

REGIONE EMILIA ROMAGNA

Linee guida per la diagnosi e la valutazione del paziente con demenza

Ottobre 2000

1	INTRODUZIONE	4
1.1	Significato e limiti delle linee guida	4
1.2	La demenza: nebulosa o entità clinicamente definita?	4
2	DEMENZA E INVECCHIAMENTO	6
3	ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI DELLE DEMENZE	9
3.1	Epidemiologia delle demenze	9
3.2	Presentazione dei principali quadri clinici e dei criteri clinico-patologici per la diagnosi	9
3.2.1	La malattia di Alzheimer (AD)	9
3.2.2	La demenza vascolare ischemica (VD)	12
3.2.3	Le demenze degenerative di tipo non-Alzheimer	14
3.2.4	Demenza fronto-temporale	14
3.2.5	Demenza a corpi di Lewy	15
3.2.6	Idrocefalo normoteso	16
3.2.7	Malattia di Alzheimer, patologie somatiche e demenze “reversibili”.	17
4	COME IDENTIFICARE I PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA	20
4.1	Il “percorso” diagnostico	20
4.2	La storia clinica	25
4.3	L’esame obiettivo	27
4.4	La valutazione dello stato mentale	28
4.5	La valutazione dei sintomi psichici e delle alterazioni del comportamento	29
4.6	La valutazione dello stato funzionale	30
4.7	Le indagini strumentali	32
4.8	Indagini neuroradiologiche	33
4.9	La stadiazione clinica delle demenze	35
4.10	La valutazione dei caregivers	36
5	IL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE DEMENTE	37
6	LINEE GUIDA O DOCUMENTI DI CONSENSO ESISTENTI ESAMINATI	41
7	CRITERI DIAGNOSTICI	41
8	BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	42
9	INDICE DELLE TABELLE	45

1 INTRODUZIONE

1.1 Significato e limiti delle linee guida

Il tema della introduzione delle linee guida nella pratica sanitaria è ampiamente dibattuto nel mondo sanitario e scientifico, dove incontra sostenitori e detrattori. Al di là delle posizioni che si stanno dibattendo, non può sfuggire a nessuno come il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 reciti chiaramente che è obiettivo primario avviare un programma nazionale per l'elaborazione, la diffusione e la valutazione di linee guida e percorsi diagnostici e terapeutici. Lo sviluppo delle linee guida rappresenta un processo complesso sia dal punto di vista organizzativo che metodologico, che si basa sull'elaborazione delle evidenze scientifiche disponibili, sulla costruzione di linee guida vere e proprie e sul coinvolgimento dei potenziali destinatari per ottenerne la più ampia diffusione ed implementazione. Sul tema delle linee guida oggi non è più possibile discutere se esse debbano o meno essere implementate; si deve invece pensare a come costruirle nel modo più corretto e più utile rispetto agli obiettivi clinici ed organizzativi. Nel campo delle demenze i problemi metodologici sono ancora più complessi e numerosi, poichè i dati di certezza su cui fondare le linee guida sono relativamente pochi. Nonostante ciò moltissimi sono i settori che avrebbero bisogno di linee guida: da quello della diagnosi (soprattutto precoce), alla terapia (farmacologica e non), all'organizzazione dei servizi, alle modalità assistenziali.

Questo documento vuole rappresentare una opportunità di riflessione e fornire alcune prime indicazioni metodologiche sui maggiori aspetti di tipo clinico ed assistenziale delle demenze, senza nulla togliere alla libertà del medico e degli operatori, ma invitando tutti alla necessaria riflessione ed al confronto con le evidenze scientifiche più moderne di fronte alle scelte concrete di ogni giorno.

Si rimanda agli altri documenti specifici, che rappresentano una integrazione naturale alle linee guida qui presentate, le proposte più strettamente operative, sia in termini di protocolli di terapia, riabilitazione ed assistenza, che in termini di utilizzo di strumenti per la valutazione.

1.2 La demenza: nebulosa o entità clinicamente definita?

Il termine "*demenza*" è stato introdotto in ambito medico nel 20 d.c. da Aulo Cornelio Celso, nel "*De medicina*". Il termine indicava, in modo generico, le condizioni di alterazione dell'intelligenza e del comportamento. Fino al XVIII° secolo, comunque, l'uso del termine rimase ristretto all'ambito sociale. Nel 1838 Esquirol identificò con il termine demenza un quadro clinico caratterizzato da perdita della memoria, della capacità di giudizio e dell'attenzione. Per molto tempo, comunque, in ambito psichiatrico non venne effettuata alcuna distinzione fra disturbi su base organica o funzionale, cosicché il termine assunse un significato ampio e generico, sia nell'accezione popolare che in quella medica. Nel 1906 Alois Alzheimer, e nel 1909, con maggiori dettagli, G. Perusini, descrissero il quadro clinico-patologico di una donna di 51 anni che aveva sviluppato un progressivo decadimento cognitivo con allucinazioni e incompetenza sociale. All'esame autoptico vennero riscontrate atrofia cerebrale, placche senili e gomitoli neurofibrillari. L'eponimo "*malattia di Alzheimer*" fu comunque suggerito solo nel 1910 da Emil Krepelin nell'VIII° edizione dell'*Handbook of Psychiatry* per definire un particolare gruppo di

demenze senili con le caratteristiche alterazioni neuropatologiche descritte da Alzheimer e

Perusini; solo successivamente l'eponimo malattia di Alzheimer caratterizzò più in generale tutte le forme di demenza degenerativa primaria. La separazione nella nosografia psichiatrica della demenza dai difetti dello sviluppo intellettuale avvenne più tardi.

Fino alla seconda metà di questo secolo, tuttavia, l'interesse per gli aspetti diagnostici e clinici è restato piuttosto scarso e la demenza è stata considerata sia la via finale comune di svariate condizioni, che un processo inevitabile legato alla senescenza. La maggiore disponibilità di tecniche di studio del funzionamento del sistema nervoso centrale, in vivo e in modelli sperimentali, una più chiara conoscenza dei processi neuropsicologici ed una maggiore disponibilità di strumenti di analisi psicometrica e psicologica, l'avanzamento delle tecniche e conoscenze neuropatologiche hanno portato, a partire dagli anni 60, ad una maggiore caratterizzazione clinica delle demenze ed alla loro distinzione sia dalle psicosi in generale che dalle modificazioni delle funzioni cognitive riscontrabili con l'invecchiamento.

L'introduzione di criteri clinici definiti (tra i primi il DSM-III-R nel 1987 ed i criteri dell'NINCDS-ADRDA per la malattia di Alzheimer nel 1984) ha rappresentato un ulteriore avanzamento nella caratterizzazione clinica della demenza, permettendo una più chiara e riproducibile differenziazione dalle altre condizioni patologiche nelle quali è possibile riscontrare un decadimento cognitivo (tabella 1).

Attualmente la demenza è definita come una sindrome clinica caratterizzata da perdita delle funzioni cognitive, tra le quali invariabilmente la memoria, di entità tale da interferire con le usuali attività sociali e lavorative del paziente. Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative, il comportamento. Il quadro clinico non implica una specifica causa; numerosi processi patologici, infatti, possono portare ad un quadro di demenza.

La diagnosi di demenza è il risultato di uno scrupoloso ed approfondito processo valutativo che porta alla esclusione delle altre possibili cause di decadimento cognitivo. Una diagnosi etiologica accurata è importante per riconoscere le forme reversibili o arrestabili ed è, anche nelle forme irreversibili, la premessa necessaria all'impostazione della terapia farmacologica e dei trattamenti riabilitativi, alla definizione della prognosi, alla pianificazione degli interventi socio-assistenziali. Inoltre, poiché l'impatto della demenza sulla famiglia del paziente è rilevante, una accurata diagnosi permette di fornire al paziente stesso ed ai familiari informazioni più precise circa il decorso della malattia, gli atteggiamenti e le modalità di relazione più appropriate, i servizi disponibili, i problemi legali ed etici che si potranno porre lungo il decorso della malattia.

Solo in questo modo, cioè dopo un percorso diagnostico e valutativo accurato e la programmazione di interventi terapeutico-riabilitativi definiti la demenza perderà i caratteri di "nebulosa" indistinta per assumere quelli di entità clinica che, pur nei limiti delle conoscenze attuali, possiede contorni e caratteristiche distintivi e condivisi.

2 DEMENZA E INVECCHIAMENTO

Per molto tempo la demenza è stata considerata una normale sequela dell'invecchiamento; null'altro quindi che l'accentuazione di un normale e ineluttabile processo fisiologico. Questo ha portato ad una errata interpretazione dei sintomi iniziali della malattia da parte di molti medici, che, ancora oggi, contribuisce a perpetuare il fallace pregiudizio che questi siano effetto dell'età. In realtà, le modificazioni delle funzioni cognitive che si possono riscontrare con l'età, quali ad esempio un rallentamento nei processi di apprendimento o modificazioni della velocità di esecuzione delle prove di performance, sono stabili e non hanno impatto funzionale poiché l'anziano normale riesce a compensare in modo efficace queste alterazioni.

Uno dei maggiori problemi nella distinzione fra i deficit neuropsicologici riscontrabili nelle fasi precoci della demenza e nell'invecchiamento è la scelta di gruppi di confronto appropriati. Ciò che si conosce del cosiddetto "invecchiamento cerebrale" è contaminato dalla presenza, nel gruppo dei cosiddetti "anziani sani", dalla presenza di soggetti con patologie in fase preclinica.

Nonostante l'invecchiamento si associ a modificazioni lievi e benigne delle funzioni cognitive, è frequente che le persone anziane lamentino un declino nelle prestazioni mnesiche. Il significato di questo sintomo è tuttora controverso ed è stato variamente associato al tono dell'umore, al livello educativo, alla personalità. Vi sono osservazioni che indicano come in soggetti non depressi e non dementi esista comunque una correlazione tra i sintomi di smemoratezza e le prestazioni oggettive a test neuropsicologici. Un recente studio longitudinale (Amsterdam Study of the Elderly) ha osservato che la presenza di sintomi di declino delle funzioni mnesiche si associa ad un aumento di 2.6 volte del rischio di sviluppare demenza a 4 anni. Sulla base delle conoscenze attuali, quindi, l'auto-riferimento del livello di funzionamento della memoria non può essere utilizzato come indicatore clinico di deficit cognitivo; solo una accurata valutazione clinica e neuropsicologica può, infatti, distinguere in questo gruppo i soggetti normali da quelli che presentano un declino di grado lieve che, sebbene non raggiunga il livello della demenza, richiedono comunque una osservazione nel tempo.

La presenza di un declino cognitivo lieve è stata oggetto di varie definizioni e classificazioni. Nel 1962 è stato introdotto il termine "*benign senescent forgetfulness*" (smemoratezza senile benigna) per indicare una perdita di memoria lieve, relativamente non progressiva, legata all'invecchiamento normale. Sebbene il termine sia generico, esso, per la prima volta in modo chiaro, ha cercato di differenziare da un punto di vista clinico la demenza dalle modificazioni cognitive e comportamentali riscontrabili nelle persone anziane e legate, in via ipotetica, al processo di invecchiamento.

Termini più precisi dal punto di vista clinico, quali l'"*Age Associated Memory Impairment*" (AAMI; perdita di memoria legata all'età), sono stati successivamente introdotti. L'AAMI definisce un disturbo di memoria lieve dell'anziano, non correlato ad altri deficit neuropsicologici o processi patologici causali, di entità tale da non interferire con la vita quotidiana. I criteri diagnostici prevedono la presenza di un disturbo soggettivo di memoria in un soggetto di oltre 50 anni, l'evidenza obiettiva di deficit di memoria in test standardizzati (punteggio di almeno 1 deviazione standard inferiore alla popolazione di controllo adulta), in assenza di deficit intellettivi, di demenza e di ogni altra condizione che possa determinare deterioramento cognitivo. La prevalenza dell'AAMI è risultata

estremamente variabile (dal 7.1% tra gli ultrasessantacinquenni di una comunità rurale

spagnola, al 34.8% tra gli ultrasessantenni di una comunità urbana finlandese). In uno studio condotto in Inghilterra è stata osservata una prevalenza del 15.8% tra 50 e 64 anni, con un picco tra 65 e 79 anni (24.1%) e una riduzione nelle età più avanzate (11.8% tra 80 e 94 anni). L'incidenza annuale di demenza nei soggetti ultrasessantenni affetti da AAMI è del 2.5% (dall'1.5% a 65-69 anni al 3.6% tra 75 e 81 anni); questi tassi di incidenza sono più elevati che nella popolazione normale solo per le età più giovani, mentre risultano sovrapponibili dopo i 75 anni.

Recentemente nuovi termini e definizioni sono stati proposti per classificare i soggetti anziani non dementi che presentano un qualche grado di deterioramento cognitivo. Il termine "*Age-Related Cognitive Decline*" (deterioramento cognitivo età-correlato) è stato incluso nel DSM IV per definire "un declino nelle funzioni cognitive identificato in modo obiettivo conseguente al processo di invecchiamento, non attribuibile a malattia mentale o neurologica".

Criteri più specifici sono stati proposti dall'International Psychogeriatric Association per la definizione di "*Aging-Associated Cognitive Decline*" (AACD-declino cognitivo associato all'invecchiamento). Rispetto all'AAMI i criteri per l'AACD prevedono una valutazione neuropsicologica più estesa, non limitata alla sola memoria, e standard di riferimento specifici per età e livello di educazione. La prevalenza di AACD nella popolazione ultrasessantacinquenne è di 26.6%, con un lieve decremento con l'età

La classificazione internazionale delle malattie dell'OMS, nella sua decima versione, ha introdotto il termine di "*Mild Cognitive Disorders*" (MCD-deterioramento cognitivo lieve) per indicare un declino cognitivo che non raggiunge il livello della demenza; tale definizione presuppone comunque la presenza (dimostrata o ipotizzata) di una condizione medica determinante (malattie croniche somatiche, encefalopatia vascolare). Per questo motivo la prevalenza dell'MCD nella popolazione anziana è del 4%, molto più bassa quindi sia dell'AAMI che dell'AACD.

Il significato clinico di queste varie condizioni resta ancora incerto e poco si conosce circa la loro natura biologica. È verosimile che tra i soggetti che presentano un lieve declino cognitivo siano rappresentati sia fasi prodromiche di demenza di Alzheimer che anziani normali. L'AAMI sembra essere una categoria più eterogenea rispetto all'AACD, anche se per quest'ultima condizione non esistono dati longitudinali che precisino il rischio di demenza. I soggetti affetti da AAMI che poi sviluppano demenza tendono ad avere prestazioni neuropsicologiche peggiori, in particolare nelle prove di memoria immediata verbale e non verbale e nei test di fluency verbale, anche se esiste un'ampia sovrapposizione fra i diversi gruppi. Al di là comunque dei differenti criteri classificativi, alcuni autori ritengono che si tratti in ogni caso di forme precliniche di demenza e che quindi la distinzione con la malattia di Alzheimer sia solo quantitativa. Altri sottolineano invece come non tutti questi soggetti manifestino poi una demenza conclamata e quindi vadano distinti da un punto di vista clinico. Un recente studio longitudinale condotto su tre gruppi di soggetti, normali, con deterioramento cognitivo lieve e con malattia di Alzheimer, ha permesso di osservare come il gruppo dei soggetti con declino cognitivo lieve presenti un tasso di trasformazione in malattia di Alzheimer superiore a quello dei soggetti normali (10-12% all'anno contro un tasso di 1-2% rispettivamente).

Un ulteriore elemento di riflessione nasce dall'osservazione del contributo determinante che la patologia vascolare determina nella comparsa dei sintomi clinici della demenza in

soggetti con le classiche lesioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer, come dimostrato dallo studio ormai classico condotto da Snowdon sulle suore di Notre Dame.

Recentemente sono state fornite ulteriori evidenze che la patologia cerebrovascolare può facilitare la comparsa di demenza in presenza delle tipiche lesioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer, particolarmente nelle fasi iniziali. 103 casi consecutivi di soggetti seguiti durante la vita sono stati studiati dal punto di vista neuropatologico nell'ambito dell'Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) e suddivisi in 4 gruppi: controlli senza patologia neurofibrillare, patologia a livello entorinale, limbica e neocorticale. I soggetti con la sola patologia tipica dell'Alzheimer nella sua fase iniziale (lesioni entorinali) erano normali o solo lievemente compromessi, mentre la coesistenza di patologia cerebrovascolare determinava una significativa riduzione delle performance cognitive. Nelle fasi più avanzate del danno degenerativo la coesistenza di patologia cerebrovascolare non determinava un significativo peggioramento clinico.

Dati recenti indicano che in soggetti affetti da malattia di Alzheimer probabile di grado lieve la presenza di lesioni vascolari alla TC determina, a parità di deficit cognitivo, un peggioramento funzionale, a conferma che la patologia cerebrovascolare coopera al determinismo dell'espressione clinica della malattia di Alzheimer nelle sue fasi iniziali.

Tra coloro che presentano un lieve declino cognitivo sono perciò rappresentati sia soggetti in fase prodromica di demenza di Alzheimer sia anziani normali, che non presentano poi una conversione clinica verso la demenza, almeno entro periodi di osservazioni medi.

L'uso di indicatori biologici e di neuroimaging non ha permesso fino ad ora di distinguere in modo sufficientemente chiaro il sottogruppo di soggetti che svilupperà demenza. Gli studi più recenti, basati sulle misure di atrofia regionale hanno permesso di ottenere dati più confortanti, dimostrando che l'atrofia temporale, e soprattutto quella ippocampale, permettono di distinguere i casi di demenza lieve dal deficit cognitivo lieve non-demenza. Osservazioni recenti indicano inoltre che il tasso di progressione dell'atrofia nei soggetti con lieve deterioramento cognitivo è in grado di predire in modo più preciso l'evoluzione clinica verso una franca demenza.

Uno degli aspetti maggiormente controversi riguarda l'opportunità di trattare soggetti affetti da deterioramento cognitivo lieve con i farmaci attivi nell'AD o con altri trattamenti in grado di rallentare l'evoluzione verso la demenza. Attualmente non vi sono dati che permettano di assumere una decisione razionale, anche se è attualmente in corso negli USA e in Canada un trial multicentrico (Multicenter Memory Impairment Study) coordinato dal National Institute on Aging sull'efficacia di inibitori della acetilcolinesterasi e vitamina E nel ridurre il tasso di progressione verso la malattia di Alzheimer.

3 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI DELLE DEMENZE

Le condizioni nelle quali si manifesta una compromissione delle funzioni cognitive sono relativamente frequenti tra le persone anziane: possono manifestarsi in modo improvviso

nel corso di malattie acute, o per l'uso di farmaci o per cause ambientali, oppure essere associato a disordini affettivi e psicosi. Quando la perdita delle funzioni cognitive coinvolge la memoria e le altre funzioni (quali linguaggio, prassia, capacità di logica, funzioni visuospatiali) ed è così severa da interferire in modo significativo con le attività lavorative, sociali, relazionali e con la qualità della vita in presenza di un normale stato di coscienza si può parlare di demenza.

Dal punto di vista pratico la diagnosi clinica di demenza può essere effettuata seguendo le indicazioni di criteri clinici accettati a livello internazionale. vengono qui proposti i criteri più diffusi: quelli predisposti dall'Associazione Americana di Psichiatria nella IV° versione del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali (DSM IV; tabella 2) e quelli approntati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nella X° versione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10; tabella 3).

Il termine di demenza include quindi tutti i processi organici caratterizzati da decadimento mentale progressivo, anche se non per questo necessariamente sempre irreversibile.

3.1 Epidemiologia delle demenze

Le demenze rappresentano la quarta causa di morte negli ultrasessantacinquenni dei paesi occidentali. La prevalenza della malattia aumenta con l'età, ed è maggiore nel sesso femminile, soprattutto per la malattia di Alzheimer. I dati del Progetto Finalizzato Invecchiamento del CNR recentemente conclusosi indicano prevalenze per il nostro Paese in linea con quanto atteso sulla base dei dati della letteratura internazionale (tabella 4). Meno dell'1% degli individui al di sotto dei 65 anni ne risulta affetto, mentre colpisce il 5.3% dei maschi ed il 7.2% delle femmine dopo i sessantacinque anni. Con l'età vi è un aumento quasi esponenziale della prevalenza, che passa dall'1.2% tra i 65 e i 69 anni a 3.5% fra 70 e 74 anni, fino a superare il 20% fra 80 e 84 anni. In Italia è stata calcolata una incidenza di 11.9 nuovi casi all'anno per ogni 1.000 abitanti per le età superiori a 65 anni (questo corrisponde a circa 96.000 nuovi casi di demenza ogni anno). Anche l'incidenza subisce un incremento con l'età, passando da 4.1 casi per 1.000 abitanti per le età fra 65 e 69 anni a 29.9 per le età fra 80 e 84 anni (tabella 5).

La malattia di Alzheimer è la causa più frequente della demenza (50-60% dei casi), il 10-20% è su base vascolare; nel 15% circa dei casi la forma degenerativa e quella vascolare coesistono; forme relativamente più rare di demenza, quali la malattia a corpi di Lewy e la demenza di Pick, hanno frequenze stimate in modo abbastanza diverso nei vari studi disponibili. Il 5-20% delle demenze è secondario a patologie potenzialmente reversibili (tabella 6). Molte altre condizioni possono manifestarsi con il quadro clinico della demenza, come si può rilevare nella tabella 7.

