

Le diverse forme di demenza

Dr.ssa Elisabetta Farina



Malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease-AD)

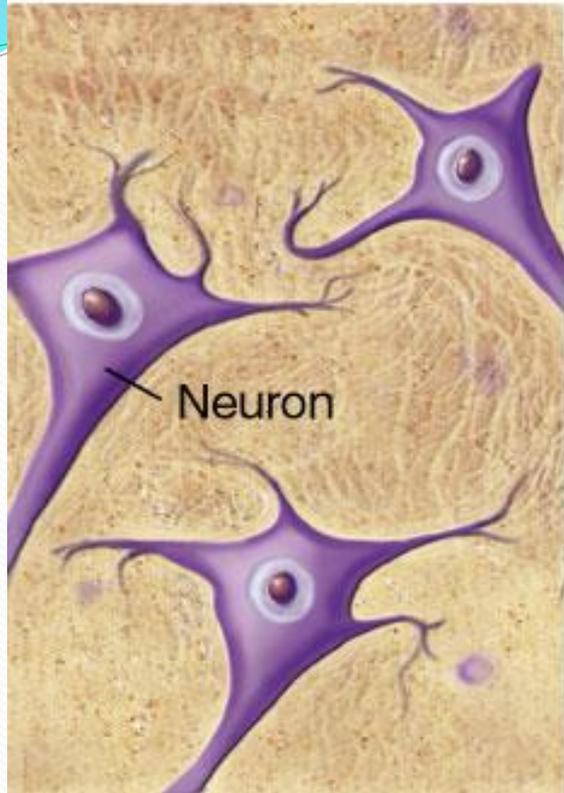
Il paradigma delle demenze

Malattia di Alzheimer (AD)

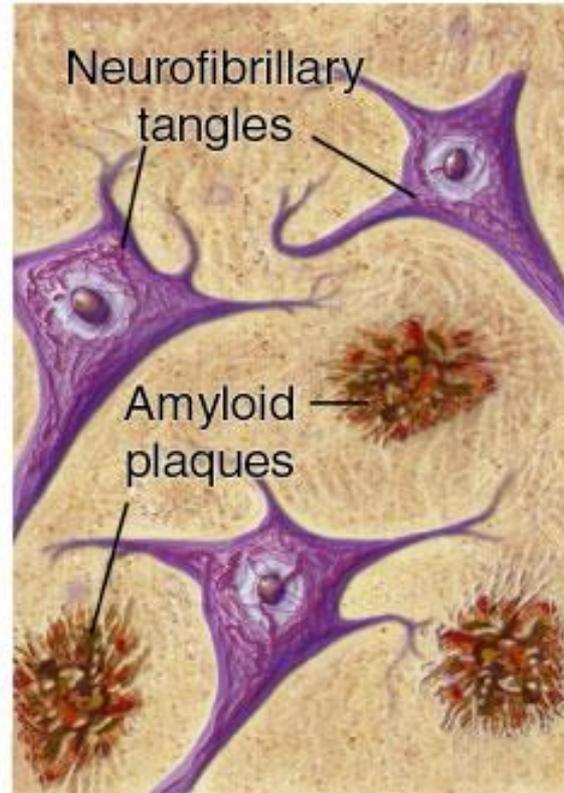
- La malattia di Alzheimer è la causa più frequente di demenza
- Rappresenta la terza causa di morte nei paesi occidentali.
- È determinata da una lenta perdita di cellule nervose (neurodegenerazione) in tutte le aree della corteccia cerebrale, in relazione alla deposizione di aggregati proteici insolubili.

PLACCHE NEURITICHE (AMILOIDI) E GROVIGLI NEUROFIBRILLARI

Normal



Alzheimer's



Si ritiene che contribuiscano alla \dagger dei neuroni e quindi alle manifestazioni cliniche.

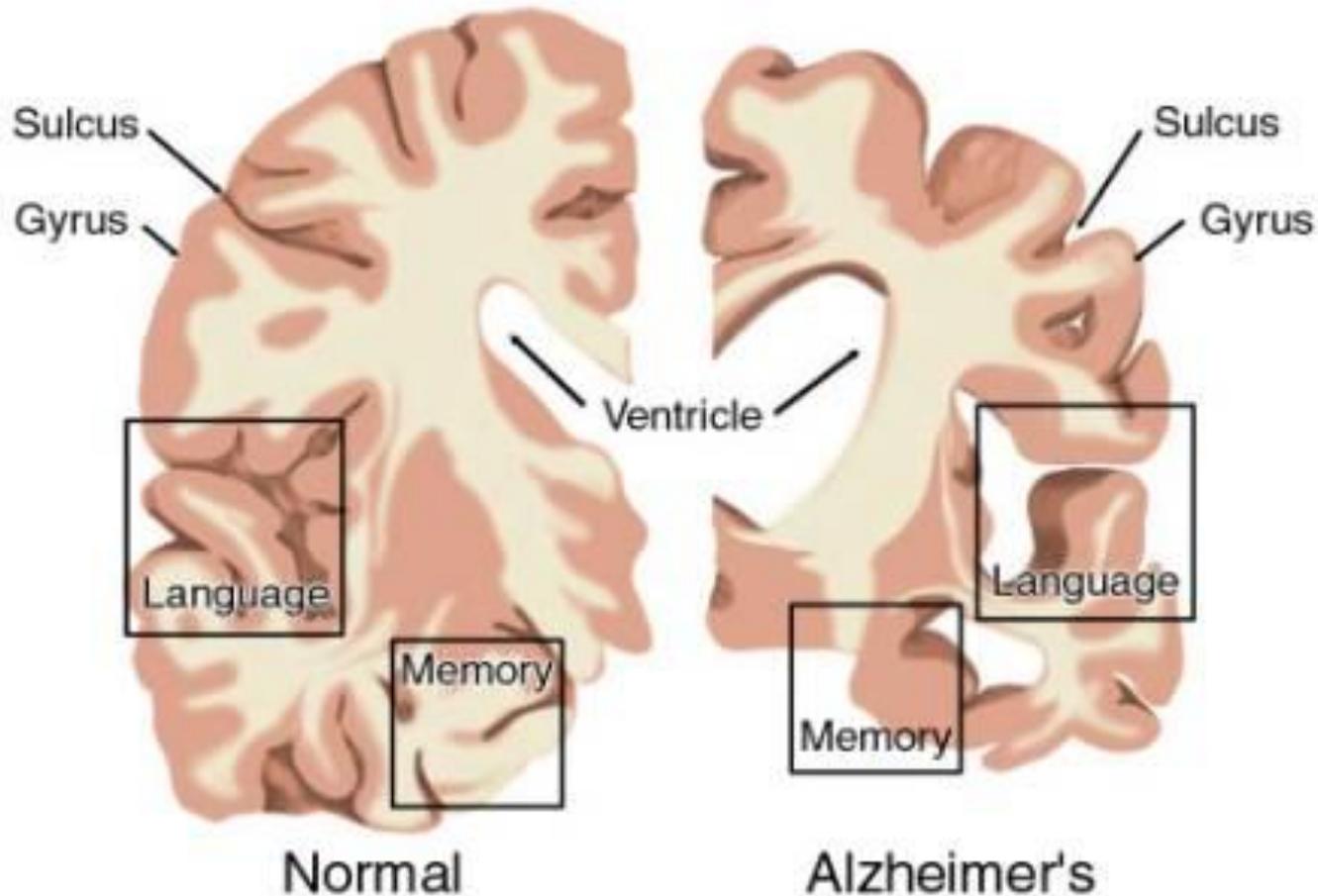
PLACCHE AMILOIDI

La **Beta-amiloide** che si accumula nella AD è un frammento di una proteina denominata precursore amiloide. Nei cervelli normali questi frammenti sono eliminati, mentre in quelli colpiti dalla AD si accumulano, formando delle placche dure insolubili.

GROVIGLI NEUROFIBRILLARI

Sono fibre contorte insolubili situate all'interno dei neuroni. Sono formati in buona parte da una proteina chiamata **tau**, che costituisce una parte di strutture denominate microtubuli. Questi contribuiscono al trasporto delle sostanze nutrienti e di altre importanti sostanze da una parte all'altra della cellula nervosa. Nella AD la proteina **tau** è anomala (fosforilata) e le strutture microtubulari sono collassate.

Brain Cross-Sections



Nella AD vi è una perdita neuronale e un raggrinzimento globale del tessuto cerebrale. I solchi sono notevolmente allargati e i giri sono rimpiccioliti. I ventricoli, che contengono il liquido cerebrospinale, sono notevolmente allargati.

IL CERVELLO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer colpisce le cellule nervose (neuroni) in diverse regioni del cervello.

A. Corteccia cerebrale:

Dove si formano il pensiero ed il linguaggio.

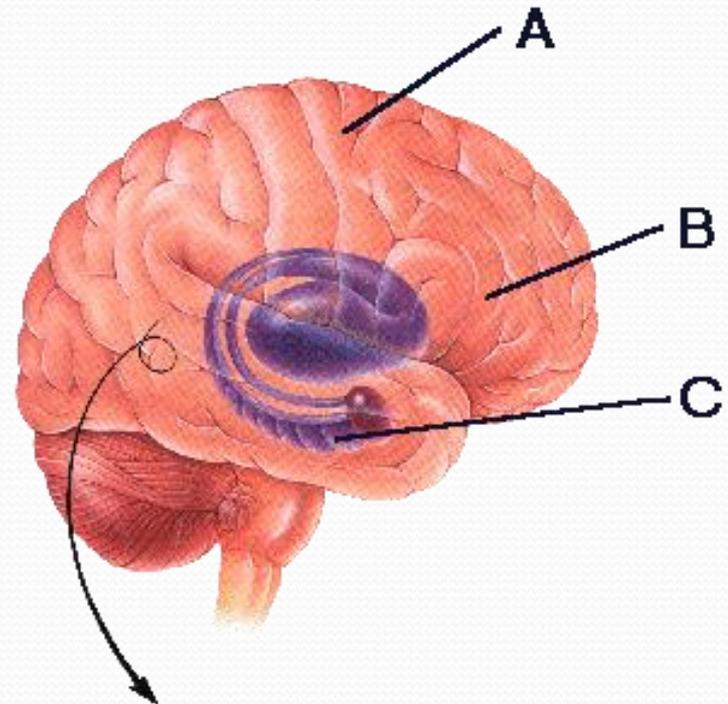
B. Nuclei basale (n. di Meynert, ecc.):

Molti neuroni contengono acetilcolina, una sostanza chimica importante per la memoria e l'apprendimento.

