

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE "LUIGI SACCO"

Dottorato di Ricerca in Scienze Neurologiche e del Dolore
Ciclo XXIII
Settore Scientifico Disciplinare Med - 26

**“Impatto della depressione sul rischio di progressione del
Mild Cognitive Impairment a malattia di Alzheimer”**

Tesi di Dottorato di Ricerca
Dott.ssa Susanna Maria Fusari Imperatori

Matricola n. R07519

Relatore: Chiar.mo Prof. Claudio Mariani

Correlatore: Chiar.ma Prof.ssa Francesca Clerici

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

INDICE

Introduzione	pag. 5
Cenni storici sulla malattia mentale	pag. 5
La depressione	pag. 15
Classificazione dei disturbi mentali	pag. 15
Disturbo depressivo maggiore	pag. 15
Distimia	pag. 16
Disturbo depressivo Non Altrimenti Specificato	pag. 16
Disturbo depressivo minore	pag. 16
Diagnosi differenziale	pag. 17
Eziologia	pag. 18
Esordio tardivo della depressione	pag. 19
Depressione come fattore di rischio di demenza e di conversione	pag. 20
Aging	pag. 21
Mild Cognitive Impairment	pag. 23
Il continuum della “linea di transizione”	pag. 26
Fattori di Rischio	pag. 26
I fattori familiari e genetici	pag. 30
Demenze	pag. 33
Introduzione	pag. 33
I criteri diagnostici delle sindromi demenziali	pag. 34
Classificazione delle demenze	pag. 36
Epidemiologia delle demenze	pag. 38
Incidenza	pag. 39
Malattia di Alzheimer	pag. 40
Stadi clinici della Malattia di Alzheimer	pag. 42
Fisiopatologia	pag. 43

Diagnosi per la Malattia di Alzheimer	pag. 49
Diagnosi precoce e marker	pag. 50
<u>Obiettivo</u>	<u>pag. 52</u>
<u>Materiali e metodi</u>	<u>pag. 52</u>
<u>Etica</u>	<u>pag. 61</u>
<u>Analisi statistica</u>	<u>pag. 62</u>
<u>Risultati</u>	<u>pag. 63</u>
<u>Discussione</u>	<u>pag. 70</u>
<u>Bibliografia</u>	<u>pag. 75</u>

“Da nell’altro si formano i piaceri e la serenità e il riso e lo scherzo, se non dal cervello, e così i dolori, le pene, la tristezza e il pianto. E soprattutto grazie ad esso pensiamo e ragioniamo e vediamo e udiamo e giudichiamo sul brutto e sul bello, sul cattivo e sul buono, sul piacevole e sullo spiacevole... Ed è a causa del cervello se impazziamo e deliriamo e se ci insorgono incubi e terrori, e insonnia e smarrimenti strani, e apprensioni senza scopo e incapacità di comprendere cose consuete, e atti aberranti... Il cervello esercita il più grande potere sull’uomo...”

(Sulla malattia sacra, 17, IV sec. A.C.)

1 Introduzione

1.1 Cenni storici sulla malattia mentale

Nel IV secolo a.C., Ippocrate, considerò il cervello la sede dell'affettività. Con il termine "Melanconia", si riferisce all'affezione considerata conseguente all'azione patogena della bile nera sul cervello (*dal greco: melas = nero, cholè = bile*). Sia la bile gialla che nera, erano ritenute strettamente collegate alle anomalie del comportamento, potendosi distinguere ad esempio temperamenti collerici e temperamenti melanconici a seconda che fosse prevalente l'uno o l'altro fluido. La bile gialla e la bile nera erano allora considerati, insieme al sangue e al flemma, gli umori fondamentali dell'organismo umano, capaci di assicurare, fin quando si mantenevano fra di loro in perfetto equilibrio ed armonia, la salute fisica e psichica dell'individuo.

In particolare la bile nera o atrabile (*in greco: melagkolia*) era descritta come un fluido denso, freddo, scuro e irritante; si pensava che avesse sede nella milza e che potesse prodursi anche per evaporazione della componente acquosa degli altri umori. Ippocrate pose l'accento sulla periodicità della malattia, rilevandone la stagionalità e delineò i quattro tipi di temperamenti in grado di predisporre ai diversi disturbi mentali: collerico, melanconico, sanguigno e flemmatico. Ciascuno di questi temperamenti sarebbe derivato dall'eccesso degli umori corrispondenti: bile gialla, bile nera, sange e flegma. La bile nera era considerata affine alla terra, anch'essa secca e fredda; era inoltre collegata all'autunno e all'età presenile. La bile nera, qualora avesse preso il sopravvento sugli altri fluidi, poteva fuoriuscire dalla sua sede naturale, infiammarsi, corrompersi e infine ottenebrare la mente. La malinconia, così prodottasi per eccesso e alterazione di un umore corporeo, presentava soprattutto sintomi psichici quali: tristezza, timore, inappetenza, turbe del sonno, allucinazioni e deliri.

