

Prima di tutto dobbiamo ridefinire la demenza e la possiamo definire come sta scritto qui cioè una sindrome caratterizzata dal deterioramento di capacità cognitive precedentemente acquisite. Questo è un punto molto rilevante perchè tu puoi avere una persona che sul piano delle funzioni cognitive è esattamente uguale all'altra ma uno ha una oligofrenia o insufficienza mentale e un altro invece ha una demenza. Quindi "precedentemente acquisite" fa la differenza. Quindi deterioramento (che significa perdita) di capacità cognitive precedentemente acquisite, e quindi con lo scadimento dell'efficacia in prestazioni precedentemente effettuate con successo, questa è la demenza cioè una perdita di un patrimonio. Quindi la demenza si differenzia sia dall'insufficienza mentale che dal ritardo mentale. Molti identificano insufficienza il ritardo, è un poco come se il ritardo per un insufficiente fosse una diagnosi un poco meno cattiva e invece sono due condizioni distinguibili. L'insufficienza è l'incapacità all'acquisizione e ci sono diversi gradi di insufficienza cioè ci sono insufficienze gravi in cui il bambino non riesce ad acquisire il linguaggio, ci sono insufficienze medie in cui il bambino riesce ad acquisire un linguaggio ma non bene articolato, ben formulato ecc... e non riesce per esempio ad acquisire la capacità di calcolo e le insufficienze lievi in cui il bambino riesce ad acquisirle però le capacità mentali non raggiungono comunque il livello che noi consideriamo fisiologico per un essere umano. Quindi questa è l'insufficienza cioè mancanza di acquisizione. L'insufficiente rimane insufficiente tutta la vita ma naturalmente acquisisce con gli anni capacità come le persone sane però rimane sempre un gap tra il sano e l'insufficiente cioè una differenza di capacità cognitive. Il ritardo invece è un ritardo di acquisizione. Per esempio un bambino che ha dei gravi traumi psichici in una fase molto iniziale della sua vita, può avere difficoltà ad avviare il processo di acquisizione cognitiva però può recuperare e alla fine può raggiungere un livello fisiologico di capacità cognitive, ad esempio un bambino invece di imparare a parlare a 13-14 mesi, incomincerà 3-4 anni però poi recupererà e la sua condizione, la sua capacità linguistica diventerà assolutamente identica a quella di un sano. Questo è il ritardo. Naturalmente tu puoi anche avere una regressione che assomiglia un po' alla demenza cioè puoi avere un bambino che parte con un ritmo assolutamente fisiologico, poi per via di una malattia incomincia a perdere ciò che aveva acquisito, naturalmente il suo patrimonio non sarà quello dell'adulto (insomma sta dicendo che nella regressione c'è la perdita di ciò che si è acquisito ma con patrimonio non integro perchè il processo di sviluppo delle capacità cognitive non è finito ancora), metti che incomincia a perderla a 7 anni, avrà acquisito ciò che a 7 anni può essere acquisito ma incomincerà a perdere e in quel caso si chiama regressione e non si chiama demenza perchè la demenza è quella della perdita di un patrimonio acquisito da un adulto cioè dopo la fine del processo di sviluppo delle capacità cognitive. (la pseudoinufficienza mentale invece è una condizione in cui non c'è nessuna alterazione del repertorio primario ma per mancanza di esperienza il bambino avrà un deficit. Se ad esempio un bambino vive in un ambiente in cui non si parla, non imparerà a parlare). Se si tratta di perdita di capacità cognitive è chiaro che tu puoi avere demenza, se hai perdita di qualunque capacità cognitiva ma quelle che più frequentemente sono perse nelle demenze che noi trattiamo sono: la memoria; il linguaggio; le abilità visuo-spaziali; il calcolo; il giudizio; la capacità di risolvere i problemi che poi si identifica sostanzialmente con l'intelligenza cioè noi definiamo l'intelligenza essenzialmente come capacità di risolvere i problemi, naturalmente per risolverli devi avere tutte le funzioni cognitive in buona funzione. Per quanto riguarda la perdita di memoria che è molto importante perchè voi vi ricordate che la nostra personalità si costruisce con la nostra storia e la nostra storia è tutta legata alla memoria che noi abbiamo della nostra storia e poi anche perchè la malattia di Alzheimer che è la malattia dementigena più frequente si caratterizza per l'esordio ipomnestico e la maggiore compromissione della memoria rispetto alle altre funzioni cognitive. Allora noi distinguiamo una memoria di lavoro (gli inglesi chiamano working memory) che è una memoria

