

Malattia di Alzheimer

- 60-70 % dei casi di demenza
- esordio tipicamente *insidioso* con disturbi di memoria a lungo termine accompagnati da disturbi delle funzioni strumentali e, piu' tardivamente, delle funzioni esecutive di controllo con alterazioni comportamentali
- decorso *ingravescente* (lentamente progressivo)
 - durata di malattia 8-15 anni
 - tre stadi principali
 - stadio neuropsicologico (solo disturbi neuropsicologici)
 - stadio neurologico o intermedio (possibili disturbi motori associati)
 - stadio internistico o avanzato (allettamento, complicanze internistiche, incontinenza sfinterica)

AD: quadro neuropsicologico

- difficoltà' cognitiva globale che si manifesta con comportamenti caratteristici
 - *titubanza cognitiva*
 - *fenomeno della “facciata”*
- il quadro tipico e' caratterizzato da precoce compromissione delle funzioni della corteccia limbica e della corteccia associativa temporo-parietale e, successivamente, da compromissione prefrontale
 - disturbi precoci di apprendimento e delle funzioni strumentali
- tuttavia, tali deficit comportano una perdita di automaticita' e percio' un aumentato impegno delle funzioni di controllo

AD: domini di alterazione cognitiva

- deficit di strutture limbiche e loro connessioni
- deficit aree associative posteriori
 - emisfero “dominante” (sinistro)
 - emisfero “non dominante” (destra)
- deficit aree associative prefrontali

Deficit di strutture limbiche (I)

- quadro caratterizzato da
 - smemoratezza per gli eventi della vita quotidiana
 - difficoltà nel ricordare i propri impegni
 - lacunosità e imprecisione della memoria autobiografica
 - difficoltà nell'utilizzare conoscenze apprese
- deficit della memoria a lungo termine soprattutto per le informazioni molto contestualizzate
 - codifica > recupero
 - mem. episodica > mem. semantica
 - mem. prospettica > mem. autobiografica

Deficit di strutture limbiche (II)

- Apprendimento di nuove conoscenze
 - compromissione memoria episodica +++
anterograda per deficit di codifica
 - compromissione memoria prospettica +++
- Recupero di conoscenze pregresse
 - compromissione memoria autobiografica per deficit di recupero ++
 - compromissione della memoria semantica per deficit di recupero, ridotte strategie di ricerca, perdita di informazioni +

AD: le altre funzioni di memoria

- Memoria a breve termine relativamente conservata
 - possibile lieve deficit per compromissione dell'esecutivo centrale della WM (span compromesso – effetto di recenza conservato)
- Memoria procedurale relativamente conservata
- Memoria implicita relativamente conservata (es. priming di ripetizione)

Disturbi della memoria nell'AD



- apprendimento memoria episodica
- memoria episodica prospettica
- apprendimento memoria semantica
- memoria autobiografica
- recupero informazioni mem. semantica
- working memory
- magazzini della mem. a breve termine
- memoria procedurale

Deficit delle aree associative poster. sin.

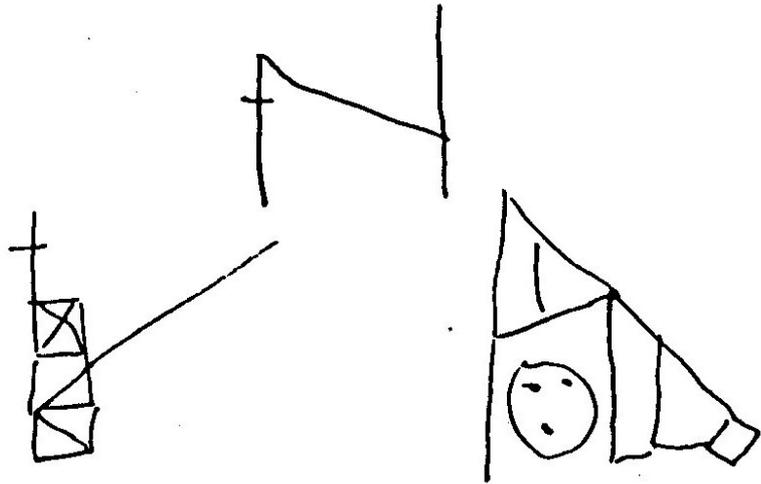
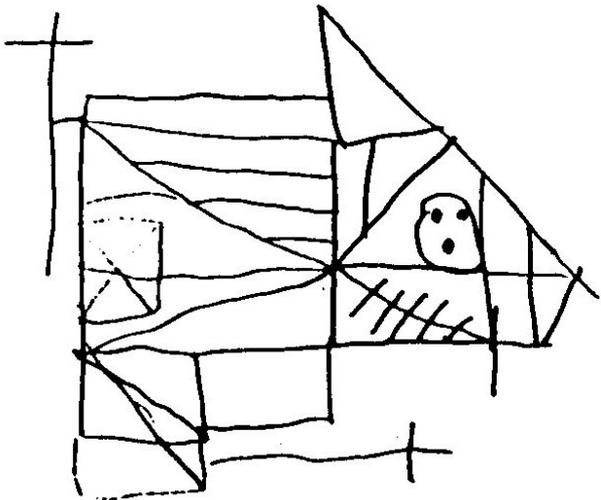
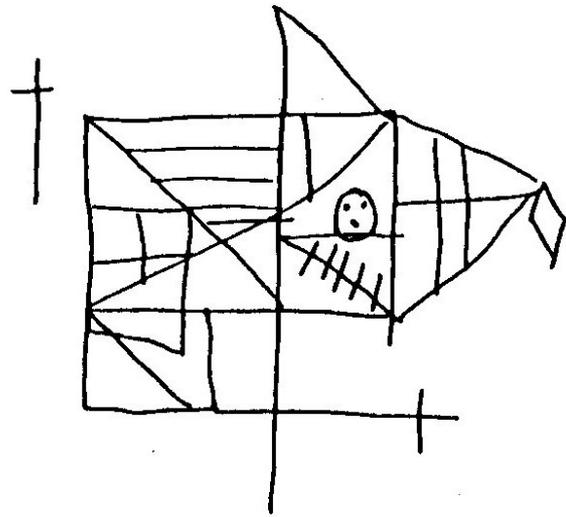
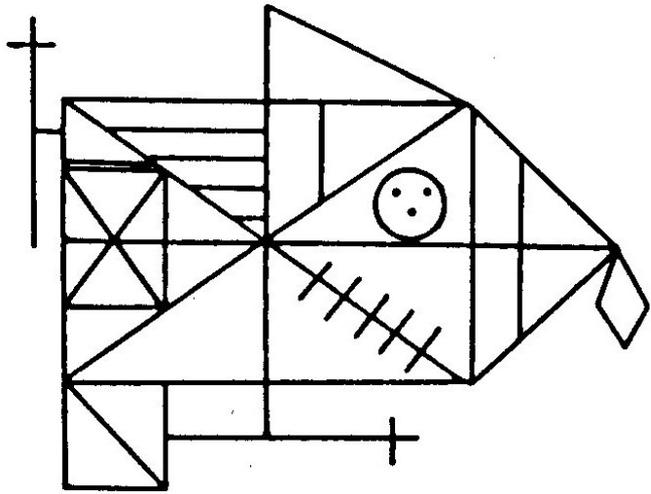
- Disturbi del linguaggio
 - anomalie
 - ridotta competenza semantico-lessicale (uso di frasi fatte)
 - afasia di tipo fluente
 - difficoltà nel pianificare il discorso
 - deficit di scrittura > deficit di lettura (dislessia superficiale)
 - competenza sintattico-fonologica relativamente conservata
- Disturbi aprassici
 - aprassia ideativa > aprassia ideomotoria
- Disturbi del calcolo