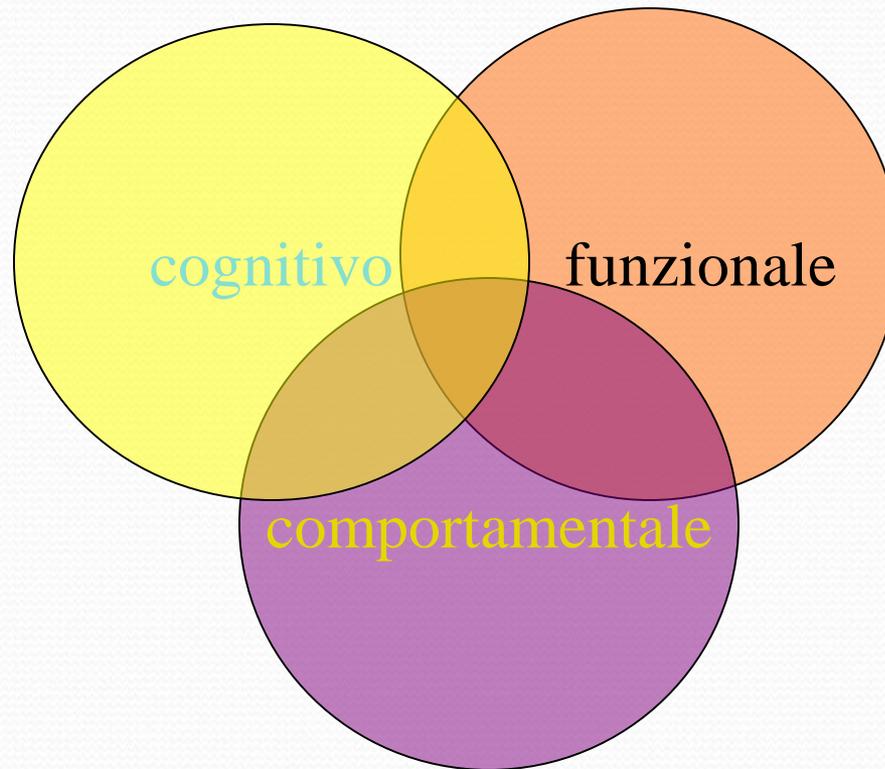
C. Ippocampo:

Essenziale per la **memoria**

Lesioni neuropatologiche caratteristiche della m.di Alzheimer sono le placche neuritiche (fuori dei neuroni) e i grovigli neurofibrillari (dentro i neuroni).



Malattia di Alzheimer (AD)



Malattia di Alzheimer (AD)- forma tipica

- **Fase iniziale (ippocampale)**
 - Difficoltà nel ricordare gli eventi recenti e le cose da fare
 - Lieve disorientamento temporale
 - Difficoltà a trovare le parole giuste
 - Ansia / Depressione
 - Riduzione dell'iniziativa
 - Difficoltà ad affrontare situazioni nuove

M. Di Alzheimer: compromissione differenziale della memoria

Memoria a lungo termine

Memoria a breve termine

↓
esplicita o dichiarativa **implicita o procedurale**

episodica

semantica

Memoria per le procedure motorie e cognitive (skill learning)

Priming (facilitazione)

condizionamento classico

↓
Visuo-spaziale

↓
verbale

Memoria di un percorso

Memoria di un discorso

Memoria del significato e delle relazioni tra le cose (conoscenze enciclopediche)

Memoria per le procedure motorie e cognitive (skill learning)

Malattia di Alzheimer (AD)-forma tipica

- **Fase intermedia (corteccia parieto-temporale)**
 - Disorientamento spazio-temporale
 - Deficit di memoria moderato-grave
 - Evidente disturbo del linguaggio con difficoltà anche della comprensione
 - Aprassia (difficoltà nel maneggiare gli oggetti, difficoltà nel vestirsi)
 - Agnosia (difficoltà nel riconoscere oggetti e persone)
 - Deliri, allucinazioni, aggressività, vagabondaggio, collezionismo)
 - Rallentamento psicomotorio
 - Necessità di supervisione e controllo in diverse attività della vita quotidiana

Malattia di Alzheimer (AD)

- **Fase avanzata (corticale diffusa)**
 - Grave perdita delle funzioni cognitive
 - Perdita del linguaggio (mutismo, gergo semantico)
 - Segni neurologici come crisi epilettiche, mioclono
 - Perdita della capacità della cura personale, con necessità di assistenza anche per attività elementari
 - Incontinenza sfinterica

Malattia di Alzheimer (AD)

- **Fase terminale**
 - Apatia, inerzia
 - Perdita completa delle funzioni cognitive
 - Incontinenza
 - Perdita della deambulazione e della capacità di alimentarsi
 - Perdita di peso
 - Complicazioni (polmoniti, IVU, tromboflebiti, ulcere)

BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA (BPSD)



Importanza dei disturbi psicocomportamentali

- a. Il 90% delle persone con demenza hanno BPSD
- b. Correlano con una ridotta capacità funzionale e partecipazione sociale
- c. Sono spesso causa di istituzionalizzazione
- d. Impattano fortemente sulla QoL

Genesi dei BPSD

Fattori biologici: neurotrasmettitori: serotonina [5-HT] (aggressione, depressione, ansia, psicosi), dopamine [DA] (aggressione, psicosi), norepinefrina [NA] (aggressione), acetilcolina [ACh] (psicosi, apatia).

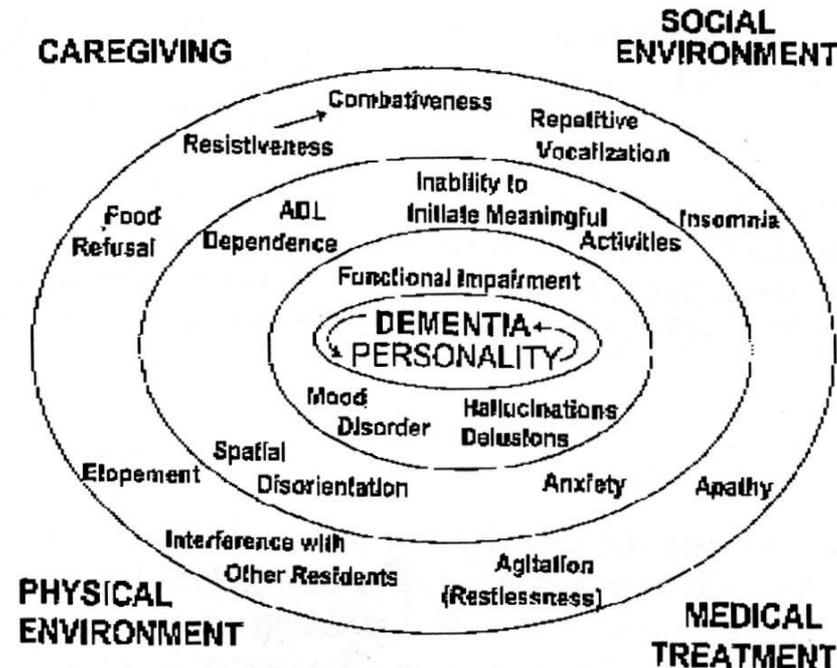


Figure 3. Factors affecting behavior of individuals with dementia: Personality, primary, secondary, and peripheral consequences of dementia, and interaction between the individual and environmental influences. ADL = activities of daily living. (Modified from Volicer L, Hurley A: Hospice Care for Patients with Advanced Progressive Dementia. Springer Publishing Company, Inc., New York 10012, 1998, p 70; with permission.)

IPOSTESI DELLA CASCATA AMILOIDE

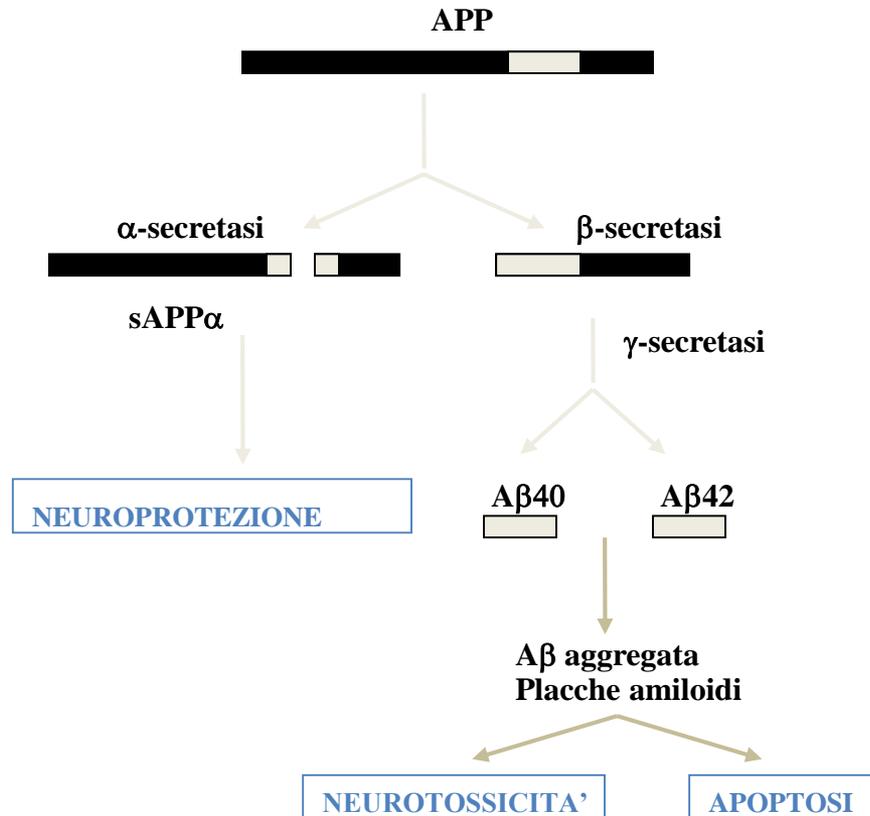
Fattori influenti:

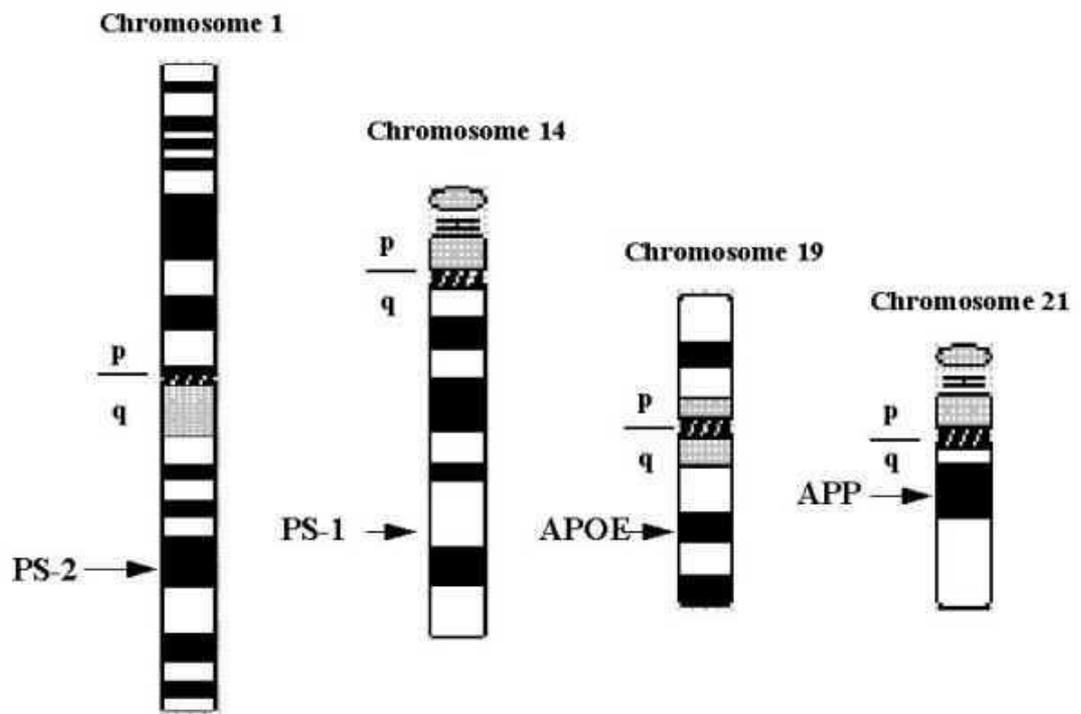
- Mutazioni APP
- Mutazioni PS-1
- Mutazioni PS-2
- ApoE

-

Altri fattori:

- TREM2
- SORL1
- Ecc.





- Le mutazioni di APP, PS1 e PS2 (forme familiari mendeliane AD a esordio precoce) determinano un'eccessiva deposizione di amiloide a livello cerebrale.
- Le mutazioni di APP ne favoriscono il “taglio” da parte della β e γ -secretasi, con accumulo di isoforme tossiche di amiloide ($A\beta$) oppure ne favoriscono l'aggregazione. Sono localizzate vicino o all'interno della sequenza $A\beta$ e in prossimità del sito di clivaggio delle secretasi
- PS1 fa parte del sistema γ secretasico di “taglio” di APP (sito catalitico; altre componenti: nicastrina, Aph-1, Pen-2). Le mutazioni favoriscono l'accumulo di forme tossiche di $A\beta$ ($A\beta_{42}$ e 43), partendo da frammenti più lunghi ($A\beta_{48/49}$, $A\beta_{49/50}$ – concetto del clivaggio progressivo).
- PS2 è un gene assai simile a PS1.
- Inibire β e γ secretasi potrebbe essere una strategia utile nella AD ma potrebbe portare anche a ledere processi fisiologici essenziali per la vita.

Published online: March 29, 2016

Review



EMBO
Molecular Medicine

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years

Dennis J Selkoe^{1,†} & John Hardy^{2,*†}



ALZHEIMER SENILE (LOAD)

- Nelle forme familiari (e sporadiche?) ad esordio tardivo sono probabilmente coinvolti vari geni di suscettibilità.
- ApoE4: ↑ rischio 3-15 volte in LOAD, anticipa età di esordio in EOAD portatori di geni mutati-mentre ApoE2 sposta in là età di esordio- e aumenta il rischio di EOAD con storia familiare positiva (non in quelli con storia familiare negativa).
- E' il più importante trasportatore dei lipidi, del colesterolo e dell'A β nel plasma e nel cervello. Promuove deposito di A β 42 e ne diminuisce la clearance.
- Finora, è stato considerato un fattore di rischio e non un gene causale a differenza di APP, PSEN1 e PSEN2. Tuttavia, c'è chi lo considera un gene semidominante (Genin E et al. 2011)
- MA: il 50% dei pazienti AD NON hanno ApoE4. Si stanno perciò studiando altri geni di suscettibilità: vari geni di suscettibilità recentemente individuati sono implicati nel metabolismo lipidico (e nella risposta immunitaria).

ApoE4 e metabolismo lipidico

- Le differenti isoforme di ApoE regolano in maniera differente l'aggregazione di $A\beta$, il suo uptake, la sua degradazione e la clearance da parte dei fagociti; ogni isoforma ha una funzione diversa nel regolare il trasporto lipidico, il metabolismo del glucosio e la funzione mitocondriale (Koistinaho et al., 2004; Verghese et al., 2013).
- Inoltre, indipendentemente da ApoE ϵ 4, alti livelli di colesterolo LDL e bassi livelli di HDL sono associati con maggiore deposito di amiloide alla PET (Reed et al., 2014). In visto alti livelli di colesterolo aumentano la secrezione di $A\beta$ 42 (Marquer et al., 2014).
- E' interessante notare che i lipidi favoriscono anche la deposizione di α synucleina, la maggiore componente dei corpi di Lewy (Galvagnion et al., 2015).
- I lipidi potrebbero perciò favorire l'aggregazione proteica.

Aspetti patogenetici delle demenze

Danno vascolare

Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease

[Raj N. Kalaria](#)[✉]

- 4429 casi di AD diagnosticati clinicamente in due differenti studi: presenza di CVD nel 32% e 80% dei casi rispettivamente
- La compresenza di CVD abbassa la soglia per la demenza in caso di patologia neurodegenerativa
- Si tratta più frequentemente di lesioni di piccolo calibro, come infarti corticali, lacune, perdita di mielina periventricolare e diffusa, microvacuolazione della sostanza bianca, microinfarti, microemorragie, arteriosclerosi e gliosi diffusa e focale

FEATURE ARTICLE

In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI

Susanne J van Veluw¹, Jaco JM Zwanenburg², JooYeon Engelen-Lee³, Wim GM Spliet³, Jeroen Hendrikse², Peter R Luijten² and Geert Jan Biessels¹

Cerebrovascular disease has an important role in cognitive decline and dementia. In this context, cerebral microinfarcts are attracting increasing attention, but these lesions could thus far not be detected *in vivo*. The aim of this study was to try to identify possible cortical microinfarcts on high-resolution 7T *in vivo* magnetic resonance imaging. In a validation study on similar appearing lesions on 7T *ex vivo* MRI of postmortem brain, 22 elderly subjects, who underwent 7T MRI. The fluid attenuated inversion recovery were examined for possible cortical microinfarcts. In the *ex vivo* MRI study, 15 forms of Alzheimer and vascular pathology were examined and subjected to histopathological analysis. Lesions could be identified that were likely to be microinfarcts in 6 subjects. In the *in vivo* study, 5 were identified of which 5 were verified as cortical microinfarcts on histopathology. Cortical microinfarcts can be detected *in vivo*, which will be of great value in further understanding cognitive decline and dementia.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2013) **33**, 322–329; doi:10.1038/jcbfm.2013.10

Keywords: brain; histology; magnetic resonance imaging; microinfarcts; small vessel disease

Cortical Microinfarcts Detected *In Vivo* on 3 Tesla MRI Clinical and Radiological Correlates

Jan Willem van Dalen, MSc; Eva E.M. Sciric, MSc; Susanne J. van Veluw, MSc;
Matthias W.A. Caan, PhD; Aart J. Nederveen, PhD; Geert Jan Biessels, PhD;
Willem A. van Gool, PhD; Edo Richard, PhD

Background and Purpose—Cortical microinfarcts (CMIs) are a common postmortem finding associated with vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Recently, CMIs identified *in vivo* on 7 Tesla MRI also proved retraceable on 3 Tesla MRI.

Methods—We evaluated CMIs on 3 Tesla MRI in a population-based cohort of 194 nondemented older people (72–80 years) with systolic hypertension. Using a case–control design, participants with and without CMIs were compared on age, sex, cardiovascular risk factors, and white matter hyperintensity volume.

Results—We identified 23 CMIs in 12 participants (6%). CMIs were associated with older age, higher diastolic blood pressure, and a history of recent stroke. There was a trend for a higher white matter hyperintensity volume in participants with CMIs.

Conclusions—We found an association of CMIs with clinical parameters, including age and cardiovascular risk factors. Although the prevalence of CMIs is relatively low, our results suggest that the study of CMIs in larger clinical studies is possible using 3 Tesla MRI. This opens the possibility of large-scale prospective investigation of the clinical relevance of CMIs in older people. (*Stroke*. 2015;46:255–257. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007568.)

Key Words: infarction ■ magnetic resonance imaging ■ stroke

Aspetti patogenetici delle demenze

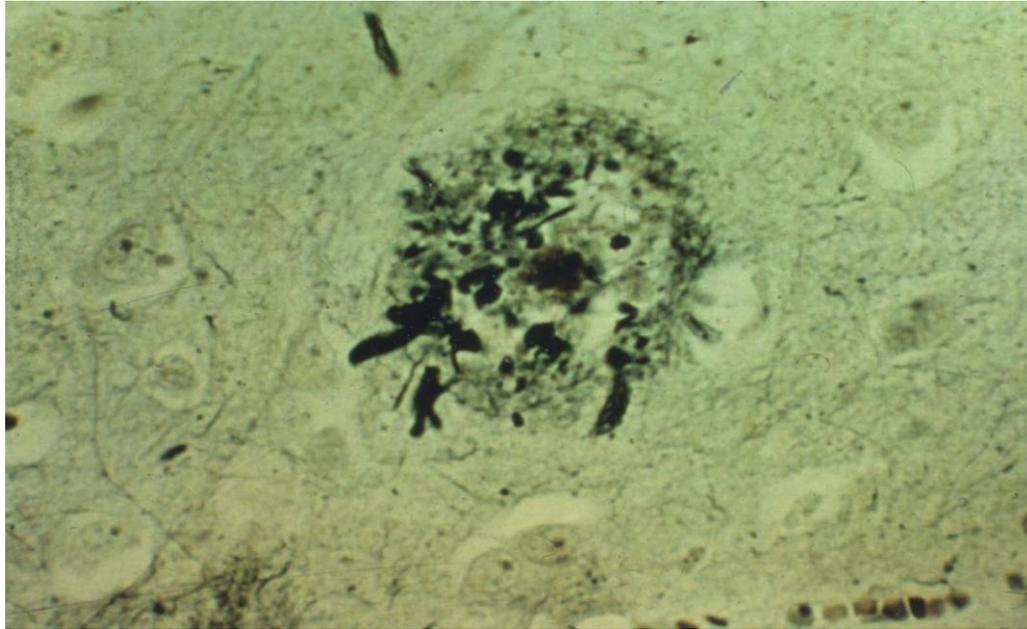
Inflammation

AD: meccanismi patogenetici

Stress ossidativo e Infiammazione

- Nella scorsa decade si sono accumulate molte evidenze relativamente all'associazione fra AD e infiammazione (marker cellulari e bioumorali)
- L'attivazione della risposta infiammatoria può indurre stress ossidativo.
- Lo stress ossidativo (radicali liberi) è stato chiamato in causa nella patogenesi dell'AD (marker di stress ossidativo presenti nei cervelli di pazienti AD).
- Il danno causato dallo stress ossidativo appare determinare morte cellulare programmata (apoptosi) attraverso meccanismi diversi, in cui sarebbero coinvolti particolari enzimi detti caspasi.