immediata, è una attenzione finalizzata ed è una memoria di brevissima durata, quindi anche a capacità limitata, relativa a fatti del tutto irrilevanti. Se io ti dico per esempio 7 10 14 18 21 e ti chiedo di ripeterli, subito te li ricordi però verosimilmente se io li richiedo alla fine della lezione, lei non se li ricorda più. Questo è la cosiddetta memoria immediata o memoria di lavoro. A capacità limitata perchè se io gli avessi detto 20 numeri invece di 5 numeri, non li avrebbe ricordati cioè è una capacità limitata e di brevissima durata. Questa che cosa richiede? L'attivazione della sostanza reticolare ascendente cioè quella di cui abbiamo parlato l'altra volta che ci tiene svegli e poi circuiti prefrontali e parietali integri perchè naturalmente lei fa tutta una serie di associazioni perchè si tratta di numeri e quindi deve riconoscere i numeri. E allora io gli ho chiesto 5 numeri ma ne potevo dire 7 e potevo anche chiedere per vedere se la sua attenzione era assolutamente presente di dirli in senso inverso. Poi c'è la memoria episodica o recente. Questa è una memoria che durata minuti ma può essere consolidata per mesi e anche per anni cioè se io ti dico una cosa che ti colpisce molto tu puoi anche non perdere quella memoria episodica per tutta la tua vita. Non so se ve l'ho già detto che ci sono degli avvenimenti per una generazione (per esempio nella nostra generazione è l'attacco alle torri gemelle, mentre per la mia generazione è stata l'uccisione di John Kennedy) che sono sicuro che tutti voi vi ricordate che cosa stavate facendo quando avete avuto la notizia che erano state attaccate le torri gemelle. Non so io ero seduto a tavola a colazione quando seppi di John Kennedy ma mi ricordo esattamente dove ero seduto a tavola a fare colazione e questo è un fatto del tutto irrilevante però si stampa indelebilmente perchè è associato ad un evento di grandissima rilevanza per una persona. E noi ci ricordiamo che cosa, il dove e il quando è avvenuta quella cosa che noi memorizziamo. È il coinvolgimento della sfera emozionale che ci rende così capaci di conservare indelebilmente un'informazione unica nella nostra vita. Noi per memorizzare abbiamo bisogno di sentirci emotivamente coinvolti in quello che facciamo altrimenti lo dimentichiamo facilmente e perciò che bisogna studiare con passione cioè non può essere un esercizio mentale fatto con indifferenza emotiva cioè ti deve piacere quello che fai, devi avere l'impressione che corrisponde veramente al tuo talento, alla tua attitudine, a quello che tu vuoi fare nella vita e allora ce la metti tutta, ti emozioni. Noi come la definiamo in clinica? Facciamo ripetere tre nomi, molto banali nel cosiddetto Mini Mental State Examination che è il test internazionalmente di primo acchito ad un malato per valutare le sue funzioni cognitive. Allora diciamo al malato di ricordare casa, pane, gatto cioè tre nomi di cose molto semplici e gli chiediamo di ripeterle immediatamente appresso a noi e appena le ha ripetute correttamente tutte e tre (in genere una persona sana subito le dice correttamente tutte e tre) poi gli chiediamo di ricordarle perchè gliele richiederemo e dopo 3-5 minuti gliele richiediamo. A voi che siete sani, intelligenti può sembrare assurdo che non ricorda dopo 3 minuti casa, pane, gatto e invece è proprio così. Un malato di Alzheimer non ricorda non è capace neanche di ripeterle appena tu hai finito la serie di tre, quindi non è un test inutile perchè tutti vanno bene in questo test ma è un test che permette di rilevare certamente danni rilevanti della memoria. Questa al contrario della memoria immediata che testa la sostanza reticolare ascendente e i circuiti frontali e parietali, questo testa i circuiti temporali cioè quelli dell'ippocampo e in particolare del circuito di Papez che è il circuito che serve per il processo di memorizzazione. Noi questa capacità la perdiamo per la memoria episodica o recente quando entrambi gli emisferi cerebrali hanno subito lo stesso danno cioè non basta un unico danno al circuito di Papez cioè solo monolaterale ma deve essere bilaterale perchè è una funzione biemisferica. Se viene consolidata la memoria, questa diventa indipendente dall'ippocampo cioè significa che mentre l'ippocampo è indispensabile per la memorizzazione cioè per l'apprendimento, non è indispensabile per la rievocazione. Non so se vi ricordate il caso dell'epilettico che era sottoposto ad un doppio intervento di ablazione del focolaio epilettico temporale e che era diventato totalmente incapace di memorizzare ma fino all'epoca del secondo intervento la sua vita la ricordava pienamente il che vuol dire che tutta la sua storia era stata trasferita altrove e cioè dove? Nel resto della neocortex cioè la corteccia cerebrale. E queste sono immagini che già avete visto cioè la memorizzazione noi la intendiamo come la