Deficit delle aree associative poster. des.

- Disturbi spaziali
 - disorientamento topografico
 - deficit percettivo-esplorativi (simultanagnosia)
- Disturbi visuoperceptivi
 - prosopoagnosia

Deficit delle aree ass. poster. bilat.

- Disturbi percettivi
 - agnosie per lo piu' di tipo associativo
- Disturbi visuocostruttivi
 - aprassia costruttiva (v. fenomeno del closing in)



Deficit delle aree prefrontali

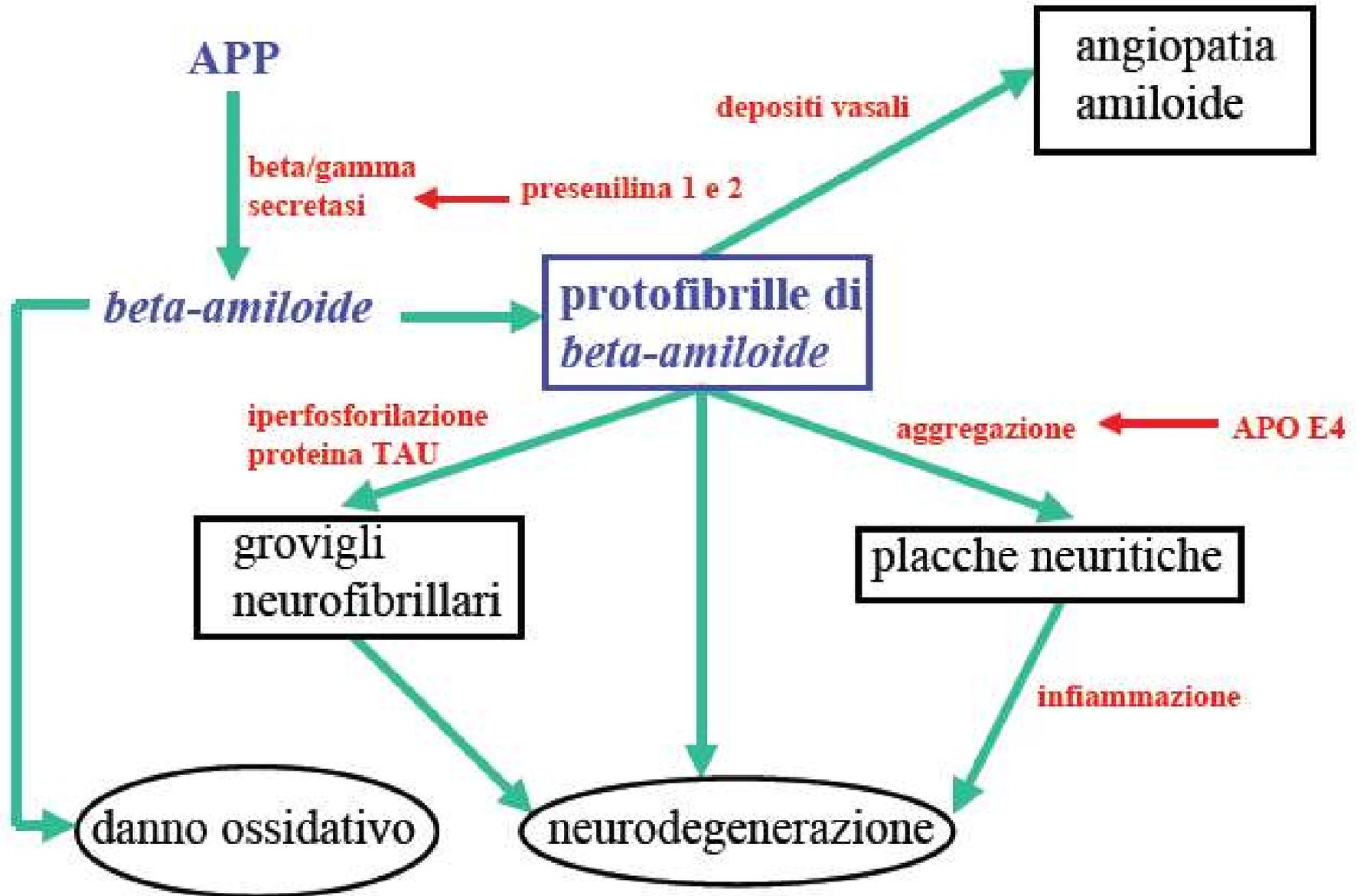
- Disturbi dell'attenzione
 - deficit di attenzione sostenuta (distraibilità')
 - riduzione delle risorse attentive volontarie (ridotta automaticità')
 - attenzione selettiva visiva relativamente conservata
- Compromissione delle funzioni di pianificazione e di astrazione
 - deficit di problem solving
 - deficit nella formazione dei concetti
- Compromissione della motivazione
 - sindrome abulico-apatica-acinetica (o pseudodepressiva)
 - sindrome moriatica (o pseudomaniacale)
- Alterazioni comportamentali (soprattutto nella fase intermedia di malattia)
 - deliri
 - allucinazioni/mispercezioni