Placca e risposta infiammatoria



Per cortese concessione del prof. Claudio Mariani

Messaggi chiave



- L'ipotesi amiloide ha basi solide ma la patogenesi della malattia di Alzh molto complessa e alla degenerazione neuronale contribuiscono fattori diversi, fra cui neuroinfiammazione e stress ossidativo
- Molti meccanismi che contribuiscono all'eccessivo deposito di amiloide o alla sua mancata rimozione devono essere ancora chiariti. In questi meccanismi intervengono fattori genetici e fattori ambientali che solo ora si stanno cominciando a definire
- La patogenesi della demenza nell'età senile è sicuramente complicata dal danno vascolare
- Esistono ormai molti dati che collegano la patogenesi dell'AD a fattori a rischio «vascolare» quali il diabete e l'alterazione del metabolismo lipidico
- È probabilmente a causa della complessità della patogenesi che è così difficile intervenire farmacologicamente

Fine!!!

Criteri clinici NIA-AA per la diagnosi di Malattia di Alzheimer

(McKhann et al., 2011)

Criteri diagnostici per la diagnosi di Demenza.

Presenza di sintomi cognitivi o comportamentali che interferiscono con le capacità lavorative o le usuali attività e:

- a) rappresentano un declino rispetto le precedenti livello di funzionamento;
- b) non sono dovute a un delirium (stato confusionale acuto) o ad una sindrome psichiatrica;

Il deterioramento cognitivo è rilevato e diagnosticato da una combinazione di

- a) colloquio con il paziente e con un informatore adeguato
- b) esame cognitivo “bedside” (ove i test neuropsicologici necessitano quando i rilevati precedenti non permettono di giungere ad una diagnosi certa);

Il deterioramento cognitivo o comportamentale coinvolge un minimo di 2 delle sottostanti funzioni cognitive:

- a) Memoria (esplicita)
- b) Funzioni esecutive e ragionamento
- c) Funzioni visuospatiali e linguaggio

%

Criteri clinici NIA-AA per la diagnosi di Malattia di Alzheimer

(McKhann et al., 2011)

Criteri diagnostici per la diagnosi di Malattia di Alzheimer

I criteri per la demenza dovuta a AD sono distinti in:

- a) demenza AD probabile
- b) demenza AD possibile
- c) demenza AD probabile o possibile con evidenza di processo fisiopatologico tipico della malattia di Alzheimer

I primi due criteri sono utilizzati in ambito clinico e il terzo è attualmente da considerarsi nei contesti di ricerca.

Demenza Alzheimer probabile con evidenze di patofisiologia

Biomarker specifici (Liquor, PET amiloide)

Biomarker indicativi ma non specifici (atrofia ippocampale alla RMN, PET al FDG)

Seppur l'uso dei biomarker aumenti la certezza diagnostica, vi sono varie ragioni, per non usarli negli esami di routine, ma solo nei trials clinici ed in studi investigativi come in singoli casi appropriati.

Criteri clinici per la diagnosi di AD

(McKhann et al., 2011)

Demenza Alzheimer probabile

Presenza dei criteri precedentemente descritti ed in aggiunta:

A. i sintomi si sono sviluppati gradualmente, in mesi ed in anni, non improvvisamente;

B. storia clinica chiara di deterioramento cognitivo

C. i sintomi cognitivi si sono presentati in una delle seguenti modalità:

a) **esordio mnestico** (memoria anterograda) con almeno un altro dominio cognitivo danneggiato (v. lista precedente)

b) **esordio linguistico**. Il deficit principale è l'anomia ma sono analogamente presenti deficit in altri domini cognitivi

c) **esordio visuospaziale**. I deficit principali sono nell'orientamento spaziale, agnosia per gli oggetti, difficoltà nel riconoscimento di volti, simultanagnosia, alessia. Analogamente sono presenti deficit in altri domini cognitivi

d) **esordio esecutivo**. I deficit principali sono nel ragionamento, giudizio e problem solving. Analogamente sono presenti deficit in altri domini cognitivi

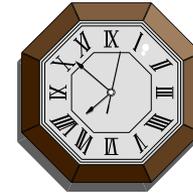
D. La diagnosi di AD non deve esser fatta quando vi è evidenza di un concomitante patologia cerebrale, stroke legato temporalmente al deterioramento o presenza di infarti multipli o severe anomalie nella materia bianca o segni caratteristici di Demenza Corpi di Lewy o

c) caratteristiche di demenza fronto temporale

d) caratteristiche di afasia primaria progressiva e varianti o

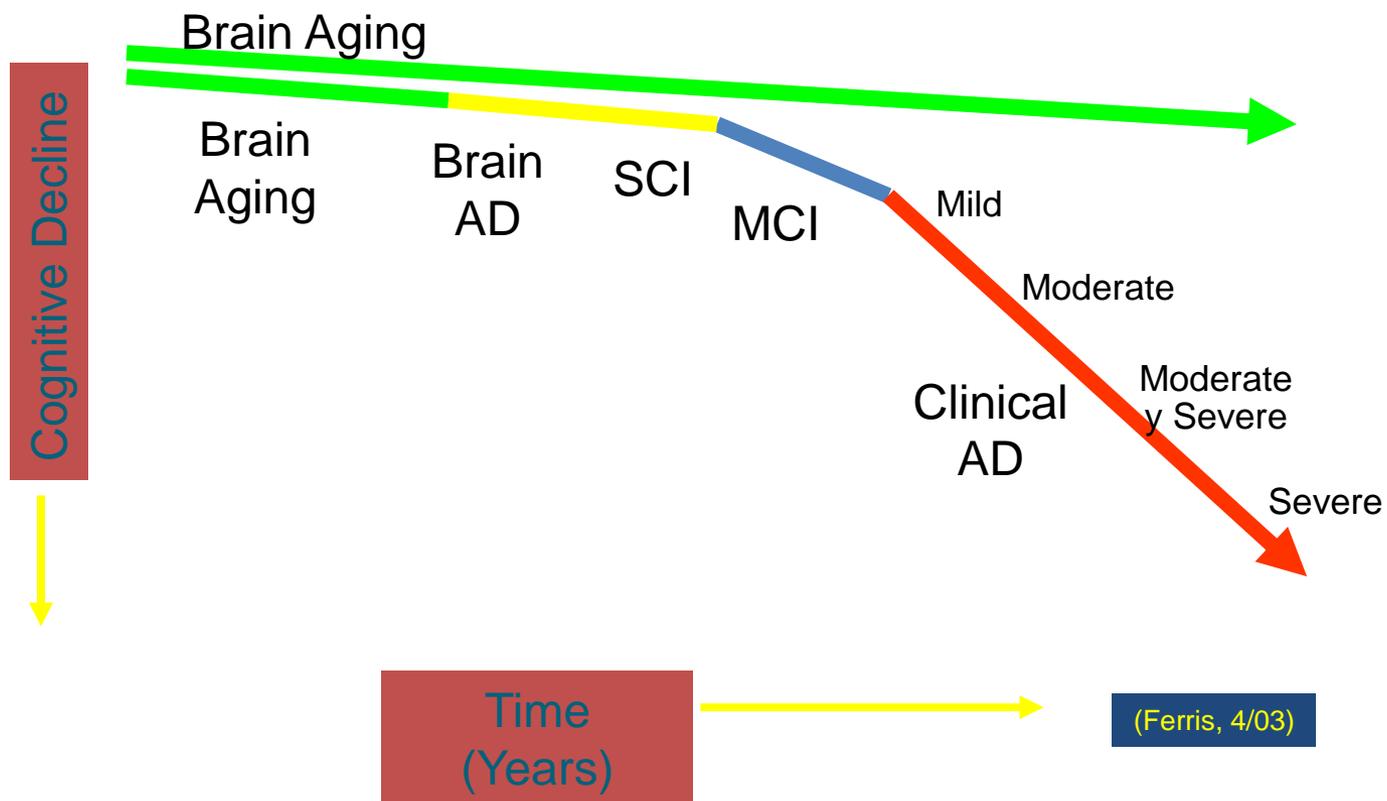
e) evidenza di altra causa neurologica o medica o farmacologica che potrebbe avere effetti sul versante cognitivo.

Malattia di Alzheimer: storia naturale



- Fase preclinica
anni ? 25
- Inizio sintomi 1 – 5 ? anni
- Deficit funzionale (Diagnosi) 0
- Progressione dei sintomi 0 - 5 anni
- Istituito/complicanze 5 - 6 anni
- Morte
anni 6 - 12

Decorso dell'invecchiamento cerebrale, Compromissione Cognitiva Lieve (MCI) e Malattia di Alzheimer (AD)



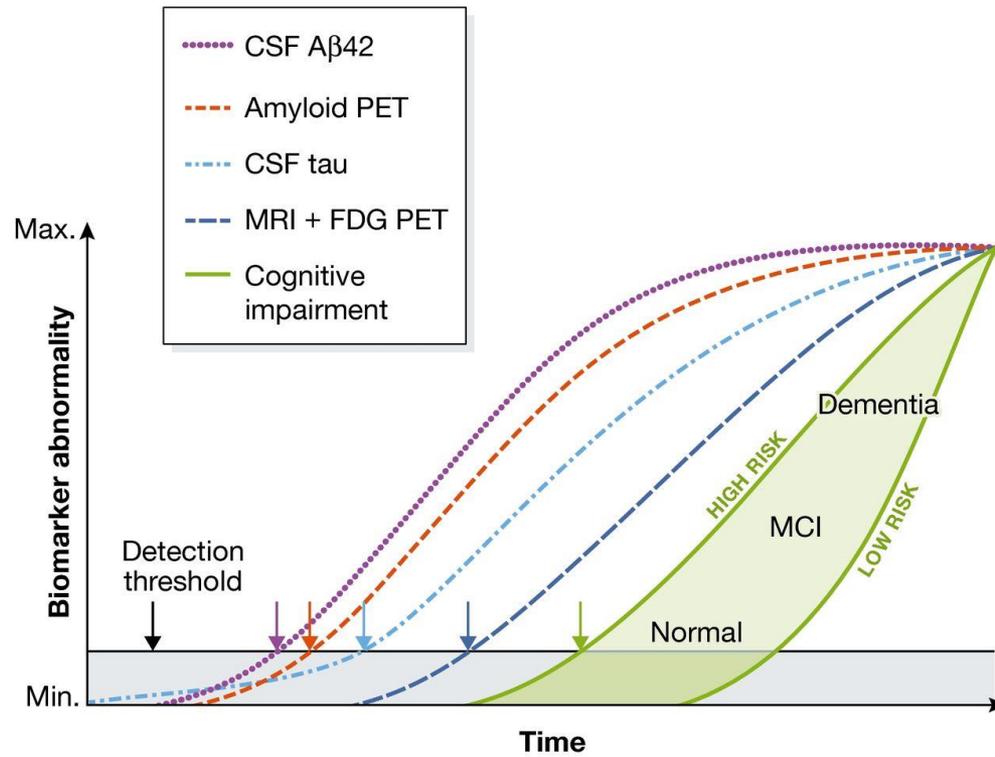
Come si fa la diagnosi di m. di Alzheimer?