scrittura della nostra storia cioè tutta legata alla plasticità neuronale, connessioni sinaptiche che si formano in rapporto ad un engramma da memorizzare, funzionalità nel senso di rapidità cioè facilitazioni di sinapsi che sono state attivate durante un'esperienza e questo che noi chiamiamo appunto plasticità richiede essenzialmente una condizione che si chiama long term potentiation cioè potenziamento a lungo termine e che coinvolge sinapsi glutammatergiche, quando succede già l'avete visto e ve lo ricordo cioè quando noi abbiamo la trasmissione glutammatergica con la long term potentiation abbiamo un grande potenziamento di questa sinapsi perchè oltre ad avere i recettori per il glutammato che hanno un effetto proprio sul potenziale della membrana e quindi eccitano il neurone postsinaptico, ne abbiamo altri che sono piuttosto dei recettori (per esempio recettori NMDA) che con l'entrata di calcio e non di sodio come il caso del recettore AMPA, noi abbiamo che questo calcio va ad attivare degli enzimi e determina una cascata di eventi biochimici che si chiama cascata delle chinasi con fosforilazione di proteine che poi hanno tutte una sequenza di effetti metabolici sul neurone postsinaptico e abbiamo anche dei recettori cosiddetti metabotropi che attivano la liberazione del Ca da parte del reticolo endoplasmico e anche qui cooperano nella cascata delle chinasi e questa fosforilazione nella regolazione vale anche per l'espressione genica cioè praticamente il neurone postsinaptico attivato da un'esperienza è un neurone che non sarà più identico a prima, sarà identico dal punto di vista della potenzialità ma non sarà più identico nei fatti perchè nei fatti ha incominciato ad esprimere geni diversi che prima casomai erano spenti ed adesso invece sono attivi, sono espressi. Questo è il modo in cui noi intendiamo il processo neurobiologico alla base della memorizzazione e la proviamo appunto con quei test per la memoria episodica. Poi abbiamo la memoria remota. Questa dura settimane, mesi, anni, anche tutta la vita e abbiamo visto come quella episodica può diventare memoria remota. È la neocortex che gioca il ruolo fondamentale e richiede la sintesi di nuove proteine con modifiche strutturali delle sinapsi. Una cosa che vedremo quando parleremo insieme della malattia cerebro-vascolare ischemica sarà che per la sintesi delle proteine nel cervello c'è bisogno di un flusso ematico cerebrale che è circa il doppio di quello medio fisiologico. Il che vuol dire che se la memoria cioè il consolidamento della traccia è basato sulla sintesi di proteine, noi, se non abbiamo la possibilità di modificare cioè di aumentare il circolo ematico cerebrale raddoppiandolo regolarmente rispetto a quello fisiologico, non riusciamo a memorizzare anche se l'esperienza l'abbiamo fatta (ecco questo può essere un meccanismo). La rievocazione delle memorie è un fenomeno cosciente che noi facciamo quando ricerchiamo la memoria cioè è un fenomeno cosciente voluto e richiede l'attivazione dei lobi frontali che è quella parte del cervello che serve per l'espressione della propria volontà, della propria iniziativa. Quindi noi per rievocare dobbiamo attivare i nostri lobi frontali e certe volte ci può capitare di andare in cerca di una cosa che avete perso di vista giorni prima e vi sentite perduti perchè non vi ricordate assolutamente dove e come l'avete persa di vista e poi però vi concentrate ed a un certo punto ritorna. La memoria di un fatto del tutto irrilevante che però è cruciale per trovare una cosa che non trovavate più, questo è diciamo l'espressione di un forte coinvolgimento dei lobi frontali perchè quella cosa era altamente importante per voi e quindi riusciamo a ritrovarla ma naturalmente non se è passato troppo tempo ma se è passato un po' di tempo anche qualche giorno riusciamo a farlo. Come ci avviciniamo al malato con demenza? Ovviamente l'anamnesi perchè ti orienta immediatamente verso una demenza. L'esame obiettivo generale che in genere nei dementi non mette in evidenza niente a meno che non ci sono delle complicanze in corso. I dementi che non hanno una buona assistenza da parte dei badanti, frequentemente sono disidratati e denutriti, frequentemente sono sporchi perchè richiedono assistenza per lavarsi, nutrirsi, alzarsi ecc... ma altrimenti non hanno segni di malattia. L'esame neurologico deve ritrovare alterazioni delle funzioni cognitive e del comportamento. Questa osservazione ci permette anche di orientarci verso una forma di demenza o un'altra forma di demenza perchè le demenze non hanno soprattutto all'esordio lo stesso quadro sindromico. Sono tutte demenze ma sono demenze diverse. Poi noi abbiamo un protocollo diagnostico di indagini paracliniche che ci permette di arrivare a diagnosi che sono, per le malattie

degenerative, per convenzione diagnosi di probabilità, non sono mai diagnosi definitive e questa è una convenzione. La diagnosi definitiva è solo autoptica cioè si fa al microscopio. Le cause più comuni di demenza sono queste: La malattia di Alzheimer; la demenza vascolare; L'encefalopatia alcolica o sindrome di Korsakoff Wernicke; il morbo di Parkinson; L'intossicazione da farmaci e da stupefacenti. Di queste soltanto la malattia di Alzheimer fa parte della nostra lezione di oggi. Però non la sola perchè noi parlando di demenze degenerative dobbiamo considerare la malattia di Alzheimer che è la più frequente ma anche la demenza fronto-temporale e le patologie correlate cioè la paralisi soprannucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale e poi la malattia a corpi di Lewy o demenza a corpi di Lewy. Queste sono le demenze degenerative più importanti.