Si calcola che la prevalenza di demenza negli istituti per non autosufficienti vari dal 15 fino al 60%. L'aumento quasi esponenziale della prevalenza della malattia di Alzheimer con l'età ha fatto supporre ad alcuni autori che la malattia fosse determinata dai processi dell'invecchiamento (ageing related). In realtà, le osservazioni più recenti indicano che la prevalenza dell'AD ha un picco intorno ai 90-95 anni, dopodichè si assiste ad una diminuzione, indicando che si tratta di una malattia età-correlata (age related) che trova il suo picco di massima prevalenza in età molto avanzata.

3.2 Presentazione dei principali quadri clinici e dei criteri clinico-patologici per la diagnosi

3.2.1 La malattia di Alzheimer (AD)

L'AD è la demenza degenerativa più frequente e meglio definita dal punto di vista

anatomo-patologico e clinico. L'AD è stata originariamente descritta da Alzheimer (nel 1907) e Perusini (nel 1909) e definita come demenza pre-senile (perchè ritenuta diversa dalla forma di demenza "senile"); oggi si utilizza il termine di demenza degenerativa tipo-Alzheimer per comprendere tutti i casi indipendentemente dall'età di esordio.

In realtà, sebbene non vi siano sostanziali differenze neuroistologiche fra pazienti con esordio precoce e tardivo della malattia, numerose osservazioni indicano che la malattia di Alzheimer non è una entità unitaria, almeno da un punto di vista clinico, ma piuttosto composta da più sottogruppi eterogenei. Alcune caratteristiche cliniche (precocità di segni extrapiramidali, di mioclonie, comparsa di sintomi psicotici) e neuropsicologiche (precoce afasia) contraddistinguono i casi ad evoluzione più rapida.

Dal punto di vista neuro-patologico l'aspetto più caratteristico dell'AD è un processo degenerativo costituito da perdita di neuroni in specifiche aree cerebrali (corteccia cerebrale, ippocampo e strutture sottocorticali quali il nucleo basale di Meynert), presenza di placche neuritiche o senili (nucleo centrale di β -amiloide, circondato da processi neuritici in degenerazione e da cellule gliali reattive) e degenerazione neurofibrillare (accumulo intracitoplasmatico di ammassi di fibrille argirofile).

Grande significato viene attribuito al deposito di β -amiloide riscontrabile nel cervello di soggetti affetti da Alzheimer. Si ipotizza che un'alterazione del metabolismo di questa sostanza possa essere uno dei meccanismi patogenetici responsabili dell'insorgenza della malattia. Le placche senili e la degenerazione neurofibrillare sono riscontrabili anche nel normale processo di invecchiamento, ma in numero molto inferiore che nell'Alzheimer. È stato inoltre dimostrato che il numero di placche neuritiche e di degenerazioni neurofibrillari si correlano significativamente con le funzioni cognitive misurate antemortem.

Nell'AD vi sono alterazioni di molti sistemi neurotrasmettitoriali, sebbene la riduzione dell'attività colinergica nella corteccia cerebrale sia il dato più significativo. L'ipotesi di una possibile ruolo patogenetico del deficit colinergico nell'Alzheimer è stata suffragata dalla dimostrazione di una massiva perdita neuronale nel nucleo basale di Meynert, dal quale proiettano fibre colinergiche alla neocorteccia. Altri sistemi neurotrasmettitoriali, quali somatostatina, vasopressina, CRF (corticotropin-releasing factor), serotonina, dopamina, sono comunque alterati nell'Alzheimer, sebbene il loro esatto ruolo nella patogenesi della malattia non sia del tutto chiarito.

L'etiologia dell'Alzheimer non è tuttora chiarita. Grande interesse riscuote l'ipotesi genetica della malattia. Fin dall'inizio del secolo sono state descritte alcune famiglie in cui più soggetti erano affetti da Alzheimer; solo recentemente si è però riusciti a definire con precisione le modalità di trasmissione ereditaria della malattia, descrivendo gli alberi genealogici di alcune famiglie. È stato così dimostrato che in una piccola percentuale dei casi (1-5%) l'Alzheimer acquista i caratteri di una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante. Le alterazioni genetiche riscontrate nelle forme familiari sono d'altra parte diverse, localizzate sui cromosomi 21, 14, 19 o 1.

Nel 20-30% dei casi la malattia si manifesta con una aggregazione familiare, senza i caratteri dell'eredità mendeliana; si ritiene che in questi casi il difetto genetico possa

essere multifattoriale, con penetranza variabile probabilmente condizionata da fattori ambientali. Nella maggioranza dei casi comunque (60%) l'AD è una malattia sporadica nella quale i fattori ambientali hanno un'importanza determinante; in questi casi il possibile ruolo dei fattori genetici rimane oggetto di discussione.

Sono stati studiati numerosi possibili fattori di rischio, quali traumi cranici, agenti virali (anche non convenzionali, quali virus lenti o prioni), contaminanti ambientali (quali

l'alluminio), fattori immunitari e psicosociali. Sebbene per alcuni di questi vi siano dati epidemiologici o sperimentali favorevoli il loro ruolo nell'insorgenza dell'Alzheimer non è ancora definitivamente chiarito.

Una serie di studi recenti hanno dimostrato che un tratto genetico che codifica per la apolipoproteina E4 è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer dopo i 65 anni. In circa il 50% dei soggetti affetti da AD si è dimostrata la presenza di almeno un allele per l'ApoE4 (contro il 15% della popolazione generale). Questi dati hanno suscitato un notevole interesse, perchè tenderebbero a dimostrare che fattori genetici sono implicati nella patogenesi anche delle forme di AD ad esordio tardivo; a tutt'oggi però non è ancora chiaro se l'allele E4 della apoE non rappresenti piuttosto un fattore aspecifico di rischio per malattie neurodegenerative. Per questo motivo l'utilizzo a scopo clinico di questo marker genetico deve essere molto cauto (la tabella 8 mostra le raccomandazioni del National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group per l'uso dell'apoE in setting di tipo clinico).

Dal punto di vista sintomatologico l'AD ha generalmente un inizio insidioso ed un decorso cronico-progressivo. Sebbene le modalità d'esordio ed il decorso clinico siano variabili da paziente a paziente; è possibile descrivere un percorso clinico caratteristico. La malattia può essere suddivisa in stadi clinici, anche se esiste una grande variabilità.

Il primo sintomo è generalmente una lieve perdita della memoria, che progredisce gradualmente. Nelle fasi iniziali negli individui anziani la perdita della memoria tende ad essere più marcata per gli eventi recenti; il paziente diviene ripetitivo, tende a perdersi in ambienti nuovi, dimentica gli impegni, può essere disorientato nel tempo. Con l'avanzare della malattia anche la memoria remota viene invariabilmente persa ed il paziente è incapace persino di riconoscere i propri familiari. Si manifestano inoltre alterazioni delle altre funzioni superiori: il pensiero astratto risulta impoverito, con ridotta capacità di ragionamento logico e concettualizzazione; la capacità di giudizio è diminuita spesso precocemente, cosicché il paziente manifesta un ridotto rendimento lavorativo e può essere incapace di affrontare e risolvere problemi anche semplici relativi ai suoi rapporti interpersonali o familiari. Si manifestano labilità emotiva e mutamento della personalità. Il paziente denuncia una progressiva incapacità a svolgere compiti prima per lui familiari. Più comunemente compare apatia; il paziente perde interesse per l'ambiente e per gli altri, richiudendosi in se stesso. Spesso vengono esagerati i caratteri premorbose della personalità, quali atteggiamenti ossessivi o compulsivi, aggressività, paranoia. In altri casi vi è invece un mutamento della personalità, per cui soggetti solitamente controllati e misurati diventano impulsivi, intrattabili ed a volte anche violenti. Questa fase della malattia è più facilmente evidenziata in pazienti giovani o che svolgono ancora attività lavorative o professionali, può invece sfuggire in pazienti anziani o che non svolgono compiti impegnativi da un punto di vista intellettuale. In alcuni casi la malattia si manifesta con una afasia isolata o con difficoltà visuo-spaziali. L'afasia è più spesso di tipo fluente, con anomia e parafasie. L'aprassia (cioè l'incapacità ad eseguire attività motorie

nonostante l'integrità della comprensione e della motricità) e l'agnosia (l'incapacità a riconoscere o identificare oggetti in assenza di deficit sensoriali) sono altri sintomi comuni nell'Alzheimer. In questa fase il paziente è generalmente gestito dalla famiglia e possono essere i familiari stessi che notano per primi un comportamento "strano".

In una fase intermedia della malattia il paziente diviene incapace di apprendere nuove informazioni, spesso si perde, anche in ambienti a lui familiari. La memoria remota è compromessa, anche se non totalmente persa. Il paziente è a rischio di cadute, può richiedere assistenza nelle attività della vita quotidiana (quali lavarsi, vestirsi, alimentarsi,

ecc.); generalmente è in grado di deambulare autonomamente. Il comportamento diviene ulteriormente compromesso. Normalmente si manifesta un completo disorientamento spazio-temporale.

Nelle fasi avanzate dell'AD il paziente è incapace di svolgere qualsiasi attività della vita quotidiana, compare generalmente incontinenza. La memoria a breve e lungo termine è totalmente persa ed il paziente può divenire mutatico ed acinetico. Si manifesta disfagia e può essere necessario alimentare il paziente artificialmente (con sondino naso-gastrico generalmente). Il rischio di complicanze, quali malnutrizione, disidratazione, malattie infettive (polmoniti soprattutto), fratture e piaghe da decubito diviene elevato.

Nell'AD sono comuni manifestazioni che ricordano comportamenti tipici dei disordini psicotici funzionali, quali depressione, sintomi psicotici e disturbi del sonno. La frequenza di depressione del tono dell'umore è più elevata nell'AD, soprattutto nelle forme lievi o moderate, diminuendo man mano che la malattia diventa più severa.

La sopravvivenza media è di 8-10 anni, sebbene questo intervallo sia molto variabile. La morte interviene generalmente per l'insorgenza di complicanze.

Per la diagnosi clinica di AD è necessario attenersi ai criteri dell'NINCDS-ADRDA che hanno dimostrato una sensibilità superiore al 90% rispetto alla diagnosi neuropatologica (i criteri sono presentati nel dettaglio nella tabella 9).

3.2.2 La demenza vascolare ischemica (VD)

La demenza associata a malattia cerebrovascolare ha creato le maggiori difficoltà di definizione, di diagnosi e di classificazione, che hanno notevolmente rallentato la ricerca scientifica sulla demenza vascolare. Nel 1991 la branca di neuroepidemiologia del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINCDS) ha organizzato un workshop internazionale sulla demenza vascolare presso i National Institutes of Health, col supporto della Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN), Ginevra con lo scopo di fornire una revisione delle conoscenze sulla demenza associata a malattia cerebrovascolare, definire la demenza vascolare, a scopi scientifici e di ricerca, sviluppare criteri diagnostici per gli studi epidemiologici sulla demenza vascolare (tabella 10).

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza della demenza vascolare aumenta con l'età, passando dall'1,5% fra 75 e 79 anni a oltre il 16% dopo gli 80 anni. In uno studio italiano, la demenza vascolare sembra più prevalente dell'AD nei soggetti di 70 anni e oltre.

I requisiti di base per poter porre la diagnosi di demenza vascolare sono:

- 1) presenza di demenza;
- 2) evidenza di malattia cerebrovascolare dimostrata o dalla storia del paziente, o dall'esame clinico, o dalle immagini radiologiche cerebrali;

_3) una stretta correlazione tra i due disturbi.

Mentre l'AD colpisce le diverse aree cognitive in modo relativamente stereotipato, nella demenza vascolare ci si aspetta la presenza di multipli deficit focali, e di differenti quadri sintomatologici e clinici. Mentre la malattia di Alzheimer è principalmente espressione di una disfunzione corticale, la demenza vascolare ha anche caratteristiche che riflettono un disturbo sottocorticale: un rallentamento psicomotorio, un deficit delle funzioni esecutive (difficoltà nel cambiare o nel mantenere la postura, perseverazione), o un cambiamento del tono dell'umore e della personalità supportano la diagnosi di demenza vascolare.

La presenza della malattia cerebrovascolare è evidenziata dalla presenza di segni neurologici focali consistenti con uno stroke, con o senza una storia positiva per stroke.

Oltre all'evidenza clinica di malattia cerebrovascolare, è necessario che i criteri diagnostici stabiliscano se c'è o no una relazione causale tra questi e la sindrome demenziale: il criterio più affidabile sembra essere l'associazione temporale tra i due disturbi (insorgenza della demenza entro tre mesi dallo stroke).

Per la diagnosi di demenza vascolare è necessario almeno un esame di neuroimaging cerebrale (TC o RM). L'assenza di lesioni cerebrovascolari alla TC o alla RM è un'evidenza che tende ad escludere l'eziologia vascolare della demenza. Non ci sono immagini TC o RM patognomoniche per la demenza vascolare. Perché si possano considerare indicativi di malattia cerebrovascolare, i reperti radiologici devono soddisfare dei valori minimi di gravità delle lesioni, ed avere una topografia definita (vedi tabella 11). Le lesioni della sostanza bianca periventricolare alla TC o alla RM, di per sé, non possono essere assunte come indici di malattia cerebrovascolare; per essere significative, devono essere estese e diffuse, e caratterizzate alla RM da un'iperintensità periventricolare irregolare sia in T1 che in T2, che si estende alla sostanza bianca profonda, ma risparmia le aree che non sono soggette al rischio di una insufficiente perfusione (es. le fibre a U sottocorticali, capsula esterna-claustro-capsula estrema). Variazioni solo in T2 non sono considerate significative.

La classificazione neuropatologica della VD secondo i criteri NINDS-AIREN include casi di demenza legati a lesioni cerebrali ischemiche ed emorragiche, ischemico-ipossiche, o conseguenti ad un arresto cardiaco. Sono escluse le demenze causate da asfissia pura o da scompenso respiratorio (anossia ipossica) o da inalazione di monossido di carbonio (ipossia istotossica). La diagnosi di VD è complessa soprattutto per la difficoltà di determinare se uno stroke documentato nella storia clinica di un paziente demente sia la causa vera e propria della demenza, o un fattore che ha solo contribuito all'aggravamento di una demenza degenerativa sottostante, o addirittura un semplice evento non correlato né con l'insorgenza né con l'aggravamento del decadimento demenziale.

Le seguenti lesioni cerebrovascolari possono essere associate con sindromi legate a una demenza vascolare:

1) *Demenza multi-infartuale*: sono infarti grandi, completi e multipli, in genere dovuti all'occlusione di grossi vasi; coinvolgono aree corticali e sottocorticali, provocando una sindrome demenziale.

2) *Demenza da infarti singoli "strategici"*: piccole lesioni ischemiche localizzate in aree corticali e sottocorticali funzionalmente importanti.

3) *Demenza in corso di malattia dei piccoli vasi*. Le lesioni provocate dalla malattia dei piccoli vasi possono essere corticali o sottocorticali; queste ultime possono essere lacune, o lesioni della sostanza bianca che frequentemente si osservano anche in cervelli di

_soggetti anziani normali. Le manifestazioni cliniche della leucoencefalopatia senile possono essere comprese nella "sindrome di demenza sottocorticale", caratterizzata da disturbo di memoria, deficit delle funzioni esecutive e rallentamento psicomotorio, ed è spesso accompagnata da alterazioni della personalità e del tono dell'umore. L'eziologia della sindrome di demenza sottocorticale è varia e comprende diverse malattie che colpiscono i nuclei del talamo dorsomediale, il nucleo caudato, la corteccia frontale dorso-laterale, e le fibre bianche di connessione tra queste strutture. Gli stroke lacunari multipli (lacune) dei gangli della base possono presentarsi con il quadro di una paralisi pseudobulbare. Le lacune multiple della sostanza bianca frontale provocano una sindrome demenziale con prevalenti segni frontali. La malattia di Binswanger è caratterizzata clinicamente da segni pseudobulbari, abulia, cambiamento di carattere e del tono dell'umore (agitazione, irritabilità, depressione, euforia), segni piramidali bilaterali,

inattenzione, disturbo di memoria, rallentamento psicomotorio, ed altri segni sottocorticali, come disturbo della marcia, incontinenza urinaria, segni parkinsoniani, soprattutto rigidità e akinesia.

4) *Demenza da ipoperfusione*. La demenza può conseguire a una ischemia cerebrale globale secondaria ad arresto cardiaco o a ipotensione profonda, o a un'ischemia localizzata in territori spartiacque, che comprendono la sostanza bianca periventricolare.

5) *Demenza post-emorragica*. Le lesioni emorragiche, compresi l'ematoma subdurale cronico, le sequele di un'emorragia subaracnoidea, l'ematoma cerebrale (frequentemente associato, nell'anziano, ad angiopatia amiloidea), possono produrre una demenza vascolare.

6) *Altri meccanismi*. Una combinazione dei fattori sopra indicati, o qualche altro fattore non ancora conosciuto possono giocare un ruolo nella patogenesi della demenza vascolare.

Utilizzando questi criteri, demenze di Alzheimer nelle quali si documenti la presenza di lesioni ischemiche non dovrebbero essere classificate come forme "miste" solo per il riscontro di lesioni ischemiche all'esame neuroradiologico. Il termine di "demenza mista" usato fino a oggi per definire casi di malattia di Alzheimer accompagnati da malattia cerebrovascolare è criticabile, dato che il contributo vascolare alla demenza non è conosciuto, mentre il ruolo della perdita neuronale è senza dubbio importante. Se sono soddisfatti i criteri NINDS-ADRDA per la malattia di Alzheimer e sono evidenti le tipiche caratteristiche neuroradiologiche della malattia di Alzheimer, la diagnosi di malattia di Alzheimer deve prevalere sulla diagnosi di demenza vascolare. In questi casi, il NINDS-AIREN International Workshop suggerisce, più che di "demenza mista", di utilizzare il termine di "*malattia di Alzheimer con malattia cerebrovascolare*".

La sopravvivenza dei pazienti affetti da MID è risultata in alcuni studi inferiore a quella dei pazienti affetti da AD (il 50% di sopravvivenza dall'inizio della malattia è stato ottenuto rispettivamente dopo 6.7 e 8.1 anni).

3.2.3 Le demenze degenerative di tipo non-Alzheimer

La ricerca clinica e neuropatologica più recente ha rivolto i suoi sforzi al tentativo di una sempre maggiore caratterizzazione e differenziazione dell'AD dalle altre forme di demenza degenerativa. In effetti, molti casi di demenza con quadro clinico meno caratteristico (esordio acuto, apoplettiforme, presenza di segni neurologici focali, alterazioni della marcia in fase precoce, presenza di deficit cognitivo isolato e

_progressivo), classificati come AD, risultano in realtà trattarsi di altre patologie, a volte su base vascolare, più spesso su base degenerativa. Un numero sempre maggiore di lavori pone l'accento sulle forme di demenza con caratteri clinici e neuropatologici distintivi dalle forme classiche di demenza di Alzheimer.

3.2.4 Demenza fronto-temporale

Una forma di demenza di recente caratterizzazione è la *demenza fronto-temporale*, che è relativamente frequente (5-14% di tutte le demenze secondo alcune casistiche). Il quadro clinico, le caratteristiche neuropatologiche e la stessa nosologia sono ancora poco chiare, anche se sono ora disponibili criteri diagnostici, clinici ed istologici più rigorosi. La demenza frontotemporale si caratterizza dal punto di vista clinico per precoci disturbi comportamentali (disinibizione, perdita del controllo sociale, iperoralità, stereotipia), alterazioni dell'affettività (apatia, disinteresse, ipocondria, somatizzazioni) e precoci disturbi del linguaggio (monotonia, ecolalia, perseverazioni). Carattere clinico

fondamentale che distingue la demenza frontotemporale dall'AD è la relativa conservazione delle facoltà mnestiche e della prassia. La valutazione neuropsicologica testistica evidenzia che la capacità di apprendimento è mantenuta nei pazienti con demenza di tipo fronto-temporale, ma per la valutazione devono essere usate modalità non verbali piuttosto che verbali. Molto più utile, da un punto di vista diagnostico, è la valutazione dello stato funzionale, che permette di valutare in modo "ecologico" le funzioni cognitive. Questi pazienti, infatti, mantengono un livello funzionale, anche per compiti complessi, inaspettato per il grado di demenza.

Un supporto importante alla diagnosi viene fornito dal neuroimaging, sia morfologico che funzionale. La TC e la MRI possono in realtà essere negative, ma quando rivelano un quadro di atrofia lobare (frontale o frontotemporale) forniscono un dato molto suggestivo (in presenza dei caratteri clinici sopradescritti) per la diagnosi di demenza frontotemporale. Con la tomografia ad emissione di fotoni (e, naturalmente, con la PET) si dimostra un'ipoperfusione frontale o frontotemporale, anch'essa caratteristica. In realtà, recenti osservazioni indicano che anche nell'AD il pattern caratteristico di ipoperfusione posteriore (temporoparietale) non è sempre presente, ma in una quota significativa di soggetti si osserva un deficit frontale di flusso. L'ipoperfusione frontale alla SPET è comunque un reperto costante nei pazienti con demenza di tipo frontotemporale e nei pazienti con AD è stato dimostrato un pattern di perfusione diverso dalla demenza frontale. Il sospetto clinico di demenza frontale deve essere confermato istologicamente. Due tipi di modificazioni istologiche sottostanno all'atrofia, ed in entrambi i casi presentano una identica distribuzione nei lobi frontali e temporali. La patologia più frequente è costituita dalla perdita neuronale con alterazioni spongiformi, con reazione di gliosi astrocitaria di grado più o meno severo. Questo quadro è caratteristico di un sottotipo di demenza fronto-temporale, la frontal lobe degeneration. Un quadro diverso è quello che presenta i caratteri neuropatologici della tipica malattia di Pick, con inclusioni intranucleari, neuroni rigonfi ed intensa astrocitosi. In questi casi la patologia coinvolge più marcatamente i lobi temporali e dal punto di vista nosografico è classificata come demenza frontotemporale Pick-type. In nessun caso sono riscontrabili le caratteristiche lesioni dell'AD (placche senili, gomitoli neurofibrillari, angiopatia amiloidosica). In alcuni casi la frontal lobe degeneration si associa a malattia del motoneurone, e questo quadro potrebbe costituire un ulteriore, diverso, sottotipo, sebbene non siano fino ad ora state

_descritte differenze neuropatologiche (se non il riscontro della degenerazione dei motoneuroni spinali).