Fattori di rischio di AD

- eta' avanzata
- allele Apo E epsilon4
- sindrome di Down
 - => ruolo del cromosoma 21
- familiarita'
- Altri possibili fattori di rischio
 - basso livello di scolarita'
 - sesso femminile
 - pregressi traumi cranici
 - depressione ad esordio tardivo
 - aumentato rischio di malattia cerebrovascolare

AD: neuropatologia

- **macroscopica**
 - atrofia corticale
 - dilatazione dei ventricoli laterali
- **microscopica**
 - *perdita neuronale*
 - *placche senili* (strutture extracellulari costituite in periferia da resti di prolungamenti assonici e al centro da accumulo di proteina beta-amiloide)
 - ippocampo e strutture limbiche (corteccia entorinale, amigdala)
 - *grovigli neurofibrillari* (accumulo all'interno dei neuroni di filamenti elicoidali)
 - corteccia entorinale, corteccia prefrontale e temporale, ippocampo e amigdala
 - *angiopatia congofila* (deposizione nella parete dei piccoli vasi cerebrali di proteina beta-amiloide)

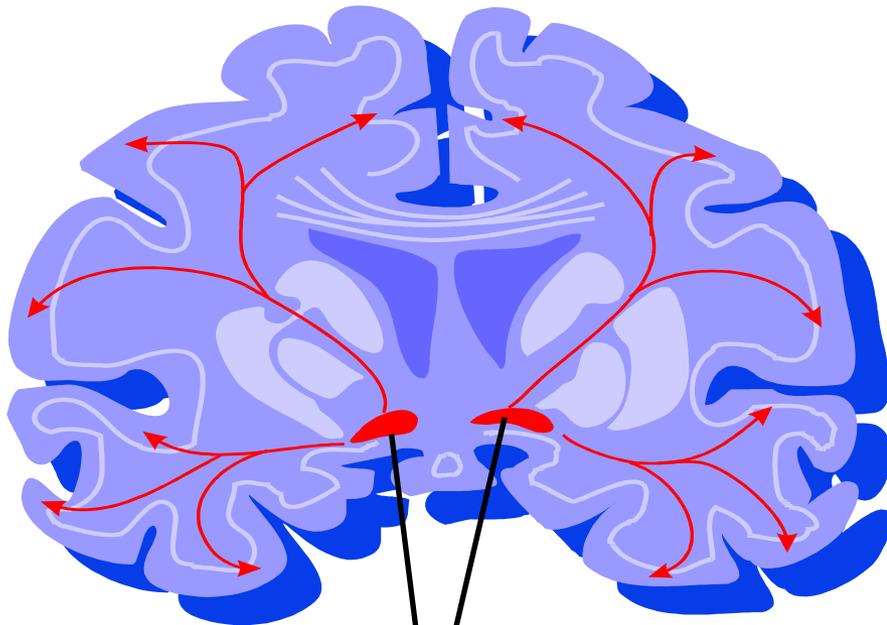


AD: genetica

- nelle forme familiari ruolo dei cromosomi
 - 21 (codifica di APP, il precursore proteico della proteina beta-amiloide)
 - 14 (codifica presenilina1) nelle forme ad esordio precoce (35-56 anni)
 - 1 (codifica presenilina 2) nelle forme ad esordio piu' tardivo) (40-90 anni)
- nelle forme sporadiche ruolo dei cromosomi
 - 19 (allele Apolipoproteina E epsilon4: aumentato rischio)
 - 6 (codifica il recettore dell'Apo E)

AD: deficit neurotrasmettitoriale

- deficit di proiezioni corticali colinergiche soprattutto dal nucleo basale di Meynert
- riduzione della funzionalita' dell'enzima acetiltransferasi (principalmente a livello ippocampale)



nucleo basale di Maynert

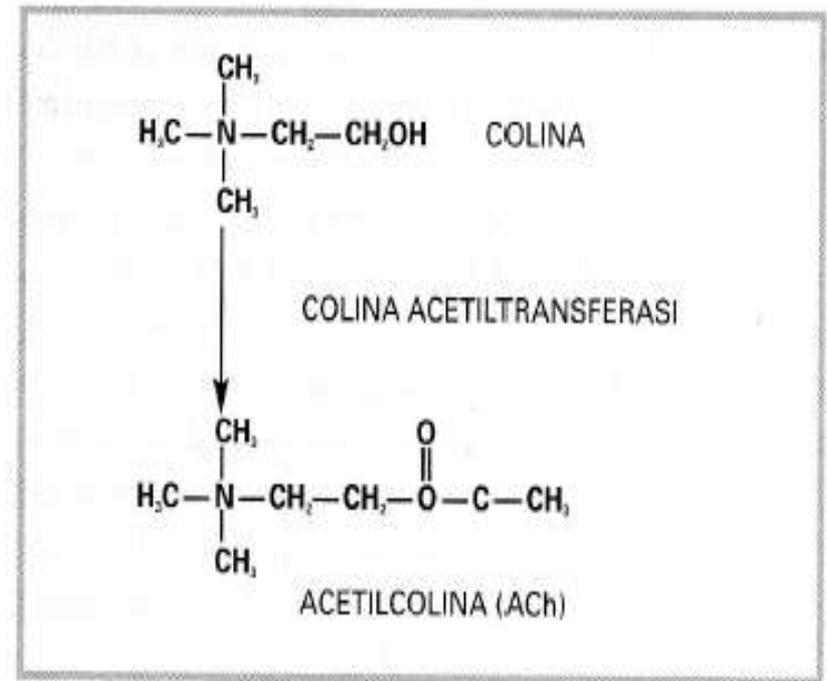
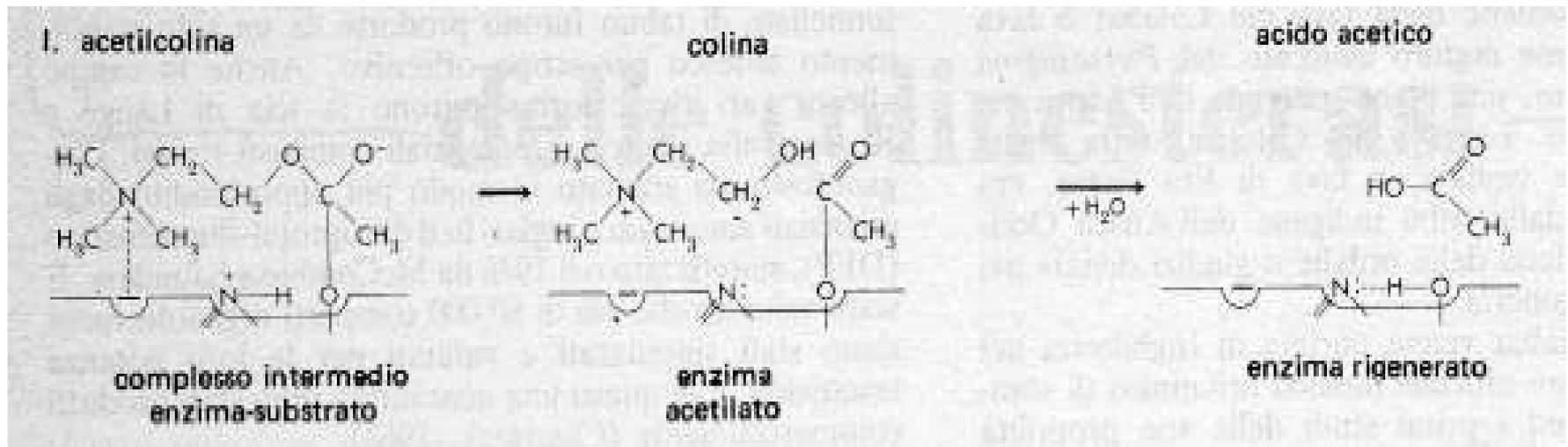