La malattia di Alzheimer:

La diagnosi di probabilità è una diagnosi che ha il 90% circa di affidabilità e questo è un dato scientificamente controllato cioè se tu prendi 100 malati che hanno ricevuto da neurologi esperti una diagnosi di malattia di Alzheimer e dopo la morte vai a controllare la diagnosi vedi che circa il 90% delle diagnosi erano corrette cioè diventano definitive mentre il 10% ci possono essere degli errori nel senso che era casomai vascolare o che era una forma di degenerativa diversa. La diagnosi clinica è quella ovviamente più importante e si basa sul rilievo del deficit della memoria episodica seguito da disturbi del linguaggio e visuo-spaziali. Quindi deficit della memorizzazione, deficit del linguaggio (esistono anche forme che si chiamano proprio demenza semantica cioè persone che hanno la perdita del significato delle parole come segno distintivo prevalente), e poi visuo-spaziali cioè queste persone hanno difficoltà nel dire destro o sinistra, hanno difficoltà nell'orientarsi nello spazio. Una caratteristica è l'esordio subdolo. Quando gli chiedi da quanto tempo hai questo disturbo, il malato probabilmente non se lo ricorda se è un malato di Alzheimer e i familiari hanno sempre una grande difficoltà non solo a dire il giorno ma anche a dire il mese e anche a dire l'anno in cui è cominciato ma la risposta è approssimativa più o meno 4-5 anni fa, quindi questo è l'elemento tipico delle malattie degenerative cronico progressive cioè l'esordio non è definibile se non con approssimazione negli anni. La progressione è lenta ma non ugualmente lenta in tutte le persone. Ci sono dei malati di Alzheimer che progrediscono rapidamente, altri che progrediscono più lentamente. La progressione è inesorabile cioè non c'è nulla che possa arrestare di ciò che abbiamo a disposizione sia naturalmente che in corso di terapia. Alla fine tu osservi una completa destrutturazione della personalità, quella persona non è più una persona nel senso che non sa più chi è, non sa più il significato del suo stare, non conosce più e non ricorda più la sua storia, non ha più relazioni né affettive né intellettuali con alcuno. Quindi è una destrutturazione della personalità completa e ovviamente questo comporta una perdita di autonomia della vita quotidiana anche per le cose elementari come bere, mangiare, lavarsi, ritmo sonno-veglia ecc ecc.. questo per la diagnosi clinica. La diagnosi paraclinica è un protocollo che serve ad escludere altre patologie dementigene; si possono osservare un'atrofia corticale e dell'ippocampo in risonanza magnetica per immagini e un ipometabolismo parieto-temporale posteriore in PET. Un piccolo inciso: assenza di neuroni e circolazione intesa come flusso ematico cerebrale e metabolismo le cui cose sono strettamente associate per cui se tu hai dei neuroni poco attivi avrai non solo un ipometabolismo di quei neuroni ma hai anche una ridotta circolazione perchè il flusso viene regolato dall'attività quindi tutto è concatenato. La malattia di Alzheimer sta diventando via via che la popolazione invecchia cioè che la durata della vita aumenta, un problema sociale sempre maggiore e medico sempre maggiore perchè l'età è centrale per la malattia cioè non esiste il morbo di Alzheimer a 20 anni, ci sono delle famiglie con mutazioni geniche che causano l'Alzheimer in cui il morbo di Alzheimer può esordire anche a 40 anni ma sono veramente poche famiglie che hanno mutazioni geniche altrimenti è una malattia dell'anzianità e della senilità. La familiarità per le forme genetiche è in genere femminile, non è così che sia così rilevante come l'età ecc... però le donne si ammalano di malattia di Alzheimer più degli uomini. I fattori di rischio

modificabili ma ancora in discussione sono: l'ipertensione arteriosa; l'ipercolesterolemia; il diabete; elevati indici di infiammazione; la bassa scolarità. Quindi la malattia di Alzheimer condivide in modo più incerto gli stessi fattori di rischio che troveremo per la malattia cerebro-vascolare e questo ha portato molta acqua al mulino della discussione su quale possa essere l'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer sporadica (N.B. per forme sporadiche il prof intende quelle forme non a trasmissione mendeliana) cioè quanto una riduzione di flusso possa essere rilevante per produrre i danni neuronali che si ritrovano poi nella malattia di Alzheimer. L'impressione che è più condivisa dai clinici che si occupano specificamente di Alzheimer è che possano essere dei fattori correlati con la malattia di Alzheimer ma poco rilevanti per l'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer. È chiaro che questi sono i fattori di rischio