- Anamnesi, esame neurologico e generale
- Esami ematici (routine, funzionalità tiroidea, vitamina B12 e folati, Ab anti HIV, TPHA, Ab anti borrelia, ecc.)
- TC o RMN encefalo
- Test neuropsicologici
- Eventuali altri esami strumentali (**Esame liquor con ricerca amiloide, Tau e P-Tau, PET al FDG o per l'Amiloide**, SPET-DAT scan, EEG, Rx torace, Ecodoppler TSA, ecc.)
-

Test neuropsicologici

- Prove standardizzate concepite per valutare le differenti funzioni cognitive (memoria a breve e lungo termine, linguaggio, abilità visuospatiali e visuoperceptive, prassie, calcolo, funzioni esecutive e attenzione, teoria della mente...)
- Il punteggio grezzo viene corretto per età e scolarità
- **Free and Cued Selective Reminding test (FCRST)**: test di memoria a lungo termine in cui la codifica dell'informazione viene controllata ed è quindi possibile escludere che il deficit di memoria manifestato dal paziente dipenda da una mancata codifica = test sensibile al danno ippocampale

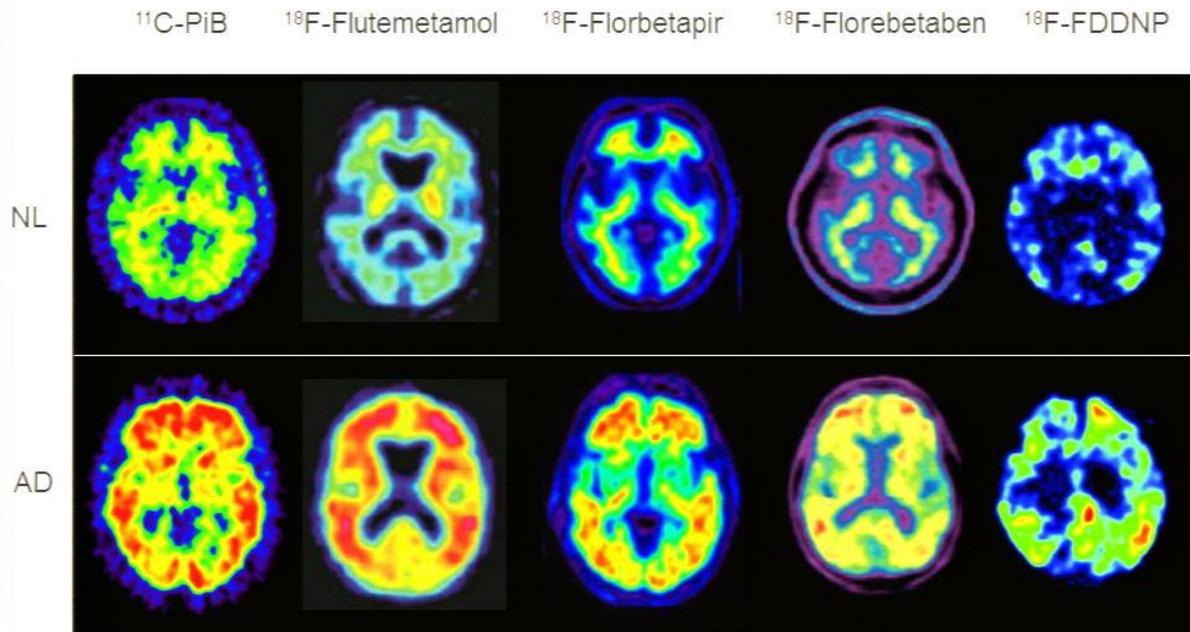
A hypothetical temporal model integrating Alzheimer's disease biomarkers



Dennis J Selkoe, and John Hardy EMBO Mol Med.
doi:10.15252/emmm.201606210

PET per l'amiloide

Traccianti PET per amiloide – Confronto AD vs soggetti normali



Klunk et al. Ann Neurol 2004; Wong et al. Mol Imaging Biol 2012; Wong et al. J Nucl Med 2010;
Rowe et al. Lancet Neurol 2008; Small et al. NEJM 2006

IWG-2 CRITERIA (Cummings et al., 2013)

Per la diagnosi di Malattia di Alzheimer è necessario il solo disturbo di memoria (o di linguaggio o delle funzioni visuospatiali per le forme atipiche) + la positività dei marker biologici senza necessariamente la perdita di autonomia

Table 1
Diagnosis recognized by the IWG criteria

Disorder	Clinical Manifestations	Biomarker Required
AD risk state	None	Biomarker consistent with AD
Preclinical AD	None	Autosomal-dominant mutation causative of AD
Prodromal AD	Episodic memory loss or recognized atypical presentation; preserved ADL	Biomarker consistent with AD
AD dementia	Episodic memory loss or recognized atypical presentation; impaired ADL	Biomarker consistent with AD

La definizione di malattia di Alzheimer sta cambiando
Sono stati recentemente proposti nuovi criteri diagnostici basati sui marker biologici

NIAA-AA RESEARCH CRITERIA (Jack et al., 2018)

Per la diagnosi di Malattia di Alzheimer è necessario la sola positività dei marker biologici

Descriptive nomenclature: Syndromal cognitive staging combined with biomarkers

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers. cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T (N)	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
	A ⁻ T ⁺ (W) ⁺			

La definizione di malattia di Alzheimer sta cambiando
Sono stati recentemente proposti nuovi criteri diagnostici basati sui marker biologici

Prevalence of preclinical Alzheimer disease

Comparison of current classification systems

Silke Kern, MD, PhD, Henrik Zetterberg, MD, PhD, Jürgen Kern, MD, PhD, Anna Zettergren, PhD, Margda Waern, MD, PhD, Kina Höglund, PhD, Ulf Andreasson, PhD, Hanna Wetterberg, MSc, Anne Börjesson-Hanson, MD, PhD, Kaj Blennow, MD, PhD, and Ingmar Skoog, MD, PhD

Correspondence

Dr. Kern
silke.kern@neuro.gu.se

Neurology® 2018;90:e1682-e1691. doi:10.1212/WNL.0000000000005476

Abstract

Objective

To determine the prevalence of preclinical Alzheimer disease (AD) according to current classification systems by examining CSF from a representative general population sample of 70-year-olds from Gothenburg, Sweden.

Method

The sample was derived from the population-based H70 Gothenburg Birth Cohort Studies in Gothenburg, Sweden. The participants (n = 322, age 70 years) underwent comprehensive neuropsychiatric, cognitive, and somatic examinations. CSF levels of β -amyloid ($A\beta$)₄₂, $A\beta$ ₄₀, total tau, and phosphorylated tau were measured. Predinical AD was classified according to criteria of the A/T/N system, Dubois 2016, National Institute on Aging–Alzheimer’s Association (NIA-AA) criteria, and International Working Group-2 (IWG-2) criteria. Individuals with Clinical Dementia Rating score >0 were excluded, leaving 259 cognitively unimpaired individuals.

Conclusion

The prevalence of pathologic AD markers was very common (46%) in a representative population sample of 70-year-olds. The clinical implications of these findings need to be scrutinized further in longitudinal studies.



Le demenze non Alzheimer

Demenza \neq Alzheimer

SINUCLINOPATIE – LEWY BODY DISORDERS

- Demenza **con** corpi di Lewy (DLB)
(Dementia with Lewy Bodies)

- Parkinson-demenza (PDD)
(Parkinson's Disease Dementia)

Demenza **a** corpi di Lewy
(Lewy Body Dementia –LBD)

- Malattia di Parkinson (PD)

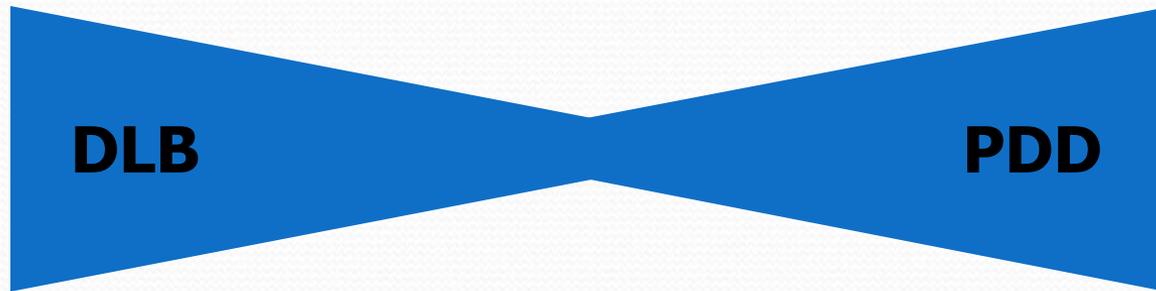
- Disfagia da corpi di Lewy

- Insufficienza autonoma
(Pure autonomic failure, **Multisystem Atrophy**)



LBD=DLB/PDD: sono la stessa patologia?

La concezione che si sta affermando in letteratura è che si tratti della stessa patologia, o meglio che DLB e PDD siano “**gli estremi di uno spettro**” (McKeith, 2009).



Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

OPEN



Demenza con Corpi di Lewy (DLB)

Decadimento cognitivo progressivo

Caratteristiche cliniche essenziali (Core Clinical Features). I primi 3 si verificano precocemente

1. Fluttuazioni cognitive con marcate variazioni di attenzione e vigilanza
2. Allucinazioni dettagliate
3. REM behavior disorder
4. Parkinsonismo

Caratteristiche cliniche di supporto

1. Ipersensibilità ai neurolettici
2. Sincopi, cadute, pdc inspiegate
3. Disfunzione autonoma
4. Ipersonnia
5. Allucinazioni in altre modalità
6. Agitazione, apatia, deliri, ansia e depressione

Biomarker indicativi

1. DAT scan +
2. Scintigrafia miocardica con IMBG +
3. Polisonnografia + per RBD

Non tutte le demenze sono Alzheimer

Anche distinguere fra le diverse demenze neurodegenerative ha un impatto clinico rilevante

Demenza con Corpi di Lewy (DLB)

- Problemi cognitivi: confusione, riduzione dell'attenzione e perdita di memoria.
- Attenzione fluttuante: sonnolenza, fissare nello spazio, pisolini diurni e discorso disorganizzato.
- Allucinazioni visive: vedere animali o persone che non ci sono.
- Difficoltà di sonno: manifestazioni fisiche dei sogni nel sonno ed eccessiva sonnolenza diurna.
- Disturbi del movimento: movimento rallentato, muscoli rigidi, tremori o cammino strascicato.
- Disturbi da disregolazione autonoma: vertigini, cadute e problemi intestinali.
- Depressione: tristezza persistente e perdita di interesse..

Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

- **ALLUCINAZIONI VISIVE**

- Studio di correlazione clinico-patologica su 148 pz con demenza (Tsuang et al., 2009, su popolazione generale).
 - Presenza di allucinazioni correlata a Lewy bodies (78% vs 45%). Incidenza > nei soggetti con LB neocorticali rispetto a quelli con LB in sede limbica, amigdala o tronco encefalo.
 - La presenza di allucinazioni visive si associava a > probabilità di concomitanti disturbi dell'equilibrio e del cammino e ulteriori sintomi psichiatrici.



Punti chiave su Rem Behavior Disorder (Iranzo et al., 2009)

- Definizione di RBD: parasonnia caratterizzata da vigorosa "recitazione dei sogni" (dream-enacting behavior) associato con incubi e aumentata attività EMG fasica e/o tonica durante il sonno REM
- Descritto da Schenck et al. nel 1986
- Idiopatico o secondario (sinucleinopatie e altre patologie neurodegenerative, lesioni strutturali, farmaci (antidepressivi e i β bloccanti), narcolessia



Altri punti chiave su RBD (Iranzo et al., 2009)

- Esordio gen. > 50 aa. Prevalenza < 1%, 80% M
- Comportamenti vocali e motori: dare pugni, calci, colpi, morsi, pugni nel buio, sedere sul letto, uscire dal letto, sussurrare, parlare, gridare, proclamare, gridare, ridere, cantare.
- Incubi in cui il pz è aggredito da ps o animali
- Gen. Pz a OO chiusi (\neq sonnambulismo e epilessia lobo frontale)



Esempio di PSG in RBD (Iranzo et al., 2009)

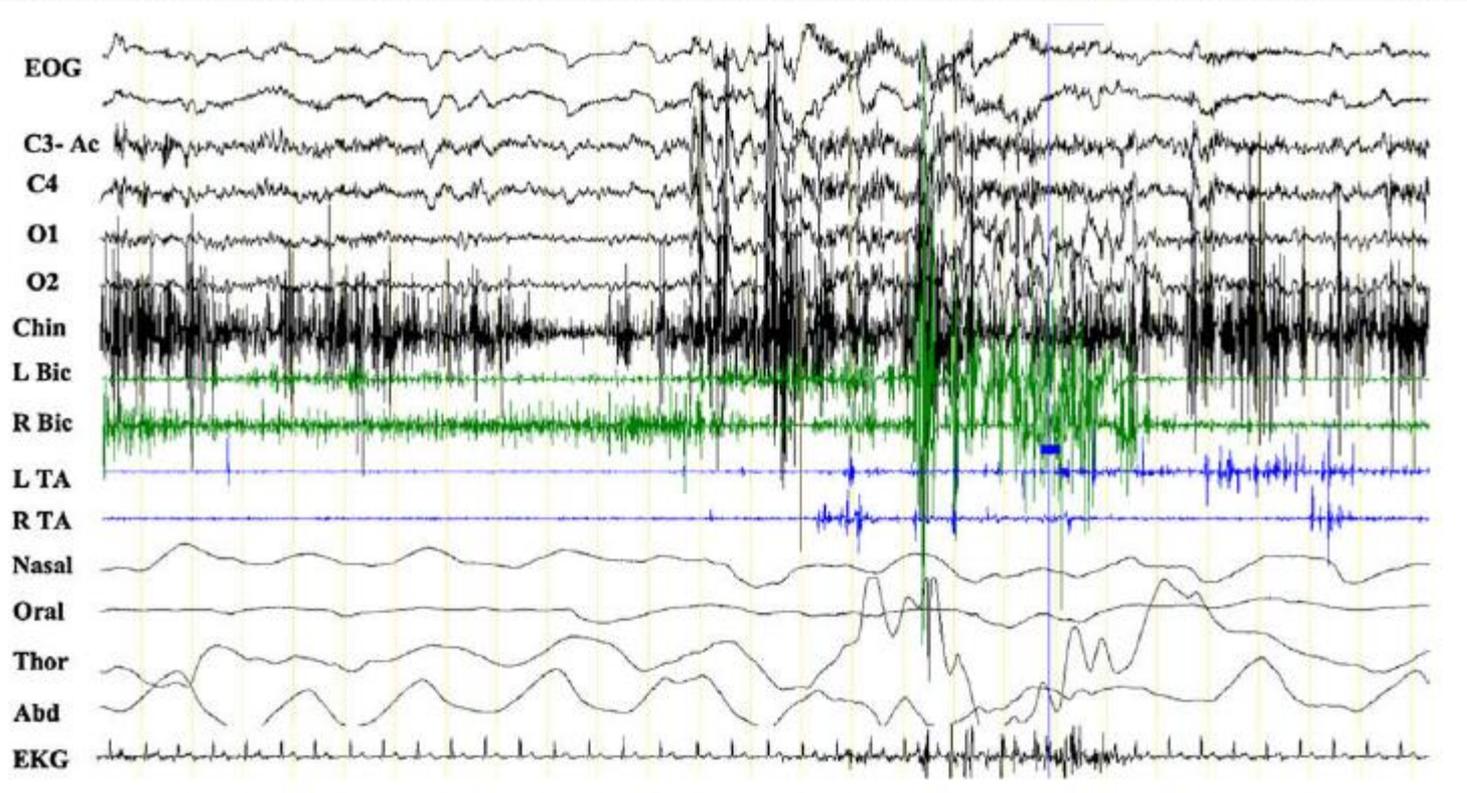


Fig. 6. Patient with idiopathic RBD who 5 years later developed PD that was confirmed at autopsy. While the patient is talking and waving his arms against an imaginary offender, there is excessive tonic and phasic electromyographic activity first in the chin and upper limbs spreading to the lower limbs. Movement artifacts are seen in the EEG leads, EKG and respiratory bands. Without looking at the video it is very difficult to distinguish here if the patient is awake or asleep. EOG: electrooculogram. C3, C4, O1, O2: electrode positions according to the 10/20 International system, referenced to combined ears (Ac). Chin: electromyography of the mentalis muscle. L and R Bic: electromyography of the left and right biceps brachii. L and R TA: electromyography of the left and right tibialis anterior. Nasal: nasal air flow. Oral: oral air flow. Tho: thoracic respiratory movements. Abd: abdominal respiratory movements. EKG: electrocardiogram.

Altri punti chiave su RBD (Iranzo et al., 2009)

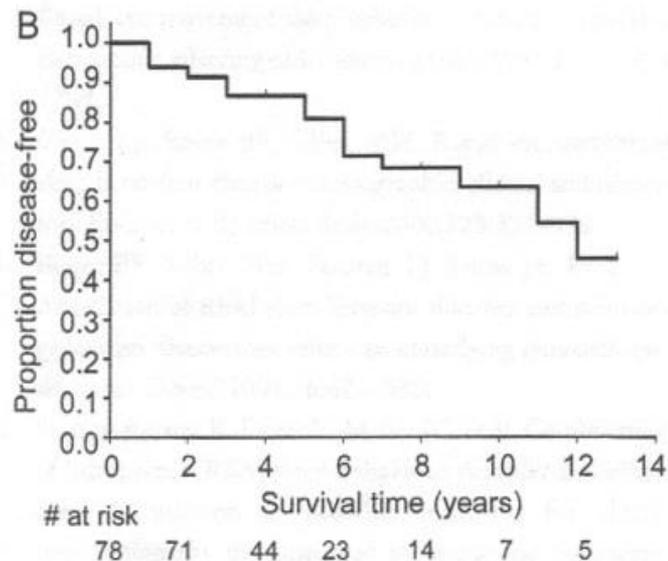
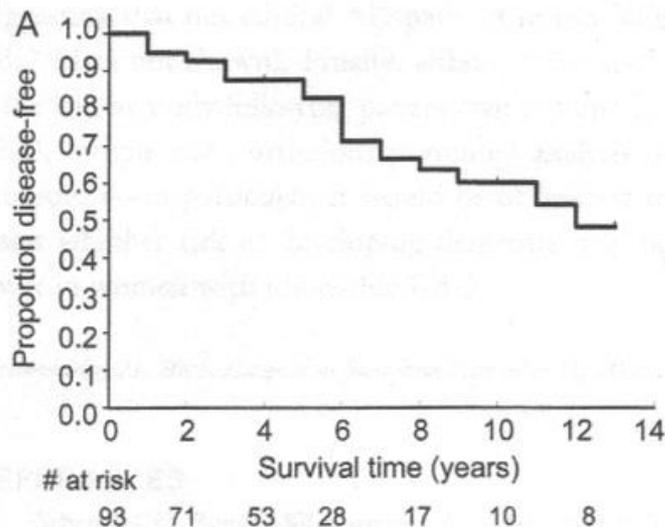
- Classificazione in lieve ($< 1/m$), moderato ($< 1/s$), grave
- Tipico, ma non esclusivo, delle sinucleinopatie (descritto in taupatie quali PSP e parkinsonismo della Guadalupe - da ingestione di sour sop- e nelle atassie spinocerebellari; raro in AD)
- Legato a coinvolgimento locus coeruleus e subceruleus, n. peduncolopontino, nucleo reticolare gigantocellulare, dorsale del rafe, n. del tegmento laterale dorsale, grigio periacqueduttale, n. del tegmento pontino laterale, s. nera, ipotalamo, talamo, striato, subtalamo, prosencefalo basale e amigdala.
- Più neurotrasmettitori coinvolti (GABA, glicina, Ach, monoamine, hypocretina)



Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder.

