un quadro depressivo, l'aumento dell'appetito e l'iperoralità in un quadro di disinibizione, come negazione della depressione o conseguenza del processo morboso.

Disturbi della sessualità

Riduzione e/o assenza del desiderio sessuale nei quadri depressivi; ipersessualità, anche con comportamenti socialmente inopportuni, nei quadri di euforia e/o disinibizione.

Confabulazione

E' la produzione di falsi ricordi a riempimento delle lacune mnesiche del passato recente.
Questa neoproduzione, accurata e fantasiosa, attinge a diversi frammenti mnemonici dell'esperienza passata ed agli stimoli dell'ambiente; è tipicamente influenzabile per via suggestiva. Rappresenta un tentativo di mantenere la continuità nel tempo, e quindi il senso di sé, nonostante i deficit mnesici.

Reazioni catastrofiche

Sono improvvise esplosioni emotive verbali e fisiche in risposta ad eventi stressanti e non comprensibili al soggetto di qualsivoglia origine (ambientale, somatica, etc). Sono spesso innescate da deliri, allucinazioni, dispercezioni, ansia. Si manifestano come crisi di pianto, urla e bestemmie, minacce aggressive, dare morsi e calci, picchiare.

Collezionismo

E' la continua ed incessante raccolta ed accumulo di oggetti, generalmente irrilevanti e di nessuna necessità. Rappresenta il tentativo di reazione al timore della perdita, alimentato dalle perdite reali e dai deficit mnesici.

Quadri BPSD frequenti nei malati di Alzheimer

- eccessiva preoccupazione per il proprio stato di salute o paura immotivata di restare senza risorse economiche o di restare soli
- richiesta continua di informazioni su un evento futuro (S. di Godot)
- comportamento motorio aberrante, wandering, affaccendamento afinalistico
- sindrome di Capgras: convinzione che una persona familiare sia stata rimpiazzata da una copia esatta;
- sindrome di Fregoli: falso riconoscimento di soggetti familiari in persone che invece sono estranee;
- delirio d'intermetamorfosi: convinzione che persone note si tramutano fisicamente e psicologicamente in altri soggetti;
- delirio di "sosia soggettivo": idea che un proprio sosia agisca in modo indipendente da sé;
- phantom boarder": presenza di estranei (fantasmi) che vivono nella propria casa
- picture sign": la televisione come " vissuto concreto" con cui il paziente si misura ed interagisce

Trattamento farmacologico dei Disturbi comportamentali o sintomi non cognitivi BPSD

Top Ten BPSD che, di norma, non rispondono alla farmacoterapia

1. Vagabondaggio afinalistico / pedinamento
2. Urinare/defecare in luoghi/in modi impropri
3. Vestirsi e svestirsi continuamente
4. Attività ripetitive irritanti (aprire e chiudere le porte)
5. Vocalizzazioni
6. Nascondere/accumulare /rovistare negli armadi
7. Mangiare cibi non commestibili
8. Tirare /togliere le contenzioni
9. Spingere la sedia a rotelle di pazienti ricoverati
10. Isolamento

Top Ten BPSD che possono rispondere ai farmaci

1. Ansia, inquietudine
2. Sintomi depressivi
3. Insonnia
4. Apatia
5. Paranoia
6. Deliri
7. Allucinazioni
8. Aggressività fisica e verbale
9. Agitazione
10. Comportamenti sessuali inappropriati

No. N298
EN® 5 mg/1 ml soluzione iniettabile
Delorazepam
5 mg/1 ml
3 fiale
USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO
Abbott

No. N297
EN® 2 mg/1 ml soluzione iniettabile
Delorazepam
2 mg/1 ml
3 fiale
USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO
Abbott

30 capsule
Valdorm 15 mg
capsule
Flurazepam
Medicinale equivalente
VALEAS

Talofen 25 mg/ml
soluzione iniettabile
Promazina
25 mg/ml
6 Fiale da 2 ml

ATARAX® 25 mg compresse rivestite con film
idrossizina dicloridrato
ucb
20 compresse

Delorazepam Mylan generics
1 mg compresse
Medicinale equivalente
Mylan
1 mg
20 compresse divisibili | uso orale
Mylan generics

Diazemuls® 10mg/2ml
Emulsione iniettabile
diazepam
07/2012
10 fiale da 2 ml
actavis

gocce 10 ml
PROZIN 40 mg/ml
gocce orali, soluzione
COMPOSIZIONE
100 ml di soluzione contengono:
Principio attivo: clorpromazina cloridrato g 4.
Eccipienti: colorante E 150, acido citrico, saccarosio, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, alcool, acqua depurata.
Ogni goccia corrisponde a 2 mg di principio attivo.
Non disperdere nell'ambiente.
A.I.C. n. 010852034

gocce 10 mg/ml
SERENASE
10 mg/ml
gocce orali, soluzione
Da usarsi sotto lo stretto controllo del medico curante.
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Non disperdere nell'ambiente dopo l'uso.
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Vendita riservata ed autorizzata al solo territorio italiano.

Levopraid® 25 mg/
Gocce orali, soluzione
Levosulpiride
25 mg/ml
Flacone contagocce da 20 ml

KEEP
CALM
AND
TAKE YOUR
SEROQUEL

Grazie

Demenza Vascolare
(VaD)

Demenza Vascolare (VaD)

si intendono tutte quelle forme di decadimento cognitivo secondarie a una encefalopatia vascolare, sia essa ischemica o emorragica.