modificabili non solo per avere un ictus o un infarto del miocardio ma anche per il morbo di Alzheimer tu vorrai tenere la colesterolemia sotto controllo, la glicemia sotto controllo, l'ipertensione arteriosa e poi che andrai a scuola più a lungo che puoi perchè si correla con la scolarità, per esempio io immagino che ora che le donne sono più scolarizzate degli uomini questa differenza di genere scomparirà perchè è legata naturalmente a quella che è la popolazione anziana degli ultimi venti anni dove gli uomini erano più scolarizzati delle donne ma oramai sta avvenendo il contrario e quindi probabilmente questa differenza di genere scomparirà. E questa differenza di genere voi la vedete anche qua (il prof mostra un grafico), qui si tratta di un grafico che mostra la prevalenza della difficoltà nello svolgimento di attività della vita quotidiana strumentali (IADL) nei due sessi e in base all'età. Ora vedete come decresce progressivamente con l'aumentare dell'età la popolazione che non ha alcuna difficoltà cioè soltanto il 25% dei maschi tra 80 e 84 non ha alcuna difficoltà nelle attività della vita quotidiana. Per le donne vedete che già tra 75 e 79 anni c'è un po' più di donne che ha qualche difficoltà e questa differenza diventa sempre più evidente col passare degli anni. Parallelamente vedete come aumenta la percentuale di difficoltà in due o più attività della vita quotidiana sia nei maschi che nelle donne ma nella donna la percentuale di difficoltà è maggiore. Mentre invece in un solo ambito si vede che più o meno c'è stazionarietà cioè che con l'età sia i maschi che le femmine non hanno grandi modificazioni nell'ambito di una sola difficoltà. La malattia di Alzheimer è una malattia di atrofia corticale e questo è evidente in questa immagine (il prof mostra l'immagine), guardate che differenza c'è tra lo sviluppo della corteccia cerebrale in questo malato rispetto ad un sano della stessa età e i solchi e le scissure sono enormemente più ampie, più profonde e questo è un correlato che noi possiamo guardare in risonanza perchè in risonanza noi possiamo vedere l'ampiezza degli spazi subaracnoidei della volta che è funzione del trofismo. Se quello è l'aspetto macroscopico della diagnosi, questo è l'aspetto microscopico della diagnosi (il prof mostra l'immagine), questa è una tipica placca senile fatta di beta-amiloide e questi sono neuroni che portano dei grovigli neurofibrillari. Questi sono i markers della malattia di Alzheimer ma non sono patognomonici della malattia di Alzheimer cioè se voi prendete un vecchio sano mentalmente di 85 anni voi trovare sia l'uno che l'altra, è una questione quantitativa cioè i markers di neurodegenerazione sono presenti in tutti i vecchi ma è la quantità che è responsabile della manifestazione sindromica in senso demenziale o invece in senso di invecchiamento. Qual è la patogenesi? È rilevante la degenerazione neurofibrillare che è legata alla iperfosforilazione, glicosilazione o altra modificazione della proteina tau e il risultato è la formazione di questi grovigli che in letteratura internazionale vengono definiti tangles (pronuncia Tangls). E l'altro cioè l'accumulo di beta-amiloide 42 (è un frammento) che deriva dalla digestione della proteina precursore dell'amiloide (che è una proteina fisiologica), digestione che viene effettuata da parte di enzimi che si chiamano secretasi e che sono la beta e la gamma secretasi. Se l'attività di questi enzimi porta a formazione di beta-amiloide 42 e allora questa fibrillerà e produrrà placche senili. Questo è il processo metabolico della proteina precursore dell'amiloide, questa è l'APP e l'alfa-secretasi è un enzima che taglia qui in mezzo l'APP e da luogo a questi due frammenti nessuno dei quali è patogeno. La beta-secretasi taglia l'APP in questi frammenti e il taglio essenzialmente avviene qui. La gamma-secretasi taglia questi due frammenti. Questo è un processo fisiologico ma il problema nasce dal fatto che tu puoi

avere come risultato dell'azione della beta secretasi due tipi di frammenti uno che si chiama beta-amiloide 42 che è neurotossico perchè fibrilla e l'altro invece 40 che non è neurotossico e non fibrilla (penso che il prof si è confuso e voglia dire che dal taglio della g-secretasi sul prodotto della b-secretasi derivano questi due peptidi 42 e 40). Quindi tu ti ammali di Alzheimer se nel processamento dell'APP hai un eccesso di produzione di beta-amiloide 42, questo è quello che noi oggi sappiamo. Questo è il risultato finale di un lungo percorso perchè essendo caratterizzata da due eventi cioè accumulo di placche senili e degenerazione neurofibrillare o grovigli neurofibrillari fatti di tau, c'è