



# IL SISTEMA COGNITIVO ED IL SUO MANTENIMENTO

LORENZO PASCAZIO

UNIVERSITÀ DI TRIESTE-DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE, CHIRURGICHE E DELLA SALUTE

IN CHE FASCIA D'ETÀ SPERIAMO DI COLLOCARCI?



# LA DEMENZA

- **Sindrome clinica caratterizzata dalla perdita acquisita delle abilità cognitive ed emozionali tali da interferire con le normali funzioni della vita quotidiana e con la qualità della vita.**
- **Tale termine non implica una causa o un processo patologico specifico.**

## Classificazione delle Demenze

Declino funzioni intellettive (livello di funzionamento più basso)  
Declino globale (memoria, capacità di astrazione, critica, giudizio)  
Integrità della coscienza

### ICD-10

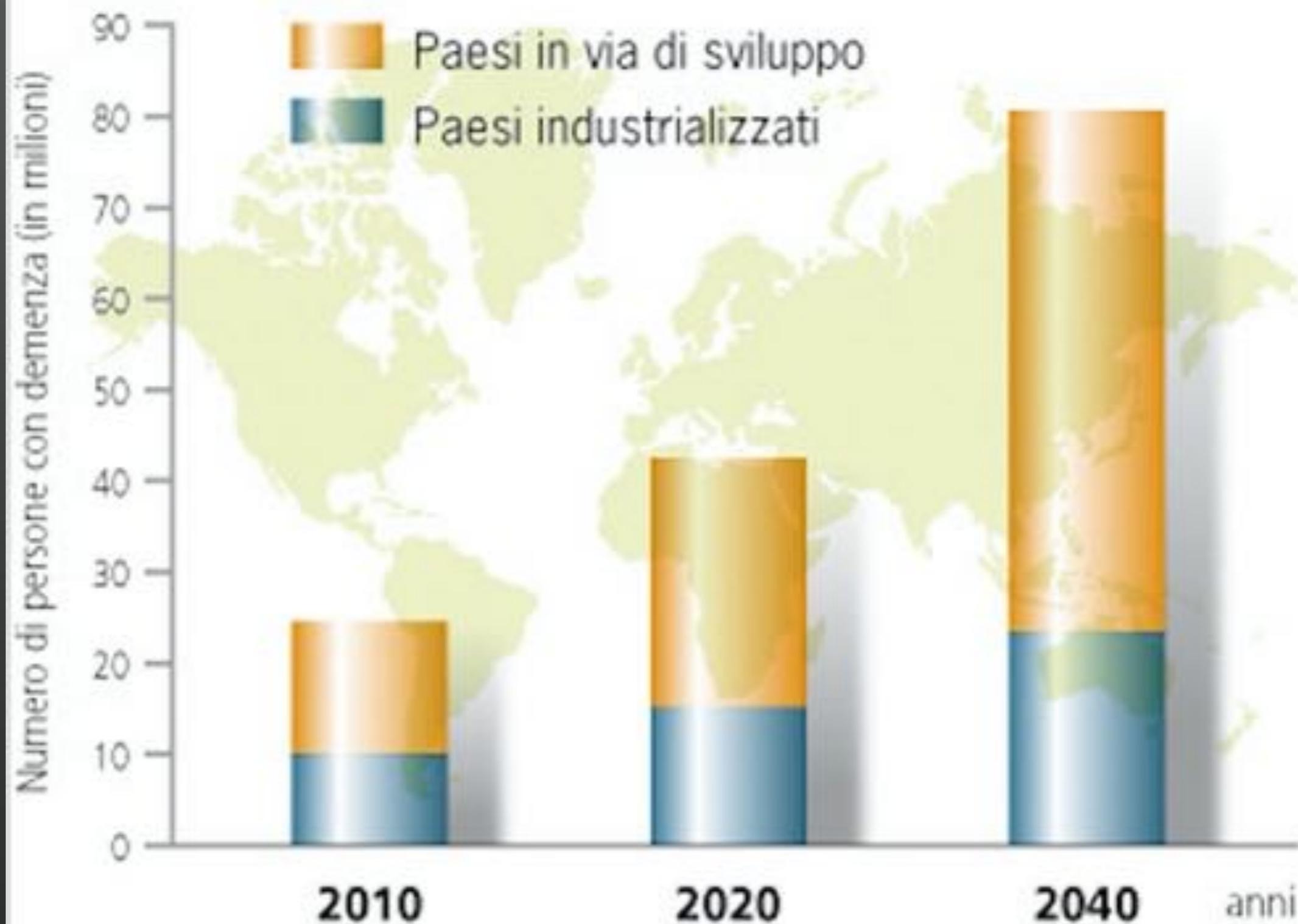
- Interferenza con le attività personali quotidiani (lavarsi, vestirsi, mangiare)
- sintomi presente per almeno 6 mesi

### DSM-IV

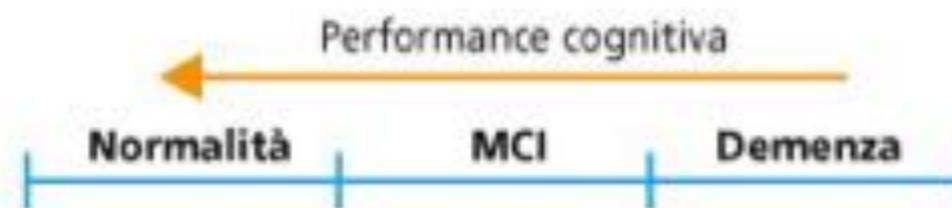
- Compromissione del funzionamento sociale e lavorativo (differenze nei ruoli sociali tra le varie culture, religioni e nazionalità)

# Prevalenza delle demenze

(da Ferri et al, 2005)