Fig. 12 Sintesi dell'acetilcolina.

AD: neurofarmacologia

- farmaci che potenziano la neurotrasmissione colinergica
 - anticolinesterasici (inibitori di enzimi catabolici dell'acetilcolina e quindi risparmiano l'acetilcolina sinaptica)
 - tacrina (I generazione)
 - donepezil e rivastigmina (II generazione)
 - potenziatori del rilascio di acetilcolina
 - fosfatidilserina



Tab. 2 Criteri di diagnosi per la malattia di Alzheimer*.

Malattia probabile

Criteri indispensabili

- Diagnosi clinica di demenza
- Demenza confermata alla valutazione neuropsicologica
- Deficit in due o più aree cognitive
- Esordio tra i 40-90 anni
- Assenza di malattie sistemiche o di altre malattie cerebrali capaci di compromettere le funzioni cognitive

Criteri di supporto

- Decorso cronico-progressivo
- Anamnesi familiare positiva
- Elettroencefalogramma e rachicentesi negativi
- Atrofia cerebrale progressiva (Esami di Neuroimmagine)

Criteri a favore di una diagnosi di esclusione

- Insorgenza brusca
 - Esordio con crisi comiziali o con disturbi della marcia
 - Deficit neurologici focali
-

Malattia possibile

- Diagnosi di demenza
 - Presenza di altra possibile causa di demenza
 - Deficit di una singola funzione cognitiva
 - Esordio o decorso atipici
-

Malattia definita

- Diagnosi di malattia probabile
 - Conferma neuropatologica
-

* In accordo ai criteri del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), McKhann et al, 1984.

Table 2. Neuropsychological evaluation

The major cognitive processes that are impaired in Alzheimer's disease, with examples of the kinds of tests used to assess these functions, include:

orientation to place and time, graded by a test such as the Mini-Mental State Examination¹;

memory evaluated by tests such as a free-recall test² of concrete nouns, a 3-4 paired-associate learning test (verbal and nonverbal) by use of a recognition paradigm, the Recognition Span Test,³ and the Brown-Peterson Distractor Test^{4,10} (stopping the task when the patient fails or begins to produce the distractor instead of the stimulus trigrams);

language skills tested by examination of verbal fluency of the semantic or category type, with the examiner writing responses, and by other tests such as the Boston Naming Test¹¹ (preferably one of the abbreviated forms), the Boston Diagnostic Aphasia Examination,¹² the Western Aphasia Test,¹³ and the Token Test^{14,16} with Reporter's Test¹⁷;

praxis evaluated by tests¹⁸ such as those in which the patient copies a drawing (cube, daisy, clock, or house) or performs the block design subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale¹⁹;

attention monitored by tests such as a reaction-time task²⁰ or by the Continuous-Performance Test²¹;

visual perception studied by use of a variety of tasks, such as the Gollin Incomplete-Pictures Test²² and the Hooper Test²³;

problem-solving skills determined by tests such as the Wisconsin Card Sorting Test^{24,25} or The Poisoned Food Problem Task of Arenberg^{26,27}; and

social function, activities of daily living,^{28,29} and instrumental activity of daily living,³⁰ assessed by methods similar to those described in the Philadelphia Geriatrics Center Forms.³¹

Distinctive clinical, anatomical and pathological features associated with four behaviorally focal dementia syndromes

Behaviorally focal dementia syndrome	Clinical definition	Gender	Onset pre-senile (PS) vs. senile (S) ^a	Pathology in order of decreasing frequency	Anatomy
Progressive amnesia	<p>Insidious onset and gradual exacerbation of a primary memory defect (amnesia) within the first 2 years of disease, accounting for limitations in daily living activities.</p> <p>Deficits in other domains permissible and when present, the case fits the definition of PRAD.</p>	F > M	S > PS	Alzheimer's disease Pick's disease Focal atrophy Lewy body disease	Components of the limbic system
Primary progressive aphasia	<p>Insidious onset and gradual exacerbation of relatively isolated deficits in language (not just speech) and related functions for at least 2 years, accounting for limitations in daily living activities.</p>	M > F	PS > S	Focal atrophy Alzheimer's disease Pick's disease	Fronto-perisylvian regions of the left cerebral hemisphere
Progressive visuospatial dysfunction	<p>Insidious onset and relentless progression of visuospatial deficits that account for limitations in daily living activities.</p> <p>Significant memory deficits are absent in the first 2 years.</p>	M ≈ F	PS > S	Alzheimer's disease Focal atrophy	Parieto-occipito-temporal region
Progressive compartmental dysfunction	<p>Insidious onset and gradual progression of deficits in compartment, attention, motivation and other executive functions in isolation for at least the first two years of disease. Limitations in daily living activities can be attributed to these deficits.</p>	F > M	PS > S	Focal atrophy Pick's disease	Frontal lobes

^a Onset under the age of 65 was considered presenile, 65 years or older, senile.