I criteri clinici attualmente in uso per la diagnosi di demenza fronto-temporale sono presentati nella tabella 12. Sebbene non siano ancora stati validati dal punto di vista neuropatologico, essi rappresentano un utile ausilio per la diagnosi clinica.

3.2.5 Demenza a corpi di Lewy

Negli anni più recenti numerose osservazioni hanno indicato nella demenza a corpi di Lewy (LBD) la condizione responsabile del 15-25% delle demenze, seconda quindi solo alla malattia di Alzheimer. Le prime osservazioni della presenza di corpi di Lewy a livello corticale associati ad una sindrome clinica caratterizzata da demenza, risalgono agli anni '80. Un ampio dibattito ha seguito queste osservazioni iniziali, sia per ciò che riguarda i criteri diagnostici neuropatologici e clinici, sia per ciò che concerne il modo di presentazione clinica e di evoluzione e la risposta ai trattamenti.

Dal punto di vista clinico la LBD è caratterizzata da parkinsonismo e declino cognitivo con

sintomi psicotici. I disturbi dell'attenzione, di critica e di giudizio e i deficit visuo-spaziali sono spesso sintomi d'esordio della malattia e ricordano il quadro cognitivo del Parkinson-demenza. Da un recente studio di comparazione dei segni extrapiramidali di un gruppo di pazienti affetti da LBD con un gruppo di pazienti affetti da morbo di Parkinson (diagnosi confermate neuropatologicamente) è emerso che il tremore a riposo è più comune nel morbo di Parkinson. Non ci sono differenze per quanto concerne la rigidità, la bradicinesia e l'ipertonica anche se la distribuzione di quest'ultima differisce nelle due forme: nella LBD coinvolge soprattutto i muscoli assiali. I segni extra-piramidali si manifestano spontaneamente o come abnorme risposta ai neurolettici (somministrati allo scopo di controllare le allucinazioni e i deliri) e non rispondono alla terapia con levodopa.

I deficit cognitivi e lo stato di veglia seguono un andamento fluttuante così come le allucinazioni che sono tipicamente visive e ben strutturate. La fluttuazione dei disturbi (sia cognitivi sia dello stato di veglia), la presenza di allucinazioni visive ben strutturate, i segni extra-piramidali e le frequenti cadute, costituiscono gli elementi cardine per differenziare la LBD dalla Malattia di Alzheimer e dalle altre demenze.

Dal punto di vista neuropatologico si riscontrano le caratteristiche inclusioni intracitoplasmatiche eosinofile denominate corpi di Lewy. I corpi di Lewy sono presenti anche nei pazienti affetti da morbo di Parkinson a livello sottocorticale (sostanza nera, locus ceruleus e nucleo dorsale del vago). Nella LBD essi sono evidenziabili, con appropriate tecniche immunoistochimiche, anche a livello della corteccia cerebrale e dell'ippocampo. Inoltre, è possibile riscontrare le alterazioni tipiche della malattia di Alzheimer (placche senili e gomitoli neurofibrillari). Ciò ha posto per molto tempo in discussione la possibilità che la LBD sia una realtà clinica autonoma, piuttosto che una semplice variante della malattia di Alzheimer.

Anche allo scopo di chiarire ulteriormente i problemi tuttora aperti, recentemente sono stati pubblicati i criteri per la diagnosi clinica e patologica della DLB, elaborati nel corso del primo International Workshop del Consortium sulla Demenza a corpi di Lewy (tenutosi nell'ottobre del 1995 a newCastle Upon Tyne, UK), che vengono presentati schematicamente nelle tabelle 13 e 14.

Sebbene la validità di questi criteri debba essere ancora dimostrata con studi di confronto

anatomico-clinico, essi rappresentano una possibilità per migliorare l'approccio diagnostico ad un tipo di demenza probabilmente sottostimato nella pratica clinica.

3.2.6 Idrocefalo normoteso

La sindrome dell'idrocefalo normoteso si manifesta con una triade caratteristica: difficoltà progressiva nella deambulazione, alterazione delle funzioni mentali e incontinenza urinaria. La sindrome può essere secondaria a traumi, meningite, emorragia subaracnoidea, morbo di Paget della base cranica, od essere primitiva. Caratteristici sono i disturbi del cammino, che rappresentano il segno più costante della sindrome. Generalmente si tratta di una forma di atassia con una marcia esitante ed insicura, che avviene a base allargata.

La demenza è invece relativamente lieve e non è precoce. Si manifesta con una certa fluttuanza da un giorno con l'altro; i sintomi principali sono costituiti da deficit mnesici, disorientamento, apatia, povertà di iniziativa, rallentamento e povertà del pensiero. Generalmente il danno delle funzioni cognitive è meno severo che nella demenza di Alzheimer e l'afasia, l'aprassia e l'agnosia sono usualmente assenti. Le abilità verbali sono conservate, mentre compromesse appaiono le capacità percettive. L'incontinenza,

sebbene non invariabilmente presente, è generalmente severa.

La TAC dimostra un allargamento dei ventricoli senza atrofia corticale; è un esame utile per la diagnosi di idrocefalo normoteso, anche se non sempre il quadro è tipico.

La patogenesi non è ancora definitivamente chiarita, anche se è stata dimostrata una alterazione sia del flusso del liquido cerebrospinale che del suo assorbimento.

Vari metodi vengono utilizzati per identificare quei pazienti nei quali l'intervento di derivazione liquorale potrebbe giovare. La cisternografia con radioisotopi, il monitoraggio prolungato della pressione interventricolare ed altri metodi sono tra i più diffusi, anche se non vi è completo accordo sulla loro reale utilità.

L'intervento neurochirurgico ha maggiori probabilità di successo nei pazienti che manifestano una sindrome classica e nei quali i disturbi sono presenti da non più di un anno e sono relativamente lievi. Un buon successo si registra nel 40% dei casi idiopatici e nel 75% dei casi di forme secondarie. È comunque fondamentale una accurata selezione dei pazienti da sottoporre ad intervento, perchè non è del tutto scevro di rischi (la mortalità è del 6-9% e la morbilità del 5-10%).

La tabella 15 presenta una sinossi delle caratteristiche clinico-strumentali differenziali fra le forme più frequenti di demenza.

3.2.7 Malattia di Alzheimer, patologie somatiche e demenze "reversibili".

Un aspetto dell'AD che è stato approfondito solo recentemente è la relazione con le patologie somatiche. I soggetti affetti da AD sono spesso anziani e quindi a rischio per la presenza di vari tipi di patologie croniche. Alcuni medici ritengono che questi pazienti tendano ad essere lamentosi, riportando, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, sintomi somatici vari. Questi sintomi vengono considerati come "equivalenti" dei disturbi di memoria ed interpretati perciò nell'ambito della patologia dementigena. In realtà i pazienti con AD tendono a sottoriportare una varietà di sintomi somatici; il minor numero di patologie riscontrato nei dementi è perciò il risultato di un approccio clinico che non tiene

_conto dei particolari problemi presentati da questi soggetti. In conseguenza di questo atteggiamento improprio e rinunciatario molte condizioni patologiche potenzialmente trattabili vengono misconosciute. Il riscontro ed il trattamento delle patologie somatiche influenza in modo significativo non solo lo stato di salute ma anche l'evoluzione di alcuni aspetti selettivi delle funzioni cognitive nell'AD. Viceversa l'ottimale trattamento di patologie somatiche croniche può portare a significativi miglioramenti delle performance cognitive anche in soggetti affetti da una malattia progressiva quale è l'AD.

Le manifestazioni cliniche delle malattie somatiche possono essere atipiche e stereotipate nei soggetti dementi. Frequentemente, in special modo nei pazienti con un più grave deterioramento cognitivo, la comparsa di malattie acute o la riacutizzazione di quelle croniche determina la comparsa di delirium. Questo quadro clinico è frequente negli anziani e la demenza costituisce uno dei fattori di rischio più importanti per la comparsa di delirium in risposta a varie condizioni patologiche somatiche o iatrogene. La possibile coesistenza di delirium e demenza può, in alcuni casi, rendere complicata la diagnosi differenziale fra le due condizioni, quando la demenza non era precedentemente nota. In un paziente nel quale esordisce un delirium, la diagnosi di demenza non può essere fatta finché lo stato confusionale non si risolve o finché non è possibile ottenere una storia caratteristica per demenza.

Le patologie somatiche non soltanto possono aggravare una condizione di demenza, ma

anche essere alla base della comparsa di una sindrome demenziale. La frequenza di questi quadri clinici (definiti anche di "demenza sintomatica", "secondaria" o di "demenza reversibile") varia dal 10 al 40% secondo gli studi. Le demenze secondarie possono essere suddivise in tre sottogruppi. Nel primo la demenza rappresenta una delle manifestazioni di una malattia sistemica, che resta il target degli interventi medici; nel secondo caso la demenza è la sequela di un processo patologico acuto che ha determinato un danneggiamento diffuso del cervello (es.: un trauma cranico, una prolungata ipossia, una meningite batterica); nel terzo caso la demenza è la prima manifestazione di una malattia che origina al di fuori del sistema nervoso. La demenza in questo ultimo caso rappresenta il motivo per cui il paziente si reca dal medico e la definizione della patogenesi del deficit cognitivo richiede una attenta anamnesi ed una approfondita valutazione. Le principali demenze secondarie sono già state presentate nella tabella 7. Tra le cause più frequenti di demenza sintomatica, in particolare nell'anziano, vi sono i disordini metabolici ed endocrini, i deficit nutrizionali, le infezioni, i traumi, le neoplasie, l'abuso di alcool o l'uso di farmaci o tossici.

I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo di demenza da sostanze farmacologiche non sono del tutto chiari. In alcuni casi l'assunzione del farmaco avviene in modo intermittente e la compromissione delle funzioni cognitive si manifesta con andamento "a gradini"; in altri l'assunzione avviene cronicamente in modo continuativo, con un progressivo decadimento delle funzioni mentali. L'uso cronico di ipnotici e sedativi, ed in particolare le benzodiazepine ad emivita più lunga (quali diazepam e flurazepam, per esempio) può portare ad accumulo nei pazienti anziani con livelli ematici che si mantengono elevati anche per settimane dopo la sospensione. Oltre ad una sindrome demenziale, si possono manifestare delirium, sedazione, atassia e cadute. Numerosi farmaci per l'apparato cardiovascolare possono produrre sintomi da danneggiamento delle funzioni cognitive, sia con effetto tossico (come per la digitale, i diuretici, numerosi antiaritmici), che con meccanismi di blocco recettoriale (come per l'alfa-metildopa e la

_clonidina). I farmaci che posseggono una spiccata attività anticolinergica possono determinare delirium o demenza nei pazienti anziani, anche in assenza di altri segni dell'effetto anticolinergico (quali tachicardia, flush, ecc.). Fra questi farmaci troviamo numerosi antidepressivi, antiparkinsoniani, antistaminici, sedativi, neurolettici, antispastici e gastrocinetici. Alcuni dei segni e sintomi possono essere la conseguenza di alterazioni irreversibili del tessuto nervoso, mentre in altri casi possono essere il risultato di un meccanismo metabolico che è reversibile alla sospensione del farmaco.

Sebbene stati carenziali possano raramente determinare una sindrome caratterizzata dalla sola demenza, il deterioramento cognitivo e la compromissione della coscienza costituiscono una parte fondamentale di alcuni specifici quadri carenziali. I segni e sintomi di demenza sono particolarmente evidenti nel corso di carenze di vitamine del gruppo B - tiamina, acido nicotinico, cianocobalamina, acido folico; in alcuni casi si instaurano sindromi che hanno una loro precisa identità. La carenza di vitamina B1 determina una compromissione delle funzioni mentali specifica e caratteristica, la sindrome di Wernicke-Korsakoff. Alcoolisti, soggetti in digiuno prolungato, con vomito persistente o sottoposti ad aspirazione gastrica per lungo tempo possono occasionalmente andare incontro a carenza di tiamina. L'encefalopatia di Wernicke si manifesta clinicamente con una classica triade: disturbi della coscienza e delle funzioni mentali, anomalie dei movimenti extraoculari e atassia. Spesso si associa a polineuropatia. L'esordio è generalmente caratterizzato da delirium (a volte con le caratteristiche del delirium tremens), cui si associano gli altri segni. I disturbi oculari, in particolare, rappresentano un sintomo importante; quasi invaria-

bilmente si associano i segni di deficit nutrizionale. La psicosi di Korsakoff è una sindrome che si manifesta con un profondo danneggiamento delle funzioni mnesiche, consistente in amnesia retrograda di variabile gravità ed estesa ad un variabile periodo di tempo, associata ad una amnesia anterograda con una pressoché completa incapacità ad apprendere e ritenere nuove informazioni. La psicosi di Korsakoff è, nella maggior parte dei casi, sequela di un pregresso episodio di encefalopatia di Wernike, anche se una sindrome amnestica può manifestarsi per cause vascolari (infarto ippocampale bilaterale, emorragia subaracnoidea spontanea), traumatiche, infettive (esito di encefalite da Herpes simplex, di meningite tubercolare), neoplastiche (tumori che interessano il pavimento e le pareti del terzo ventricolo) e negli stadi iniziali della demenza di Alzheimer. La sindrome amnestica di Korsakoff è sensibilmente diversa da una sindrome demenziale classica dovuta ad un diffuso danneggiamento cerebrale. Nonostante ciò a volte vi possono essere errori diagnostici se non si attua una attenta valutazione neuropsicologica e l'esaminatore non nota che il paziente ha un marcato danno della memoria con una sostanziale conservazione delle altre funzioni mentali. Il trattamento (che deve essere prontamente instaurato al solo sospetto di encefalopatia di Wernike) prevede una somministrazione di 50-100 mg di tiamina al giorno per almeno due settimane. La correzione degli stati carenziali porta a miglioramenti significativi della funzione mentale.

La valutazione di un paziente affetto da deterioramento cognitivo deve perciò prevedere una serie di accertamenti minimi miranti a discriminare la presenza di condizioni patologiche somatiche potenzialmente in grado di determinare la comparsa del decadimento cognitivo.

La comparsa di malattie somatiche caratterizza invariabilmente le fasi più avanzate dell'AD e delle altre forme di demenza. La presenza di una demenza in fase avanzata

_costituisce un fattore di rischio importante per la comparsa di malnutrizione, piaghe da decubito, cadute, fratture di femore, broncopolmoniti ed altre malattie infettive. Queste condizioni sono le principali cause di morte nell'AD.

Una particolare forma di demenza reversibile è la pseudodemenza, un termine che si riferisce a pazienti che manifestano un deficit delle funzioni cognitive, in parte o totalmente reversibile, secondario ad uno stato depressivo. Il rapporto fra demenza e depressione è complesso. Infatti le due condizioni possono coesistere: un terzo circa dei pazienti dementi, ed in particolare nelle fasi precoci, manifesta una sintomatologia depressiva. Determinare con precisione se la compromissione delle funzioni cognitive sia secondaria a depressione o ad altri fattori è difficile. La tabella 16 presenta le caratteristiche cliniche delle due malattie che possono aiutare nella diagnosi differenziale.

4 COME IDENTIFICARE I PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA

4.1 Il “percorso” diagnostico

Nella maggior parte dei casi sono i familiari che si accorgono della presenza di disturbi mnesici o comportamentali e riferiscono il paziente al medico, meno frequentemente è il paziente stesso che avverte la presenza di problemi di memoria. Ancora più raramente il sospetto di una demenza emerge durante il colloquio clinico avviato per altri motivi, senza che siano stati riferiti sintomi cognitivi. Il problema di una valutazione della presenza o meno di una demenza si pone anche nel caso della definizione del livello di competenza di una persona anziana per motivi medico-legali.

L'approccio clinico al paziente con decadimento cognitivo è basato su una valutazione a più stadi. Il primo obiettivo è determinare se esiste un deterioramento cognitivo e se questo rispetta i criteri per la demenza. Se è identificata una sindrome dementigena, il secondo passo consiste nella valutazione necessaria a determinare l'etiologia della demenza (tabella 17). Ai fini dell'impostazione del trattamento farmacologico e riabilitativo e della pianificazione degli interventi assistenziali è poi necessario valutare la severità del deterioramento cognitivo e funzionale, le modificazioni comportamentali, la situazione familiare, sociale ed ambientale. Infine va valutata la presenza di rischi e di complicanze (es. problemi di sicurezza dell'abitazione, lo stato nutrizionale, i rischi di cadute).

Per l'utilizzo di strumenti specifici si rimanda all'apposito documento sugli strumenti per la valutazione.

La diagnosi di demenza deve essere posta utilizzando criteri standardizzati, quali quelli del

DSM-IV e dell'ICD-10. In accordo con i criteri clinici del DSM-IV, è possibile porre diagnosi di demenza quando si riscontrano deficit cognitivi multipli, che coinvolgono la memoria ed almeno un'altra funzione cognitiva, di entità tale da interferire nelle usuali attività lavorative, sociali o relazionali, in assenza di delirium (tabella 2). La dimostrazione della presenza di un declino delle funzioni cognitive rispetto ad un precedente livello raggiunto dal soggetto si basa quasi esclusivamente sulla raccolta della storia clinica e sulla valutazione dello stato mentale, poiché molto raramente è possibile disporre di valutazioni psicometriche antecedenti la comparsa dei sintomi clinici. La diagnosi di demenza non richiede, di per sé, che i soggetti abbiano raggiunto un normale livello di sviluppo intellettuale; un declino rispetto ad un precedente livello, infatti, può complicare anche un quadro di ritardo mentale (quale una sindrome di Down, per esempio).

La necessità della presenza del deficit mnesico per porre diagnosi di demenza pone alcuni problemi nella classificazione delle forme di demenza ad esordio focale o con prevalenti disturbi comportamentali (come la malattia di Pick). In questi casi l'uso del termine "demenza" può risultare improprio, poiché si può avere, anche per lunghi anni, un relativo risparmio della memoria. Lo stesso problema si pone nelle forme in cui il deficit cognitivo è isolato ad una sola area neuropsicologica (quali l'afasia e l'aprassia lentamente progressiva, l'atrofia corticale posteriore, ad esempio). Nella quasi generalità dei casi si assiste, con l'evoluzione del quadro clinico, ad un progressivo coinvolgimento di altre aree cognitive ed alla comparsa, quindi, di un quadro di demenza conclamata.

I criteri clinici di demenza prevedono che il deficit cognitivo sia di entità tale da interferire con le abituali attività lavorative o sociali del paziente; non si tiene conto però del livello

usuale di attività del paziente, né della possibile presenza di altre condizioni (ad esempio malattie croniche di natura somatica) che determinano disabilità, né del fatto che l'impairment funzionale possa essere secondario a disturbi comportamentali o sintomi psichici. È intuitivo che le conseguenze funzionali della demenza tendono a manifestarsi precocemente se un soggetto mantiene responsabilità lavorative o sociali; nel caso di una persona anziana senza impegni sociali, con relazioni spesso limitate ai familiari più stretti, con mansioni ridotte anche nelle attività strumentali più semplici (spesso sostituita dai parenti per atteggiamento protettivo o per la presenza di malattie somatiche o deficit sensoriali disabilitanti), la valutazione dell'impatto funzionale di eventuali lievi deficit cognitivi è spesso ardua e richiede una anamnesi attenta e mirata.

La diagnosi di demenza non può essere posta in presenza di uno **stato confusionale acuto (delirium)**. Generalmente la diagnosi differenziale fra queste due condizioni è agevole, perché il delirium è un quadro clinico ad esordio acuto o subacuto, con alterazioni dell'attenzione, dell'orientamento, del contenuto del pensiero, del linguaggio; vi è un'ampia fluttuazione dello stato clinico che generalmente si accompagna a disturbi dell'ideazione e della percezione (frequenti allucinazioni visive), inversione del ritmo sonno veglia, modificazioni dell'attività psicomotoria (più spesso iperattività, talora invece marcata apatia). In realtà, la demenza costituisce il principale fattore di rischio di comparsa di delirium in concomitanza con malattie acute di varia natura, stress psicofisici (ad esempio un intervento chirurgico oppure un cambio di residenza); dal 40 al 60% dei soggetti con demenza sviluppa almeno un episodio di delirium durante il decorso della malattia. La diagnosi di delirium può presentare difficoltà in soggetti con un iniziale deterioramento cognitivo; talvolta lo stato confusionale costituisce l'esordio della demenza o rappresenta l'episodio al quale i familiari fanno risalire l'inizio della malattia. In un paziente nel quale esordisce un delirium, la diagnosi di demenza non può essere comunque posta finché lo

stato confusionale non si risolve o finché non è possibile ottenere una chiara anamnesi caratteristica per demenza.

La diagnosi di demenza resta quindi essenzialmente clinica, nella quale grande importanza assumono una attenta raccolta della storia, un corretto colloquio clinico e l'esame obiettivo; solo pochi esami strumentali sono considerati indispensabili.