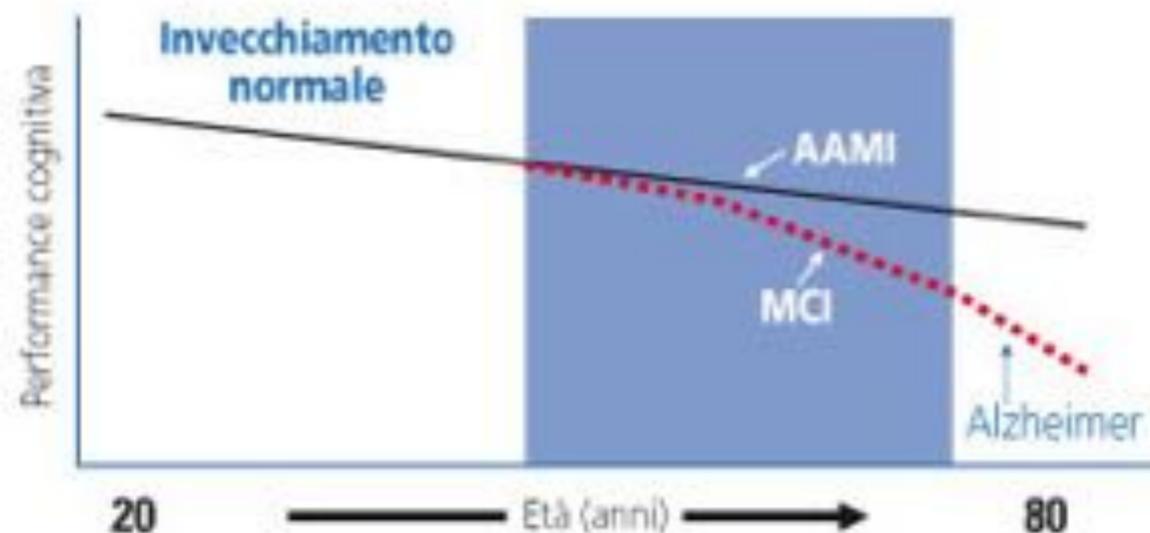


## Continuum tra declino cognitivo lieve (MCI) e demenza



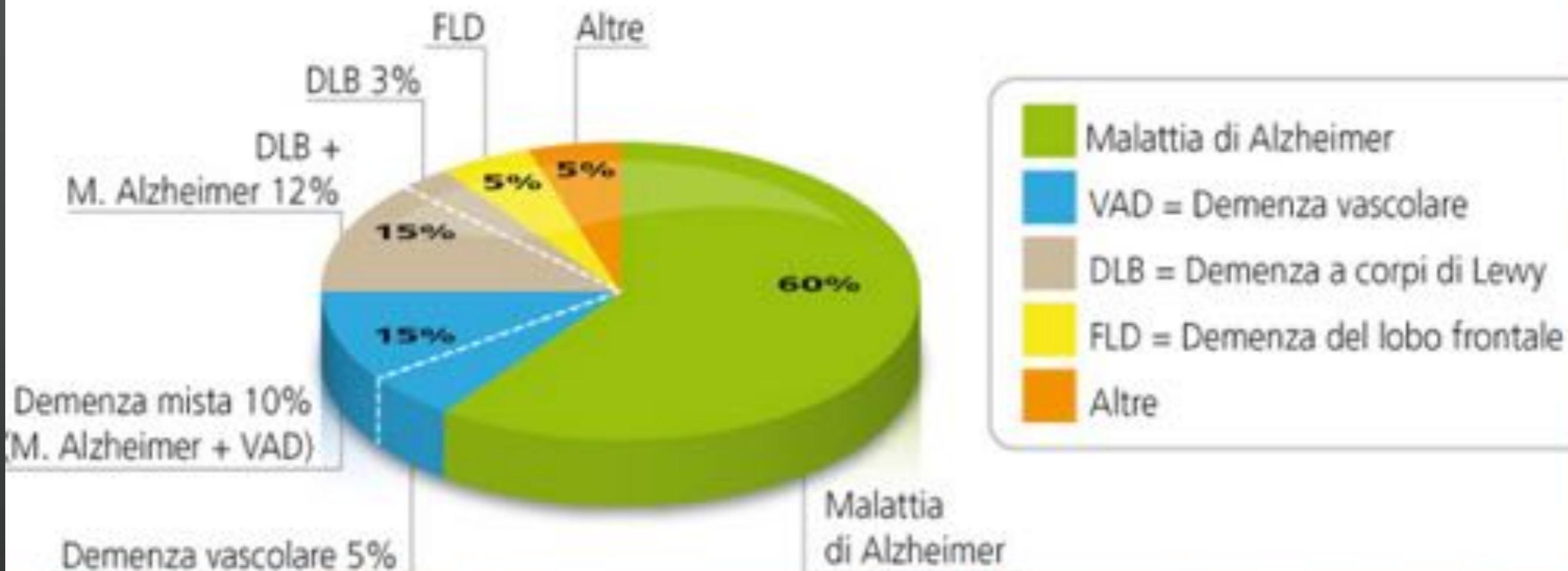
MCI si riferisce allo stato cognitivo e funzionale compreso tra invecchiamento normale e malattia di Alzheimer molto lieve (Petersen, 2004).

## Perdita di memoria e declino cognitivo nell'invecchiamento normale e nella Malattia di Alzheimer



AAMI = declino cognitivo associato all'età  
MCI = declino cognitivo lieve

## Prevalenza delle varie forme di demenza



## ***Diagnosi di DEMENZA***

- **Declino delle capacità intellettive e cognitive**
- **Il deficit è a carico non solo della memoria, ma anche di altri aspetti cognitivi come linguaggio, orientamento, prassia, pensiero ed astrazione, soluzione di problemi**
- **Il disturbo deve essere di gravità tale da interferire con le capacità sociali e/o lavorative**

# DEMENZA E INVECCHIAMENTO

- La demenza non è un'accentuazione del fisiologico processo di invecchiamento né una sua anticipazione temporale.
- Vi sono chiare differenze qualitative sia sul piano anatomopatologico che clinico-fenomenologico
- Nell'anziano:
  - la disfunzione della memoria è graduale e riguarda soprattutto la rievocazione del materiale mnesico;
  - egli riesce comunque ad acquisire nuove informazioni
  - le funzioni intellettive globali sia pure un po' rallentate e meno elastiche, sono comunque conservate
  - le disfunzioni presenti non interferiscono in maniera significativa con la vita quotidiana

# Psicopatologia della Demenza

## Alterazioni del Carattere e/o dell'Umore

- › accentuazione/esasperazione dei tratti caratteriali o comparsa di caratteristiche opposte
  - generosità/prodigalità fino allo sperpero
  - parsimoniosità/avarizia
  - rispettoso delle regole/comportamenti asociali fino a scoppi di ira e manifestazioni di violenza

## Disturbi della Memoria

- › Progressivamente ingravescente
- › Incapacità a ricordare i contenuti mnestici acquisiti e ad immagazzinare nuove informazioni
- › Afasia Nominum
- › Alterazioni Memoria Diacronica (difficoltà a collocare gli eventi nella giusta sequenza temporale)
- › Paramnesie (difficoltà a riconoscere i ricordi come personali)
- › Amnesia Globale

# Psicopatologia della Demenza

- **Mancanza di consapevolezza**
- **Disorientamento**
  - **Spaziale**
  - **Temporale**
- **Compromissione dell'attenzione:**
  - **Difficoltà di concentrazione**
  - **Facile distraibilità**
- **Compromissione della capacità d'astrazione**
  - **Perdita capacità di critica e di giudizio**
  - **Alterazione del comportamento sociale (disinibizione sessuale)**
- **Sindrome Alogica di Reich**
  - **Afasia: Disturbi del linguaggio (incoerenza, confabulazioni, progressivo impoverimento, neologismi...)**
  - **Aprassia: incapacità ad eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità.**
  - **Agnosia: incapacità a riconoscere oggetti, nonostante l'integrità delle funzioni sensoriali**

# Psicopatologia della Demenza

## Alterazioni dell'umore

- Labilità emotiva, irritabilità, franca depressione

## Attività motoria

- Agitazione, iperaffaccendamento afinalistico
- Collezionismo
- Ipomobilità
- Deficit sfinterici

## Disturbi delle percezioni

- Illusioni, allucinazioni, falsi riconoscimenti

## Disturbi del contenuto del pensiero

- Deliri di persecuzione, grossolani, grotteschi

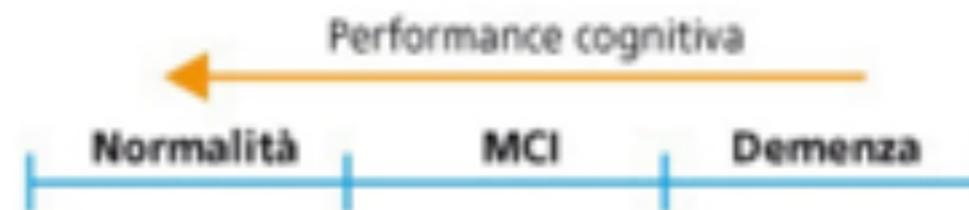
## Ritiro sociale " sfacelo mentale "

- paziente costretto a letto
- vita puramente vegetativa
- assenza di qualsiasi attività mentale