Demenza corticale multi-infartuale

Presenza di ictus maggiori ricorrenti

- Decorso a gradini (decadimento progressivo ad ogni singolo evento con relativa stazionarietà del quadro cognitivo intercritico)

Demenza vascolare sottocorticale

(o malattia dei piccoli vasi (Malattia di Binswanger)

Correlata a aterosclerosi su base ipertensiva

- Lesioni sottocorticali (infarti lacunari dei gangli della base, capsula interna, talamo)
- Disturbo della memoria non caratteristico
- Prevalenza di disturbi quali l' attenzione , disturbi della marcia
- Alterazioni del tono dell' umore
- Incontinenza urinaria

Demenza vascolare da singolo infarto strategico

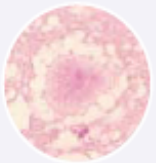
Esordio acuto dopo evento ictale

- Presenza di deficit del sistema piramidale
- Deficit cognitivo non progressivo

Non sempre le due principali cause di demenza (AD e VaD) sono ben differenziabili ma vi è una quota significativa di persone che possono presentare entrambe le patologie nel 27% dei casi

Demenza Fronto-temporale

(FDT)

Syndrome	β-Linked Protein and Inclusion		
Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies, progressive myoclonic epilepsy, atypical myoclonic disease	**Neuroserpin**		Collins body
Familial Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy-body variant of Alzheimer's disease	**α-Synuclein**		Lewy body
Creutzfeldt–Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, variant Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease, fatal familial insomnia, kuru	**Prion protein**		Variant Creutzfeldt–Jakob disease amyloid
Alzheimer's disease, Down's syndrome, familial Alzheimer's disease	**β-Amyloid peptide**		β-Amyloid plaque
Frontotemporal dementia (Pick's disease)	**Tau protein**		Pick body
Huntington's disease, dentatorubral–pallidoluysian atrophy (Haw–River syndrome), spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3 (Machado–Joseph disease)	**Glutamine repeats (huntingtin)**		Huntingtin inclusion

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Demenza Fronto-Temporale (FDT)

Rappresenta la seconda causa di demenza nell' età presenile e la familiarità è frequente (circa il 40%) con trasmissione autosomica dominante (cromosoma 17 codificante proteina tau)

Clinicamente è caratterizzata da

Precoce compromissione

- della personalità
- della condotta sociale
- del linguaggio
- delle funzioni esecutive
- relativo risparmio della memoria

Variante comportamentale (Demenza del lobo frontale)

processo degenerativo interessa prevalentemente i lobi frontali bilateralmente oppure fronto-temporali di destra

Forma a prevalente e più precoce alterazione del comportamento. Il paziente non è più in grado di modulare le proprie condotte personali e interpersonali in rapporto alle esigenze del contesto. Disinibizione, condotte sociali inappropriate, comportamenti impulsivi o ripetitivi, apatia, mancanza di empatia, iperoralità sono frequenti.

Afasia progressiva non fluente (emisfero sinistro regione frontale)

I pazienti presentano un linguaggio povero, non fluente, con difficoltà di recupero lessicale ed errori grammaticali

Demenza semantica (emisfero sinistro regione temporale)

I pazienti presentano una progressiva difficoltà nel comprendere il significato delle parole

Diagnosi differenziale con AD

- età di insorgenza più bassa
- risparmio(nelle fasi moderate)
  della memoria
  delle funzioni visuo-spaziali
  degli orientamenti spazio-temporali
-compromissione severa del comportamento
  (risparmiato nella AD)

Demenza a Corpi di Lewy

(DBL)

Syndrome	β-Linked Protein and Inclusion		
Familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies, progressive myoclonic epilepsy, atypical myoclonic disease	**Neuroserpin**		Collins body
Familial Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Lewy-body variant of Alzheimer's disease	**α-Synuclein**		Lewy body
Creutzfeldt–Jakob disease, bovine spongiform encephalopathy, variant Creutzfeldt–Jakob disease, Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease, fatal familial insomnia, kuru	**Prion protein**		Variant Creutzfeldt–Jakob disease amyloid
Alzheimer's disease, Down's syndrome, familial Alzheimer's disease	**β-Amyloid peptide**		β-Amyloid plaque
Frontotemporal dementia (Pick's disease)	**Tau protein**		Pick body
Huntington's disease, dentatorubral–pallidoluysian atrophy (Haw–River syndrome), spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3 (Machado–Joseph disease)	**Glutamine repeats (huntingtin)**		Huntingtin inclusion

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Criteri di diagnosi

Demenza +

- Parkinsonismo
- Fluttuazioni delle abilità cognitive
- Allucinazioni visive

Se sono presenti 2 o 3 dei precedenti la diagnosi è PROBABILE

Se uno solo la diagnosi è POSSIBILE

Demenza a Corpi di Lewy (DBL)

- Esordio subdolo
- Deterioramento progressivo (in breve tempo)
- Deficit attentivi e funzioni esecutive più marcati rispetto al deficit mnesico
- Fluttuazioni nelle capacità cognitive o nel livello di coscienza
- Allucinazioni visive precoci nell' 80% dei casi
- Presenza di sintomi motori di tipo extrapiramidale (bradicinesia rigidità) nel 25-50% dei casi
- Grave sensibilità ai neurolettici (es aloperidolo olanzapina)
- Disautonomia (ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, stipsi, sincopi)
- Disturbi del sonno REM (RBD)