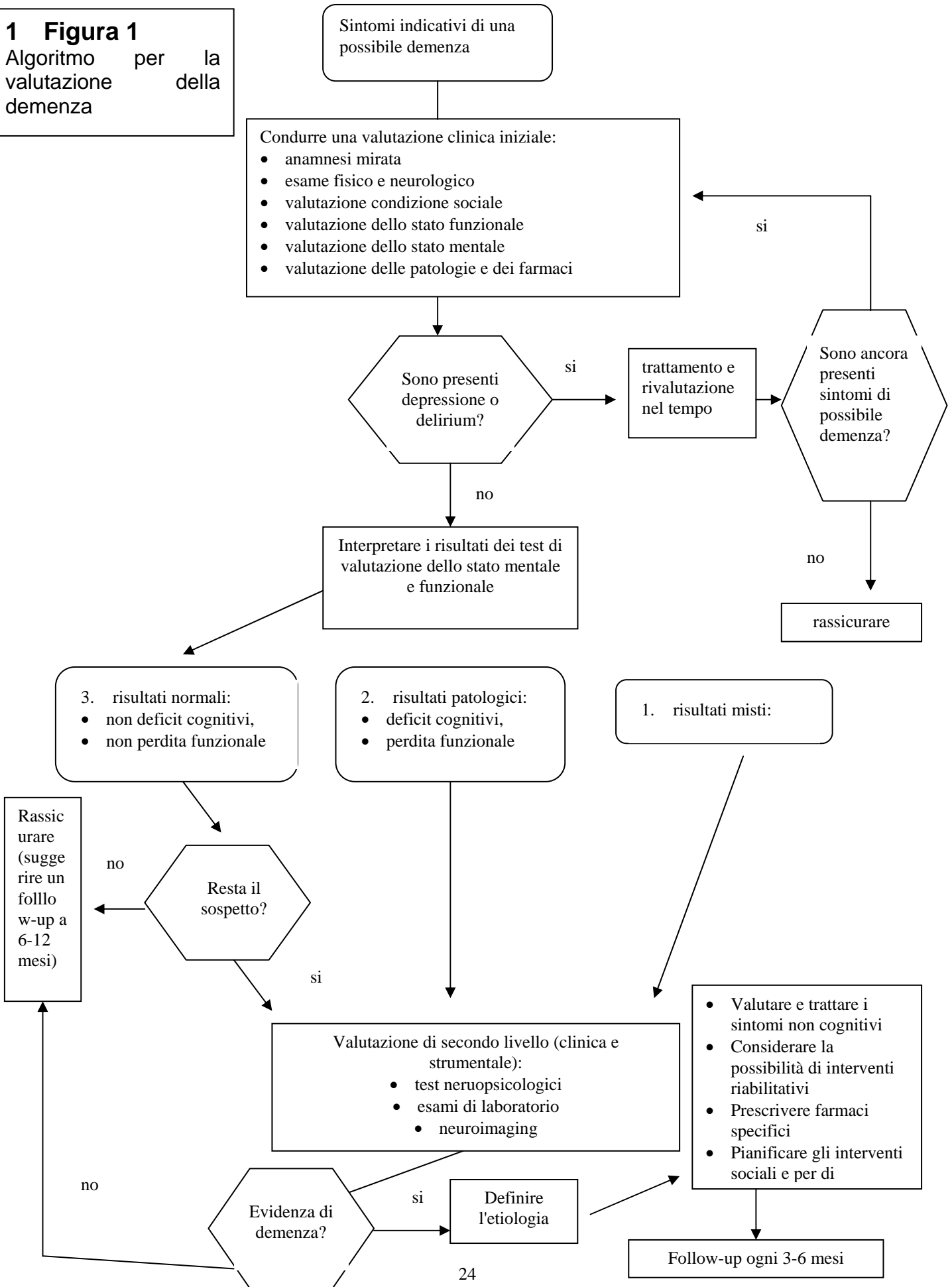
Posta la diagnosi di demenza è necessario risalire alla etiologia della sindrome; purtroppo nella maggior parte dei casi la relazione causale non raggiungere un livello di certezza, ma solo un grado più o meno elevato di probabilità. La disponibilità di criteri clinici sempre più precisi ha però aumentato la sensibilità della diagnosi clinica, in particolare per le demenze più frequenti, quali l'AD e la VD. A differenza di ciò che comunemente si crede, la diagnosi di AD è principalmente una diagnosi di inclusione, piuttosto che di esclusione. L'accuratezza dei criteri clinici rispetto ai dati neuropatologici è stata valutata solo per la malattia di Alzheimer e per le demenze vascolari. L'introduzione dei criteri NINCDS-ADRDA ha aumentato la correttezza della diagnosi clinica di malattia di Alzheimer, che è passata dal 50-80% all'80-100%. Per la demenza vascolare (VD), nonostante l'introduzione nel 1993 della definizione dell'NINDS-AIREN Group, l'accuratezza dei criteri clinici è inferiore. Recenti studi di correlazione clinico-patologica hanno mostrato che la specificità dei criteri classificativi per la VD è tra il 65% e l'80%, mentre la sensibilità è tra il 58% e il 63%.

Le modalità di esordio e di progressione della demenza, con l'ausilio del neuroimaging, sono generalmente sufficienti a differenziare le varie eziologie (tabella 15),

La **figura 1** presenta in modo riassuntivo l'algoritmo del percorso diagnostico di un paziente affetto da sospetta demenza. Si tratta, come sempre in questi casi, di uno strumento riassuntivo e pertanto si sono rese necessarie alcune semplificazioni.

-

1 Figura 1
 Algoritmo per la
 valutazione della
 demenza



4.2 La storia clinica

La demenza si presenta con una ampia variabilità di quadri clinici; anche all'interno della stessa condizione etiologica (ad esempio la malattia di Alzheimer) può esservi una certa eterogeneità. Pertanto la descrizione di un quadro clinico prototipale, sebbene utile da un punto di vista didattico, in realtà non rappresenta un buon modello di ciò che si riscontra nella pratica. Indipendentemente dall'etiologia, in tutti i pazienti si riscontrano sintomi cognitivi e sintomi non cognitivi, la cui frequenza dipende dallo stadio della malattia e dalla causa (tabella 18). Gli aspetti neurobiologici e neuroanatomici (tipo di danno, sede e estensione delle aree coinvolte) non sono da soli in grado di spiegare la variabilità delle manifestazioni cliniche osservabili nei pazienti. Occorre rilevare che la persona colpita da demenza mantiene il carattere di essere storico e relazionale e pertanto le manifestazioni cliniche dipendono dall'interazione fra il danno neurobiologico e numerose variabili, quali la personalità dell'individuo, la sua storia (ad esempio il livello educativo), la sua salute fisica, il network familiare e sociale.

La raccolta dei dati anamnestici rappresenta il momento fondamentale per una corretta valutazione del paziente demente; affinché la storia risulti plausibile è molto spesso necessario interrogare i familiari.

Una storia familiare positiva per la presenza di demenza impone una attenta valutazione del rischio genetico; sebbene, infatti, non siano disponibili diffusamente metodiche in grado di appurare la presenza delle mutazioni note nella malattia di Alzheimer (sul cromosoma 1, 14 e 21), è necessario poter fornire corrette informazioni circa il reale rischio genetico. Nell'anamnesi familiare particolare attenzione andrà posta anche alla presenza di malattie psichiatriche e vascolari.

Va poi fatta una attenta raccolta dei problemi fisici, con particolare riguardo alle malattie cardiovascolari, endocrine, neurologiche, di episodi depressivi o malattie mentali, e dei farmaci utilizzati (alcool incluso).

Una anamnesi attenta può rivelare deficit in molteplici aree cognitive, come la memoria, il linguaggio, la prassia, le capacità visuo-spaziali e la critica. Nel raccogliere la storia, è necessario indagare eventuali difficoltà nel ricordare eventi recenti, nello svolgere attività o procedure usuali (es. preparare il cibo, guidare l'automobile, utilizzare gli elettrodomestici, curare il giardino, giocare a carte), nel gestire le finanze e gli affari. La presenza di episodi di disorientamento topografico sono di particolare rilievo, così come episodi di delirium (anche brevi). È utile indagare il comportamento del paziente in occasioni particolari, quali una vacanza od un ricovero ospedaliero; la comparsa di disorientamento topografico, di agitazione o di un franco quadro di delirium sono suggestivi di una demenza sottostante.

La presenza dei **sintomi non cognitivi** va valutata con particolare attenzione, sia per la loro rilevanza dal punto di vista diagnostico, che per l'impatto sulla qualità di vita del paziente e della famiglia, ed anche perché costituiscono uno degli outcome primari dell'intervento terapeutico (farmacologico e non) della demenza,

L'interesse per i sintomi non cognitivi nei dementi è recente: la ricerca clinica che in passato ha focalizzato il proprio interesse sugli aspetti cognitivi e neurobiologici, in questi ultimi anni ha posto sempre maggiore attenzione alla fisiopatologia degli aspetti neuropsichiatrici, alla loro frequenza e gravità, al loro impatto funzionale e alla gestione terapeutica. Tali disturbi, che possono essere presenti già nelle prime fasi della malattia,

sono eterogenei, fluttuanti e influenzabili da variabili somatiche ed ambientali; rappresentano inoltre una delle maggiori cause di istituzionalizzazione per lo stress ed il

carico assistenziale dei caregiver. La definizione e la caratterizzazione dei sintomi non cognitivi, così come la metodologia e gli strumenti di valutazione costituisce un campo ancora oggetto di dibattito. Attualmente si ritiene che i sintomi non cognitivi rappresentino una manifestazione primaria delle anomalie neuropatologiche e neurobiologiche della demenza, sebbene siano fortemente influenzati dall'ambiente e siano legati alla personalità premorbo dell'individuo

Il 90% dei pazienti affetti da demenza presenta sintomi non cognitivi, sebbene la frequenza e la gravità delle singole manifestazioni sia variabile in relazione alla gravità della demenza ed alla etiologia. Le alterazioni della personalità sono il sintomo non cognitivo più frequente: il 70% circa dei pazienti manifesta apatia, il 40% irritabilità, il 30% circa disinibizione; l'agitazione, che è un disturbo molto composito, che va dalla vocalizzazione persistente all'aggressività, è presente in circa il 60% dei casi; l'ansia è osservata nel 50% dei dementi; le modificazioni del tono dell'umore sono frequenti: nel 30-50% dei pazienti vengono riscontrati sintomi depressivi, nel 5-8% euforia e nel 40% labilità emotiva; il comportamento motorio aberrante è descritto nel 40% dei dementi; sintomi psicotici sono riportati nel 30-60% dei pazienti. La tabella 19 presenta la frequenza di disturbi comportamentali osservati in un campione di 102 soggetti affetti da AD in relazione alla gravità della demenza. La frequenza di vagabondaggio, agitazione, apatia, deliri e di allucinazioni aumenta con la gravità della malattia, mentre la frequenza di euforia tende a decrescere.

La comparsa di deliri in un soggetto anziano senza storia antecedente di malattia mentale pone problemi di tipo diagnostico e nosografico, poiché la caratterizzazione clinica delle psicosi senili è tuttora incerta e controversa. In questi casi è necessario porre in diagnosi differenziale, oltre alla demenza, la presenza di parafrenia. La **parafrenia** è definita dalla comparsa di deliri o allucinazioni dopo i 55 anni, in assenza di storia di malattia mentale, di compromissione delle funzioni cognitive e di malattie neurologiche o metaboliche che possono giustificare la comparsa dei sintomi psicotici. I criteri classificativi del DSM IV e dell'ICD 10 tendono a collocare queste forme psicotiche nell'ambito della schizofrenia ad esordio tardivo. In numerosi pazienti, pur in assenza di deficit cognitivi o alterazioni neurologiche, sono riscontrate alterazioni al neuroimaging (atrofia corticale, leucoaraiosi, lesioni ischemiche lacunari). Il significato prognostico della parafrenia resta incerto; alcuni pazienti mostrano lunghi periodi di benessere con risposta positiva ai neurolettici ed alla psicoterapia, mentre una quota variabile presenta nell'arco di alcuni anni una progressione verso la demenza; si ritiene pertanto che, almeno in un sottogruppo di pazienti, la sintomatologia psicotica rappresenti un prodromo della demenza

Grande importanza nella definizione etiologica della demenza rivestono le modalità di esordio e di progressione dei sintomi cognitivi, non cognitivi e del declino funzionale, anche se esiste una certa variabilità. Deve essere stabilito se l'esordio è stato improvviso oppure lento ed insidioso e quali siano stati i sintomi precoci. È particolarmente importante, inoltre, determinare l'ordine temporale in cui si sono succeduti i sintomi, se il deterioramento è stato rapido, con improvvisi peggioramenti, oppure lento e graduale.

Un inizio improvviso dei sintomi, con presenza di stato confusionale, agitazione, fluttuazione della sintomatologia, deve portare innanzitutto a escludere che si tratti di delirium; va quindi ricercata la presenza di una causa scatenante (quale malattie infettive,

cardiopatie, disordine metabolico, vasculopatia cerebrale, intossicazione da farmaci o tossici, ritenzione acuta d'urina, ecc.).

Nell'AD l'esordio è tipicamente insidioso e la progressione graduale; in casi più rari il

paziente si presenta dal medico per un improvviso peggioramento delle funzioni cognitive. I sintomi iniziali nell'AD sono generalmente caratterizzati dai disturbi della memoria, anche se in alcuni casi possono essere rivelatori della malattia i disturbi del linguaggio o delle capacità visuo-spaziali.

La presenza di sintomi depressivi nelle fasi iniziali della malattia deve far porre l'attenzione sulla possibilità che le alterazioni delle funzioni cognitive siano secondari ad una depressione (pseudodemenza). In questo caso il deficit cognitivo fa seguito ad uno stato depressivo e, generalmente, esiste un'anamnesi remota personale positiva per disturbi depressivi. La diagnosi differenziale fra demenza e **pseudodemenza depressiva** rimane comunque complessa (la tabella 16 presenta i principali criteri distintivi), così come incerto rimane il reale significato della pseudodemenza, considerando che circa il 50% di questi pazienti sviluppa una demenza irreversibile nell'arco di 5 anni. Sintomi depressivi sono comunque presenti in un numero variabile, ma comunque significativo, di soggetti dementi (dal 10 al 60% secondo la metodologia di rilevazione utilizzata ed il campione di studio); non è raro che facciano seguito a una iniziale perdita della memoria. L'ampia sovrapposizione fra queste due condizioni pone frequenti problemi di diagnosi differenziale e di gestione clinica. L'esatto significato del disturbo depressivo che compare nelle fasi iniziali della demenza è tuttora incerto; variabili biologiche sono probabilmente coinvolte, anche se aspetti di personalità, insight di malattia, livello funzionale, variabili sociali ed ambientali sono associate variamente alla comparsa di sintomi depressivi.

La presenza nelle fasi iniziali della demenza di un comportamento socialmente inappropriato, associato ad irritabilità, euforia oppure apatia, disinibizione sessuale, bulimia, che preceda la comparsa del disturbo mnesico, è più comune nella demenza fronto-temporale.

Nella demenza vascolare l'esordio è generalmente acuto, a volte associato a segni o sintomi focali (paresi, afasia, disorientamento spaziale, amnesia globale), oppure a caduta. Il decorso è tipicamente "a gradini", con fluttuazione dei sintomi.

Un esordio acuto ed una rapida progressione del deficit cognitivo e funzionale deve far sospettare un'etiologia diversa dall'AD, quale uno stroke, una massa occupante spazio, una causa metabolica, tossica o infettiva.

Nell'ambito della raccolta anamnestica particolare attenzione va prestata alla valutazione del network sociale del paziente, che costituisce una parte importante per la pianificazione degli interventi assistenziali al domicilio e per la definizione del rischio di istituzionalizzazione. In particolare, la rete informale (costituita per lo più dai familiari), le relazioni esistenti fra gli stessi, la disponibilità di supporti formali (assistenza domiciliare, centri diurni) rappresentano una variabile rilevante per permettere alla persona demente di restare al proprio domicilio.

4.3 L'esame obiettivo

L'esame fisico ed in particolare quello neurologico sono fondamentali nella valutazione del paziente, fornendo importanti dati relativi alla etiologia della demenza ed alla presenza di condizioni somatiche concorrenti. Queste ultime possono infatti avere una diretta relazione con il deficit cognitivo rappresentandone la causa, oppure contribuire comunque in modo significativo alla formulazione della prognosi ed alla programmazione degli

interventi terapeutici e riabilitativi.

Con l'esame neurologico vanno ricercati i segni suggestivi di una malattia focale e circoscritta del sistema nervoso centrale. La presenza di segni neurologici focali fa infatti propendere verso una forma vascolare o verso la presenza di masse occupanti spazio (neoplasie, ascessi). Molte malattie neurologiche possono determinare demenza e vanno

pertanto ricercate con attenzione. In particolare le sindromi extrapiramidali (morbo di Parkinson, corea di Huntington), la paralisi sopranucleare progressiva (che presenta segni pseudobulbari), la degenerazione olivo-ponto-cerebellare (che si manifesta con alterazione della coordinazione e della marcia), l'idrocefalo normoteso (che determina la comparsa di deambulazione atassica ed incontinenza urinaria).

La postura e la marcia sono generalmente normali nelle fasi iniziali e moderate dell'AD, mentre nelle fasi più avanzate la deambulazione diventa rallentata ed incoordinata e vi sono generalmente difetti dell'equilibrio che mettono il soggetto a rischio di caduta. Alterazioni del cammino che compaiono precocemente pongono in discussione la diagnosi di AD.

La concomitanza di un quadro extrapiramidale e di una demenza costituisce talora un problema diagnostico di non facile soluzione. Il decadimento cognitivo, infatti, può conseguire, generalmente dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi motori, ad una malattia di Parkinson (e non è del tutto chiaro se si tratti di una condizione autonoma oppure della coesistenza di una malattia di Alzheimer) oppure manifestarsi in stretta relazione temporale con la sindrome extrapiramidale. In questi casi, se si associano anche psicosi ed esagerata reazione a farmaci neurolettici, il quadro clinico deve orientare verso una demenza a corpi di Lewy.

Nell'AD l'esame neurologico può risultare negativo oppure rivelare la presenza di segni di liberazione (quali il riflesso palmomentoniero, di prensione, del muso); questi non sono comunque patognomonici delle demenze degenerative, potendosi ritrovare anche in altre forme di demenza ed in una piccola percentuale di soggetti sani.

Un aspetto particolare dell'esame fisico riguarda i sensi, in particolare vista ed udito. Con l'invecchiamento si può assistere ad una riduzione del visus per numerose condizioni (degenerazione maculare, cataratta, glaucoma); la demenza, quando interessa le regioni corticali posteriori (per lesioni focali o per un processo degenerativo come nell'AD) si può accompagnare ad un disturbo visivo anche molto pronunciato. Inoltre, nei pazienti dementi, la percezione delle immagini in movimento è alterata, così come ridotta è l'esplorazione dello spazio, sia sui piani verticali che orizzontali, ed il riconoscimento dei colori. Questi elementi sono fondamentali per definire le soluzioni architettoniche più adeguati per migliorare il riconoscimento degli spazi e l'orientamento dei pazienti.

L'esame obiettivo può fornire altri elementi utili per la definizione della prognosi; in particolare nell'AD la precocità di comparsa di segni extrapiramidali o di mioclonie, accanto alla manifestazione di sintomi psicotici e afasia, contraddistingue i casi ad evoluzione più rapida.

4.4 La valutazione dello stato mentale

Una valutazione clinica delle funzioni cognitive è indispensabile in ogni paziente con sospetta demenza. Le aree che vanno esplorate sono il linguaggio, le funzioni visuo-percettive e visuospatiali, la funzionalità sensomotoria, la memoria e le funzioni correlate (l'orientamento, l'attenzione e la concentrazione), la capacità di svolgere attività intellettive

e risolvere problemi. Una valutazione clinica dello stato mentale è generalmente sufficiente per dimostrare la presenza di un decadimento delle funzioni cognitive. E' comunque sempre utile, e in qualche caso indispensabile, associare una valutazione psicometrica. Ad esempio, nei casi iniziali e nelle forme dubbie o atipiche, così da confrontare le performance del soggetto con i valori di riferimento, preferibilmente corretti per età e scolarità. Una valutazione standardizzata dello stato mentale attraverso l'uso di test psicometrici è necessaria per i pazienti sottoposti a terapie specifiche per l'AD (ad

esempio con farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi) o a programmi riabilitativi. In questi casi è infatti necessario valutare in modo oggettivo l'evoluzione del quadro cognitivo nel tempo in risposta ai trattamenti instaurati.

La valutazione dello stato mentale permette di definire le aree maggiormente compromesse e quelle relativamente risparmiate ed è quindi di ausilio nella diagnosi differenziale fra le varie forme di demenza e nell'impostazione di programmi riabilitativi mirati al potenziamento delle risorse cognitive ancora utilizzabili.

Alcuni test di screening ampiamente utilizzati possono essere di ausilio nella valutazione clinica (tra i più diffusi il Mini Mental State Examination, il Milan Overall Dementia Assessement, l'Alzheimer's Disease Assessement Scale e la Severe Impairment Battery, che vengono presentati nel dettaglio nel documento sugli strumenti di valutazione).