# Quanto è frequente ?

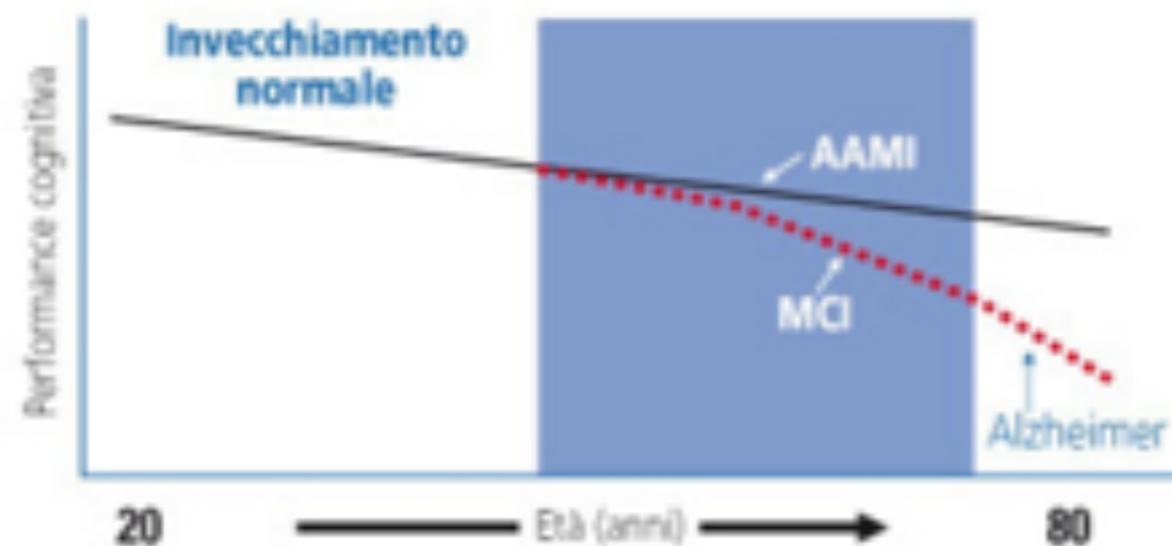
Gruppi di età (anni)	Meta-analisi della Prevalenza			
	Jorm et al, 1987 (Worldwide)	Hofman et al, 1991 (Europe)	Ritchie et al, 1992 (Worldwide)	Ritchie & Kildea, 1995 (Worldwide)
60–64	0.7	1.0	0.9	1.5
65–69	1.4	1.4	1.6	1.5
70–74	2.8	4.1	2.8	3.5
75–79	5.6	5.7	4.9	6.8
80–84	10.5	13.0	8.7	13.6
85–89	20.8	21.6	15.5	22.3
90–94	38.6	32.2	24.5	31.5
95–99	–	34.7	36.7	44.5

## Continuum tra declino cognitivo lieve (MCI) e demenza



MCI si riferisce allo stato cognitivo e funzionale compreso tra invecchiamento normale e malattia di Alzheimer molto lieve (Petersen, 2004).

## Perdita di memoria e declino cognitivo nell'invecchiamento normale e nella Malattia di Alzheimer



AAMI = declino cognitivo associato all'età  
MCI = declino cognitivo lieve



Insieme di patologie acquisite e croniche che provocando un progressivo e diffuso decadimento delle funzioni intellettive compromettono l'autonomia dell'individuo e influenzano profondamente la sua qualità di vita e di chi se ne prende cura.

**Sono causate da cambiamenti strutturali e chimici del cervello come risultato di malattie neurodegenerative o sistemiche.**

**Prevalenza della demenza per fasce d'età nella popolazione europea femminile (fonte EuroCoDe)**

ETA	Studio EUROCODE	Studio EURODEM
30-59		0.16%
60-64	0.2%	1.58%
65-69	1.8%	2.17%
70-74	3.2%	4.61%
75-79	7.0%	5.04%
80-84	14.5%	12.12%
85-89	20.9%	18.45%
90-94	29.2%	32.1%
>95	32.4%	31.58%

**Prevalenza della demenza per fasce d'età nella popolazione europea maschile (fonte EuroCoDe)**

ETA	Studio EuroCoDe	Studio EURODEM
30-59		0.09%
60-64	0.9%	0.47%
65-69	1.4%	1.10%
70-74	3.8%	3.86%
75-79	7.6%	6.67%
80-84	16.4%	13.50%
85-89	28.5%	22.76%
90-94	44.4%	32.25%
>95	48.8%	36.00%

**0,8%**

**1,5 %**

**8%**

**3,5%**

**13,6%**

**22,3%**

**31,5%**

**44,5%**

## “Dementia: a public health priority”\*

### Scarsa consapevolezza pubblica sulla demenza, sui suoi sintomi e sulla necessità di una diagnosi tempestiva.

- Una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale
- Solo tra il 20-50% ottiene una diagnosi corretta nelle prime fasi della patologia (problema di formazione degli operatori).
- Colpisce in tutti i Paesi e, **oltre la metà** dei malati (58%), vive negli Stati a medio e basso reddito.
- Rischio è di 1 a 8 per gli over 65 e di **1 a 2,5 per gli over 85.**
- Nel 2050 le persone con demenza triplicheranno (>70% rispetto al 2010): >115,4 milioni. Una popolazione maggiore di quella dell'intero Messico.
- **A fronte di tale emergenza**, solo 8 Paesi (Australia, Corea del Sud, Danimarca, Finlandia, Francia, Gran Bretagna, Portogallo, USA) dei 194 Stati membri dell'OMS posseggono un Piano Nazionale per le demenze.\*\*
- Ha un considerevole impatto socio-sanitario: **604 miliardi** di dollari/anno.

# INVECCHIAMENTO

- Invecchiamento fisiologico
- Mild Cognitive Impairment
- Demenza

# MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Mild Cognitive Impairment (Amnesico)



DEMENZA DI ALZHEIMER

Mild Cognitive Impairment (multipli singoli domini alterati)



DEMENZA DI ALZHEIMER  
DEMENZA VASCOLARE

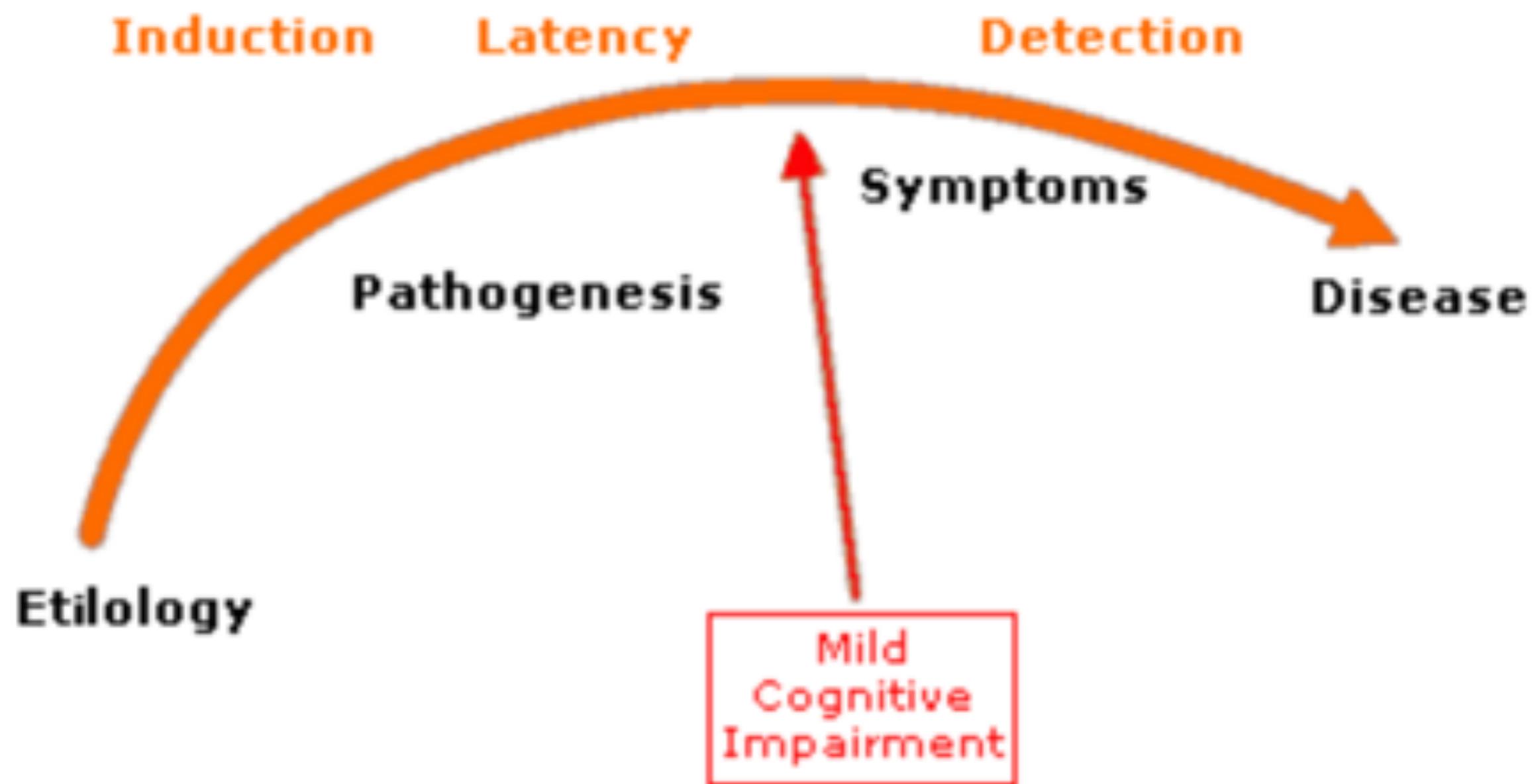
Mild Cognitive Impairment (Singola funzione differente dalla memoria)



