



## Epidemiologia dell'invecchiamento



- Dati ONU 2002:  
In Italia, gli ultra 60enni rappresentano ben il 25% della popolazione e i livelli di assistenza prestati a domicilio sono tra i più bassi in Europa
- Cambiamenti demografici verificatisi negli ultimi decenni:
  - all'inizio degli anni '80, la vita media era di circa 71 anni per gli uomini e di 77 anni per le donne;
  - nel 2000, la vita media ha raggiunto i 76 anni per gli uomini e gli 81 per le donne: i cosiddetti "grandi vecchi" di età superiore agli 80 anni rappresentano il 23% degli anziani.
  - l'Italia è il primo paese in cui la popolazione degli ultra 65enni ha superato quella dei giovani con meno di 15 anni: è possibile stimare che nel 2020 la vita media sarà di 78,3 anni per gli uomini e di 84,7 anni per le donne.

## 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 mnemonico;
  - 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

## DEMENZA

- **Sindrome** (ovvero un insieme di segni e sintomi) caratterizzata da **disturbi cognitivi acquisiti** (ovvero la compromissione delle funzioni cognitive non deve essere congenita e deve presentare un peggioramento rispetto allo stato precedente) aventi **eziologia organica** (ovvero sottesi da un danno del tessuto cerebrale).  
Le funzioni cognitive colpite devono comprendere la **memoria** e almeno una tra **pensiero astratto, funzione critica, linguaggio, orientamento spazio-temporale** con conservazione della vigilanza ma di entità tale da compromettere significativamente l'**autonomia funzionale** del soggetto (ovvero non garantire più un livello di funzionamento adeguato; tale livello potrà essere variabile in relazione alla posizione occupata dall'individuo nella società)
- Il termine demenza viene spesso usato per definire condizioni croniche, progressive e irreversibili, ma ciò non è esatto in quanto molte condizioni demenziali (cause tossiche, dismetaboliche, meccaniche) sono parzialmente o totalmente reversibili in seguito alla rimozione della noxa patogena.

## Fattori di rischio

- Bassa scolarità e scadente livello socioeconomico nella vita giovane-adulta
- Età
- Sesso: le donne sono più colpite soprattutto nelle fasce di età più avanzate.
- Stile di vita: recenti studi hanno dimostrato un modesto aumento del rischio tra i fumatori a smentire precedenti studi sull'ipotesi che il fumo rappresentasse un fattore protettivo.  
Relazione a J con il consumo di alcol: un consumo eccessivo sarebbe un netto fattore di rischio, mentre il consumo di modiche quantità un fattore protettivo.  
Una ridotta attività fisica e una scarsa rete sociale durante l'età adulta accrescono il rischio in età senile, mentre la partecipazione ad attività ricreative lo riduce.
- Depressione: il suo ruolo causale o di "segno precoce" è ancora oggetto di dibattito.
- Fattori vascolari: ipertensione e conseguenti lesioni della sostanza bianca sottocorticale
- Obesità e Ipercolesterolemia: in alcuni modelli animali, un'alimentazione ricca di colesterolo determina un rapido e marcato deposito di Proteine Ab a livello del tessuto cerebrale.

## Criteri diagnostici per la Demenza (DSM-IV)

- A. Sviluppo di deficit cognitivi multipli, manifestati da entrambe le condizioni seguenti:
  1. ricordare informazioni già acquisite;
  2. una (o più) delle seguenti alterazioni cognitive
    - a. afasia (disturbo del linguaggio)
    - b. aprassia (compromissione della capacità di eseguire attività motorie nonostante l'integrità della funzione motoria)
    - c. agnosia (incapacità a riconoscere o identificare oggetti nonostante l'integrità della funzione sensoriale)
    - d. disturbo delle funzioni esecutive (pianificare, organizzare, ordinare in sequenza, astrarre)
- B. Ciascuno dei deficit cognitivi dei criteri A1 e A2 causa una menomazione significativa del funzionamento sociale o lavorativo, e rappresenta un significativo declino rispetto a un precedente livello di funzionamento.
- C. i deficit non si manifestano esclusivamente durante il decorso di un delirium

## Classificazione Etiologica delle Demenze

La classificazione delle Demenze è in continua evoluzione:

- **PRESENILE** (con esordio prima dei 65 anni, a prevalente carattere familiare)  
**SENILE** (con esordio dopo i 65 anni, a carattere sporadico)
- **PRIMARIE (neurodegenerative)**  
**DEMENZE Con Prevalente coinvolgimento CORTICALE:**
  - Demenza di Alzheimer, (50-60%)
  - Demenza Fronto-temporale,
  - Degenerazione cortico-basale,
  - Ematoma subdurale,
  - Forme Post-traumatiche,
  - Demenza multi-infartuale  
**DEMENZE Con Prevalente coinvolgimento SOTTOCORTICALE :**
  - Demenza a corpi di Lewy
  - Parkinson demenza
  - Degenerazione cortico-basale
  - Paralisi soprannucleare progressiva
  - Corea di Huntington
  - Idrocefalo normoteso
  - Stato lacunare/leucoaraiosi