Non Alzheimer's Degenerative dementias (NADD)

- Diffuse Lewy Body Disease (DLBD)
- Frontal Lobe Degeneration (FLD)
- Pick's Disease
- Corticobasal degeneration (CBD)

Demenza con corpi di Lewy diffusi

- Neuropatologia
 - atrofia corticale generalizzata
 - corpi di Lewy (inclusioni intracitoplasmatiche neuronali sferoidali eosinofile) nella corteccia cerebrale e nel tronco encefalico
- 15-25% di demenze nell'anziano
- Decorso piu' rapido che nell'AD

Demenza con corpi di Lewy diffusi: quadro clinico

- Compromissione cognitiva progressiva ma fluttuante per sovrapposizione di delirium
 - compromissione delle funzioni esecutive
- Disturbi psichiatrici associati
- Allucinazioni visive
- Deliri
- Sintomi neurologici associati
 - frequente associazione con parkinsonismo
 - cadute ripetute, sincopi e transitorie perdite di coscienza
 - precoci disturbi del sonno
 - sensibilità ai neurolettici

Degenerazione cortico-basale

- Neuropatologia
 - perdita neuronale e atrofia della corteccia cerebrale e dei gangli della base
 - neuroni rigonfi e acromatici
- Esordio con sintomi parkinsoniani (acinesia, rigidità, impaccio motorio) e distonie per lo più unilaterali, disturbi dell'equilibrio, disfonia e disfagia, segni piramidali, mioclonie
- Deficit cognitivi progressivi
 - disturbi visuo-spaziali
 - aprassia
 - sindrome della mano aliena

Demenze sottocorticali

- Demenze associate a patologie degenerative extrapiramidali
 - Demenza associata a malattia di Parkinson
 - Malattia di Huntington
 - Paralisi Sopranucleare Progressiva
- Idrocefalo normoteso
- Demenza associata a sclerosi multipla
- Demenze vascolari con interessamento sottocorticale

Neuropsicologia delle demenze sottocorticali

- memoria: ridotta capacità di utilizzazione spontanea delle informazioni acquisite; miglioramento con suggerimenti
- alterazione delle funzioni esecutive
 - ridotta capacità di astrazione e pianificazione
 - ridotta flessibilità mentale
 - ridotte capacità di attenzione divisa, focalizzata e sostenuta: distraibilità
 - rallentamento mentale (bradifrenia)
- relativa conservazione delle funzioni strumentali
 - linguaggio: ridotta fluidità e anomalie
 - capacità costruttive: impaccio motorio con omissioni e semplificazioni
- alterazioni comportamentali
 - depressione
 - apatia

Idrocefalo normoteso

- condizione caratterizzata da un aumento di liquor negli spazi ventricolari per aumentato rapporto tra quantità di liquor prodotto e liquor riassorbito
- caratteristiche cliniche
 - “aprassia” della marcia
 - incontinenza urinaria
 - demenza di tipo sottocorticale

Fig. 1 Disegno che rappresenta il sistema dei ventricoli e delle camere interne del SNC in cui circola il CSF. Il plesso corioideo è in grado di produrre 400-600 cc di CSF al giorno che è oltre 4 volte il volume necessario a riempire lo spazio a disposizione (120-150 cc). Vi sono alcuni restringimenti attraverso cui il CSF passa per uscire dallo spazio ventricolare e raggiungere lo spazio subaracnoideo.