stato un lungo dibattito cioè nella malattia di Alzheimer che cosa è patogeneticamente più rilevante, l'accumulo di beta-amiloide o i grovigli neurofibrillari? che cosa viene prima e che cosa viene dopo? Il fatto di avere visto che ci sono dei malati a cui la malattia di Alzheimer è stata trasmessa geneticamente e che hanno la ? e i grovigli neurofibrillari e in tutti i casi i geni mutati che possono essere una mutazione del gene APP, oppure mutazioni di queste proteine che si chiamano presenili 1 o 2, è sempre il processamento dell'APP che viene alterato e questo oramai ha portato tutti quelli che si occupano di ricerca sui meccanismi patogenetici del morbo di Alzheimer a ritenere che sia una malattia in cui l'evento fondamentale primario è l'accumulo di beta-amiloide e non l'accumulo di tau iperfosforilata (insomma sta dicendo che poichè i malati a cui l' Alzheimer è stato trasmesso geneticamente hanno dei geni mutati (vedi APP, presenili 1 o 2) che in tutti i casi portano sempre a un alterato processamento dell'APP, questo ha portato a ritenere che l'accumulo di beta-amiloide è più importante). Un'altra cosa che è rilevante sul piano genetico è che è stato visto che l'omozigosi per questa lipoproteina ApoE-epsilon 4 (si pronuncia come si scrive. La "E" leggila è) è un fattore di rischio molto rilevante per il morbo di Alzheimer cioè persone che sono omozigoti per ApoE-epsilon 4 hanno una forte predisposizione a sviluppare il morbo di Alzheimer, mentre invece gli altri aplotipi come epsilon 2, epsilon 3 non sono correlati con il morbo di Alzheimer. Sempre in tema di genetica e sempre per conferma dell'importanza del ruolo dell'APP e del suo processo nella patogenesi, un mio ex-allievo che si chiama Giuseppe di Fede, ha scoperto una nuova mutazione di questo gene che è molto particolare perchè questa mutazione nell'omozigote porta ad Alzheimer familiare mentre nell'eterozigote invece protegge dall'Alzheimer. Perciò è una mutazione recessiva che ha un effetto dominante-negativo cioè inibisce l'amiloidogenesi e questo diciamo ulteriormente conferma la rilevanza del processamento dell'APP nella patogenesi ma ha aperto anche una finestra su una possibile terapia nel senso che se nell'eterozigote questa mutazione ha un effetto dominante-negativo e allora questa mutazione potrebbe aprire e schiudere una parte per la processione delle persone dal rischio di ammalarsi di Alzheimer. Per il momento non c'è terapia. La malattia inesorabilmente avanza ma noi curiamo soprattutto nella parte di esordio cioè finchè la demenza non è ancora marcata e cioè finchè lo score raggiunto è superiore a 10 o superiore a 14 a seconda delle nazioni, noi continuiamo a curare con gli inibitori delle colinesterasi centrali perchè è stato visto che i difetti di memoria nel malato di Alzheimer sono legati a una desattivazione colinergica della corteccia cerebrale per cui con l'inibizione dell'acetilcolinesterasi centrale noi prolunghiamo il tempo di azione dell'acetilcolina al livello della corteccia e in questa maniera otteniamo qualche vantaggio sulla funzione mnemonica ma guardate non c'è tanta differenza tra questi farmaci donepezil, rivastigmina, galantamina ma l'effetto che riesci ad avere è veramente modesto ed limitato alla fase iniziale della malattia. Poi ci sono gli antagonisti del recettore NMDA cioè la memantina e poi gli antiossidanti come la vitamina E perchè in tutte le malattie del vecchio si ritiene che ci sia un processo di ossidazione cioè radicali liberi dell'ossigeno che sono dannosi. Un'idea interessante era la vaccinazione con beta-amiloide cioè se la beta-amiloide 42 è quella che fibrilla se tu produci anticorpi contro la beta-amiloide 42, puoi interferire con il processo di amiloidogenesi cioè di fibrillazione soltanto che gli effetti collaterali di questo che è stato un trial internazionale che si ha fatto anni fa, ha portato a diversi casi di encefalite e quindi è stato interrotto per motivi etici. Poi gli antinfiammatori anche le statine perchè chi guarda al microscopio il cervello di un malato di Alzheimer trova diversi fenomeni infiammatori. E poi a seconda dei casi terapie sintomatiche

come farmaci antiepilettici, tranquillanti, antidepressivi perchè soprattutto all'inizio tu puoi avere consapevolezza delle tue difficoltà e quindi cadere in depressione oppure puoi avere crisi epilettiche secondarie ai danni da malattia di Alzheimer. Domanda dello studente: perchè gli antagonisti del recettore NMDA sono utili? risposta de prof: perchè evidentemente questo calcio che entra favorisce, attraverso l'attivazione delle chinasi, l'iperfosforilazione delle proteine di alcune proteine come la tau.