DEMENZA FRONTO-TEMPORALE  
DEMENZA A CORPI DI LEWY  
DEMENZA VASCOALRE  
AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA  
MALATTIA DI PARKINSON  
DEMENZA DI ALZHEIMER

# LE DEMENZE





# MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

## *(Amnesico)*

- 
- Indebolimento della memoria di entità maggiore rispetto a quella attesa per l'età del soggetto.
  - Tale disturbo interferisce lievemente con le normali attività del soggetto
  - Altre funzioni cognitive preservate
  - Normali attività sociali e relazioni interpersonali
-

# Mild Cognitive Impairment

IN ETÀ GERIATRICA ESISTONO, INOLTRE, QUADRI DI DETERIORAMENTO COGNITIVO CHE SEMBRANO INTERMEDI TRA IL FISIOLÓGICO INVECCHIAMENTO E LA PATOLOGIA FRANCA. DEFINITE IN PASSATO IN MODO VARIO IN BASE A CRITERI CLINICI DIVERSI (BENIGN SENESCENT FORGETFULNESS, AGE ASSOCIATED MEMORY IMPAIRMENT, AGE RELATED MEMORY IMPAIRMENT), ATTUALMENTE SI FA RIFERIMENTO AD UN'UNICA ENTITÀ DENOMINATA MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI).

# Mild Cognitive Impairment

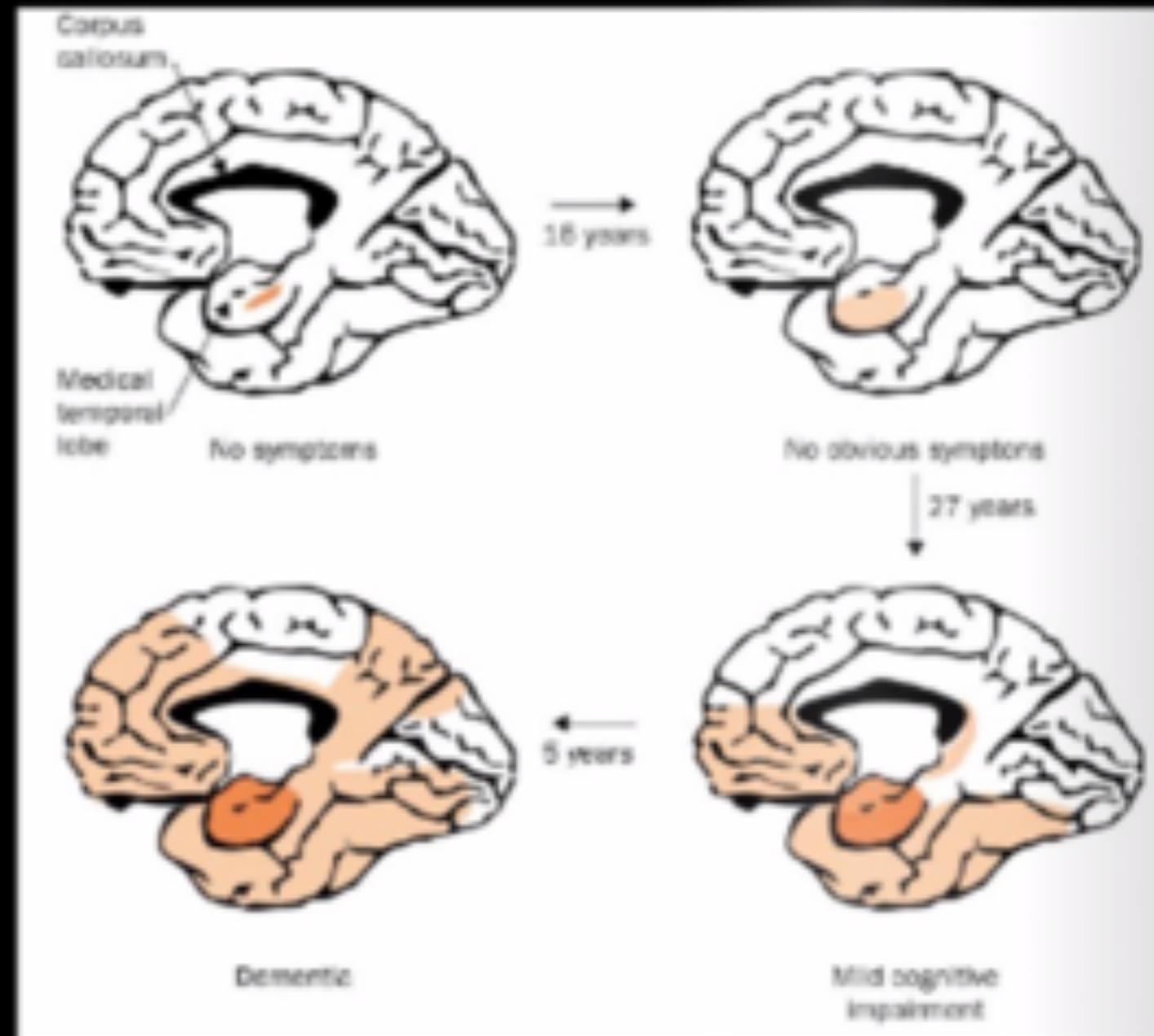
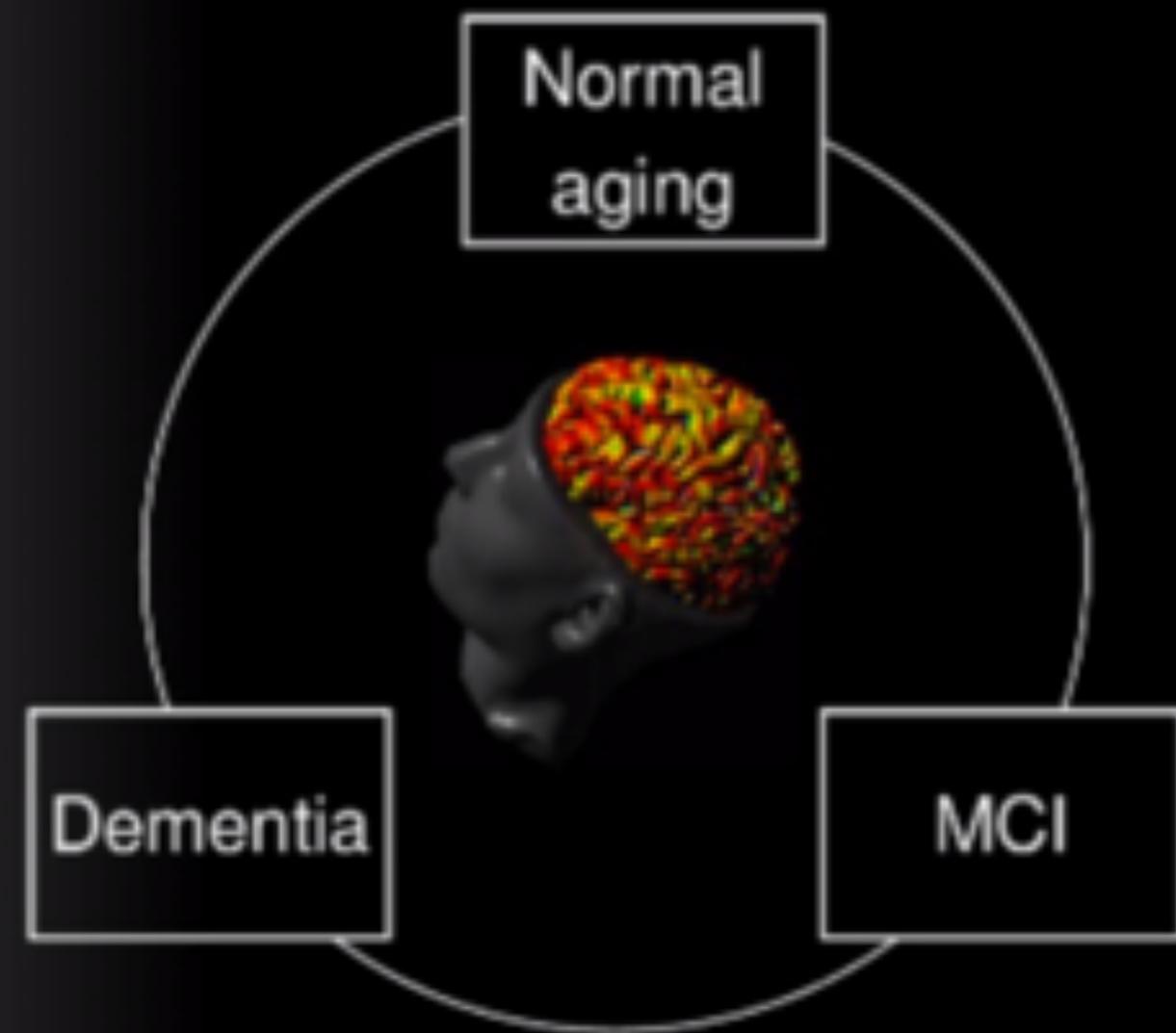
L'AVANZARE DELL'ETÀ PORTA IL NOSTRO SNC A SUBIRE UNA SERIE DI MODIFICAZIONI MORFOLOGICHE E BIOCHIMICHE CHE LO RENDONO "DIVERSO" DA QUELLO CHE ERA IN GIOVENTÙ.