Il MMSE è uno strumento ideato per valutare, in ambito clinico, le capacità cognitive del soggetto; la sua somministrazione richiede 10-15 minuti. È costituito da 11 item tramite i quali vengono valutate in modo semplice le varie funzioni cognitive, ed in particolare l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata (memoria di fissazione o registrazione), l'attenzione e calcolo, la memoria di richiamo, il linguaggio (denominazione, ripetizione, comprensione orale, comprensione scritta e generazione di frase scritta), la prassia costruttiva. Parte delle informazioni possono essere raccolte sotto forma di colloquio. Il valore massimo del test è 30; sono considerati normali punteggi uguali o superiori a 24. Questo test ha nel suo stesso pregio, la brevità, anche il suo limite; infatti non permette una completa valutazione delle funzioni cognitive e non è pertanto sufficientemente sensibile alle fasi iniziali della demenza. In particolare, il MMSE è influenzato dal livello di educazione e dalla scolarità del soggetto; per questo motivo si raccomanda l'uso di punteggi corretti (nella tabella 20 sono presentati i fattori di correzione del MMSE per età e scolarità per la popolazione anziana italiana).

Oltre l'età e la scolarità, altre variabili, sia legate al paziente (quali il livello di coscienza e di attenzione, l'emotività e l'umore, la collaborazione, i deficit sensoriali) che al valutatore (capacità di porre il paziente al proprio agio, di far comprendere i compiti, di osservare ed interpretare le risposte) ed all'ambiente (luminosità, silenziosità) influenzano la risposta ai test. È necessario tenere in considerazione anche questi elementi nel formulare il giudizio clinico. I punteggi ai test devono essere corretti per età e scolarità, e, comunque, non permettono da soli di stabilire una diagnosi di demenza né di determinarne l'etiologia.

4.5 La valutazione dei sintomi psichici e delle alterazioni del comportamento

La valutazione dei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza rappresenta una sfida metodologica e clinica. La coesistenza del decadimento cognitivo con le alterazioni comportamentali ed i sintomi psicotici rende difficile sia per il familiare che per gli operatori l'osservazione e la caratterizzazione dei singoli disturbi. Per tale motivo sono stati elaborati vari strumenti per la valutazione delle caratteristiche globali e specifiche dei

_sintomi comportamentali. Molti di questi valutano un range ristretto di disturbi comportamentali, senza analizzarne le caratteristiche nella loro globalità. L'osservazione diretta dei disturbi comportamentali è spesso limitata ai soggetti istituzionalizzati o può essere possibile solo in centri specializzati, per cui, nella maggior parte dei casi si ricorre all'intervista con il caregiver che riporta i disturbi da lui osservati a domicilio. Vi è una tendenza da parte dei familiari a sovra o sottostimare i disturbi presenti, secondo il rapporto esistente con il paziente o lo stress dovuto al carico assistenziale.

Recentemente, è stata formulata da Cummings una nuova scala di valutazione dei disturbi comportamentali denominata NeuroPsychiatric Inventory (NPI), in grado di valutare, sulla

base delle informazioni ottenute dal caregiver, la frequenza e la gravità dei disturbi comportamentali attraverso l'uso di un questionario. L'NPI permette di valutare una vasta gamma di disturbi comportamentali: deliri, allucinazioni, agitazione-aggressività, disforia-depressione, ansia, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità-labilità, comportamento motorio aberrante, disturbi del sonno e dell'alimentazione. I singoli items vengono esplorati con ulteriori subitems che permettono di ottenere informazioni più dettagliate. I disturbi comportamentali sono graduati con un punteggio differenziato per frequenza (1-3 punti) e gravità (1-4 punti). Questa scala si è dimostrata uno strumento oggettivo ed efficace per la valutazione dei disturbi comportamentali nei pazienti affetti da vari tipi di demenza (AD, VD e demenza frontotemporale); può essere un ausilio anche nella differenziazione delle varie forme di demenza. L'NPI è stato validato negli Stati Uniti in pazienti affetti da decadimento cognitivo; è disponibile una versione validata in italiano.

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

Tutti questi strumenti sono descritti nel dettaglio nel documento sugli strumenti di valutazione.

4.6 La valutazione dello stato funzionale

I criteri per la diagnosi di demenza prevedono che il deficit cognitivo sia di entità tale da determinare una riduzione delle capacità lavorative, sociali o relazionali dell'individuo; la determinazione del livello funzionale è quindi centrale nella valutazione del paziente demente. È già stato sottolineato come la definizione di un impairment funzionale dipenda dall'occupazione e dalle usuali abitudini e compiti della persona e come sia perciò in larga misura soggettiva e rilevabile in modo ottimale solo attraverso il colloquio clinico. Nonostante ciò, l'uso di strumenti standardizzati è largamente diffuso, perché meglio rispondenti alla necessità di confrontare il paziente con altri e di osservarne le modificazioni nel tempo, e più utili per determinare in modo oggettivo le necessità assistenziali, l'impatto di programmi terapeutici e riabilitativi. Con il termine di valutazione funzionale si intende quindi la misura delle abilità di un individuo di portare a termine attività concrete e ricoprire ruoli sociali. Quelle a cui usualmente si fa riferimento vanno dalle attività di base della vita quotidiana (Basic Activity of Daily Living - BADL) ad attività complesse, quali le attività strumentali della vita quotidiana (Instrumental Activity of Daily Living - IADL). Le IADL sono fortemente influenzate dalle funzioni cognitive, anche se dipendono in buona parte dalla situazione ambientale, dalle abitudini del soggetto (e dal

...suo ruolo sociale o familiare) e dalle funzioni fisiche. L'autonomia in queste abilità definisce la possibilità di un individuo di vivere in modo autonomo al proprio domicilio. Le BADL sono maggiormente influenzate dalle funzioni fisiche che da quelle cognitive; nella demenza, infatti, si assiste generalmente ad una rapida perdita delle IADL, mentre per la maggior parte delle BADL il paziente può rimanere a lungo totalmente autosufficiente. Con l'aggravamento del deficit cognitivo anche l'autonomia nelle attività di base viene progressivamente a perdersi, fino alla completa disabilità nelle fasi più avanzate. Gli strumenti che misurano le BADL e le IADL sono però poco sensibili ai disturbi funzionali di soggetti nelle fasi iniziali della demenza, particolarmente quando si tratta di individui con estesi interessi sociali e relazionali. Per ovviare a questo aspetto è stato introdotto il concetto di attività avanzate della vita quotidiana (Advanced Activity of Daily Living -

AADL), per rappresentare quelle più complesse ed impegnative, quali gli hobby e le attività ricreative, i viaggi, la partecipazione ad attività sociali o culturali. Queste abilità non sono essenziali per mantenere l'indipendenza e sono fortemente influenzate, oltre che dalle funzioni cognitive, dalla salute fisica, dal tono dell'umore, da variabili culturali e motivazionali; inoltre esiste in questo ambito una ampia variabilità individuale. Nonostante questi limiti, l'attenta valutazione delle AADL permette di svelare quelle modificazioni del comportamento che, benché di per sé non indicative di decadimento cognitivo, devono far sospettare la presenza di una demenza nelle fasi iniziali. Un altro problema degli strumenti abitualmente in uso è il cosiddetto "effetto pavimento" nella valutazione delle BADL, quando al livello più basso delle usuali scale funzionali vengono compresi individui con gradi anche molto diversi di disabilità. L'introduzione **di strumenti per valutare lo spettro della disabilità più grave**, quali ad esempio la Bedford Alzheimer Assessment Nursing Scale (BAANS), permette di osservare con maggiore precisione il livello funzionale di questi individui e l'impatto di interventi assistenziali o riabilitativi. La BANSS fornisce informazioni sul grado di compromissione cognitiva (linguaggio e contatto oculare), funzionale (abbigliamento, alimentazione, deambulazione) e sulla presenza di sintomi patologici (alterazioni del ciclo sonno-veglia, rigidità muscolare/contratture). La BANSS consente di ottenere informazioni sulle condizioni cognitivo/funzionali del paziente anche esplorando livelli massimi di gravità, quando le altre scale funzionali e cognitive hanno raggiunto sostanzialmente i loro valori più bassi. La compilazione della BANSS si esegue utilizzando le informazioni del personale di assistenza e l'esame obiettivo del paziente. Il punteggio varia tra 7 e 28 ed è direttamente proporzionale al livello di gravità della malattia.

La **valutazione dello stato funzionale indiretta**, basata cioè sulle informazioni fornite dal soggetto o, quasi sempre per i dementi, dai familiari, se è utile per la definizione del carico assistenziale, costituisce allo stesso tempo un limite, poichè vi è generalmente una interferenza di variabili legate all'osservatore o di elementi diversi dalle reali capacità dell'individuo (ad esempio il senso di protezione dei familiari). Le informazioni ottenute spesso quindi non corrispondono al reale livello funzionale del paziente. Per superare questi limiti sono stati introdotti **strumenti di valutazione diretta**, che utilizzano una osservazione oggettiva delle reali capacità dell'individuo di svolgere una serie di compiti standardizzati che mimano le funzioni di base e strumentali della vita quotidiana (Guralnik, 1989). Tra gli strumenti più utilizzati vi sono il Physical Performance Test (PPT) e la Direct Assessment Functional Scale (DAFS). Il loro uso è diffuso nella valutazione del soggetto anziano, mentre solo recentemente sono stati introdotti per il paziente demente. I dati fino

ad ora disponibili indicano che fra la valutazione diretta e quella indiretta vi è scarsa sovrapposizione, confermando una tendenza dei familiari a sottostimare le reali capacità del paziente. Il significato ed i limiti dell'uso clinico degli strumenti di valutazione funzionale oggettiva nel demente deve essere comunque ancora completamente definito.

Un aspetto particolare della valutazione funzionale riguarda alcune abilità che, per la loro importanza, richiedono una osservazione autonoma e maggiormente approfondita. Fra queste la deambulazione e l'equilibrio, la continenza e l'alimentazione. La valutazione della deambulazione e dell'equilibrio attraverso strumenti standardizzati (quali la scala di Tinetti) permette una definizione precisa del rischio di caduta ed il monitoraggio degli effetti di farmaci e interventi riabilitativi.

Per una visione degli strumenti utilizzabili per la valutazione dello stato funzionale si rimanda al documento sugli strumenti di valutazione.

4.7 Le indagini strumentali

Gli esami strumentali indicati nella valutazione del paziente demente hanno costituito oggetto di discussione per molti anni e tuttora vi è un ampio dibattito sulla loro reale utilità. Gli esami di screening sono stati proposti per differenziare le forme irreversibili da quelle potenzialmente reversibili. In realtà, la prevalenza delle demenze reversibili è estremamente variabile: in setting di tipo clinico le forme metaboliche vanno dallo 0% al 12% e quelle associate a masse occupanti spazio dal 2 al 4%. Si può ritenere che la frequenza di demenze secondarie a patologie somatiche, metaboliche o infettive sia inversamente proporzionale all'accuratezza con cui i pazienti anziani vengono valutati dai medici: una diagnosi di "demenza reversibile" indica quasi sempre che il paziente non è stato valutato e curato correttamente. Molto raramente, infatti, il decadimento cognitivo è l'unico o il principale segno di una patologia metabolica o infettiva. Quindi quale importanza hanno gli esami di screening? Probabilmente poca se un paziente è ben seguito da un punto di vista internistico, molta se, invece, l'approccio all'anziano è superficiale.

Gli esami di screening usualmente consigliati sono quelli riportati nella tabella 21 (NHI Consensus Conference, 1987). La presenza di alterazioni degli esami di laboratorio è quasi sempre prevedibile sulla base della storia clinica e di un accurato esame fisico (Mayeux, 1993). Nonostante ciò anche gli studi più recenti indicano che l'uso estensivo di questi migliora l'accuratezza diagnostica e le possibilità di una terapia appropriata nel 10-15% dei pazienti. L'utilizzo di tali esami è perciò altamente raccomandato nella fase di diagnosi; una volta che la diagnosi è definita, se non vi sono indicazioni cliniche, non è necessario la ripetizione degli stessi.

Molti markers biologici per la conferma della diagnosi di AD sono stati proposti; la loro utilità clinica resta però incerta. Tra i marker più studiati vi sono il livello della proteina tau e del frammento solubile della proteina precursore dell'amiloide nel liquido cerebrospinale, le proprietà metaboliche dei fibroblasti, i livelli serici di melanostransferrina.

È stato recentemente dimostrato che il genotipo $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer dopo i 65 anni. In circa il 50% dei soggetti affetti da AD si è dimostrata la presenza di almeno un allele per l'ApoE4 (contro il 15% della popolazione generale). Questi dati hanno suscitato un notevole interesse, perchè tenderebbero a dimostrare che fattori genetici sono implicati nella patogenesi anche delle forme di AD ad esordio tardivo; a tutt'oggi, però, non è ancora

chiaro se l'allele E4 della apoE non rappresenti piuttosto un fattore aspecifico di rischio per malattie neurodegenerative. Per questi motivi l'utilizzo a scopo diagnostico di apo E è attualmente sconsigliato (nella tabella 8 sono già state presentate le raccomandazioni del National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group per l'uso dell'apoE; NIA, 1996).

Il liquor è nella maggior parte dei casi di AD normale; solo occasionalmente si dimostra un lieve aumento delle proteine. Un esame liquorale è quindi consigliabile solo in presenza di demenza ad esordio prima dei 60 anni, nel sospetto di infezione del sistema nervoso centrale, in presenza di neoplasie, di positività serologica alla lue, di idrocefalo normoteso, nel caso di forme di demenza ad evoluzione rapida o atipica, in pazienti con malattie autimmunitarie o nel caso di condizioni di immunosoppressione.

Il tracciato elettroencefalografico non è caratteristico nell'AD. Nelle fasi iniziali può essere normale, mentre negli stadi avanzati della malattia si rileva generalmente un diffuso rallentamento del ritmo, con onde delta e theta. Un quadro EEG normale in una demenza

avanzata è più caratteristico della malattia di Pick e della Frontal Lobe Dementia non Alzheimer Type che dell'AD. L'EEG pertanto non è raccomandato come esame routinario, sebbene possa essere utile nella diagnostica differenziale fra delirium e demenza, nel sospetto di encefalite, di malattia di Creutzfeldt-Jakob, nelle encefalopatie metaboliche, in presenza di crisi epilettiche.

4.8 Indagini neuroradiologiche

Sebbene la disponibilità della TC e della RM abbia rivoluzionato l'approccio alla diagnosi della demenza, l'uso routinario di questi esami nel percorso diagnostico della demenza è stato criticato da vari autori. Nonostante ciò, almeno un esame di neuroimaging dovrebbe essere effettuato in tutti i casi di demenza.

Un esame TC senza mezzo di contrasto è quasi sempre sufficiente. La TC è ampiamente disponibile, relativamente poco costosa e presenta una grande affidabilità nel confermare o escludere la presenza di alterazioni strutturali cerebrali potenzialmente reversibili quali causa di demenza (quali ematoma subdurale, lesioni vascolari, idrocefalo normoteso). Nelle demenze secondarie ad infarti lacunari multipli o diffuse alterazioni ischemiche della sostanza bianca (malattia di Binswanger) il quadro TC può essere in alcuni casi indistinguibile da quello di un AD. Nei pazienti con AD la TC non permette di confermare con certezza la diagnosi. Il quadro più caratteristico in questi casi è rappresentato dall'atrofia corticale, prevalente in sede temporo-parietale, e dall'ampliamento dei ventricoli laterali. Un quadro di questo tipo è osservabile in molte altre forme di demenza ed in soggetti anziani non dementi. Inoltre, la TC può mostrare una minima o assente atrofia in alcuni casi di AD, specialmente nelle fasi iniziali.

Come la TC, la RMN fornisce immagini della struttura cerebrale, ma con una maggiore sensibilità al contrasto. A differenza della TC, permette la distinzione della sostanza bianca da quella grigia, l'evidenziazione di strutture piccole, quali l'amigdala e l'ippocampo e la descrizione delle lesioni con una maggiore risoluzione spaziale. È così possibile individuare piccoli infarti sottocorticali e alterazioni diffuse della sostanza bianca, facilitando la diagnosi differenziale fra AD e VD. La sempre maggiore diffusione di questa metodica di neuroimaging ha permesso di osservare come quadri ritenuti patognomonici di VD (quali in particolare le alterazioni diffuse della sostanza bianca periventricolare, che appaiono come ipodensità alla TC e iperintensità di segnale alla RMN) sono osservabili in

circa un terzo dei soggetti affetti da AD, ed anche in non dementi. La possibilità di rilevare tali alterazioni in soggetti affetti da AD può indicare trattarsi di forme di demenza mista o, poichè tali alterazioni possono riscontrarsi in soggetti normali, che queste non sempre sono chiaramente correlate ad alterazioni delle funzioni cognitive. Il rilievo alla RMN di diffusa iperintensità del segnale nella sostanza bianca periventricolare non è sempre perciò di chiaro significato clinico. D'altra parte il rilievo di atrofia corticale alla RMN non apporta maggiori informazioni di quelle ottenibili con la TC, sebbene il rilievo di lesioni in aree specificamente implicate nei processi mnesici (l'ippocampo per es.) può essere di utilità diagnostica.

Il rapporto costo/beneficio dell'uso routinario del neuroimaging morfologico è stato oggetto di numerosi lavori. Lesioni strutturali sono rilevabili alla TAC dal 6 al 20% dei pazienti dementi; quando vengono correttamente applicati i criteri clinici per la malattia di Alzheimer, la TAC rileva lesioni potenzialmente trattabili nel 3% e alterazioni ischemiche nel 15% dei casi. Per questi motivi l'esecuzione di almeno un esame di neuroimaging è raccomandata in tutti i casi di demenza.

L'impiego di strumenti di misurazione della volumetria di aree cerebrali (l'ippocampo in

particolare) sembra essere uno strumento promettente per la diagnosi di AD, anche se l'uso è per ora limitato a setting di ricerca.

La PET fornisce informazioni circa la funzione cerebrale. Vengono utilizzati vari traccianti ad emissione di positroni per misurare differenti funzioni cerebrali (per il metabolismo regionale del glucosio, che riflette l'attività neuronale in specifiche aree cerebrali; per il flusso regionale cerebrale e per il metabolismo dell'ossigeno); recentemente sono state inoltre sviluppate sostanze che permettono di valutare "in vivo" il pattern di distribuzione dei recettori per vari neurotrasmettitori. La PET è in grado di rilevare anomalie metaboliche prima della comparsa di manifestazioni cliniche o strutturali della demenza. Questa metodica di indagine riveste una particolare utilità nelle demenze iniziali lievi, nelle quali il quadro TC o MRI può apparire normale. Nell'AD è stata dimostrata una diminuzione del metabolismo del glucosio e del flusso ematico nei lobi temporali e parietali; questa diminuzione può essere dimostrata ancor prima di chiari segni clinici della malattia e l'entità è generalmente correlata alla severità della demenza. Con l'evoluzione della malattia vengono interessate anche altre aree. La PET può essere utile nella diagnosi differenziale fra AD e altre forme di demenza: nella VD si rilevano anomalie focali ed asimmetriche; nella corea di Huntington diminuzione dell'attività metabolica del caudato; nella malattia di Pick diminuzione del metabolismo del lobo frontale. In alcuni casi di AD le alterazioni possono essere asimmetriche, anche se questo è più frequentemente segno di VD. La PET ha dimostrato una affidabilità del 90% nella differenziazione dei soggetti dementi dai non dementi. L'uso estensivo della PET trova un limite dalla scarsa disponibilità della metodica e dal costo elevato. Attualmente perciò la PET riveste un significato essenzialmente di ricerca.

La SPECT è un'altra metodica di neuroimaging che fornisce informazioni circa la funzione cerebrale. È meno costosa e maggiormente disponibile della PET, anche se la risoluzione e l'accuratezza diagnostica sono minori. Come per la PET vengono utilizzati vari tipi di radionuclidi per studiare differenti aspetti della funzione cerebrale. Con i traccianti più comunemente utilizzati si valuta il flusso cerebrale (le cui modificazioni sono legate alle variazioni del metabolismo del glucosio). Recentemente si sono resi disponibili un certo numero di ligandi di neurotrasmettitori radiomarcanti per lo studio dei recettori. Come con la

_PET, la SPECT rivela nell'AD una diminuzione del flusso ematico in sede temporo-parietale, e tale metodica può essere utilizzata per differenziare le varie forme di demenza fra di loro ed i soggetti non dementi. Nelle forme di AD estremamente moderate si è dimostrata una significativa modificazione del flusso nel 65% dei pazienti; sebbene perciò le alterazioni del flusso siano generalmente precoci nell'AD, un quadro SPECT normale non consente di escludere una diagnosi di AD. Il buon accordo con i risultati della PET, stanno facendo assumere alla SPECT un sempre maggiore significato clinico.

Il neuroimaging funzionale (PET e SPECT) non migliora la diagnosi di AD quando il paziente è stato valutato correttamente dal punto di vista clinico ed ha effettuato una TC o RM; l'uso clinico di PET e SPECT è quindi limitato alle forme molto iniziali, ai casi dubbi o quando è necessario differenziare una demenza focale o fronto-temporale da una malattia di Alzheimer.

La prescrizione degli esami strumentali, in particolare quelli più complessi e costosi quali quelli di neuroimaging, compete al medico specialista o ai Consulenti per le demenze. Gli esami più semplici, quali quelli ematochimici possono essere prescritti anche dal Medico di Famiglia sulla base del sospetto di demenza e delle condizioni cliniche generali.