Andiamo avanti con la demenza fronto-temporale. La demenza fronto-temporale ha un esordio più precoce ed è più frequentemente familiare del morbo di Alzheimer. La forma familiare è frequentemente dovuta a mutazioni del gene tau e in questo senso è una taupatia. Mentre la malattia di Alzheimer è una beta-amiloidopatia, invece la demenza fronto-temporale è una taupatia. È meno frequente del morbo di Alzheimer ma, essendo più precoce, in età presenile l'incidenza è sovrapponibile a quella del morbo di Alzheimer. È meno diagnosticata, è più facile che vada misconosciuta la demenza fronto-temporale perchè, lo vedremo dopo, l'esordio è con disturbi del comportamento e allora spesso il malato viene preso per uno psicotico, quindi viene preso in carico essenzialmente da uno psichiatra che spesso non conosce abbastanza bene la demenza fronto-temporale e quindi può ritardare la diagnosi. La sindrome è dominata dai disturbi del comportamento, del linguaggio e delle funzioni esecutive. La diagnosi di probabilità si raggiunge con questa valutazione clinica cioè una demenza che esordisce tra i 30 e i 50 anni (nella forma ereditaria), tra i 50 e i 70 (nella forma sporadica), con disturbi del comportamento. Disturbi del comportamento di tipo frontale cioè possono essere di tipo inibitorio o di tipo disinibito. Quindi comportamenti diversi ma sempre riconducibili al lobo frontale, seguiti da disturbi della capacità di programmazione (che è frontale), giudizio (che è prevalentemente frontale) e linguaggio (che è frontale) cioè quelli hanno soprattutto difficoltà nell'espressione verbale. Spesso si associano disturbi di movimento: parkinsonismo, aprassia e sindrome motoneuronale. La diagnosi paraclinica di questa malattia si correla con un'atrofia in risonanza che è fronto-temporale in genere asimmetrica come in genere sono asimmetriche tutte le patologie neurodegenerative. Alla PET si ritrova ipometabolismo fronto-temporale. (il prof mostra la slide) Questo è il quadro in 3 anni di evoluzione della malattia fronto-temporale: vedete come i ventricoli laterali e il terzo ventricolo siano in 3 anni enormemente espansi, come gli spazi subaracnoidei e la profondità dei solchi e delle scissure siano completamente modificate per maggiore ampiezza dopo 3 anni e come anche il metabolismo soprattutto al livello frontale e temporale sia notevolmente diminuito nel giro di 3 anni. Questi sono i correlati paraclinici che ci permettono di fare diagnosi. La demenza fronto-temporale va distinta dalla malattia di Pick che è una differenziazione essenzialmente istopatologica: si ha gliosi, perdita neuronale e la caratteristica è la presenza di questi neuroni degenerati contenenti inclusioni citoplasmatiche costituite da proteina tau, nella corteccia frontale e temporale, spesso anche nei nuclei della base e nei motoneuroni e questo è il motivo per cui frequentemente la sindrome demenziale nel fronto-temporale è associata a una sindrome parkinsoniana e a una sindrome motoneuronale. Se le inclusioni costituite da proteina tau sono argirofile la diagnosi è di malattia di Pick (quindi in pratica le alterazioni sono tutte uguali e quindi la diagnosi differenziale si basa sul fatto che le inclusioni sono argirofile). La demenza fronto-temporale è una malattia ancora più incurabile rispetto all'Alzheimer perchè gli anticolinesterasici non sono efficaci e allora possiamo usare: antidepressivi serotoninergici per ridurre inibizione e disforia; tranquillanti antidopaminergici che però posso aggravare la sindrome parkinsoniana; gli antiparkinsoniani del tutto inefficaci qualora ci sia una sindrome parkinsoniana associata alla demenza. Ci sono poi delle forme di demenza fronto-temporale sporadiche associate con parkinsonismo e che sono taupatie e noi menzioniamo soprattutto la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale. Che cosa sono? Sono naturalmente entrambe delle demenze. La PSP è caratterizzata da questo gravissimo parkinsonismo acinetico-rigido cioè le persone sono proprio immobilizzate, simmetrico mentre invece il morbo di parkinson è asimmetrico, con retrocollo mentre invece il parkinsoniano è flesso in avanti,

con paralisi dello sguardo verticale o sindrome di Parinaud (pronuncia parinò) cioè tu chiedi di guarda in alto e in basso e gli occhi rimangono nella posizione intermedia, mentre riescono a guarda a destra o a sinistra, non riescono a guarda nè in alto nè in basso ed è questo che ha dato il nome a questa diagnosi cioè paralisi sopranucleare progressiva cioè sopranucleare rispetto ai nuclei oculomotori, del controllo corticale sui nuclei oculomotori. L'altra è la degenerazione cortico-basale. Questa è una demenza che si associa a un disordine di movimento asimmetrico di tipo parkinsoniano, quindi rigidità, bradicinesia ma anche con aprassia e mioclonie. La degenerazione cortico-basale ha come caratteristico l'arto alieno cioè tu