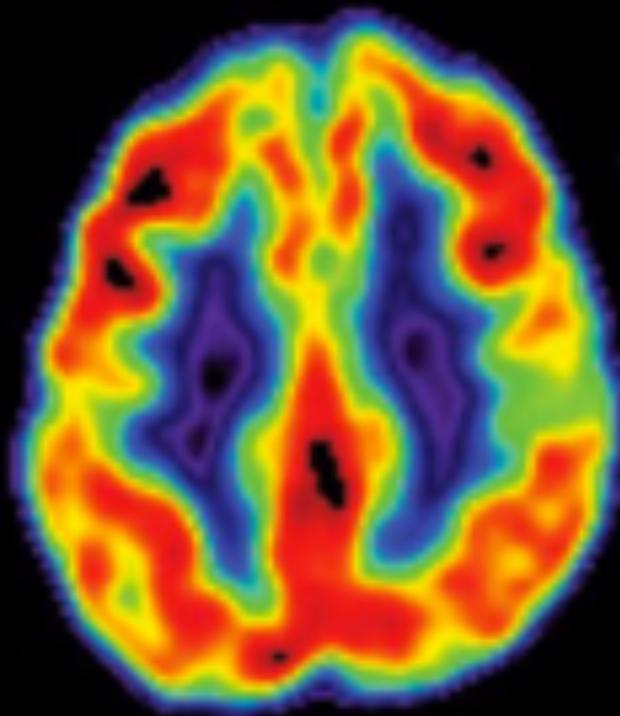
VI È SOPRATTUTTO UNA RIDUZIONE DELLE PRESTAZIONI MNESICHE E PSICOMOTORIE CHE COMUNQUE, IN CONDIZIONI NORMALI, NON COMPROMETTONO IL COMPORTAMENTO QUOTIDIANO.

# Mild Cognitive Impairment

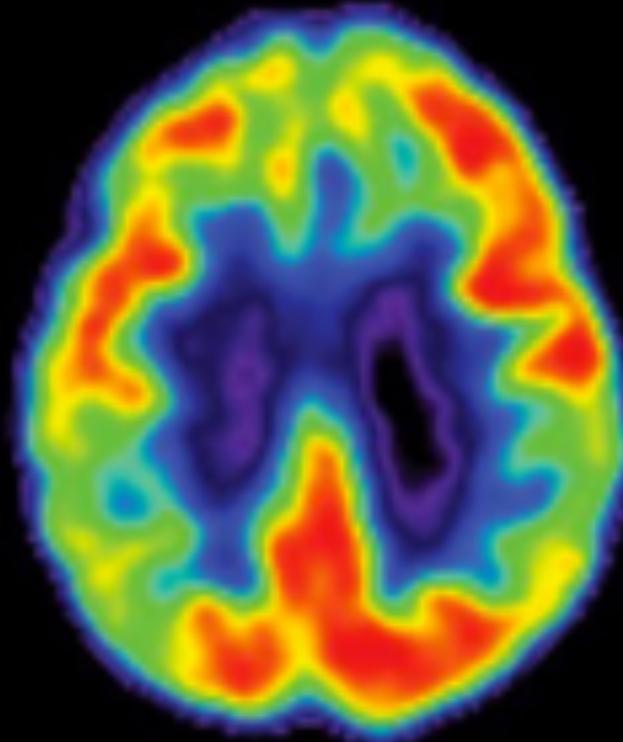
CONDIZIONE PROPOSTA DALL'OMS NEL 1993, CARATTERIZZATA DA UN DEFICIT PRIMARIO DELLE FUNZIONI MNESICHE CON RISPARMIO DELLE ALTRE FUNZIONI CEREBRALI SUPERIORI E DELLE ABILITÀ AD ESEGUIRE LE ATTIVITÀ DI VITA QUOTIDIANA. E' ANCORA IN DUBBIO SE IL MCI SIA UN'ENTITÀ NOSOLOGICA A SÉ STANTE O UN FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI DEMENZA.