Postuma et al, 2009

Figure Survival curve of all patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) (A), and the survival curve of patients with idiopathic RBD for whom a systematic research-based examination was performed by a movement disorders specialist (B)



The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases

Alex Iranzo*, Joan Santamaria¹, Eduard Tolosa²

Practice points

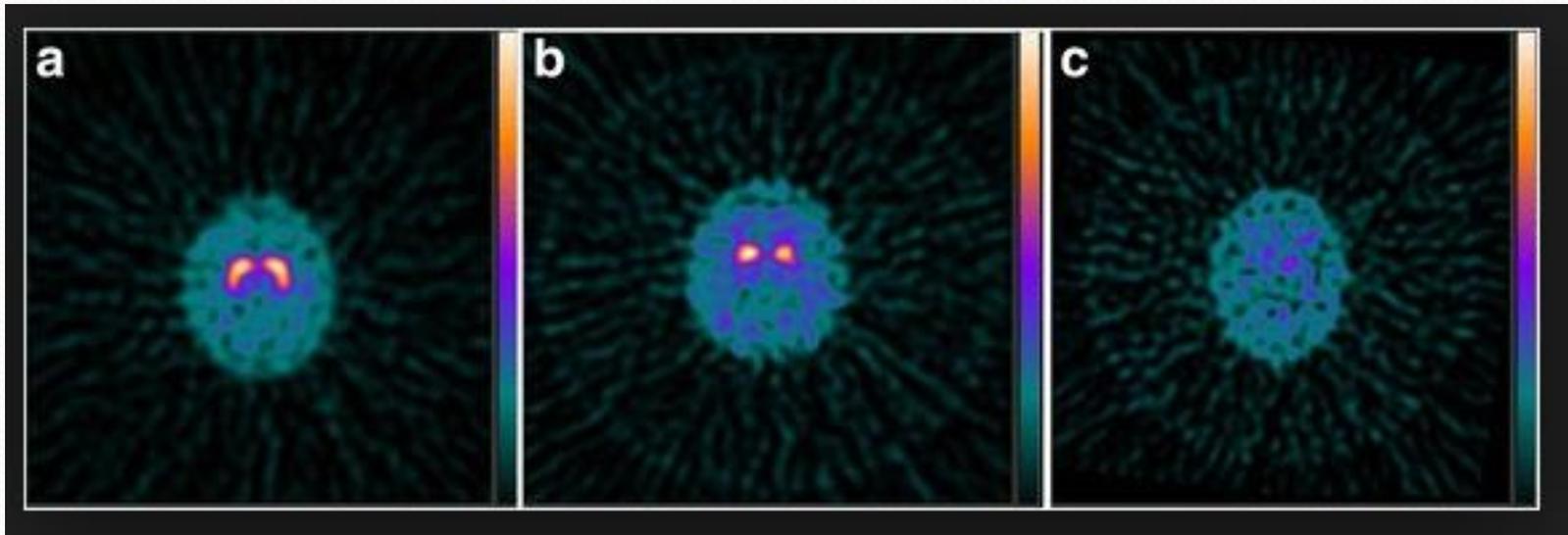
1. A significant proportion of patients (8–35%) with RBD is not aware of having dream-enacting behaviors.
2. A significant proportion of patients (50–75%) with RBD do not recall unpleasant dreams.
3. Clinical history with the bed partner is essential to suspect RBD.
4. Videopolysomnography is needed to confirm the diagnosis of RBD and exclude other conditions presenting with similar symptoms.
5. Clinical follow-up of patients with the idiopathic form of RBD is necessary for early detection of the development of multiple system atrophy, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.
6. RBD is frequent in the setting of multiple system atrophy (90–100%), Parkinson's disease (46–58%) and dementia with Lewy bodies (approximately 70%).
7. In a patient with parkinsonism or cerebellar syndrome the absence of RBD confirmed by VPSG argues against multiple system atrophy
8. RBD is rare in patients with Alzheimer's disease.
9. In a patient with dementia the presence of RBD supports the diagnosis of dementia with Lewy bodies against Alzheimer disease and other forms of cognitive impairment.
10. Clinical symptoms of RBD may be mild, moderate or severe. When needed, clonazepam is effective to treat RBD symptoms. Melatonin may also be effective.



Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

- ↓ **DEL TRASPORTATORE DELLA DA (DAT SCAN+)**
 - **Sensibilità nella diagnosi di DLB "probabile": 77.7%**
 - **Specificità: 90.4% (McKeith et al, 2007)**

 - **Sensibilità nella diagnosi di DLB "possibile": 63%**
 - **Specificità: 100% (O'Brien et al, 2008)**



Secondo diversi AA andrebbe utilizzata se manca il parkinsonismo, altrimenti andrebbe utilizzata la scintigrafia miocardica ^{123}I -MIBG



Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

- **CADUTE RIPETUTE**

- In uno studio prospettico di 12 mesi su pz affetti da \neq forme di demenza, la diagnosi di DLB e cadute nei 12 mesi precedenti risultano fattori predittivi per cadute.
- Fattori predittivi potenzialmente modificabili risultano l'ipotensione ortostatica, il punteggio alle prove autonome, l'utilizzo di farmaci cardioattivi e la depressione.
- L'attività fisica risulta protettiva (Allan et al., 2009).



Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

• GRAVE COMPROMISSIONE AUTONOMICA

- La compromissione autonoma nella DLB determina ipotensione ortostatica, riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e **ridotta risposta ventilatoria all'ipercapnia** (Mizukami et al., 2009).
- La funzione sudomotoria misurata al palmo della mano (sudorazione emotiva) è compromessa nella DLB, nel PDD e nel PD. La funzione vasomotoria cutanea (anch'essa misurata al palmo) e i riflessi cardiovascolari (misurati tramite il tilt-test) sono più compromessi nella DLB e nel PDD rispetto al PD (Akaogi et al., 2009)
 - Ipotensione ortostatica: DLB 50%, PDD 66.7%, PD 25%
 - Ridotta variabilità della FC
 - Tali sintomi sarebbero legati sia a una **compromissione simpatica postgangliare**, sia a **coinvolgimento del parasimpatico**, sia a **lesioni del SNC** (tronco dell'encefalo- n. dorsale del vago, n. del rafe, bulbo ventrolaterale- amigdala, g. cingolo, insula, c. frontobasale).



Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

- **GRAVE COMPROMISSIONE AUTONOMICA**

- Si sta diffondendo sempre più l'utilizzo della **scintigrafia con ^{123}I -MIBG** quale marker della compromissione autonoma nella DLB (calcolo H/M).
- La riduzione della captazione cardiaca riflette il fatto che la formazione di LB non è ristretta al cervello, ma colpisce i neuroni simpatici.
- L'esame è alterato nel PD e nella DLB, nella disautonomia pura e, sembra, nel RBD. Più scarsa invece la compromissione nella MSA. Assente nella PSP e nella CBD.
- NON è specifico (è alterato nelle patologie cardiache e nel diabete, anche se in questi casi la captazione è ridotta spt in talune sedi e non diffusamente come nei parkinsonismi; Nakajima et al., 2008).
- L'esame può essere utile per diagnosticare una DLB in pazienti con manifestazioni psichiatriche "isolate" (Kobayashi et al., 2009).
- Attenzione perché antidepressivi e neurolettici possono ridurre la captazione (interferiscono con NA)



Criteria diagnostici della Demenza con corpi di Lewy (DLB)

- **IPERSENSIBILITA' AI NEUROLETTICI**

- 81% dei pazienti con DLB che ricevono antipsicotici tipici hanno reazioni avverse, di cui la metà gravi
- Anche gli antipsicotivi atipici possono provocare reazioni avverse gravi
- Meno peggio: clozapina e quetiapina
- Quindi: i neurolettici in questa condizione vanno usati il meno possibile
- Non sempre è necessario trattare i disturbi psicotici di questi pazienti (ad es. Se le allucinazioni non disturbano il paziente non trattarle)
- Indagare fattori internistici favorenti (ad es. Infezioni) o fattori ambientali
- Usare tecniche di approccio non farmacologico
- Usare prima gli inibitori delle colinesterasi che possono avere effetto positive sui sintomi psicotici di qs pazienti



Demenza Frontotemporale (FrontoTemporal Dementia: FTD)

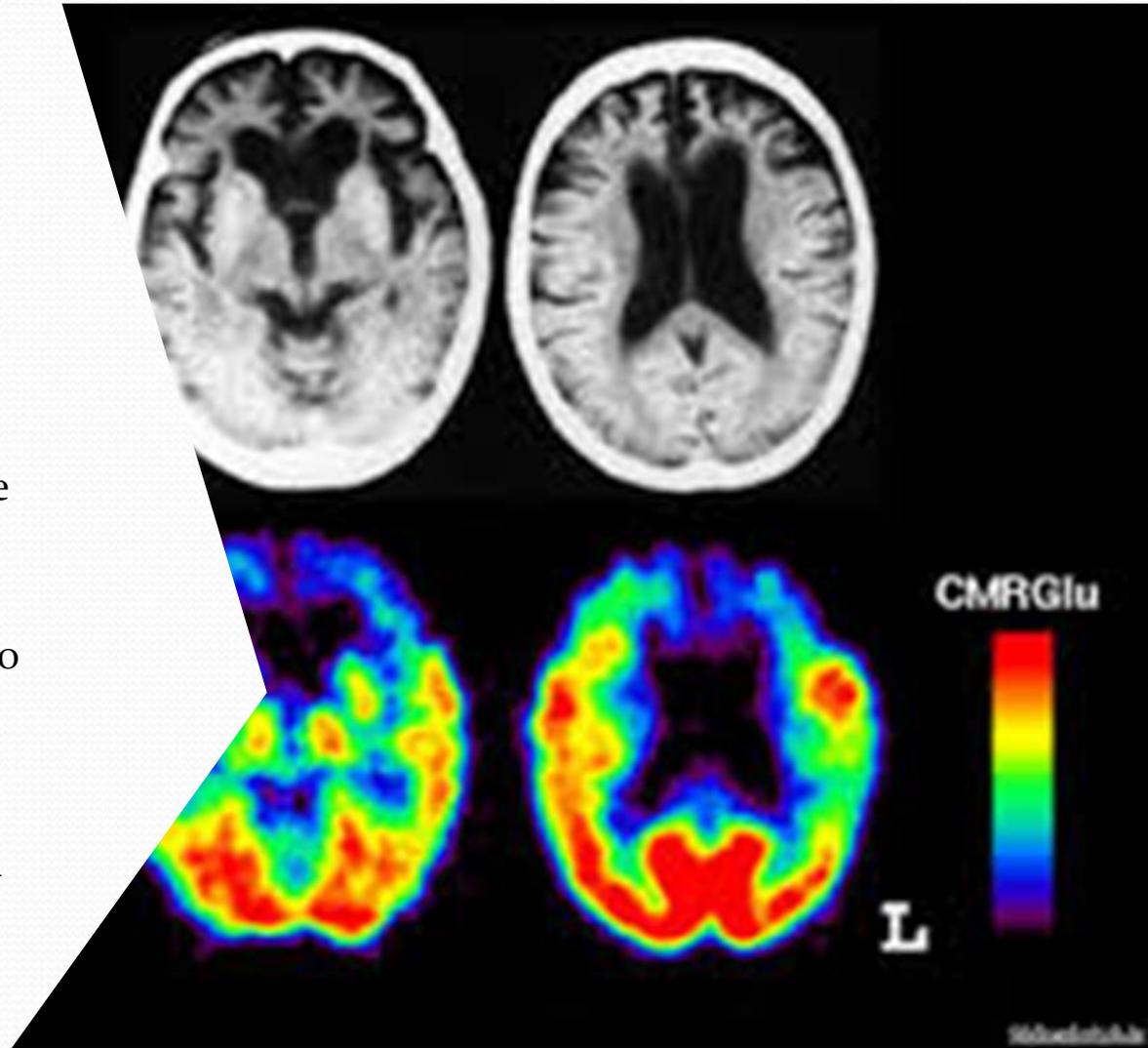
- Ne esistono tre forme cliniche
- la FTD in senso stretto, o variante comportamentale, che provoca problemi comportamentali e disturbi della personalità;
- la demenza semantica che causa deficit di riconoscimento e di comprensione del linguaggio;
- l'afasia primaria progressiva che compromette la fluenza o la capacità di reperimento della parola.