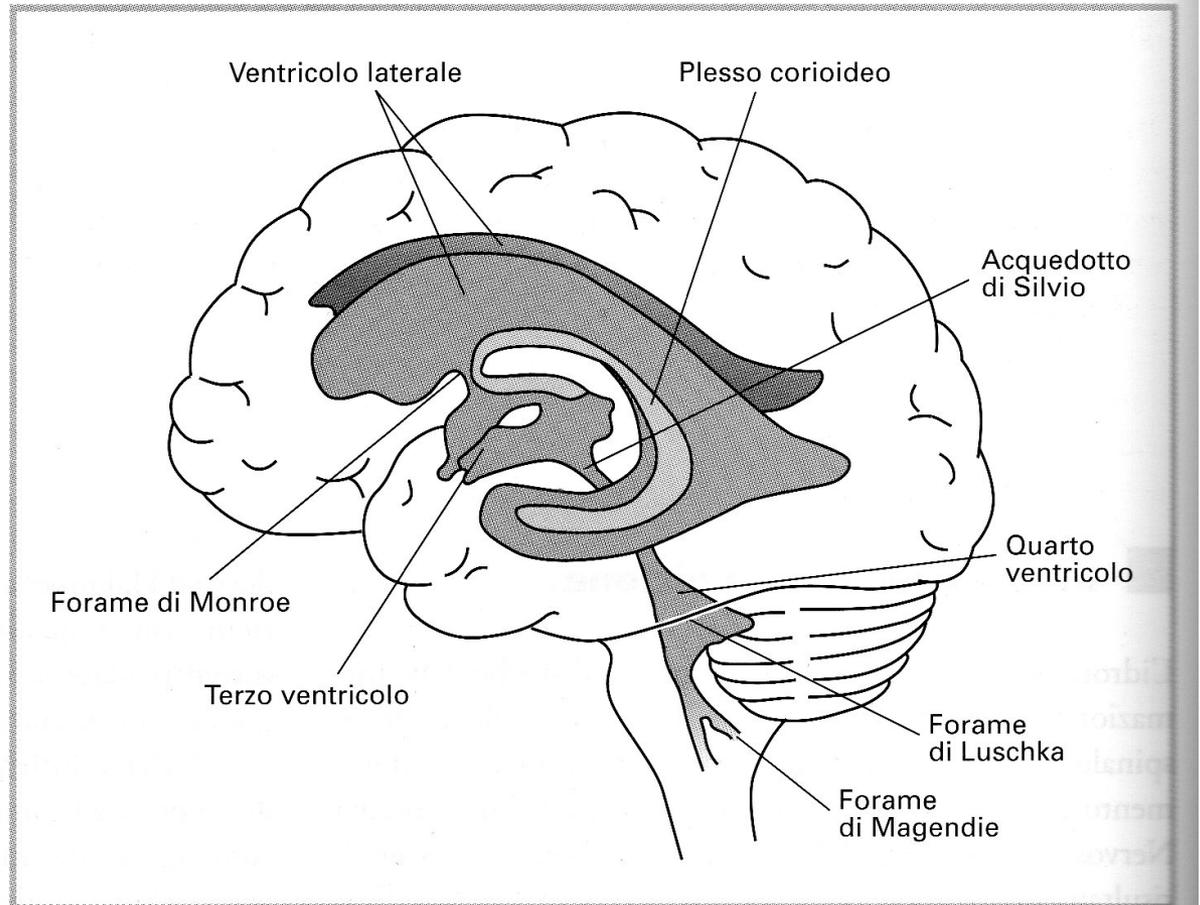
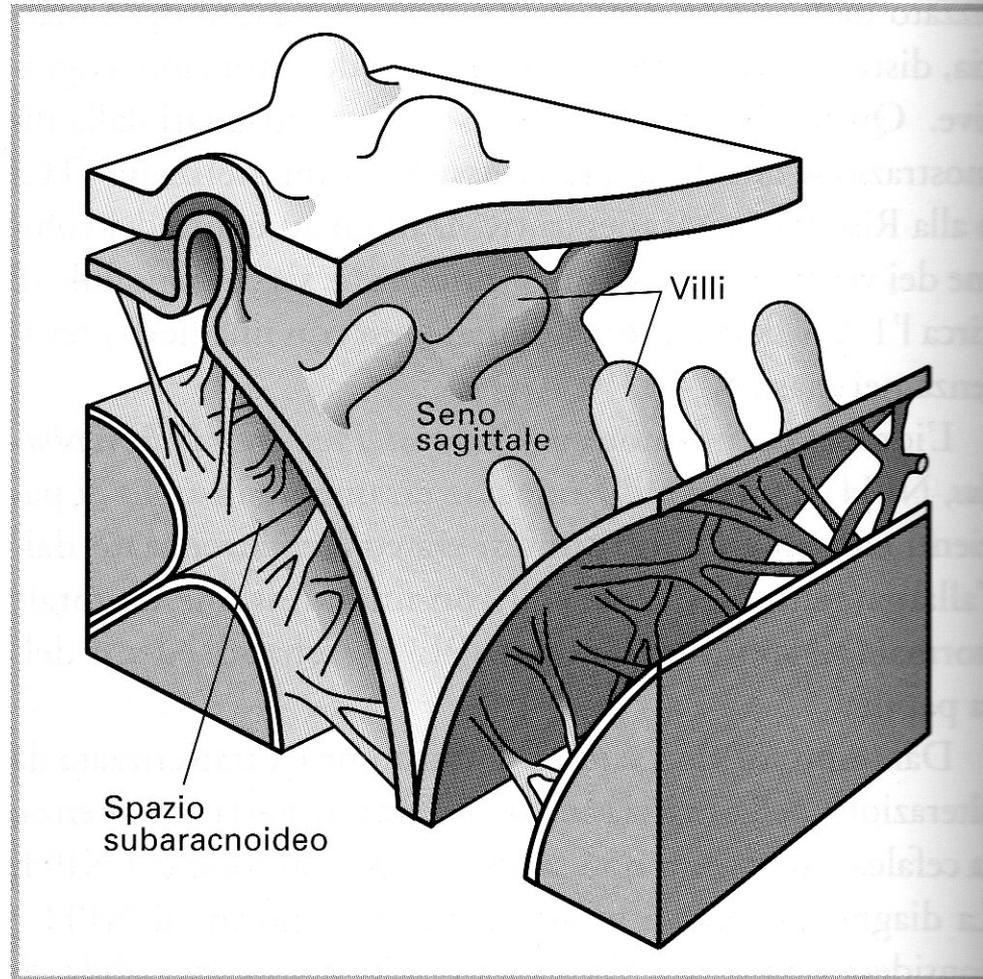


Fig. 2 Nello spazio subaracnoideo il CSF viene riassorbito nel sistema venoso attraverso i villi aracnoidei disposti lungo la superficie del cervello. L'idrocefalo è il risultato di uno sbilanciamento tra i tassi di produzione e di riassorbimento del CSF.



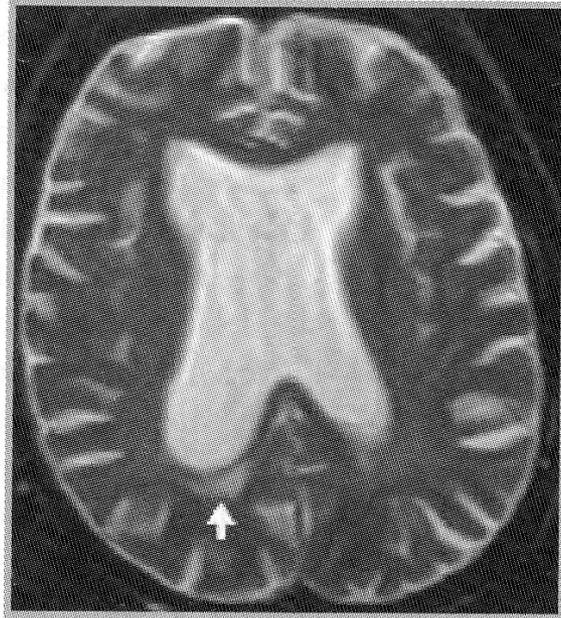
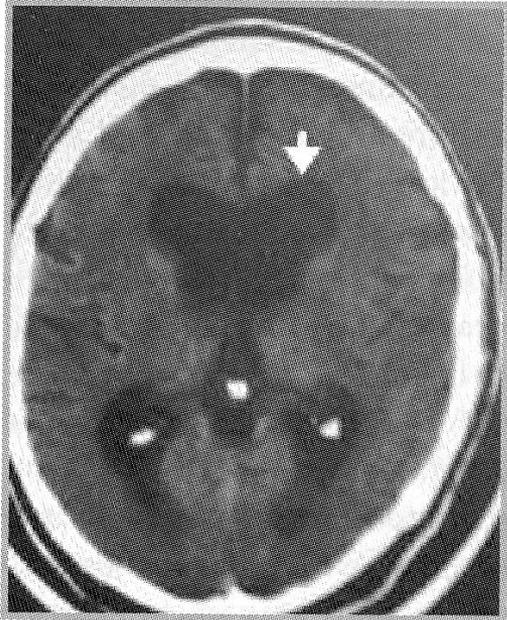