# Normal ageing – MCI - dementia

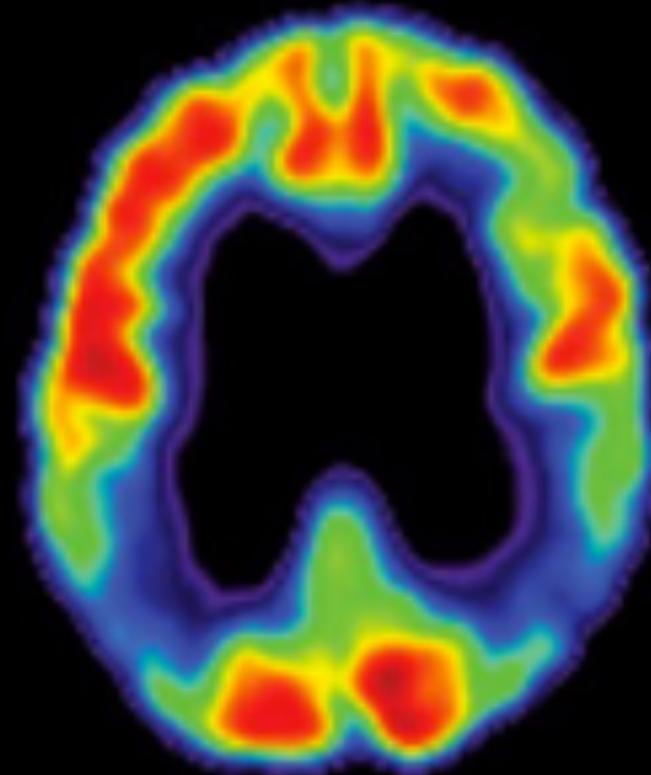




**Normal**



**Mild cognitive  
impairment**

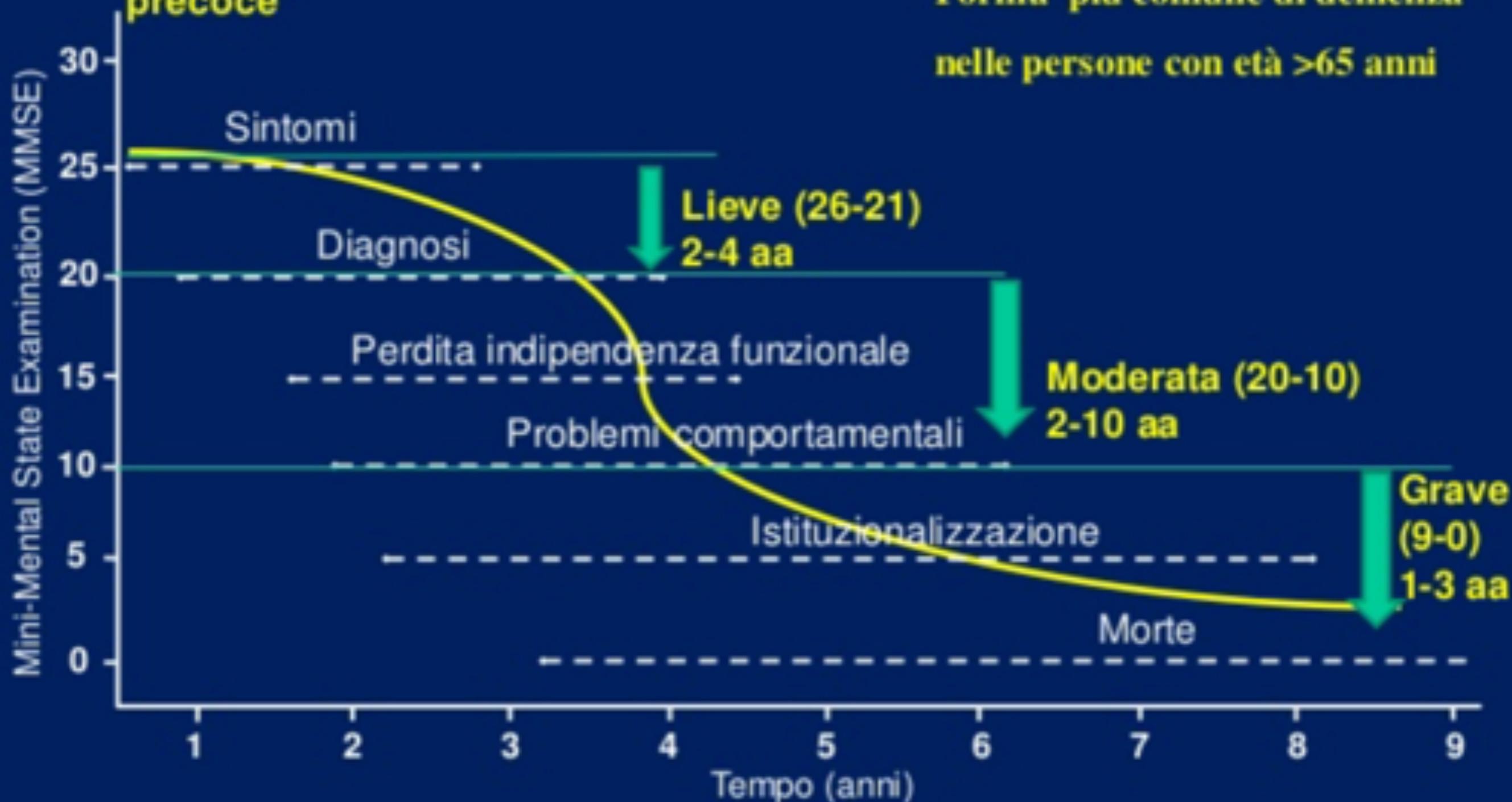


**Alzheimer's  
disease**

# Storia naturale della MA

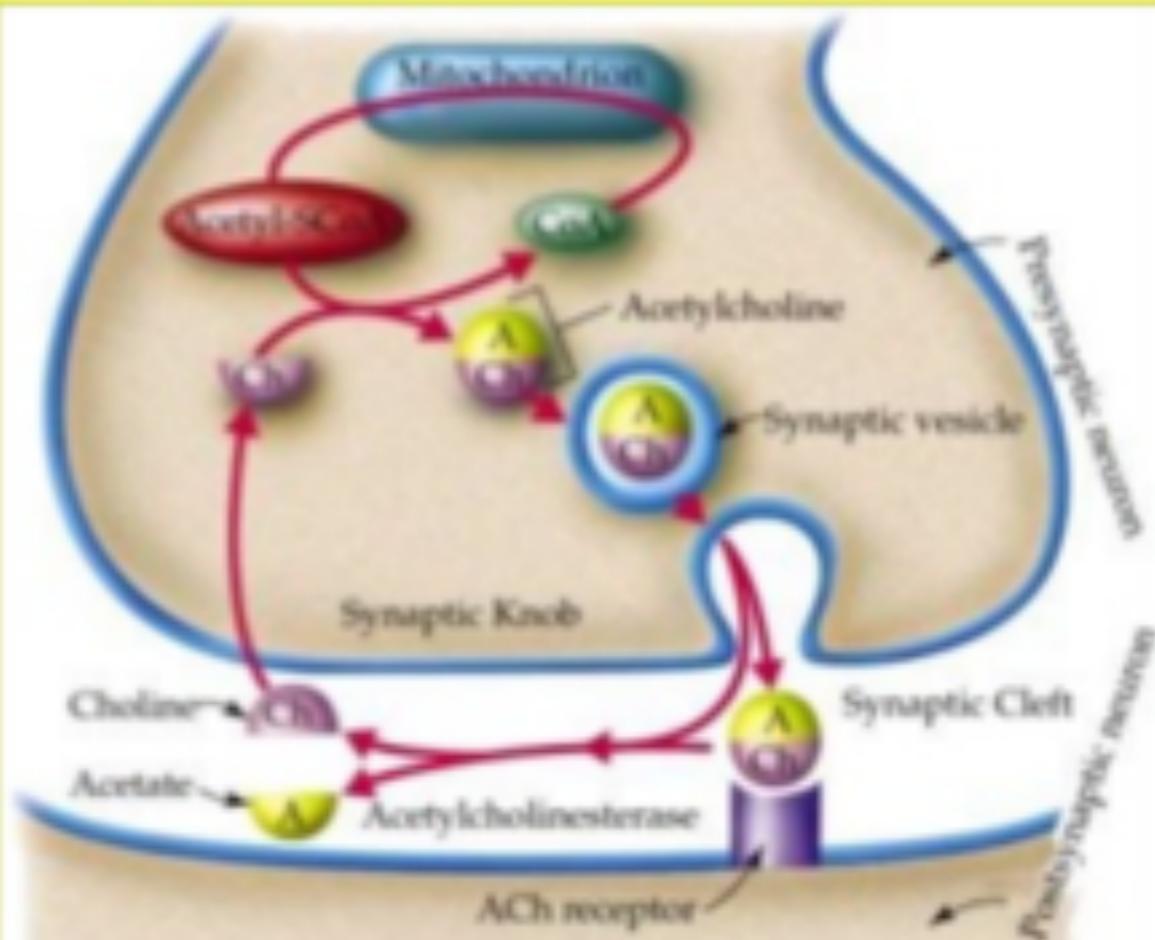
Diagnosi precoce

Forma più comune di demenza nelle persone con età >65 anni

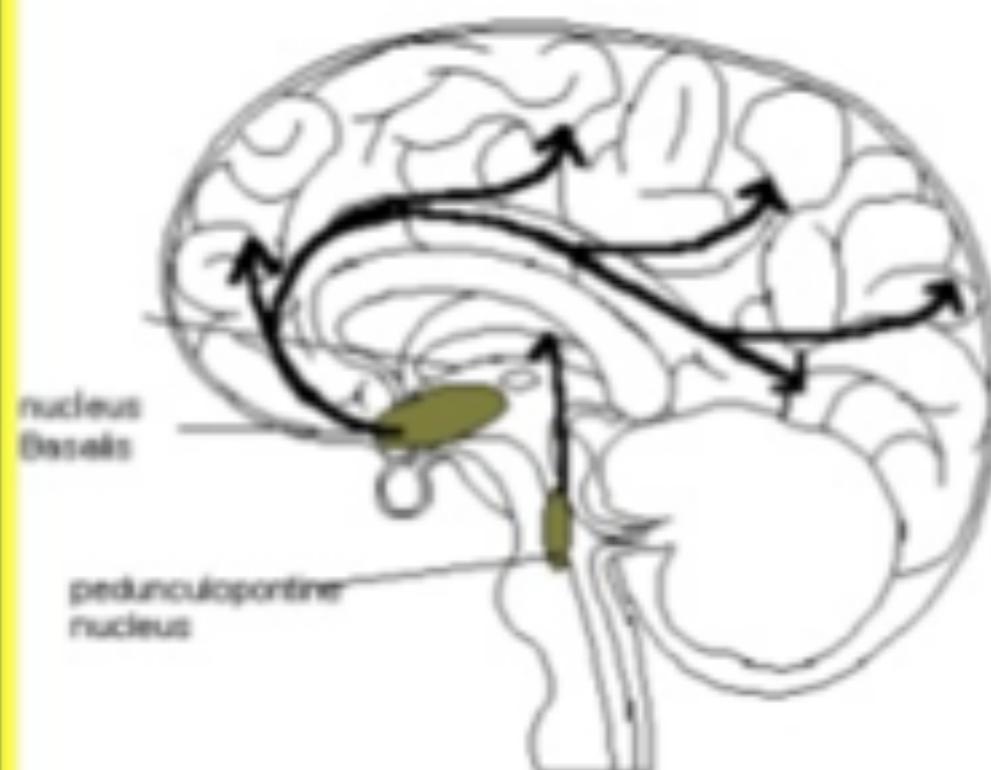


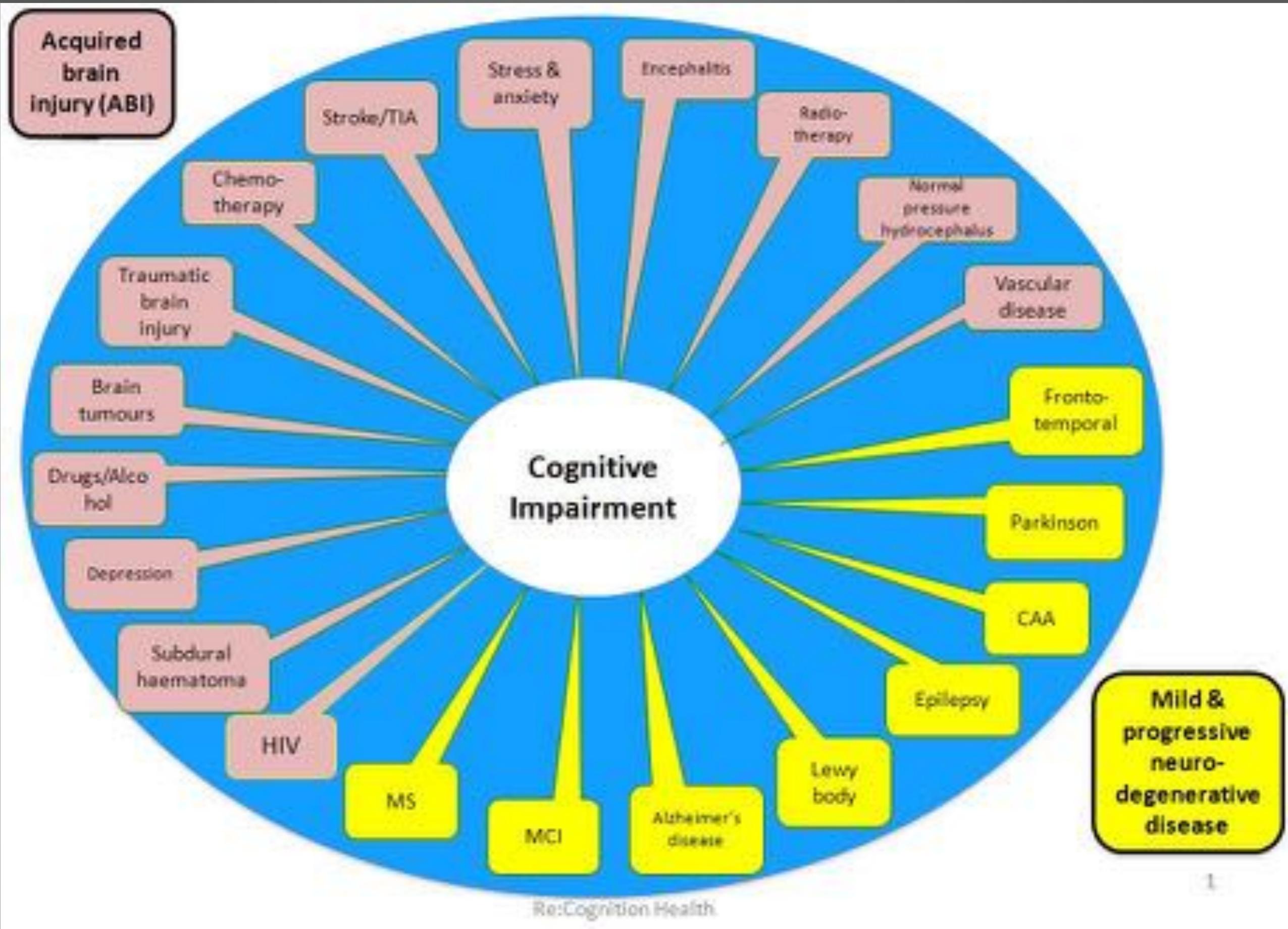
# NEUROPATHOLOGIA: alterazioni biochimiche

Riduzione dei livelli di vari neurotrasmettitori, in particolare della ACh, secondariamente alla degenerazione dei neuroni colinergici a proiezione diffusa del nucleo di Meynert



## major cholinergic projections





# EPIDEMIOLOGIA

- LE DEMENZE SONO TIPICHE DELL'ETÀ SENILE; LA LORO PREVALENZA È CIRCA L' 1% ALL'ETA DI 60 ANNI E RADDOPPIANO OGNI 5 ANNI PER RAGGIUNGERE DAL 30 AL 50% VERSO GLI 85 ANNI (1). LO STUDIO ILSA (2) PROMOSSO DAL CNR, HA MOSTRATO CHE IN ITALIA IL 6.4% DEI SOGGETTI DI ETÀ COMPRESA FRA 65 E 85 ANNI È AFFETTA DA DEMENZA.
- PER QUANTO RIGUARDA L'INCIDENZA, L'INDAGINE EURODEM CONDOTTA NEI PAESI DELLA COMUNITÀ EUROPEA HA RICONTRATO CHE DIVENTANO DEMENTI OGNI ANNO 2.5 SOGGETTI OGNI MILLE COMPRESI NELLA FASCIA DI ETÀ FRA I 65 ED I 69 ANNI ED ADDIRITTURA 85.6 PER MILLE NEGLI ULTRA90ENNI (3).