4.9 La stadiazione clinica delle demenze

La demenza, e l'AD in particolare, hanno una durata mediamente di 8-10 anni; il quadro clinico subisce nel tempo variazioni importanti, con il susseguirsi e il sovrapporsi di modificazioni delle prestazioni cognitive, del quadro funzionale e comportamentale, con la comparsa di problemi neurologici o somatici. Sebbene si possa tracciare un profilo dell'evoluzione clinica della demenza, ogni paziente presenta una certa variabilità; pertanto la suddivisione della demenza in stadi clinici è certamente utile, ma non può essere assunta come modello rigido e stereotipato dell'evoluzione clinica della malattia (tra gli strumenti maggiormente utilizzati in ambito clinico e di ricerca vi è la Clinical dementia Rating Scale -CDR- per la cui descrizione dettagliata si rimanda all'apposito documento sugli strumenti di valutazione).

Demenza lieve

Il primo sintomo della demenza è generalmente una lieve perdita della memoria, che, in particolare nell'AD, progredisce gradualmente. Nelle fasi iniziali la perdita della memoria tende ad essere più marcata per gli eventi recenti; il paziente diviene ripetitivo, tende a perdersi in ambienti nuovi, dimentica gli impegni, può essere disorientato nel tempo. Con l'avanzare della malattia anche la memoria remota viene invariabilmente persa ed il paziente è incapace persino di riconoscere i propri familiari. Si manifestano inoltre alterazioni delle altre funzioni superiori: il pensiero astratto risulta impoverito, con ridotta capacità di ragionamento logico e concettualizzazione. La capacità di giudizio è diminuita spesso precocemente, cosicché il paziente manifesta un ridotto rendimento lavorativo e può essere incapace di affrontare e risolvere problemi anche semplici relativi ai suoi rapporti interpersonali o familiari. Si manifestano labilità emotiva e mutamento della personalità. Il paziente denuncia una progressiva incapacità a svolgere compiti prima per lui familiari. Più comunemente compare apatia; il paziente perde interesse per l'ambiente e per gli altri, richiudendosi in se stesso. Spesso vengono esagerati i caratteri premorbose della personalità, quali atteggiamenti ossessivi o compulsivi, aggressività, paranoia. In altri casi vi è invece un mutamento della personalità, per cui soggetti solitamente controllati e

_ misurati diventano impulsivi, intrattabili ed a volte anche violenti. Questa fase della malattia è più facilmente evidenziata in pazienti giovani o che svolgono ancora attività lavorative o professionali; può invece sfuggire in pazienti anziani o che non svolgono compiti impegnativi da un punto di vista intellettuale. In alcuni casi la malattia si manifesta con una afasia isolata o con deficit visuo-spaziali. L'afasia è più spesso di tipo fluente, con anomie e parafasie. L'aprassia può manifestarsi precocemente, in particolare con difficoltà nell'uso di strumenti o nell'abbigliamento. In questa fase il paziente è generalmente gestito dalla famiglia e possono essere i familiari stessi che notano per primi un comportamento "strano".

Demenza moderata

In una fase intermedia della malattia il paziente diviene incapace di apprendere nuove informazioni, spesso si perde, anche in ambienti a lui familiari. La memoria remota è compromessa, anche se non totalmente persa. Il paziente è a rischio di cadute, può richiedere assistenza nelle attività di base della vita quotidiana; generalmente è in grado di deambulare autonomamente. Il comportamento diviene ulteriormente compromesso. Normalmente si manifesta un completo disorientamento spazio-temporale.

Demenza grave

Nelle fasi avanzate della demenza il paziente è incapace di svolgere qualsiasi attività della vita quotidiana, compare generalmente incontinenza. La memoria a breve e lungo termine è totalmente persa ed il paziente può divenire mutacico ed acinetico. Si manifesta disfagia e può essere necessaria l'alimentazione artificiale (con sondino naso-gastrico generalmente). Il rischio di complicanze, quali malnutrizione, disidratazione, malattie infettive (polmoniti soprattutto), fratture e piaghe da decubito diviene elevato.

Nelle fasi terminali della demenza sono frequenti complicanze infettive, soprattutto broncopolmonari, che costituiscono la causa più frequente di morte.

4.10 La valutazione dei caregivers

La malattia di Alzheimer e le demenze in generale coinvolgono i familiari in modo significativo e caratteristico. Molte malattie croniche e situazioni di disabilità determinano nei familiari dei pazienti un carico fisico e psicologico notevole, ma la demenza rappresenta una condizione che ha rilevanti peculiarità. In un tempo relativamente lungo (la durata media della malattia è di 8-10 anni) il paziente va incontro ad un quadro clinico in cui compromissione delle funzioni cognitive, alterazioni del comportamento e della personalità e modificazioni delle capacità di relazione con l'ambiente e con il sé si mescolano e progrediscono gradualmente così da richiedere ai familiari la capacità di convivere con situazioni a rapida evoluzione. Allo stesso tempo la malattia coinvolge aspetti dell'individuo, quali le funzioni mnesiche, relazionali, la stessa personalità, che lo rendono difficilmente "riconoscibile" dagli stessi familiari. A ciò si aggiunge un carico di assistenza che, in termini di tempo e di fatica, è gravosissimo. I familiari sono pertanto definiti la "seconda vittima" della malattia. Nel contempo essi hanno un ruolo centrale nella gestione del paziente demente; infatti rappresentano la risorsa principale per l'assistenza e l'elemento che può ridurre il ricorso all'istituzionalizzazione.

Nelle famiglie con un paziente demente si stabiliscono equilibri e compensi delicati e complessi, nei quali gli elementi legati alla malattia ed alle sue modalità di espressione clinica interagiscono con elementi del caregiver stesso e dell'ambiente circostante.

Per questa ragione nell'ambito della valutazione del paziente demente, in qualsiasi stadio della malattia, è necessario associare la valutazione della famiglia, sia in termini quantitativi (caregiver coinvolti, relazione argenteale, disponibilità all'aiuto, condizioni di salute) che in termini qualitativi (livello di stress percepito, sintomi psichici e somatici, emotività espressa). Per questo scopo sono disponibili vari tipi di strumenti, alcuni dei quali sono descritti nella sezione "Strumenti di valutazione".

5 IL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE DEMENTE

Una indagine condotta su un gruppo di familiari di pazienti con AD ha rilevato che circa l'80% ha fatto uso di rimedi terapeutici "alternativi" (dall'omeopatia ai prodotti dietetici, dalla pranoterapia all'uso di erbe) senza peraltro trovarne alcun giovamento. E' interessante osservare come nella maggior parte dei casi i familiari facevano risalire questi loro tentativi al fatto che il medico, una volta comunicata la diagnosi, aveva affermato "Non c'è nulla che io possa fare per voi". In realtà è necessario affermare che il processo diagnostico e la valutazione costituiscono solo la fase iniziale (certamente necessaria e fondamentale) di un percorso terapeutico che continua lungo tutto il decorso della malattia. La fase diagnostica è anche il momento nel quale si stabilisce una alleanza fra il medico, il paziente e la famiglia.

L'approccio al paziente demente richiede, una volta stabilita la diagnosi etiologica con il massimo livello di certezza raggiungibile, la definizione di obiettivi realistici, che possono essere così riassunti:

- a) ottimizzazione delle funzioni cognitive, anche attraverso l'utilizzo di farmaci specifici;
- b) controllo delle alterazioni comportamentali;
- c) ottimizzazione dello stato funzionale;
- d) trattamento delle patologie concorrenti;
- e) prevenzione o trattamento delle complicanze;
- f) definizione dei problemi sociali, etici e legali;
- g) definizione degli interventi di tipo sociale e ambientale.

In passato si era ritenuto che la demenza potesse avere alcune fasi che coinvolgevano differenti competenze cliniche (una fase neurologica, una psichiatrica, una geriatrica); è oggi evidente che questo modello, oltre a non essere rispondente alla effettiva evoluzione clinica della malattia, non è in grado di venire incontro alle esigenze del paziente, che richiede invece un continuum terapeutico.

Un aspetto importante è rappresentato dalla formazione dei familiari sui i comportamenti più appropriati da assumere nelle varie fasi della malattia, sul significato dei sintomi presentati dal paziente, sulle modalità di prevenzione dei rischi e delle complicanze. Questi aspetti sono estremamente importanti e possono essere ottenuti anche con l'ausilio di corsi appositamente predisposti da centri specializzati o dalle associazioni di familiari.

La prescrizione di farmaci specifici per la malattia di Alzheimer (fino ad oggi limitati agli inibitori della acetilcolinesterasi cerebrale) richiede un monitoraggio sia degli effetti collaterali che dei risultati clinici, sia cognitivi, che comportamentali e funzionali. Tali farmaci, infatti, hanno dimostrato una efficacia clinicamente dimostrabile solo nel 30-40% dei casi; è pertanto fondamentale poter determinare in modo diretto l'utilità della terapia specifica per decidere se proseguirla o meno.

Accanto ai farmaci sono disponibili procedure di intervento di tipo non farmacologico attive sui sintomi non cognitivi, sul comportamento e sullo stato funzionale. In alcuni pazienti questi programmi rappresentano una reale possibilità di rallentare l'evoluzione della malattia.

Il monitoraggio dei problemi comportamentali rappresenta un punto cruciale nel follow-up del paziente demente. In questi casi è frequentemente necessario introdurre farmaci sedativi o neurolettici; il monitoraggio del paziente dovrà essere più stretto (ogni 2-3 mesi),

per valutare prontamente la comparsa di effetti collaterali e la reale necessità di proseguire la terapia.

La comparsa di disabilità e la progressione del deficit funzionale va monitorata per evitare l'eccesso di disabilità provocato da atteggiamenti errati dei caregiver, dalla sovrapposizione di malattie somatiche o dall'uso improprio di farmaci; in questi casi possono rilevarsi utili programmi di riabilitazione neuromotoria anche domiciliare.

Nell'ambito del follow-up del paziente una particolare attenzione va prestata alle complicanze. Nelle fasi iniziali i rischi maggiori sono legati alla guida, al rischio di perdersi, agli infortuni domestici (uso del gas e degli elettrodomestici, conservazione dei cibi), all'uso improprio delle finanze. Nelle fasi più avanzate i rischi sono maggiormente legati alle funzioni di base (cadute, malnutrizione, disfagia, immobilità).

Il paziente andrà pertanto sottoposto a periodici controlli, cui verrà invitato anche il caregiver principale. Se la diagnosi iniziale si presta a qualche dubbio è necessario rivedere il paziente entro tre mesi; successivamente possono essere sufficienti controlli ogni 6 mesi.

La tabella 22 presenta uno schema di follow-up del paziente che tiene conto del livello di gravità della malattia e del tipo di trattamento farmacologico in atto.

Naturalmente i protocolli di valutazione e gli attori coinvolti nel programma di follow-up possono essere diversi secondo il setting, la gravità della malattia e gli specifici problemi presentati. Nella tabella 23 vi è una proposta di schematizzazione dei programmi di follow-up.

Un aspetto particolare del follow-up del paziente riguarda l'eventuale inserimento dello

stesso in un programma di trattamento con farmaci anticolinesterici. Infatti, oltre alle indicazioni che emergono dalle linee guida e dalla letteratura esistente, in Italia sono entrate in vigore specifiche norme predisposte dalla CUF e dal Ministero della sanità e tradotte in termini operativi dalla singole realtà regionali (Decreto Ministero della Sanità 20/7/2000)). Il decreto in oggetto prevede le procedure da seguire per la prescrivibilità dei farmaci anticolinesterici a carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti che rispettano i criteri di eleggibilità (Malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINDS-AIREN di gravità lieve-moderata, cioè con punteggio di MMSE corretto compreso fra 14 e 26 e con sintomi presenti da almeno 6 mesi) e che seguano un apposito percorso valutativo che è schematizzato nelle tabelle 24 e 24 bis. Per le modalità di somministrazione della terapia in relazione alle indicazioni CUF si rimanda al documento "Protocolli per la terapia e la gestione delle problematiche assistenziali dei pazienti affetti da demenza"

Tra gli obiettivi del citato progetto della CUF vi è anche un programma di sorveglianza epidemiologica sull'uso dei farmaci anticolinesterici che impone pertanto l'obbligo di utilizzare sistemi di raccolta dei dati dei pazienti in trattamento. Questo stesso obiettivo è considerato prioritario anche dal Progetto Regionale Demenze (Deliberazione GR 2581 del 30/12/99) e pertanto si propone la creazione di un sistema di monitoraggio delle modalità di inserimento degli utenti della rete dei servizi (soggetti dementi e familiari) attraverso la raccolta sistematica di informazioni che sono riassunte nella tabella 26.

Talora la gestione del paziente demente "spaventa" i medici e gli operatori sanitari, perché è difficile vedere le possibilità di successo in una condizione destinata, nella maggior parte dei casi, ad una progressione inesorabile. Un approccio comprensivo ed approfondito, la definizione realistica degli obiettivi raggiungibili, l'uso corretto delle risorse farmacologiche e non, una stretta alleanza con i familiari, una grande capacità di osservazione e di comunicazione con il paziente permette di ottenere risultati altrimenti insperati che, se non rappresentano ancora la vittoria sulla malattia, sono comunque il segno di una battaglia combattuta apertamente.

-

6 LINEE GUIDA O DOCUMENTI DI CONSENSO ESISTENTI ESAMINATI

- Assesement: neuropsychological testing for adults. Consideration for neurologists. Report of the Therapeutics and Technology Assesement Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 47:592-599 (1996)
- Bonavita V, Caltagirone C et al per la Società Italiana di Neuroscienze; Expert Panel Alzheimer. *Malattia di Alzheimer. Documento di Consenso. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1999*
- Brodaty H, Dresser R, Eisner M, Erkunjuntti T, Gauthier S, Graham N, Jonker C, Sachs G, Whitehouse P Alzheimer's Disease International and International Working Group for Harmonization of Dementia Drug Guidelines for research involving human subjects with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 Apr-Jun;13(2):71-9
- Costa, P. T.;Williams, T. F.;Albert, M. S.;Butters, N. M.;Folstein, M. F.;Gilman, S.;Gurland, B. J.;Gwyther, L. P.;Heyman, A.;Kaszniak, A. W. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias. Clinical Practice Guideline Number 19; Early Identification of Alzheimer's Disease and Related Dementias. Quick Reference Guide for Clinicians Number 19; Early Alzheimer's Disease, Consumer Version. Patient and Family Guide. AHCP, National Center for Health Services Research, Technical Report n 97-0703, 1996
- Eccles M, Clarke J, Livingstone M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: guideline for the primary care management of dementia. *BMJ* 1998;317:802-808
- Fillit H, Cummings J Practice guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in a managed care setting: Part II--Pharmacologic therapy. Alzheimer's Disease (AD) Managed Care Advisory Council. *Manag Care Interface* 2000 Jan;13(1):51-6
- Lovestone S, Graham N, Howard R. Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. *Lancet* 350:232-233, 1997
- National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 347:1091-1095 (1996)
- NIH Consensus Conference: Differential diagnosis of dementing diseases. *JAMA*; 23:3411-3416; 1987.
- Post SG, Whitehouse PJ Fairhill guidelines on ethics of the care of people with Alzheimer's disease: a clinical summary. Center for Biomedical Ethics, Case Western Reserve University and the Alzheimer's Association. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8 Suppl 4:66-74
- Rabins P, Blacker D, Bland W, Bright-Long L, Cohen E, Katz I et al. Practice guideline for treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154:5 (s):1-39
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, Finkel SI et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus Statement of the American Association for Geriatric psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997, 278:1363-1371

7 CRITERI DIAGNOSTICI

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV ed); Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944, 1984.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U et al.: Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masedu JL, Garcia JH, Amaducci L et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43:250-260, 1993.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, WHO, 1993.

8 BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Almeida OP, Howard RJ, Lewy R, David AS. Psychotic states arising in late life (late paraphrenia). *Psychopathology and nosology. Br J Psychiatr* 166:205-214 (1995)

- Almeida OP, Howard RJ, Lewy R, David AS. Psychotic states arising in late life (late paraphrenia). The role of risk factors. *Br J Psychiatr* 166:215-228 (1995)
 - Ballard CG, Bannister C, Oyebode Depression in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatr* 11:507-515 (1996)
 - Bellelli G, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M: The Bedford Alzheimer Nursing Severity scale for the demented: validation study. *Alzh Dis Rel Dis*, 11:71-77 (1997)
 - Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M: Demenze. In: *Manuale di psichiatria dell'anziano*. De Leo D, Stella A (eds.), pp 343-371; Piccin Ed, Padova (1994).
 - Bianchetti A, Scuratti A, Zanetti O, Binetti G, Frisoni GB, Magni E, Trabucchi M: Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer's Disease patients one year after discharge from an Alzheimer's Dementia Unit. *Dementia* 6:108-112 (1995)
 - Bianchetti A, Trabucchi M. Gli outcome della cure delle demenze. In: *La sfida della qualità nell'assistenza agli anziani*. Zanetti E (ed.) Lauri ed, Milano, pp 117-126 (1997)
 - Bianchetti A, Zanetti O, Rozzini R, Trabucchi M: Risk factors for the development of pressure sores in hospitalized elderly patients: results of a prospective study. *Arch Gerontol Geriatr*, 16:225-232 (1993)
 - Bianchetti A, Zanetti O. La valutazione funzionale dell'anziano. In: *Quale salute per l'anziano del terzo millennio?* Ed. Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia 47-59 (1994)
 - Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, Cummings J, Trabucchi M: Behavioral disorders in Alzheimer's Disease: a transcultural perspective. *Arch Neurol* 1998; 55:539-544
 - Brun A, Englund B, Gustavson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS (The Lund and Manchester Groups): Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:416-418, 1994.
 - Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, Mackinnon AJ, Scott R, Korten AE. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med* 1995;25:105-120.
 - Chui H; Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of neurology Practice Parametres. *Neurology* 1997;49:925-935
 - Cipolotti L, Warrington EK Neuropsychological assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:655-664
 - Corey-Bloom J., Thal L.J., Galasko D., Folstein M., Drachman D., Raskind M., Lanska D.J. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 1995;45:211-218.
 - Cummings JL, Benson DF. *Dementia*. Butterworth-Heinemann ed,(1992)
 - Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosemberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbei J: The Neuropsychiatric Inventoriy: comprehensive assessement of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308-2314 (1994)
 - Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith D. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease *Lancet* (1999) 354:919-20.
 - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State": a pratical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 12:189-198 (1975).
-
- Fox NC, Warrington EK, Rossor MN Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet* (1999) 19;353:2125
 - Friedrich MJ. Mild Cognitive Impairment Raises Alzheimer Disease Risk. *JAMA* 282:621-622, 1999

- Frisoni GB, Beltramello A, Bianchetti A, Trabucchi M. Hippocampal atrophy as detected by width of the temporal horn is greater in Alzheimer's dementia than non-dementing cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1192-93.
- Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M, Beltramello A. The added value of neuroimaging for diagnosing dementia. *Am J Neuroradiol* 1999 20:947-9
- Frisoni GB, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, Pizzolato G, Trabucchi M: Dementia of frontal type: neuropsychological and [99Tc]-Hm-PAO SPET features. *J Ger Psychiat Neurol* 1995;8:
- Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, Trabucchi M, Cummings JL Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Mar-Apr;10(2):130-8
- Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C, Trabucchi M, Beltramello A, Weiss C: Measures of temporal lobe atrophy in probable Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 11:1438-1439, 1994.
- Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Trabucchi M, Govoni S, Franceschini G: Apolipoprotein E e4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia*, 5:240-242, 1994.
- Geldmacher D.S., Whitehouse P.J. Evaluation of dementia. *N Engl J Med*, 335:330-336, 1996
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 48(S6)S2-S9 (1997)
- Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia". *Dement Geriatr Cogn Disord* 8:188-197 (1997).
- Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao, Herrmann FR, Mulligan R, Michel JP, Bouras MD Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997;49:690-694
- Horn R, Ostertun B, Fric M, Solymosi L, Steudel A, Moller HJ. Atrophy of hippocampus in patients with Alzheimer's disease and other diseases with memory impairment. *Dementia* 1996;7:182-186
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiat* 140:566-572 (1982)
- Jagus WJ, Eberling JL: MRI, CT, SPECT, PET: their use in diagnosing dementia. *Geriatrics*, 46:28-35, 1991.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186 (1969)
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Inter Psychogeriatrics* 1994;6:63-68.
- Lipowsky ZJ: Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med* 1989;9:578-582
- Lowenstein DA, Amigo E, Duara R, Guterman A, Hurwitz D, Berkowitz N, Wilkie F, Weinberg G, Black B, Gittelman B, Eisdorfer C. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol* 1989;44:P114-21 (1989)

-
- Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a Normative Study in Italian Elderly Population. *Eur J Neurol* 3:1-5 (1996)
 - Mahoney FI, Barthel DW: Functional Evaluation: the Barthel Index. *Mar.St.Med.J.*

- 1965;14:61-65 (1965)
- Osterwail D, Reuben DB, Rozzini R, Rubenstein LZ, Trabucchi M (ed): New frontiers in geriatric medicine. Kendall Ed, Padova, 1993
 - Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen, E. Mild Cognitive Impairment Clinical Characterization and Outcome. Arch Neurol. 1999;56:303-308
 - Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. J Am Geriatr Soc 1990;38:1105-9 (1990).
 - Rossor M.: Alzheimer's disease. BMJ, 307:779-782, 1993.
 - Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. JAMA 1997; 277: 813-17.
 - Tinetti M. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patient. J Am Geriatr Soc 34:119-126 (1986).
 - Trabucchi M (ed): Le demenze (2nd ed). UTET Editore, Torino. 2000
 - Trabucchi M. Prevention and therapy of hypertension. End-organ damage: the brain. 4th International Congress on Hypertension in the Elderly Rome, November 25-27, 1999
 - Volicer L., Hurley A.C., Lathi D.C., Kowall N.W.: Measurement of severity in advanced Alzheimer's Disease. J.Gerontology, 49:M223-M226, (1994)
 - Whitehouse PJ, ed. Dementia. Vol 40 of Contemporary Neurology series. Philadelphia: F.A. Davis 1993.
 - Zanetti E (ed) Il nursing delle demenze. Lauri ed, Milano, (1997)
 - Zanetti O, Bianchetti A, Frisoni GB, Rozzini R, Trabucchi M: Determinants of disability in Alzheimer's Disease. Int J Geriatr Psychiatr, 8:581-586, 1993.