Fig. 3 L'immagine TC del cranio in un paziente portatore di idrocefalo normoteso mostra la dilatazione dei ventricoli. La freccia indica l'arrotondamento dei corni frontali.

Fig. 4 L'immagine di RM T₂ pesata mostra una dilatazione dei ventricoli laterali sproporzionata rispetto all'atrofia corticale. La freccia indica il flusso transependimale di CSF.

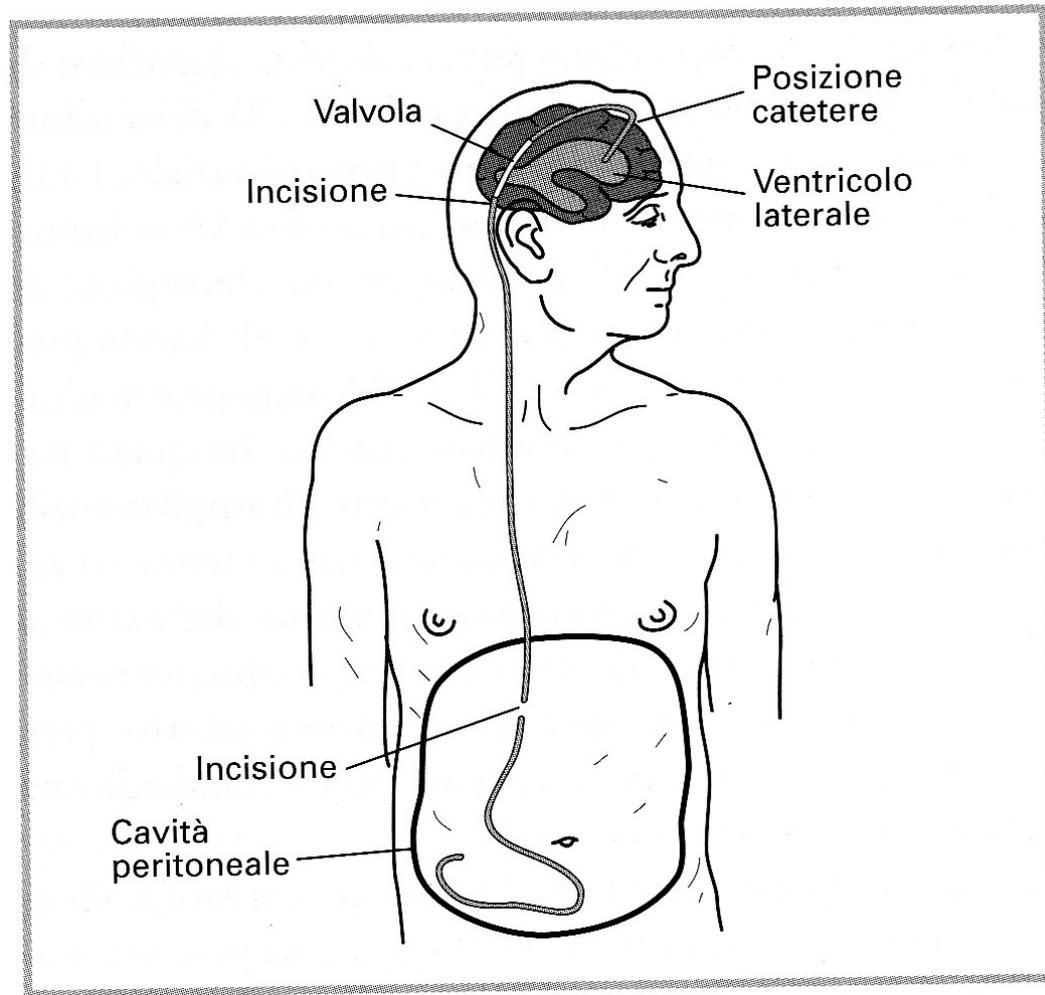


Fig. 5 Schema di shunt di derivazione ventricolo-peritoneale. Il catetere posizionato nel ventricolo laterale raggiunge la valvola che scarica attraverso il tubo di drenaggio nella cavità addominale dove l'eccesso di CSF può essere riassorbito. Il drenaggio viene fatto scorrere nello strato adiposo sottocutaneo tra l'incisione intracranica e quella intraperitoneale.

Demenze vascolari: criteri diagnostici

DEMENZA VASCOLARE PROBABILE:

Criteri necessari:

- I. Presenza di demenza (definita secondo i criteri dell'ICD-10NA)
- II. Presenza di malattia cerebrovascolare (presenza di segni neurologici focali e/o evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali di origine vascolare)
- III. Correlazione temporale tra demenza e malattia cerebrovascolare (insorgenza della demenza entro i tre mesi successivi alla diagnosi di ictus, oppure esordio brusco e andamento a gradini della demenza)

Criteri di supporto:

disturbi precoci della deambulazione, cadute frequenti, turbe minzionali, paralisi pseudobulbare, modificazioni del comportamento e dell'umore (in particolare abulia e depressione), rallentamento psico-motorio, deficit delle funzioni esecutive

Criterio di esclusione:

presenza di altre patologie potenzialmente responsabili della demenza

DEMENZA VASCOLARE POSSIBILE:

- I. Presenza di demenza
- II. Presenza di segni neurologici focali

DEMENZA VASCOLARE CERTA:

Conferma anatomo-patologica della diagnosi clinica di Demenza Vascolare probabile