## Classificazione Etiologica delle Demenze

- **SECONDARIE (a varie cause)**
  - **VASCOLARI** (multinfartuale, Malattia di Binswanger)
  - **DEMIELINIZZANTI** (SAP, Marchiafava-Bignami)
  - **DISMIELINIZZANTI** (leucodistrofie)
  - **TRAUMATICHE** (Ematoma subdurale, Demenza pugilistica)
  - **NEOPLASTICHE** (Meningioma subfrontale,...)
  - **IDROCEFALO**
  - **METABOLICHE** (Encefalopatia uremica, epatica, disendocrinopatie, deficit di vit. B12 e folati...)
  - **TOSSICHE** (Alcool, abuso di droghe, farmaci, metalli)
  - **INFETTIVE** (Neurologie, AIDS, malattia da prioni...)
  - **PSICHIATRICHE: DEPRESSIONE (PSEUDODEMENZA)**

## 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

## Decorso clinico e storia naturale della demenza

- La storia naturale della demenza è variabile per durata e modalità di progressione nelle diverse forme, ed è influenzata dal grado di comorbidità e dal livello di accudimento del paziente.
- Mediamente l'exitus avviene nell'arco di otto-dieci anni.

## 1. FASE INIZIALE

- Questa fase è spesso sottovalutata in quanto erroneamente ritenuta espressione del fisiologico processo di invecchiamento.
- In questa fase la persona può mostrare perdite significative della memoria (soprattutto quella recente) e difficoltà del linguaggio, disorientamento spazio-temporale, perdita di iniziativa e motivazione e difficoltà di prendere decisioni; segni di depressione o di aggressività; perdita di interesse verso le proprie attività abituali.

## 2. FASE INTERMEDIA

- Con il progredire della malattia, i problemi cognitivi si aggravano e determinano una significativa interferenza con la capacità di svolgere anche le più comuni attività della vita quotidiana (cucinare, pulire e fare acquisti); il soggetto può necessitare di assistenza per l'igiene personale e per vestirsi fino a diventare dipendente nella cura di sé oltre che della propria abitazione.
- In questa fase può essere disorientato e può incominciare a esibire disturbi del comportamento, allucinazioni comprese.

### 3. FASE TERMINALE

- Questa fase è caratterizzata dalla totale dipendenza del malato che non riconosce parenti, amici e oggetti noti, né la propria abitazione; è completamente privo della capacità di interpretare gli eventi che succedono attorno a lui.
- In questa fase, nonostante il disturbo della memoria sia molto grave, sono le componenti fisiche ad impegnare maggiormente il caregiver: il soggetto può avere difficoltà progressive nell'alimentarsi, nella deambulazione, diventare incontinente per feci e urine fino al completo allettamento.

#### Quadri Clinici più Significativi

- Malattia di Alzheimer
- Malattia di Pick
- Demenza vascolare
- Complesso cognitivo-motorio associato all'infezione da HIV-1
- Sindromi demenziali infettive da prioni
- Demenza secondaria a disturbo depressivo (Pseudodemenza)



## Malattia di Alzheimer

Descritta nel 1907 in una donna di 51 anni che aveva sviluppato un progressivo declino cognitivo, disturbi della percezione e inadeguatezza nella sfera psico-sociale; l'esame autoptico evidenziava placche senili, grovigli neurofibrillari.

### EPIDEMIOLOGIA

In base all'età di esordio

-Forme ad esordio precoce (intorno ai 50 anni): 5% di tutti i casi, queste forme hanno carattere familiare.

-Prevalenza aumenta con l'età

- 65-74 anni 3%
- 75-84 anni 19%
- >85 anni 47%

## Mutazioni genetiche legate alla malattia di Alzheimer

Nelle forme a carattere familiare sono state identificate alcune mutazioni genetiche localizzate sui cromosomi 1, 14, 21.

Tali mutazioni coinvolgono geni che codificano per la proteina precursore dell'amiloide (APP) o per la presenilina 1 e 2 che sembrano essere responsabili di un'aumentata produzione totale dei peptidi A $\beta$ 40 o A $\beta$ 42.

Nelle forme che hanno carattere sporadico ed esordio oltre i 60 anni di età riconoscono quale fattore genetico il polimorfismo dell'apolipoproteina E il cui gene si trova sul cromosoma 19: la presenza dell'allele e4 sarebbe un fattore predisponente l'insorgenza di malattia (la presenza di tale allele di per sé non è né necessaria né sufficiente a causare la malattia ma, attraverso un complesso sistema di interazioni con altri fattori genetici ed ambientali, i portatori di questo allele hanno un rischio aumentato).