9 INDICE DELLE TABELLE

9.1 Tabella 1 Condizioni cliniche nelle quali si può manifestare un decadimento cognitivo nell'anziano	467
9.2 Tabella 2 I criteri diagnostici della demenza secondo la IV° versione del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali dell'American Psychiatric Association (DSM-IV) (APA, 1994).	488

9.3	Tabella 3 I criteri per la diagnosi di demenza secondo la 10° versione della Classificazione Internazionale delle Malattie dell'OMS (ICD-10)	49
9.4	Tabella 4 Prevalenza della demenza e delle sue forme principali (malattia di Alzheimer e demenza vascolare) nella popolazione italiana, per sesso e classe di età (Dati CNR-PF Invecchiamento).	50
9.5	Tabella 5 Incidenza della demenza (1.000/anno) nella popolazione italiana, per sesso e classe di età (Dati CNR-PF Invecchiamento).	511
9.6	Tabella 6 Frequenza delle varie forme di demenza	522
9.7	Tabella 7 Classificazione etiologica delle demenze	533
9.8	Tabella 8 Raccomandazioni per l'utilizzo clinico del genotipo dell'apolipoproteina E	544
9.9	Tabella 9 Criteri per la diagnosi di malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)	555
9.10	Tabella 10 Criteri per la diagnosi di demenza vascolare (NINDS- AIREN)	57
9.11	Tabella 11 Caratteristiche dei reperti di neuroimaging cerebrale associati a demenza vascolare.	59
9.12	Tabella 12 Criteri per la diagnosi clinica di demenza frontotemporale: profilo clinico	600
9.13	Tabella 13 Criteri clini per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy.	622
9.14	Tabella 14 Caratteristiche neuropatologiche associate alla demenza a corpi di Lewy	633
9.15	Tabella 15 Caratteristiche clinico-strumentali differenziali fra le forme più frequenti di demenza	644
9.16	Tabella 16 Caratteristiche distintive tra demenza e pseudodemenza depressiva.	655
9.17	Tabella 17 Il percorso per la diagnosi e la valutazione della demenza	666
9.18	Tabella 17 bis INDICAZIONI DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO STRUTTURATO	667
9.19	Tabella 18 Il quadro sintomatologico della demenza: i sintomi cognitivi ed i sintomi non cognitivi.	67
9.20	Tabella 19 Frequenza di disturbi comportamentali osservati in un campione di 102 soggetti affetti da AD in relazione alla gravità della malattia.	69
9.21	Tabella 20 Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età e educazione nella popolazione italiana (Magni et al, 1996).	700
9.22	Tabella 21 Indagini routinarie per pazienti con deterioramento cognitivo	711
9.23	Tabella 22 Il follow-up del paziente demente.	722
9.24	Tabella 23 Il follow-up del paziente demente: attori e setting	733
9.25	Tabella 24 MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER	744
9.26	Tabella 24 bis MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER - PAZIENTI GIA' DIAGNOSTICATI E GIA' IN TRATTAMENTO	745
9.27	Tabella 25 VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA	766
9.28	Tabella 26 Proposta di un minimum data set per il monitoraggio del piano Regionale per le Demenze	777

9.1 Tabella 1 Condizioni cliniche nelle quali si può manifestare un decadimento cognitivo nell'anziano

Demenza
Delirium
Depressione maggiore ("pseudodemenza")
Psicosi (schizofrenia e parafrenia)

-

9.2 Tabella 2 I criteri diagnostici della demenza secondo la IV° versione del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali dell'American Psychiatric Association (DSM-IV) (APA, 1994).

A. Presenza di deficit cognitivi multipli caratterizzati da:

- (1) compromissione mnesica (deficit delle abilità ad apprendere nuove informazioni e a richiamare informazioni precedentemente apprese)
- (2) uno (o più) dei seguenti deficit cognitivi:
 - (a) afasia (disturbi del linguaggio)
 - (b) aprassia (incapacità ad eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità)
 - (c) agnosia (incapacità a riconoscere o identificare oggetti in assenza di deficit sensoriali)
 - (d) deficit del pensiero astratto e delle capacità di critica (pianificare, organizzare, fare ragionamenti astratti)

B. I deficit cognitivi dei criteri A1 e A2 interferiscono significativamente nel lavoro, nelle attività sociali o nelle relazioni con gli altri, con un peggioramento significativo rispetto al precedente livello funzionale

C. I deficit non si manifestano esclusivamente durante un delirium

9.3 Tabella 3 I criteri per la diagnosi di demenza secondo la 10° versione della Classificazione Internazionale delle Malattie dell'OMS (ICD-10)

Per la diagnosi si richiede :

A) l'evidenza di un declino della memoria e delle capacità intellettive di grado sufficiente a compromettere le attività personali nella vita di tutti i giorni, quali il lavarsi, il vestirsi, il mangiare, l'igiene personale, le funzioni escretorie

B) la compromissione della memoria riguarda la registrazione, la conservazione e la rievocazione della nuova informazione, ma anche il materiale precedentemente appreso e familiare può essere perduto, particolarmente negli stadi avanzati

C) vi è anche una compromissione del pensiero e delle capacità di ragionamento ed un rallentamento del flusso delle idee. L'elaborazione dell'informazione in arrivo è compromessa in quanto l'individuo trova sempre più difficile prestare attenzione a più di uno stimolo per volta (ad esempio prendere parte ad una conversazione con più persone) e spostare il fuoco dell'attenzione da un argomento all'altro.

D) Se la demenza è l'unica diagnosi, è necessaria l'evidenza di una coscienza lucida. Tuttavia, una contemporanea diagnosi di delirium sovrapposto a demenza è frequente.

E) I sintomi e le compromissioni sopra elencati devono essere evidenti da almeno sei mesi, perché possa essere posta una diagnosi di certezza.

—

9.4 Tabella 4 Prevalenza della demenza e delle sue forme principali (malattia di Alzheimer e demenza vascolare) nella popolazione italiana, per sesso e classe di età (Dati CNR-PF Invecchiamento).

Età	Demenza			malattia di Alzheimer			demenza vascolare		
	maschi	Femmine	totale	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale
65-69	1.0	1.3	1.2	0.4	0.7	0.6	0.4	0.4	0.4
70-74	2.3	4.6	3.5	0.8	2.4	1.7	0.8	0.7	0.8
75-79	9.5	8.8	9.0	2.8	4.3	3.6	2.8	1.5	2.0
80-84	18.5	22.7	21.1	5.7	9.0	7.7	3.7	5.0	4.5
<i>totale</i>	5.3	7.2	6.4	1.7	3.2	2.5	1.4	1.5	1.4

9.5 Tabella 5 Incidenza della demenza (1.000/anno) nella popolazione italiana, per sesso e classe di età (Dati CNR-PF Invecchiamento).

Età	maschi	Femmine	totale
<i>65-69</i>	4.1	3.8	4.0
<i>70-74</i>	5.8	9.9	7.7
<i>75-79</i>	13.7	21.6	17.4
<i>80-84</i>	32.1	27.3	29.9
<i>totale</i>	10.3	13.3	11.9

9.6 Tabella 6 Frequenza delle varie forme di demenza

Demenza di Alzheimer	50-60%
Demenza vascolare	10-20%
Demenza a corpi di Lewy	7-25%
Malattia di Pick e demenza fronto-temporale	2-9%
Altre forme di demenza	5-15%
Demenze reversibili	5-20%

9.7 Tabella 7 Classificazione etiologica delle demenze

DEMENZE PRIMARIE O DEGENERATIVE

- 1) demenza di Alzheimer
- 2) demenze fronto-temporali e malattia di Pick
- 3) demenza a corpi di Lewy
- 4) Parkinson-demenza
- 5) idrocefalo normoteso
- 6) corea di Huntington
- 7) paralisi sopranucleare progressiva
- 8) degenerazione cortico-basale

DEMENZE SECONDARIE

A) *Demenza vascolare ischemica*

B) *Disturbi endocrini e metabolici*

- 1) ipo- ed ipertiroidismo
- 2) ipo- ed iperparatiroidismo (ipo- ed ipercalcemia)
- 3) malattie dell'asse ipofisi-surrene (ipopituitarismo, sindrome di Cushing, morbo di Addison)
- 4) encefalopatia porto-sistemica in corso di epatopatia
- 5) insufficienza renale cronica
- 6) ipoglicemia
- 7) disidratazione

C) *Malattie metaboliche ereditarie*

D) *Malattie infettive ed infiammatorie del SNC*

- 1) meningiti ed encefaliti (batterica, neurosifilide, micotica, virale)
- 2) sclerosi multipla e malattie demielinizzanti
- 3) connettiviti
- 4) malattia di Creutzfeld-Jakob
- 5) AIDS dementia complex

E) *Stati carenziali*

- 1) carenza di tiamina (sindrome di Korsakoff)
- 2) carenza di vitamina B12 e folati
- 3) malnutrizione generale

F) *Sostanze tossiche*

- 1) alcool
- 2) metalli pesanti
- 3) farmaci
- 4) composti organici

G) *Processi espansivi intracranici*

- 1) neoplasie, ematomi o ascessi cerebrali

H) *Miscellanea*

- 1) traumi cranici
 - 2) sindromi paraneoplastiche
 - 3) malattie cardiovascolari e respiratorie
-

9.8 Tabella 8 Raccomandazioni per l'utilizzo clinico del genotipo dell'apolipoproteina E

- ad oggi, il genotipo APO E non è utilizzabile quale fattore in grado di predire in modo certo il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer
- i pazienti con malattia di Alzheimer hanno più possibilità di esprimere il genotipo ε4 dell'apo E rispetto a soggetti di controllo o altri pazienti affetti da demenza di diverso tipo, sebbene su quest'ultimo punto esistano dati ancora contrastanti; il genotipo dell'apo E potrebbe essere utilizzato in aggiunta ad altri test diagnostici
- fino a quando non sarà possibile stabilire che un determinato genotipo sia caratteristico della presenza o della assenza della malattia, questo non deve essere utilizzato quale unico test diagnostico
- è bene ricordare che il dosaggio dell'apo E potrebbe provocare diversi problemi psicologici nei pazienti e nelle loro famiglie
- per questo motivo, i dosaggi dell'apo E devono essere correlati ad adeguate valutazioni psicologiche da eseguire prima e dopo il prelievo, in aggiunta ad adeguata preparazione dei pazienti o dei candidati e supporti psicosociali
- le ricerche future dovranno coinvolgere valutazioni prospettiche in larga scala, mirare alla valutazione dell'incidenza del genotipo apo E e allo sviluppo di nuovi approcci per la prevenzione e il trattamento della malattia di Alzheimer basati sulla conoscenza del ruolo giocato dall'apo E e da altri fattori.

mod. da: National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. Lancet 347:1091-1095, 1996

**9.9 Tabella 9 Criteri per la diagnosi di malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)
(da McKhann Get al. Neurology 34:939-944, 1984).**

I. Criteri per la diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer PROBABILE*:

1. Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata dal Mini Mental Test, dalla Blessed Dementia Scale, o da esami similari, e confermata da tests neuropsicologici
2. Deficit di due o più aree cognitive
3. Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
4. Assenza di disturbi della coscienza
5. Esordio tra i 40 ed i 90 anni, più spesso dopo i 65
6. Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici progressivi

II. La diagnosi di *malattia di Alzheimer PROBABILE* è suffragata da:

1. Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), e la percezione (agnosia)
2. Compromissione delle attività quotidiane e dei "pattern" di comportamento
3. Familiarità positiva per analoghi disturbi, particolarmente se confermati dal punto di vista neuropatologico
4. Conferme strumentali di:
 - normalità dei reperti liquorali standard
 - normalità o aspecificità dell'EEG
 - atrofia cerebrale alla TAC cerebrale con documentata progressione dopo osservazioni seriate

III. Altre caratteristiche cliniche in accordo con la diagnosi di *malattia di Alzheimer PROBABILE* includono, dopo l'esclusione di cause alternative di demenza:

1. "Plateau" nella progressione della malattia
2. Associazione di depressione, insonnia, incontinenza sfinterica, disturbi della percezione, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale
3. Altre anomalie neurologiche, specialmente nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie o disturbi della marcia
4. Crisi epilettiche nella malattia in fase avanzata
5. TAC encefalica normale per l'età

IV Caratteristiche che rendono la diagnosi di *malattia di Alzheimer PROBABILE incerta*:

1. Esordio acuto, apoplettiforme
2. Presenza di segni neurologici focali quali emiparesi, deficit sensitivi, alterazioni campimetriche ed incoordinazione nelle fasi precoci della malattia
3. Crisi o disturbi della marcia all'esordio o nelle fasi iniziali del decorso della malattia

V La diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer POSSIBILE*:

1. Può essere formulata sulla base di una sindrome demenziale, in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza, e in presenza di variazioni dell'esordio, delle modalità di presentazione o del decorso
2. Può essere formulata in presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante, possibilmente responsabile di demenza, non considerata tuttavia la vera causa della demenza
3. Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

VI I criteri per la diagnosi di *malattia di Alzheimer DEFINITIVA* sono:

1. I criteri clinici di malattia di Alzheimer **PROBABILE** e
2. documentazioni neuropatologiche biottiche o autoptiche.

9.10 Tabella 10 Criteri per la diagnosi di demenza vascolare (NINDS- AIREN) (Roman G.C. et al. Neurology 1993;43, 250, 1993.

Definizione di Demenza Vascolare (VD):

Requisiti di base:

- 1) presenza di demenza (sec. i criteri DSM III-R, DSM IV o ICD-10);
- 2) evidenza di malattia cerebrovascolare dimostrata o dalla storia del paziente, o dall'esame clinico, o dalle immagini radiologiche cerebrali. La malattia cerebrovascolare è definita dalla presenza di segni neurologici focali consistenti con uno stroke, con o senza una storia positiva per stroke
- 3) stretta correlazione tra i due disturbi. deve esistere una associazione temporale tra i due disturbi (insorgenza della demenza entro tre mesi dallo stroke).

Caratteristiche cliniche che supportano la diagnosi di VD:

- 1) improvviso deterioramento dello stato cognitivo, entro tre mesi da uno stroke, e un peggioramento progressivo con decorso fluttuante o a gradini. Al contrario, la malattia di Binswanger ha un esordio graduale, declino lento o a gradini.
- 2) storia di disturbo della marcia e di cadute frequenti.
- 3) incontinenza urinaria precoce rispetto all'esordio della malattia.
- 4) all'esame neurologico le caratteristiche tipiche includono: a) presenza di reperti focali come emiparesi, o deficit del facciale inferiore; b) perdita sensoriale (soprattutto alterazioni del campo visivo); c) sindrome pseudobulbare con incontinenza emotiva; d) segni extrapiramidali (rigidità e acinesia), soprattutto nella malattia di Binswanger e, molto più raramente, anche nella demenza vascolare; e) depressione, variazione del tono dell'umore e altri sintomi psichiatrici.

Criteri per la diagnosi di VD:

La VD è un disordine complesso caratterizzato da decadimento cognitivo causato da uno stroke ischemico o emorragico o da lesioni cerebrali ischemico-ipoossiche. I criteri clinici per la diagnosi di demenza vascolare probabile, possibile, e definita, sono stati, così, delineati.

I- I **criteri** per la diagnosi di *demenza vascolare probabile* includono tutti i seguenti punti:

- 1) La *demenza* è definita come un declino cognitivo rispetto a un livello cognitivo precedente più alto, che si manifesta attraverso un disturbo di memoria associato a deficit in altre due o più aree cognitive (orientamento, attenzione, linguaggio, funzioni visuospatiali, funzioni esecutive, controllo motorio, e prassia), evidenziati dall'esame clinico, e documentati attraverso una valutazione neuropsicologica testistica; i deficit devono essere tanto gravi da interferire con le funzioni della vita quotidiana indipendentemente dalle condizioni fisiche determinate dallo stroke solamente.
- 2) *Criteri di esclusione*: casi con disturbo di coscienza, delirium, psicosi, afasia grave o con compromissione sensorimotoria maggiore che precludano la valutazione testistica. Escludono la diagnosi anche disordini sistemici o altre malattie cerebrali che di per sé potrebbero giustificare la presenza di una demenza.
- 3) La *malattia cerebrovascolare* è definita dalla presenza, all'esame neurologico, di segni focali come emiparesi, debolezza del facciale inferiore, segno di Babinski, deficit sensoriali, emianopsia, disartria consistenti con lo stroke (con o senza storia di stroke), e rilevante malattia vascolare cerebrale dimostrata alla TC o alla RM, che può essere rappresentata da: *infarti multipli dei grossi vasi*, o un *singolo infarto in*

posizione strategica (giro angolare, talamo, proencefalo basale, o territorio della PCA

o della ACA), o *lacune multiple nei gangli della base e nella sostanza bianca*, o *lesioni estese della sostanza bianca periventricolare*.

- 4) Deve essere presente anche una *relazione tra i due disordini sopra menzionati*, manifesta o dedotta dalla presenza di uno o più dei seguenti elementi: a) esordio della demenza entro tre mesi dalla diagnosi di stroke; b) improvviso deterioramento delle funzioni cognitive, o progressione fluttuante, a gradini del disturbo cognitivo.

II- Le **caratteristiche cliniche in accordo** con la diagnosi di *demenza vascolare probabile* includono quanto segue:

- a) Presenza precoce di disturbi della marcia (marcia a piccoli passi, o andatura magnetica, aprassico-atassica o parkinsoniana);
- b) storia di instabilità e di frequenti cadute inspiegabili;
- c) sintomi urinari precoci non dovuti a malattie urologiche;
- d) paralisi pseudobulbare;
- e) cambiamenti della personalità e dell'umore, abulia, depressione, incontinenza emotiva, o altri deficit sottocorticali, come un rallentamento psicomotorio e alterata funzione esecutiva.

III- Le **caratteristiche** che rendono la diagnosi di *demenza vascolare incerta o improbabile* includono:

- a) esordio precoce dei disturbi di memoria e progressivo peggioramento della memoria e delle altre funzioni come il linguaggio (afasia transcorticale sensoriale), le abilità motorie (aprassia), e la percezione (agnosia) in assenza di lesioni focali corrispondenti alla TC o alla RM cerebrale;
- b) assenza di segni neurologici focali diversi dai disturbi cognitivi;
- c) assenza di lesioni cerebrovascolari alla TC o alla RM cerebrale.

IV- La **diagnosi clinica** di *demenza vascolare possibile* può essere posta in presenza di demenza con segni neurologici focali in pazienti in cui mancano esami di neuroimaging cerebrale che confermino una malattia cerebrovascolare definitiva; o in assenza di una chiara relazione temporale tra la demenza e lo stroke; o in pazienti con esordio subdolo dei sintomi, con decorso variabile del disturbo cognitivo (plateau o miglioramento) e evidenza di una rilevante malattia cerebrovascolare.

V- I criteri per la diagnosi di *demenza vascolare definita* sono:

- a) i criteri clinici per la diagnosi di demenza vascolare probabile;
 - b) evidenza istopatologica di malattia cerebrovascolare ottenuta tramite autopsia o biopsia;
 - c) assenza di placche senili e aggregati neurofibrillari più numerosi di quanto ci si possa attendere considerando l'età del soggetto in esame;
 - d) assenza di altre condizioni in grado di provocare demenza.
- VI- La classificazione della demenza vascolare a scopo di ricerca può essere fatta sulla base delle caratteristiche cliniche, radiologiche e neuropatologiche, per sottocategorie, o per condizioni particolari come la demenza vascolare corticale, la demenza vascolare sottocorticale, la malattia di Binswanger, e la demenza talamica.

9.11 Tabella 11 Caratteristiche dei reperti di neuroimaging cerebrale associati a demenza vascolare.
(Roman G.C. et al. Neurology 1993;43, 250, 1993.

I. Topografia

Le lesioni radiologiche associate con demenza includono ognuna delle seguenti o combinazione delle stesse:

1. Infarti dei grossi vasi nei seguenti territori:

- arteria cerebrale anteriore bilateralmente
- arteria cerebrale posteriore, inclusi infarti talamici
- paramediani, lesioni del lobo temporale infero-mediale
- aree associative: parietotemporale, temporo-occipitale
- aree di confine (spartiacque): regioni frontali e parietali

2. Patologie dei piccoli vasi:

- lacune dei gangli della base e della sostanza bianca frontale
- lesioni estese della sostanza bianca periventricolare
- lesioni talamiche bilaterali

II. Severità

In aggiunta a quanto sopra, le lesioni radiologiche associate con demenza includono:

1. Lesioni dei grossi vasi dell'emisfero dominante
2. Stroke dei grandi vasi emisferici bilaterali
3. Leucoencefalopatia che interessa almeno 1/4 della sostanza bianca

Sebbene la relazione fra volume della lesione e demenza sia debole, può essere presente un effetto additivo.

Le modificazioni della sostanza bianca osservate alla MRI solo in T2, ma non in T1 possono non essere significative.

L'assenza di lesioni vascolari alla TC o MRI esclude la diagnosi di demenza vascolare probabile.