guardando il malato e cercandogli di parlare ti rendi conto che ha un arto completamente inutilizzato come se non fosse suo, non lo usa mai, non lo muove, non gesticola, se tu gli chiedi di fare una cosa come per esempio di prendere la tua penna, lo farà sempre e solo con un arto mentre l'altro è come se non ce l'avesse. Questo è quello che dà il nome di arto alieno come se non fosse suo, eppure quello non è un arto paralizzato nè è un arto desensibilizzato cioè una cosa diversa: tu puoi avere che un malato ha una mano inutile perchè ha una lesione della rappresentazione corticale della mano per cui non ha più sensibilità corticale e allora non riesce più a riconoscere le cose con il tatto, non riesce più a manipolare gli oggetti, quella è la mano inutile mentre invece questo è l'arto alieno cioè non ha deafferentazione non ha paralisi ma non lo riconosce più come suo e quindi non lo usa, questo è molto simile. Veniamo alla malattia a corpi di Lewy. Voi sapete che il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla degenerazione nigrostriatale e sentirete anche che i neuroni che degenerano portano un accumulo di proteine che costituiscono questi corpi di Lewy che sono il correlato del morbo di Parkinson così come le placche senili sono correlate al morbo di Alzheimer. Questi corpi di Lewy sono trovati anche in questa forma di demenza che è caratterizzata da: fluttuazioni della vigilanza, allucinazioni visive, la demenza è particolarmente caratterizzata da deficit visuo-spaziali, parkinsonismo e delirium (delirium per dire stato confusionale) che è determinato dall'uso dei farmaci dopaminergici. Quindi fluttuazioni della vigilanza, ora è vigile ora invece è obnubilato, allucinazioni visive perchè la sede è soprattutto posteriore cioè occipitale rispetto al fronto-temporale o all'ippocampo, i deficit sono soprattutto visuo-spaziali, c'è questo parkinsonismo perchè i corpi di Lewy si accumulano anche al livello dei nuclei della base, i farmaci dopaminergici determinano anche per bassi dosaggi delirium cioè uno stato confusionale con deliri e l'insieme è legato all'accumulo di questi corpi di Lewy fatti di sinucleina. La sinucleina è la terza proteina di cui dovete ricordarvi dopo la beta-amiloide e la tau. Quindi oggi quelli che studiano i meccanismi molecolari patogenetici di queste malattie distinguono le amiloidopatie, le taupatie e le sinucleinopatie e probabilmente si andrà avanti con altre scoperte. La terapia delle malattia a corpi di Lewy è con farmaci colinergici perchè si è osservata una marcata riduzione frequentemente del tono colinergico, è più efficace la terapia colinergica (anticolinesterasi) nella malattia con corpi di Lewy che nel morbo di Alzheimer. Mentre invece è controindicata la terapia dopaminergica per il parkinsonismo perchè aumenta enormemente le allucinazioni visive e perchè causa il delirium. La terapia antidopaminergica delle allucinazioni e del delirium deve essere valuta con cautela perchè questi malati sono predisposti al parkinsonismo. Quindi i dopaminergici non li puoi dare per accentuazione del delirium e delle allucinazioni e gli antidopaminergici non li puoi dare per l'accentuazione della sindrome bradicinetico-rigida. E queste sono le conclusioni della lezione di oggi: certamente c'è da dire che si sono differenze ma non una netta linea di demarcazione. La seconda conclusione è che molti disordini osservati nei dementi si osservano anche nei vecchi non dementi, così come gli aspetti istologici della neurodegenerazione. Non c'è dubbio che il vecchio sano non ha più la capacità cognitiva che ha un giovane così come non c'è dubbio che non ha più la capacità motoria di un giovane perchè le sue capacità si riducono ma il range è contenuto entro certi limiti per cui la differenza tra un sano vecchio e un vecchio malato è una differenza solo quantitativa e questo sia clinicamente che istologicamente, ma proprio per questo il problema della popolazione che invecchia è un problema sociale perchè la neurodegenerazione avviene anche nel sano, naturalmente non è che avviene in maniera identica in tutti i sani e allora la prospettiva è che se noi

estrapoliamo la curva di incidenza per esempio dell'Alzheimer nel valutare degli anni, abbiamo una curva iperbolica e se estrapoliamo questa curva iperbolica dalle osservazioni che son state fatte cioè circa 100 anni, a 110 anni abbiamo che praticamente il 100% dei vecchi di 110 sarebbe affetto da morbo di Alzheimer. Naturalmente questo non vuol dire tutti gli ultracentenari però vuol dire che è strettamente correlato con l'età e questo naturalmente è un problema che diventa sempre maggiore con l'aumento della durata della vita. Solo il trovare dei fattori che possono interferire con lo sviluppo di questa malattia cioè con lo sviluppo dei processi di neurodegenerazione può portare a un evitamento di questo che è un rischio enorme che corriamo.