Demenza Frontotemporale-bv

- ridotto autocontrollo, disinibizione: comportamento: aggressività, irritabilità, agitazione, disinibizione sessuale, trascuratezza dell'igiene personale, sfoghi emozionali eccessivi, comportamenti maniacali
- linguaggio: tendenza a parlare di continuo e a dire cose oscene o imbarazzanti
- smoderatezza nel bere e nel mangiare
- egocentrismo: scarsa empatia, appiattimento delle esternazioni emozionali, mancanza di tatto, irragionevolezza
- disturbo della capacità di programmazione, organizzazione e discernimento: scarsa concentrazione, distrazione, mancanza di uno scopo, apatia, manie di persecuzione, tendenza a compiere azioni rischiose e a prendere decisioni avventate, compulsione all'acquisto, avarizia, inconsapevolezza della malattia.

FTD

- E' l'esempio più impressionante di combinazione di sintomi e cognitivi e motori in una malattia neurodegenerativa perché strettamente legata alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e ai parkinsonismi atipici come Degenerazione Corticobasale e Paralisi Sopranucleare Progressiva
- Un terzo dei casi è legato a autosomico dominante legato generalmente a mutazioni dei geni MAPT, GRN and C9ORF72 (Woollacott and Rohrer, 2016).
- L'espansione esanucleotidica del gene C9ORF72 gene è la cusa più frequente di FTD e SLA su base genetica



Vascular Cognitive Impairment (Demenza Vascolare e VaMCI)

Gorelick et al., 2013

E' presente un declino cognitivo rispetto a un livello precedente che coinvolge almeno due funzioni cognitive

La compromissione cognitiva (demenza o MCI) è

- Evidenziabile con immagini di neuroimaging
- Temporalmente correlata a un evento cerebrovascolare (forma corticale) o
- Proporzionale alla gravità della compromissione cerebrovascolare agli esami di neuroimaging (forma sottocorticale)
- Non vi è una storia precedente di declini cognitivi che suggerisce una patologia neurodegenerativa
- Si distinguono VaD probabile e possibile e VaMCI probabile e possibile (possibile ad es. perché c'è evidenza anche di patologia neurodegenerativa)



Il percorso della persona con demenza

Dai sintomi alla diagnosi e alla presa in carico

PATHWAY TO CARE IN DEMENTIA

Person with possible dementia/mild cognitive impairment

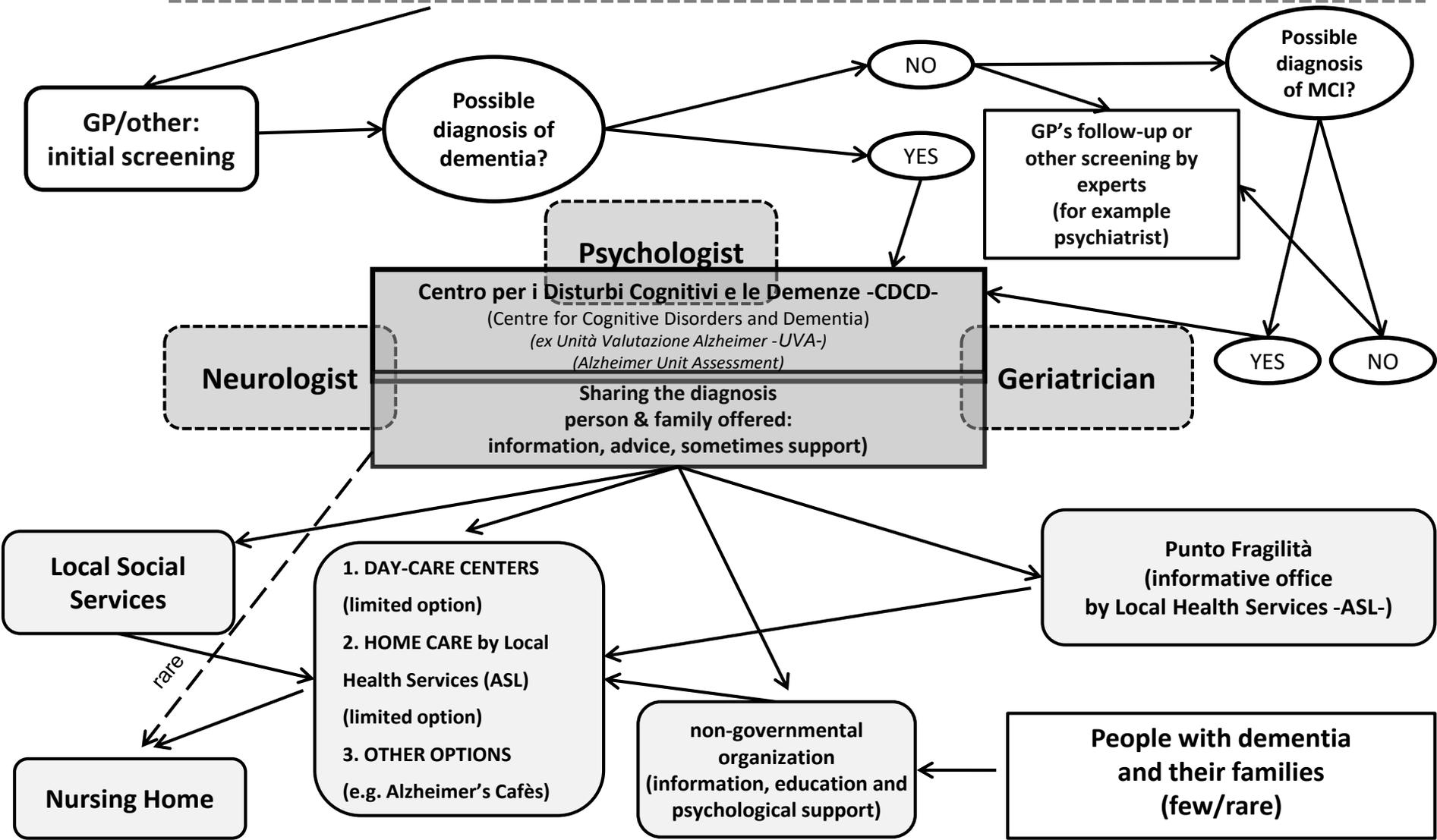


Table 1.1
Queensland University of Technology Clinical Practice Guidelines and Care Pathways for People with Dementia Living in the Community⁷⁶

Phase	Management Strategies for Persons with Dementia	Strategies for Carer support
Recognition, assessment and diagnosis phase	Detection Assessment Investigation of comorbidities Functional assessment Differential diagnosis Informing the patient and carer	
Postdiagnosis, monitoring, management and care phase	Treatment of co-morbidities Behavioural management Maintenance of function Legal issues/ Decision making capacity Service provision	Interventions to support the carer Impact of caring on sexual relationships Respite care Abuse and neglect Financial assistance
Advanced phase	A palliative approach Hydration and nutrition Fever and infection Symptom management Transition to residential care	Decision making/advanced directives Grief and loss

Measure title and description of the final 10 dementia measures (measures copyrighted by the American Medical Association)

Measure title	Description
1. Staging of dementia	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, whose severity of dementia was classified as mild, moderate or severe at least once during the 12 month period
2. Cognitive assessment	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, for whom an assessment of cognition is performed and the results are reviewed at least once within a 12 month period
3. Functional status assessment	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, for whom an assessment of functional status is performed and the results are reviewed at least once within a 12 month period
4. Neuropsychiatric symptom assessment	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, for whom an assessment of neuropsychiatric symptoms is performed and the results are reviewed at least once within a 12 month period
5. Management of neuropsychiatric symptoms	Percentage of patients, regardless of age, who have one or more neuropsychiatric symptoms who received or were recommended to receive an intervention for neuropsychiatric symptoms within a 12 month period
6. Screening for depressive symptoms	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, who were screened for depressive symptoms within a 12 month period
7. Counseling regarding safety concerns	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, or their caregiver(s), who were counselled regarding safety concerns within a 12 month period
8. Counseling regarding risks of driving	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, or their caregiver(s), who were counselled regarding the risks of driving and the alternatives to driving at least once within a 12 month period
9. Palliative care counseling and advance care planning	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, or their caregiver(s), who 1) received comprehensive counselling regarding ongoing palliation and symptom management and end of life decisions and 2) have an advance care plan or surrogate decision-maker in the medical record or documentation in the medical record that the patient did not wish or was not able to name a surrogate decision-maker or provide an advanced care plan within 2 years of initial diagnosis or assumption of care
10. Caregiver education and support	Percentage of patients, regardless of age, with a diagnosis of dementia, whose caregiver(s) were provided with education on dementia disease management and health behaviour changes and were referred to additional resources for support within a 12-month period