1. Geldmacher DS & Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. N Engl J Med. 1996; 355, n° 5: 330-336.

2. ILSA. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. Int J Epidemiol 1997; 26: 995- 1002.

3. Hauner LJ., Andersen K., Dewey ME., Letenneur L., et al. A rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research group and Work groups, European Studies of Dementia. Neurology 1999; 52: 78-84.

# EPIDEMIOLOGIA

- LA MALATTIA DI ALZHEIMER (ALZHEIMER'S DISEASE, AD) È LA FORMA DI DEMENZA CORTICALE A CARATTERE DEGENERATIVO CHE NEGLI STUDI PROSPETTICI CLINICO-PATOLOGICI È RISULTATA ESSERE LA PIÙ COMUNE.
- L'AD È, INFATTI, RESPONSABILE DEL 50-75% DI TUTTI I CASI DI DEMENZA, SECONDO I CRITERI UTILIZZATI PER STABILIRE LA DIAGNOSI.
- LA DEMENZA A CORPI DI LEWY (DIFFUSE LEWY BODY DISEASE, DLBD) È EMERSA COME LA SECONDA PIÙ COMUNE PATOLOGIA NEURODEGENERATIVA, CON UNA PERCENTUALE VARIABILE DAL 10 AL 25% DI TUTTI I CASI, MENTRE LE FORME CARATTERIZZATE DA ATROFIA DEL LOBO FRONTOTEMPORALE (FRONTAL LOBE DEGENERATION OF NON ALZHEIMER-TYPE, FTD) SONO RESPONSABILI DEL 12-20%.
- LA DEMENZA VASCOLARE È RESPONSABILE DI CIRCA IL 15% DI TUTTI I CASI DI DEMENZA, CON UNA PREVALENZA VARIABILE TRA LE DIVERSE POPOLAZIONI. INFINE, MENO DEL 10% DELLE DEMENZE, RIENTRA NEL GRUPPO DELLE DEMENZE SECONDARIE .