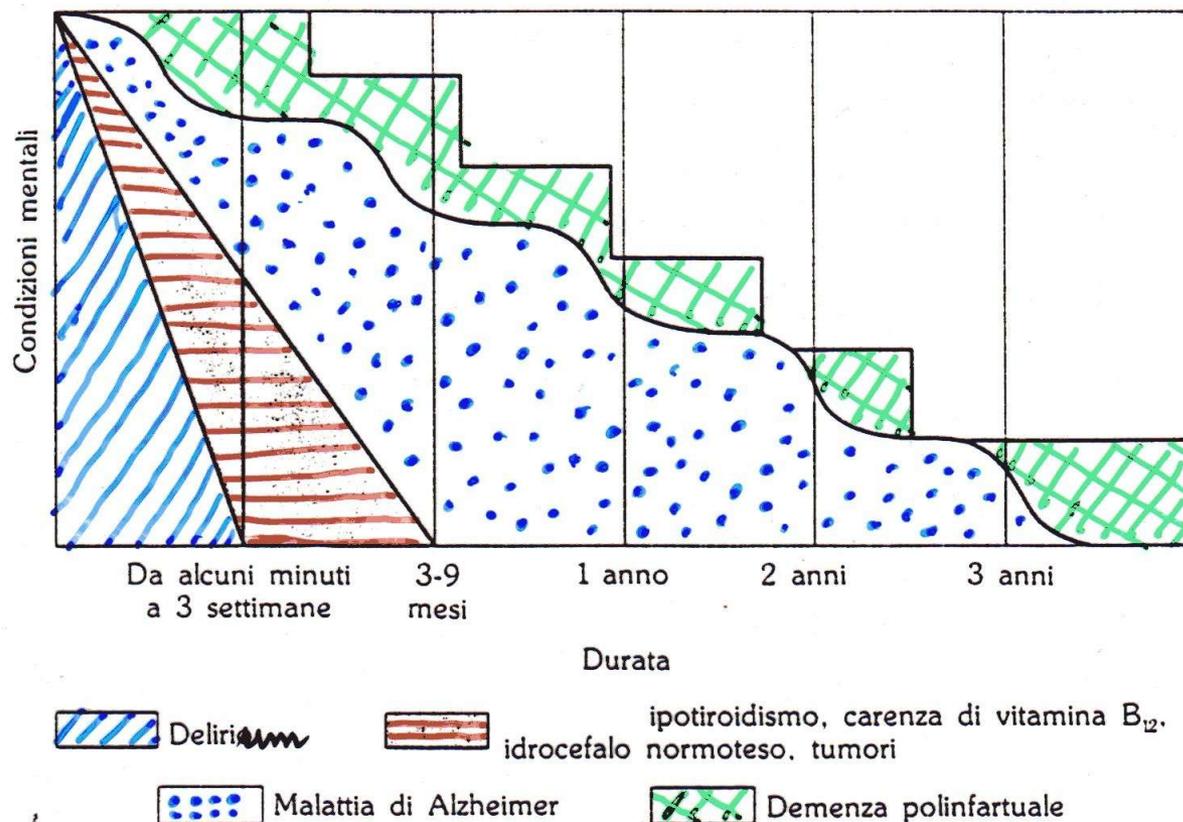


Figura 1. Come è indicato schematicamente in questa figura, il delirio e la demenza presentano una notevole variabilità nella rapidità d'esordio e nel decorso clinico. Le condizioni mentali di un paziente affetto da delirio possono evolvere verso una confusione completa, entro alcuni minuti. All'altro estremo della gamma, un paziente affetto da demenza polinfartuale può presentare condizioni mentali stabili per prolungati periodi di tempo fra gli insulti apoplettici che determinano improvvisamente una serie di compromissioni intellettive.

HACKINSKI ISCHEMIC SCORE - IS (Hackinski et al., 1975)

ITEM (punteggio corrispondente)	PUNTEGGIO
Inizio acuto (2)	<input type="checkbox"/>
Deterioramento a scalini (1)	<input type="checkbox"/>
Fluttuazione dei sintomi (2)	<input type="checkbox"/>
Confusione notturna (1)	<input type="checkbox"/>
Conservazione relativa della personalità (1)	<input type="checkbox"/>
Depressione (1)	<input type="checkbox"/>
Disturbi somatici segni o sintomi neurologici non focali (1)	<input type="checkbox"/>
Labilità emotiva, riso o pianto spastico (1)	<input type="checkbox"/>
Ipertensione (1)	<input type="checkbox"/>
Pregresso ictus cerebrale (2)	<input type="checkbox"/>
Sintomi focali lateralizzati (2)	<input type="checkbox"/>
Segni focali lateralizzati (2)	<input type="checkbox"/>
Segni di arteriosclerosi in altri distretti per esempio, infarto del miocardio o arteriopatia obliterante degli arti inferiori (1)	<input type="checkbox"/>
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / 18

Tipi di demenza vascolare

- *Demenza multiinfartuale*
È caratterizzata dalla presenza di lesioni multiple, prevalentemente corticali, solitamente estese, a sede nei territori irrorati dalle grosse arterie cerebrali.
- *Demenza da singoli infarti strategici*
Consegue a lesioni localizzate a livello di strutture coinvolte nella regolazione delle funzioni cognitive: il talamo, l'ippocampo, il giro angolare.
- *Demenza da patologia dei piccoli vasi*
Comprende la malattia di Binswanger e la demenza da stato lacunare.
La malattia di Binswanger è contraddistinta da una sofferenza ischemica cronica periventricolare e si accompagna costantemente ad ipertensione arteriosa.
La demenza da stato lacunare è caratterizzata da lesioni multiple, diffuse, di diametro inferiore ai 15 mm, localizzate nella sostanza bianca sottocorticale. Clinicamente è solitamente associata a manifestazioni extrapiramidali e pseudobulbari.
- *Demenza da ipoperfusione*
È causata da ipossia acuta (es. in seguito ad arresto cardiaco), cronica (es. per insufficienza respiratoria cronica) o ripetuta.
- *Demenza emorragica*
Può essere provocata da lesioni emorragiche sia intra- che extraparenchimali (emorragie subaracnoidee, ematomi sottodurali cronici).

* CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) demenza multinfartuale ereditaria