9.12 Tabella 12 Criteri per la diagnosi clinica di demenza frontotemporale: profilo clinico
(Neary D et al. *Neurology* 1998;51:1546-1554)

La caratteristiche cliniche predominanti e durante il decorso della malattia sono le modificazioni del carattere e della condotta sociale. Le funzioni percettive, le abilità spaziali, la prassia e la memoria sono inizialmente intatte o relativamente ben preservate.

I. Caratteristiche diagnostiche principali

- A. Inizio insidioso e progressione graduale
- B. Declino precoce nella condotta sociale interpersonale
- C. Declino precoce nel controllo della condotta personale
- D. Precoce indifferenza emotiva
- E. Precoce perdita di consapevolezza di malattia

II. Caratteristiche diagnostiche di supporto

- A. Alterazioni comportamentali
 - 1. Declino nell'igiene personale e domestica
 - 2. Rigidità mentale e inflessibilità
 - 3. Distraibilità e impersistenza
 - 4. Iperoralità e modificazione delle abitudini dietetiche
 - 5. Comportamento perseverativo e stereotipato
 - 6. Comportamento di utilizzo
- B. Eloquio e linguaggio
 - 1. Alterazione della produzione verbale
 - a. Eloquio spontaneo limitato e ridotto
 - b. Eloquio incalzante
 - 2. Stereotipia del linguaggio
 - 3. Ecolalia
 - 4. Perseverazioni
 - 5. Mutismo
- C. Segni fisici
 - 1. Riflessi primitivi
 - 2. Incontinenza
 - 3. Acinesia, rigidità e tremori
 - 4. Valori pressori bassi o labili
- D. Esami
 - 1. *Neuropsicologia*: compromissione significativa dei test frontali in assenza di severa amnesia, afasia o disturbi di tipo visuoperceptivo
 - 2. *Elettroencefalografia*: EEG convenzionale normale a fronte di una demenza evidente
 - 3. *Neuroimaging*: anomalie predominanti a carico dei lobi frontali e/o temporali anteriori

III. Caratteristiche supportive

- A. Esordio prima dei 65 anni: storia positiva di malattie simili nei familiari di primo grado
 - B. Paralisi bulbare, debolezza muscolare e perdita delle asse muscolari, fascicolazioni (malattia del motoneurone associata in un numero limitato di pazienti).
-

IV. Caratteristiche di esclusione

A. Anamnesi e clinica

1. Inizio improvviso con eventi di tipo ictale
2. Inizio dei sintomi correlato a trauma cranico
3. Amnesia severa precoce
4. Disorientamento temporale
5. Linguaggio logoclonico, festinante, con perdita del concatenamento del

linguaggio

6. Mioclono
7. Debolezza corticospinale
8. Atassia cerebellare
9. Coreatetosi

B. Esami

1. *Neuroimaging*: predominante coinvolgimento strutturale o funzionale delle strutture post-centrali; lesioni multifocali alla TC o MRI
2. *Esami di laboratorio* che indicano un coinvolgimento metabolico, infiammatorio del cervello, quale sclerosi multipla, sifilide, AIDS, encefalite da herpes simplex

V Criteri relativi di esclusione

A. Storia tipica di alcolismo cronico

B. Ipertensione marcata

C. Storia di malattia vascolare (es.: angina, claudicatio)

9.13 Tabella 13 Criteri clinici per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy.
(McKeith IG et al, Neurology 1996;47:1113-1124)

1. Il **criterio centrale richiesto** per la diagnosi di DLB è il declino cognitivo progressivo di entità tale da determinare una compromissione funzionale o sociale. Il deficit mnesico può non essere necessariamente presente nelle fasi iniziali della malattia, ma diventa usualmente evidente con la progressione. I deficit dell'attenzione e delle abilità frontali-sottocorticali e visuo-spaziali possono essere particolarmente evidenti.
 2. Tra le seguenti caratteristiche, **due sono essenziali per la diagnosi di DLB probabile**, ed **una è essenziale per la diagnosi di DLB possibile**:
 - a) disturbi cognitivi fluttuanti con marcate variazioni dello stato attentionale e dello stato di coscienza
 - b) allucinazioni visive ricorrenti, che sono tipicamente ben costruite e dettagliate
 - c) segni extra-piramidali spontanei (rigidità e bradicinesia)
 3. **Caratteristiche in supporto alla diagnosi**:
 - a) cadute ripetute
 - b) sincope
 - c) perdite transitorie della coscienza
 - d) sensibilità ai neurolettici
 - e) deliri ben strutturati
 - f) altri tipi di allucinazioni (soprattutto uditive)
 4. La diagnosi di DLB è **meno probabile** in presenza di:
 - a) malattia cerebrovascolare (segni neurologici focali o neuroradiologici)
 - b) evidenza clinica e strumentale di ogni malattia fisica o alterazione cerebrale sufficiente a giustificare il quadro clinico
-

9.14 Tabella 14 Caratteristiche neuropatologiche associate alla demenza a corpi di Lewy
(McKeith IG et al, Neurology 1996;47:1113-1124)

1. Essenziali per la diagnosi:

corpi di Lewy (inclusioni neuronali intracitoplasmatiche, sferiche, eosinofile)

2. Associate, ma non essenziali:

neuriti correlati ai corpi di Lewy

placche (tutti i tipi morfologici)

gomitoli neurofibrillari

perdita neuronale regionale soprattutto nel tronco cerebrale (sostanza nera e locus ceruleus) e nel nucleo basale di Meynert

microvacuolizzazione (stato spongiforme) e perdita delle sinapsi

anormalità neurochimiche e deficit di neurotrasmettitori

9.15 Tabella 15 Caratteristiche clinico-strumentali differenziali fra le forme più frequenti di demenza

Tipo di demenza	Caratteri clinici salienti	Neuroimaging	frequenza
Malattia di Alzheimer	Esordio con deficit mnesico (più raramente con deficit neuropsicologici focali) e precoce coinvolgimento globale delle funzioni cognitive. Possibile coesistenza di alterazioni comportamentali all'esordio; più frequenti nelle fasi intermedie e avanzate. Progressione graduale. Esame obiettivo neurologico negativo all'esordio.	Atrofia temporo-parietale, talora asimmetrica, alla TC e RM. Ipoperfusione nelle stesse aree alla PET.	50-60%
Demenza vascolare ischemica	Esordio acuto (subdolo nella forma sottocorticale) spesso con sintomi "focali" e progressione "a gradini". Compromissione irregolare delle varie funzioni cognitive. Esame obiettivo neurologico con segni focali.	Infarti singoli in aree strategiche (ad esempio infarti talamici, lobo temporale infero-mediale) o multipli in aree di confine o lacune gangli della base o lesioni estese della sostanza bianca periventricolare alla TC o RM. Alla PET ipoperfusione irregolare.	15-20%
Demenza frontotemporale	Precoci disturbi comportamentali (disinibizione, perdita del controllo sociale, iperoralità, stereotipia), alterazioni dell'affettività (apatia, disinteresse, ipocondria, somatizzazioni) e precoci disturbi del linguaggio (monotonia, ecolalia, perseverazioni)	Atrofia lobare (frontale o frontotemporale) alla Tc o RM Ipoperfusione frontale alla PET	2-9%
Demenza a corpi di Lewy	fluttuazione dei disturbi (sia cognitivi sia dello stato di veglia), presenza di allucinazioni visive ben strutturate, segni extra-piramidali e frequenti cadute	Atrofia corticale aspecifica alla TC o RM Ipoperfusione occipitale alla PET	7-25%
Degenerazione e cortico-basale	Aprassia ideomotoria asimmetrica, afasia precoce, disinibizione e segni frontali, distonia di un arto, micolono focale e parkinsonismo	Atrofia corticale frontotemporale e sottocorticale striatale alla RM	Rara
Paralisi sopranucleare progressiva	Paralisi sopranucleare dello sguardo, instabilità posturale con cadute, disartria, deficit di attenzione e deficit cognitivo di tipo sottocorticale	Atrofia della porzione anteriore del corpo calloso alla RM Ipoperfusione corteccia frontale alla PET	Rara

9.16 Tabella 16 Caratteristiche distintive tra demenza e pseudodemenza depressiva.

Demenza	Pseudodemenza depressiva
Insorgenza insidiosa	Insorgenza improvvisa
Progressione lenta	Progressione rapida
Paziente non consapevole	Paziente consapevole
Confabulazioni	Disturbi della memoria
Il paziente sminuisce la disabilità	Enfasi della disabilità
Comportamento congruo all'entità del deficit	Comportamento spesso incongruo all'entità del deficit
Spesso mancanza di risposte	Risposte globali (es "non so")
Peggioramenti notturni	Non variazioni notturne
Umore incongruo	Umore depresso
Scarsi sintomi vegetativi	Frequenti sintomi vegetativi
Precedenti psichiatrici non frequenti	Precedenti psichiatrici
Rischio di suicidio basso	Rischio di suicidio elevato

9.17 Tabella 17 Il percorso per la diagnosi e la valutazione della demenza

Identificare la demenza

- Storia clinica
- Valutazione dello stato mentale
- Esame generale e neurologico
- Valutazione dello stato funzionale, della depressione, dei sintomi non cognitivi

Definire l'etiologia della demenza

- Esami di laboratorio
 - Neuroimaging
 - Test neuropsicologici (in casi selezionati)
 - Puntura lombare (in casi selezionati)
 - Neuroimaging funzionale (in casi selezionati)
 - EEG (in casi selezionati)
-

Mod. da: Corey-Bloom J. et al., 1995

9.18 Tabella 17 bis INDICAZIONI DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO STRUTTURATO

Per il paziente di "nuova diagnosi"

- Anamnesi patologica, familiare, sociale
- Esame obiettivo somatico e neurologico
- Valutazione delle funzioni cognitive:
 - MMSE (in casi selezionati valutazione neuropsicologica; vedi tabella 7)
- Esami di laboratorio (vedi tabella 6)
- TC encefalo
- Stato funzionale (ADL e IADL)
- Valutazione del comportamento
- Diagnosi differenziale tipo di demenza:
 - Criteri per la diagnosi di malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)
 - Criteri per la diagnosi di demenza vascolare (NINDS-AIREN)
 - Criteri per la diagnosi clinica di demenza frontotemporale (Neary D. e alt. 1998)
 - Criteri per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy (McKeith e alt., 1996)
- Livello di gravità (CDR)
- Valutazione strutturata dei caregivers per i fabbisogni educazionali, psicologici, legali, assistenziali
- Piano terapeutico

Per il paziente in follow up

- ◆ Evoluzioni sintomi
- ◆ Evoluzione problemi sociali e familiari
- ◆ MMSE
- ◆ Stato funzionale (ADL e IADL)
- ◆ Valutazione del comportamento
- ◆ Livello di gravità (CDR)
- ◆ Verifica tollerabilità, compliance, aderenza ed efficacia dell'intervento
- ◆ Aggiornamento piano terapeutico
- ◆ Aggiornamento valutazione strutturata dei caregivers per i fabbisogni educazionali, psicologici, legali, assistenziali

9.19 Tabella 18 Il quadro sintomatologico della demenza: i sintomi cognitivi ed i sintomi non cognitivi.

Sintomi cognitivi

Deficit mnesici
Disorientamento temporale e spaziale
Aprassia
Afasia, alessia, agrafia
Deficit di ragionamento astratto, di logica e giudizio
Acalculia
Agnosia
Deficit visuospatiali

Sintomi non cognitivi

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

-

9.20 Tabella 19 Frequenza di disturbi comportamentali osservati in un campione di 102 soggetti affetti da AD in relazione alla gravità della malattia.

	Demenza lieve (n=16)	Demenza moderata (n=54)	Demenza grave (n=32)
Allucinazioni *	3 (18.7%)	15 (27.8%)	17 (53.1%)
Deliri	6 (37.5%)	23 (42.6%)	14 (43.8%)
Depressione	9 (56.3%)	38 (70.4%)	15 (46.9%)
Ansia	4 (25.0%)	25 (46.3%)	17 (53.1%)
Euforia**	7 (43.7%)	7 (13.0%)	3 (9.4%)
Disinibizione	4 (25.0%)	11 (20.4%)	9 (28.1%)
Apatia	14 (87.5%)	46 (85.2%)	29 (90.6%)
Irritabilità	7 (43.7%)	31 (57.4%)	25 (78.1%)
Agitazione	9 (56.3%)	32 (59.3%)	23 (71.9%)
Vagabondaggio*	9 (56.2%)	29 (53.7%)	26 (81.8%)

La severità della demenza è stata valutata utilizzando la Clinical Dementia Rating Scale (Huges et al, 1982). I disturbi comportamentali sono stati valutati attraverso la versione italiana del Neuropsychiatric Inventory (Binetti et al, 1998).

* $p < 0.05$, chi-square test lieve vs grave; ** $p < 0.01$, chi-square test lieve vs grave

9.21 Tabella 20 Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età e educazione nella popolazione italiana (Magni et al, 1996).

	Intervallo di età	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89
Livello di educazione						
0-4 anni		+0.4	+0.7	+1.0	+1.5	+2.2
5-7 anni		-1.1	-0.7	-0.3	+0.4	+1.4
8-12 anni		-2.0	-1.6	-1.0	-0.3	+0.8
13-17 anni		-2.8	-2.3	-1.7	-0.9	+0.3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

9.22 Tabella 21 Indagini routinarie per pazienti con deterioramento cognitivo

Tutti i pazienti che manifestano segni di deterioramento cognitivo devono essere sottoposti alla seguente serie di accertamenti diagnostici standard:

- Emocromocitometrico completo
 - Azotemia, glicemia, elettrolitemia, calcemia e fosforemia
 - Tests di funzionalità epatica
 - Tests di funzionalità tiroidea (TSH)
 - Concentrazione plasmatica di B12 e di folati
 - Relativamente all'anamnesi test per la sifilide e per l'HIV
 - Esame delle urine
 - Elettrocardiogramma
 - Radiografia del torace
 - TAC cerebrale (o MRI)
-

Si potranno considerare validi accertamenti effettuati da non più di tre mesi, purchè normali e sempre secondo il giudizio clinico.

Esami di approfondimento potranno integrare quelli di seguito riportati nei casi in cui siano indicati sulla base della storia clinica o dei risultati degli accertamenti standard.

9.23 Tabella 22 Il follow-up del paziente demente.

Il paziente ha iniziato una terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi?

NO rivalutazione dopo tre mesi, successivamente ogni 6 mesi

SI rivalutare dopo 4 settimane, dopo 3 mesi, successivamente ogni 6 mesi (*vedi tabelle 24 e 24 bis*)

Il paziente è in trattamento con neurolettici, benzodiazepine, antidepressivi?

NO rivalutazione dopo tre mesi, successivamente ogni 6 mesi

SI rivalutare ogni 2 mesi

Gravità clinica	aspetti da considerare nel follow-up	strumenti da utilizzare
CDR 0,5	evoluzione del deficit cognitivo; livello funzionale nelle attività usuali; eventuali sintomi non cognitivi	MMSE e valutazione psicometrica ampia; IADL; NPI
CDR 1	evoluzione del deficit cognitivo; livello funzionale nelle attività usuali ed in quelle di base; sintomi non cognitivi; problemi legali; la rete dei servizi disponibili; rischi ambientali (abitazione, guida, ecc.); istruzione dei familiari; opportunità di terapia farmacologica e riabilitativa specifica; complicanze iatrogene (neurolettici, BZD, ecc.)	MMSE e valutazione psicometrica ampia (opzionale); IADL; Barthel Index; NPI
CDR 2	Evoluzione del deficit cognitivo; livello funzionale nelle attività usuali ed in quelle di base; sintomi non cognitivi; rischi ambientali (perdersi, cadute); istruzione dei familiari; opportunità di terapia farmacologica e riabilitativa specifica; complicanze iatrogene (neurolettici, BZD, ecc.)	MMSE; IADL; Barthel Index; NPI, Tinetti scale
CDR 3	Evoluzione del deficit cognitivo; livello funzionale nelle attività di base; sintomi non cognitivi; rischi ambientali (cadute, alimentazione, immobilità); istruzione dei familiari; opportunità di terapia riabilitativa neuromotoria o comportamentale; complicanze iatrogene (neurolettici, BZD, ecc.)	MMSE; Barthel Index; NPI, Tinetti scale; BANNS scale
CDR 4-5	Livello funzionale nelle attività di base; sintomi non cognitivi; rischi ambientali (cadute, alimentazione, immobilità); problemi somatici sovrapposti; istruzione dei familiari; eventuale ricorso alla nutrizione enterale; opportunità di terapia riabilitativa neuromotoria; complicanze iatrogene (neurolettici, BZD, ecc.)	Barthel Index; NPI, Tinetti scale; BANNS scale

9.24 Tabella 23 Il follow-up del paziente demente: attori e setting

Setting	scopi	gravità/problemi	attori	strumenti	periodicità
domicilio	screening	qualsiasi stadio	medico di famiglia	MMSE	
	follow-up	qualsiasi gravità, non problemi rilevanti, non terapia farmacologiche specifiche	medico di famiglia	MMSE Barthel Index	6 mesi
	follow-up	CDR 0,5-2 terapia con farmaci inibitori acetilcolinesterasi	medico specialista (Consultorio/ centro esperto per le demenze)	MMSE e valutazione psicometrica ampia (opzionale); IADL; Barthel Index; NPI	secondo schema ministeriale e regionale (tab 24 e 24 bis)
	follow-up	qualsiasi gravità terapia con neurolettici o antidepressivi	medico specialista (Consultorio/ centro esperto per le demenze)	vedi tabella 22	2 mesi
CP/RSA	follow-up	qualsiasi	medico della struttura	vedi tabella 22	almeno ogni settimana

9.25 Tabella 24 MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Percorso per pazienti di nuova diagnosi in trattamento con farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi

Tempo	Obiettivo	Strumenti utilizzati	Attore
0	Diagnosi secondo i criteri NINCDS ADRDA e definizione del livello di gravità	Valutazione clinica e MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
1 mese	Valutazione effetti collaterali e adeguamento piano terapeutico	Valutazione clinica	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
3 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
9 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
Ogni 6 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato

Nota:

Nell'ambito del monitoraggio della tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici non è prevista l'effettuazione di esami strumentali.

Va comunque ricordato che, per il particolare profilo farmacologico e per il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento sono frequentemente soggetti anziani o molto anziani, in casi in cui vi siano indicazioni cliniche specifiche è opportuno integrare la valutazione clinica a 3 e 9 mesi con l'esecuzione di un controllo elettrocardiografico ed un'indagine ematochimica di routine, da confrontare con gli esami effettuati prima del trattamento.

9.26 Tabella 24 bis MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO

FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER - PAZIENTI GIA' DIAGNOSTICATI E GIA' IN TRATTAMENTO

Percorso per pazienti già in trattamento con farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi

Tempo	Obiettivo	Strumenti utilizzati	Attore
0	Diagnosi secondo i criteri NINCDS ADRDA e definizione del livello di gravità Valutazione effetti collaterali e adeguamento piano terapeutico.	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
3 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
9 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato
Ogni 6 mesi	Valutazione della risposta e monitoraggio della tollerabilità	Valutazione clinica e strumentale MMSE, ADL, IADL	Medico specialista del Consultorio/centro esperto o del centro delegato

Nota:

Nell'ambito del monitoraggio della tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici non è prevista l'effettuazione di esami strumentali.

Va comunque ricordato che, per il particolare profilo farmacologico e per il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento sono frequentemente soggetti anziani o molto anziani, in casi in cui vi siano indicazioni cliniche specifiche è opportuno integrare la valutazione clinica a 3 e 9 mesi con l'esecuzione di un controllo elettrocardiografico ed un'indagine ematochimica di routine, da confrontare con gli esami effettuati prima del trattamento.

9.27 Tabella 25 VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Standard per tutti i pazienti

- ◆ Valutazione clinica dello stato mentale
- ◆ MMSE

Di approfondimento

- ◆ Casi molto lievi o iniziali (es. MMSE >18 o CDR 1)
- ◆ Casi dubbi (CDR 0,5)
- ◆ Forme ad esordio clinico atipico (es. apoplettiforme o focale)

Protocolli di approfondimento disponibili

- ◆ MODA (Brazzelli, Capitani e alt, Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994)
- ◆ ADAS-Cog (Rosen, Mohs et al, American Journal of Psychiatry, 1984)
- ◆ Batteria per il deterioramento mentale (Carlesimo, Caltagirone et al., Eur Neurology, 1996)
- ◆ Batterie ad hoc predisposte da Centri o Enti (ad esempio Gruppo Emiliano-Romagnolo di Neurologia comportamentale)

9.28 Tabella 26 Proposta di un minimum data set per il monitoraggio del piano Regionale per le Demenze

per il paziente di “nuova diagnosi”

- ◆ anamnesi standardizzata
- ◆ anamnesi sociale
- ◆ esame obiettivo neurologico standardizzato
- ◆ esami di laboratorio
- ◆ TC encefalo (lettura standardizzata)
- ◆ MMSE
- ◆ NPI
- ◆ stato funzionale
- ◆ tipo di demenza e gravità (CDR)
- ◆ tipo di intervento effettuato (invio a servizi, prescrizione farmaci o interventi riabilitativi, supporto familiari, ecc.)

per il paziente in “follow-up”

- ◆ evoluzione sintomi
- ◆ evoluzione problemi sociali e familiari
- ◆ MMSE
- ◆ NPI
- ◆ stato funzionale
- ◆ gravità della (CDR)
- ◆ aderenza ed efficacia dell'intervento
- ◆ eventuale altro tipo di intervento (invio a servizi, prescrizione farmaci o interventi riabilitativi, supporto familiari, ecc.)

—