# MALATTIE DEGENERATIVE CEREBRALI

- SONO SEMPRE MAGGIOR LE SEGNALAZIONI DI POSSIBILI INTERAZIONI FRA DANNO OSSIDATIVO E CELLULE DEL SISTEMA CEREBRALE DELL'ANZIANO.
- PARIMENTI SI APRONO SCENARI IN CUI SOSTANZE ANTIOSSIDANTI POSSONO AVERE UN RUOLO RILEVANTE IN PATOLOGIE COME IL PARKINSON, I PARKINSONISMI, E LE DIVERSE FORME DI DETERIORAMENTO COGNITIVO

# EZIOPATOGENESI

- **Fattori di rischio:**

- età avanzata (4),
- Apolipoproteina Eε4 (6,7),
- fattori di rischio vascolari,
- il fumo,

- **i traumi cranici**

- 4. Fratiglioni L., Viitanen M., Van Strauss E., Tontodonati V., Herlitz A. & Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48: 132-138.

5. Plassman BL. & Breitner JCS. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1242- 1250.

6. Corder EH., Saunders AM., Strittmatter WJ., Schmechel DE., Gaskell PC., Small GW, Roses AD., Haines JL. & Pericak-Vance MA. Gene dosage of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921.

7. Meyer MR., Tschanz JT., Norton MC., Welsh-Bohmer KA., Steffen DC., Wyse BW. & Breitner JC. APOE genotype predicts when-not whether-one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998; 19: 321.

- storia familiare positiva (5),

- basso livello di scolarizzazione,

- esposizioni ambientali e occupazionali,

- la depressione,

- l'abuso di alcool

# EZIOPATOGENESI

- **FATTORI PROTETTIVI:**
  - **FANS,**
  - **ESTROGENI,**
  - **ANTIOSSIDANTI,**
  - **MODERATO CONSUMO DI VINO.**

# FISIOPATOLOGIA

- LE PLACCHE SENILI ED I GROVIGLI NEUROFIBRILLARI RAPPRESENTANO LE LESIONI NEUROPATOLOGICHE TIPICHE DELL'AD.
- LE PLACCHE SENILI SONO COSTITUITE DA DEPOSITI EXTRACELLULARI DI **PROTEINA B-AMILOIDE (A $\beta$ )**, UN ACCUMULO DI UN PEPTIDE DI 40-43 AMINOACIDI CHE ORIGINA DAL CATABOLISMO DI UNA PROTEINA DI MAGGIORI DIMENSIONI, LA "PROTEINA PRECURSORE DELL'AMILOIDE" (APP).
- LE PLACCHE SENILI INCLUDONO ABBONDANTI FIBRILLE AMILOIDI FRAMMISTE A FORME NON FIBRILLARI DELLO STESSO PEPTIDE, ASSONI E DENDRITI IN DEGENERAZIONE, ALL'INTERNO E ALL'ESTERNO DEI DEPOSITI AMILOIDEI VI È MICROGLIA ATTIVATA.

# FISIOPATOLOGIA

- PER DECENNI, LA TESI DI ALZHEIMER È STATA ACCETTATA DAI RICERCATORI DI TUTTO IL MONDO E SOLO MOLTO RECENTEMENTE - NEL CORSO DELL'ULTIMO ANNO - SONO EMERSI DATI CHE SEMBRANO SUGGERIRE COME LA FORMAZIONE DI QUESTE PLACCHE E DI QUESTI AGGREGATI SIA UNA CONSEGUENZA, E NON LA CAUSA, DELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA: IN ESTREMA SINTESI, ESSI DERIVEREBBERO DA UN MECCANISMO DI "DETOSSIFICAZIONE" CHE I NEURONI METTONO IN ATTO NELL'ESTREMO TENTATIVO DI SOPRAVVIVERE A UNA CONDIZIONE DI ATROFIA.

# FISIOPATOLOGIA

- LE PLACCHE SENILI ED I GROVIGLI NEUROFIBRILLARI RAPPRESENTANO LE LESIONI NEUROPATOLOGICHE TIPICHE DELL'AD.
- LE PLACCHE SENILI SONO COSTITUITE DA DEPOSITI EXTRACELLULARI DI **PROTEINA B-AMILOIDE (A $\beta$ )**, UN ACCUMULO DI UN PEPTIDE DI 40-43 AMINOACIDI CHE ORIGINA DAL CATABOLISMO DI UNA PROTEINA DI MAGGIORI DIMENSIONI, LA "PROTEINA PRECURSORE DELL'AMILOIDE" (APP).
- LE PLACCHE SENILI INCLUDONO ABBONDANTI FIBRILLE AMILOIDI FRAMMISTE A FORME NON FIBRILLARI DELLO STESSO PEPTIDE, ASSONI E DENDRITI IN DEGENERAZIONE, ALL'INTERNO E ALL'ESTERNO DEI DEPOSITI AMILOIDEI VI È MICROGLIA ATTIVATA.

# FISIOPATOLOGIA

- PER DECENNI, LA TESI DI ALZHEIMER È STATA ACCETTATA DAI RICERCATORI DI TUTTO IL MONDO E SOLO MOLTO RECENTEMENTE - NEL CORSO DELL'ULTIMO ANNO - SONO EMERSI DATI CHE SEMBRANO SUGGERIRE COME LA FORMAZIONE DI QUESTE PLACCHE E DI QUESTI AGGREGATI SIA UNA CONSEGUENZA, E NON LA CAUSA, DELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA: IN ESTREMA SINTESI, ESSI DERIVEREBBERO DA UN MECCANISMO DI "DETOSSIFICAZIONE" CHE I NEURONI METTONO IN ATTO NELL'ESTREMO TENTATIVO DI SOPRAVVIVERE A UNA CONDIZIONE DI ATROFIA.

# FISIOPATOLOGIA

- UN RUOLO CENTRALE IN QUESTA SERIE DI EVENTI - IN CUI UN'AREA CHE SI DISCONNETTE DIVENTA ATROFICA, "RIMBALZA" SU ALTRE E QUINDI COMPORTA UN'ATROFIA A CASCATA - È QUELLO SVOLTO DA UNA VULNERABILITÀ ABBASTANZA PRECISA, MA ANCORA POCO COMPRESA, DEL NUCLEO BASALE MAGNOCELLULARE (O NUCLEO DI MEYNERT, CHE PER PRIMO LO DESCRISSE) .
- IL NUCLEO BASALE MAGNOCELLULARE È COSTITUITO DA NEURONI COLINERGICI DI DIMENSIONI PARTICOLARMENTE GRANDI, CON MOLTE SINAPSI E STRETTAMENTE DIPENDENTI DAL NERVE GROWTH FACTOR (NGF).

# FISIOPATOLOGIA

- LA PERDITA PROGRESSIVA DI NEURONI COLINERGICI COMPORTA UNA DIMINUITA FUNZIONE DI QUESTO NUCLEO, CHE HA UN'ATTIVITÀ MODULATORIA DI MOLTE ALTRE MICRO- E MACROAREE DELLA CORTECCIA CEREBRALE, DETERMINANDO IL MANIFESTARSI DI DISTURBI DELLE FUNZIONI COGNITIVE E DI DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLE ATTIVITÀ QUOTIDIANE.

# FISIOPATOLOGIA

- UTILIZZANDO UN PARADIGMA DI MISURA COMPORTAMENTALE VALIDO SIA PER L'ANIMALE SIA PER L'UOMO, UN GRUPPO DI RICERCA HA RILEVATO CHE UNA LESIONE SELETTIVA DEL NUCLEO DI MEYNERT COMPORTA DEFICIT VISTOSI NEL COSIDDETTO "PROCESSAMENTO DELLE INFORMAZIONI SENSO-MOTORIE". QUELLO CHE ABBIAMO DOCUMENTATO, E CHE È PRONTO PER ESSERE CONTROLLATO IN CLINICA, È CHE NEGLI ANIMALI LESIONATI, CIOÈ CHE PERDONO PIÙ DEL 90% DEI NEURONI COLINERGICI DEL NUCLEO BASALE MAGNOCELLULARE, NON VI SONO SOLO ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI COGNITIVE MA ANCHE UN DEFICIT SIGNIFICATIVO DEL PROCESSAMENTO DELLE INFORMAZIONI SENSO-MOTORIE. CIÒ CONFERMEREbbe L'ESISTENZA DI UN MECCANISMO DI RETI NEURONALI ALLA BASE DEI DISTURBI.