## Malattia di Alzheimer Anatomopatologia

### QUADRO MACROSCOPICO:

- Atrofia corticale temporale mediale bilaterale (ippocampo, amigdala, corteccia entorinale) e parietale
- Dilatazione ventricolare
- Atrofia frontale (stadi avanzati)
- Perdita neuroni corticali e del nucleo basale di Meynert, locus coeruleus e rafe

### QUADRO MICROSCOPICO:

- Degenerazione granulovacuolare: neuroni piramidali ippoc.
- Degenerazione neurofibrillare
- Angiopatia Amiloidea o Congofila
  - ispessimento delle pareti delle arteriole leptomeningee e intracorticali Filamenti a doppia elica nel citoscheletro
- Placca senile (primitiva e classica)

## Malattia di Alzheimer

### ALTERAZIONI NEUROTRASMETTITORIALI

- Sistema Colinergico:
  - ↓ livelli corticali di ChAT (correlati col deficit cognitivo)
  - ↓ livelli AchE
  - ↓ recettori nicotinici e muscarinici M<sub>2</sub>
- Sistema Serotoninergico (↓ corticale e ippocampale)
- Sistema Noradrenergico (↓ perdita neuronale nel locus coeruleus)
- Acido Glutammico (eccitotossicità)
- GABA
- NEUROPEPTIDI (somatostatina, AUP, ossitocina, CRF)

## Malattia di Alzheimer

### DECORSO CLINICO

- > Fase prodromica
  - Da pochi mesi ad un anno: conservazione del comportamento sociale, fasi di scompenso demenziale
- > Fase Neuropsichiatrica
  - Progressione dei sintomi psicopatologici e comparsa di quelli neurologici
- > Fase Neurologica
  - I sintomi neurologici predominano il quadro clinico

### DIAGNOSI (un tempo solo bioptica/istologica)

- Criteri diagnostici
- Tecniche Neuroradiologiche
  - TAC, RMN
  - SPECT, PET

## Malattia di Alzheimer Trattamento

### Dei sintomi comportamentali associati:

- Neurolettici a basse dosi
- Benzodiazepine a breve emivita
- Supporto familiare
- Organizzazione dello spazio e del tempo

### Dei deficit cognitivi:

- Prevenzione
  - correzione dell'alterato metabolismo amiloideo
  - fattori immunologici e neuroprotettivi
- Trattamento (terapie colinergiche)
  - Precursori dell'Ach
  - potenziatori uptake della colina
  - inibitori AchE
  - agonisti recettoriali
- Supporto riabilitativo (fasi precoci)

## **MALATTIA DI PICK**

### **Degenerazione lobi frontali e temporali:**

- 2-9% di tutti i casi di demenza, anche se il dato epidemiologico potrebbe essere sottostimato a causa della peculiarità nell'espressione clinica di questa forma che ne rende difficoltosa la diagnosi.
- Quadro anatomopatologico neurodegenerativo:
  - Atrofia frontale imponente
  - Rigonfiamento neuronale balloniforme
  - Corpi di Pick
- **CLINICA:** insorgenza 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> decade
  - Sindrome frontale con alterazione della personalità, del comportamento, dell'affettività e del linguaggio:
    - disinibizione, perdita del controllo sociale, irritabilità, ipersensibilità, immoralità, esplorazione compulsiva (stereotipie), apatia e disinteresse, monotonia e riduzione dell'iniziativa verbale.
  - Disturbi mnesici ad insorgenza più tardiva

## **MALATTIA DI PICK**

### **Degenerazione lobi frontali e temporali:**

- Studi di genetica hanno identificato la causa della malattia in differenti mutazioni di un gene localizzato sul cromosoma 17 che codifica per la proteina tau, anche se esiste una grande eterogeneità genético-molecolare oltre che clinica e neuropatologica
- **DIAGNOSI**
  - successione temporale dei sintomi
  - tecniche di neuroradiologia: atrofia frontale
  - conferma istologica autoptica

## DEMENZA a CORPI di LEVY

- 15-20% delle demenze, spesso erroneamente diagnosticata come M. di Alzheimer
- Malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla formazione di corpuscoli circolari (corpi di Levy, dall'autore che li descrisse inizialmente nel 1912)
- Caratteristiche cliniche:
  - declino cognitivo progressivo con compromissione dell'attenzione e della memoria
  - compromissione dell'attività visuo-spaziale
  - presenza di segni extrapiramidali
  - declino a decorso fluttuante con periodi di lucidità che possono durare oltre le 24 h intervallati da episodi di più severa confusione
  - durante gli episodi confusionali, presenza di allucinazioni visive vivide e non rari i deliri, in particolare di tipo persecutorio o di gelosia
  - rispetto all'Alzheimer, il paziente presenta una maggiore consapevolezza di malattia
  - ipersensibilità tipica ai neurolettici (difficile gestione dei disturbi psicotici).

## DEMENZA VASCOLARE

- **Al secondo posto tra le cause di demenza (17-29%)**
- **Insorgenza: > 60 anni**
- **Frequenza: M > F**
- **Etiopatogenesi: infarti multipli nel SNC**
- **Fattori di rischio: ipertensione, diabete, iperlipidemie, malattie cardiache, fumo**
- **MANIFESTAZIONI CLINICHE**
  - **Esordio acuto**
  - **Decorso "a gradini"**
  - **Forme: corticali, sottocorticali**
  - **Malattia di Binswanger (infarti sostanza bianca sottocorticale periventricolare)**
  - **Deliri e allucinazioni**
  - **Depressione**

## DEMENTIA VASCOLARE

### DIAGNOSI:

- Decorso clinico/ anamnesi
- Tecniche neuroradiologiche:
  - > TAC: aree multiple di ipodensità, dilatazioni ventricolari
  - > RMN: più sensibile
  - > SPECT: riduzione flusso ematico diffuso con aree circoscritte
  - > PET

### TERAPIA

- Prevenzione (fattori di rischio)
- Aumento della perfusione cerebrale
- Colino-mimetici
- FSK della spasticità
- Depressione

## DEMENTIA DA HIV-1

COMPLESSO COGNITIVO-MOTORIO ASSOCIATO AD HIV-1

FORME GRAVI ⇒ Demenza associata a HIV-1, mielopatia

FORME LIEVI ⇒ Disturbo cognitivo-motorio minore ⇒ 10-20% dei casi

Insorgenza tardiva

Inizio insidioso con manifestazioni quali

- apatia, depressione
- disturbi motori (ataxia, tremori, mioclonie)
- quadro demenziale completo

Anatomia patologica

- modesta atrofia cerebrale
- pallore sostanza ovale con manifestazioni infiammatorie

Patogenesi

- localizzazione HIV-1 nei macrofagi e nella microglia
- produzione di GP-120
- stimolazione cellule microgliali alla produzione di eccitotossine
- morte neuronale

## SINDROMI DEMENZIALI INFETTIVE DA "PRIONI"

- Encefalopatie spongiformi trasmissibili
- Differentemente dalle malattie infettive non richiede materiale genetico: infatti il termine "prione" deriva dall'inglese *prion* (acronimo di "PRoteinaceus Infective ONly particle"=particella infettiva solamente proteica) è il nome attribuito da S.B. Prusiner ad un ipotetico "*agente infettivo non convenzionale*" di natura proteica, privo di acidi nucleici in quanto resistente a trattamenti in grado di degradarli ma sensibile alle proteasi.
- Lunga incubazione  
Creutzfeldt-Jacob Disease, Kuru, Gerstmann-Straussler-scheinker Syndrome, Insonnia Fatale Familiare, Nuova Variante CJD

## SINDROMI DEMENZIALI INFETTIVE DA "PRIONI"

- Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD)
  - Esordio > 50 anni
  - rapida progressione (exitus 6-9 mesi)
  - demenza, segni neurologici, cerebellari, mioclonie
  - complessi trifasici EEG
- Nuova Variante CJD
  - esordio giovanile
  - sintomi psichiatrici iniziali ansia, depressione, deliri, allucinazioni
  - demenza e sintomi neurologici
  - correlata all'encefalopatia spongiforme bovina ?

	<b>PSEUDODEMENZA</b>	<b>DEMENZA</b>
<b>INSORGENZA</b>	Stabilita con precisione e relativamente rapida	Insidiosa
<b>ANAMNESI</b>	Positiva per precedenti disturbi affettivi anche nei familiari	Anamnesi familiare spesso positiva per demenza
<b>CLINICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- francamente depresso</li> <li>- comunica malessere personale</li> <li>- rara l'accentuazione motoria</li> <li>- Disturbi del sonno con risvegli precoci</li> <li>- comportamenti non commisurato al deficit cognitivo</li> <li>- attenzione e concentrazione conservata</li> <li>- si applica poco ai test superiori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- più spesso apatico, ...</li> <li>- indifferente</li> <li>- Frequente l'accentuazione motoria</li> <li>- rari i disturbi del sonno</li> <li>- deterioramento comportamentale commisurato al deficit</li> <li>- attenzione e concentrazione compromesse</li> <li>- compie notevoli sforzi</li> </ul>
<b>TRATTAMENTO</b>	Antidepressivi	