Per Ippocrate la terapia della malinconia consisteva nel riportare l'umore sovrabbondante in armonico equilibrio con gli altri tre; a tal fine consigliava un regime igienico-dietetico adeguato non disgiunto, soprattutto nel caso di pazienti poco collaboranti, dall'assunzione di farmaci (come l'elleboro e la mandragola) che per le loro proprietà purgative ed emetiche potessero eliminare l'eccesso di atrabile. Discepolo di Platone (427-347 a.C.), che aveva considerato alcuni tipi di follia come un dono degli dei, Aristotele (384-322 a.C.) associò la melanconia alla genialità, sostenendo che un eccesso di atrabile poteva aiutare artisti, filosofi e anche politici a eccellere nel loro campo. Per Aristotele inoltre il cuore, principale centro vitale e sede del sensorium commune, mandava i vapori caldissimi prodotti al suo interno verso il cervello, il quale provvedeva a raffreddarli e condensarli; in tal modo l'attività del cuore poteva a sua volta essere rinfrescata e calmata.

Ad Alessandria, in epoca ellenistica, Erofilo ed Erasistrato, esperti di anatomia, rivalutarono il cervello localizzandovi le funzioni intellettive. Erasistrato in particolare si sarebbe occupato anche di melanconia, diagnosticandone con successo una forma "amorosa" nel principe Antioco, innamorato della seconda moglie di suo padre; la cura sarebbe stata in questo caso il raggiungimento dell'oggetto d'amore, come in affetti avvenne col consenso del padre a ciò consigliato dal medico.

A Roma, nel I secolo a.C., Asclepiade di Bitinia, contrario alla dottrina umorale e seguace della teoria solidistica, prescriveva ai melanconici vari tipi di bagni, dieta, ambienti bene illuminati; consigliava inoltre di tenere nei confronti di tali pazienti un atteggiamento rassicurante e incoraggiante. Nella stessa epoca l'enciclopedista Aulo Cornelio Celso descrisse nel *De Medicina* alcune cure in uso contro l'insonnia dei melanconici: applicazione sulla testa di unguento a base di zafferano e di giaggiolo, posizionamento sotto le orecchie di frutti di mandragola, somministrazione di decotto di papavero o di giusquiamo, applicazione di ventose scarificanti alla nuca.

Lucio Anneo Seneca, filosofo vissuto tra il I secolo a.C. ed il I secolo d.C., diede un'accurata descrizione della melanconia e fornì a coloro che ne erano affetti suggerimenti sotto forma di esortazioni e consolazioni.

Rufo d'Efeso nel I secolo d.C. si interessò alla melanconia che descrisse e suddivise in vari tipi caratterizzati dalla diversa localizzazione e azione dell'atrabile, descrivendone anche alcune forme deliranti. Per quanto riguarda le terapie prescriveva norme igieniche e dietetiche, il salasso, un purgante a base di cuscuta, epitimo e aloe.

Sorano d'Efeso, vissuto tra il I e il II secolo d.C., si occupò anch'esso di melanconia che, seguendo la dottrina solidistica, attribuiva ad uno stato di costrizione delle fibre costituenti il corpo umano. Descrisse i sintomi principali della malattia: tristezza silenziosa con pianto immotivato, ansietà, prostrazione, disturbi gastrici, animosità verso i parenti. Come cura consigliava soprattutto dei cataplasmi da applicare in regione epigastrica o sul dorso a livello delle scapole; non trascurava neppure le prescrizioni di tipo psicologico-comportamentale, raccomandando ai parenti di far assistere il paziente a commedie allegre, occuparlo in passatempi che tengano sveglia la sua mente, di mostrare interesse e ammirazione per quanto riesce a fare.

Areteo di Cappadocia, vissuto nel II secolo d.C., si interessò in più occasioni della melanconia per la cui cura prescrisse farmaci purganti e colagoghi, consigliando anche bagni in acque che contenessero tra le altre sostanze: bitume, zolfo e allume. Areteo considerò la possibilità che ci fosse una predisposizione costituzionale alla melanconia e che lo stato malinconico costituisse l'estensione patologica di una normale condizione psicologica; affermò inoltre che tale malattia poteva guarire completamente oppure ripresentarsi ancora dopo diversi anni.

Claudio Galeno (130-200 d.C.), introdusse il termine "ipocondria" riferito ad una malattia nella quale l'eccessiva preoccupazione per la salute compariva come sintomo accessorio, mentre il nucleo centrale era rappresentato dalle manifestazioni melanconiche. Sottolineò l'importanza dei fattori genetici ed ambientali nello sviluppo della melanconia e rilevò le diverse caratteristiche del decorso cronico e

ricorrente. Fu un tenace assertore della dottrina umoralista, attribuì la malinconia all'eccesso di bile nera, distinguendone tre differenti tipi. Il primo era dovuto alla localizzazione prevalentemente encefalica dell'atrabile; il secondo era invece causato dalla diffusione di tale umore mediante il sangue a tutto l'organismo, encefalo compreso; il terzo infine era provocato dall'ingorgo del medesimo umore nella regione ipocondriaca con produzione di esalazioni tossiche capaci di salire fino all'encefalo e di influenzarlo. Descrisse la tristezza, l'ansietà ed anche i pensieri deliranti dei melanconici. Consigliava ai pazienti un regime igienico-dietetico; dovevano ad esempio evitare gli alimenti che richiamassero il nero e l'acre dell'atrabile.

Gli autori vissuti in epoca immediatamente successiva a quella di Galeno (come Oribasio di Pergamo, Alessandro di Tralles o Paolo d'Egina) non si discostarono dall'impostazione generale di stampo ippocratico-galenico nell'interpretazione e nel trattamento della disturbi melanconici.

L'impostazione organicistica degli autori greci e romani e, soprattutto l'ipotesi "umorale" di Ippocrate, venne abbandonata in epoca medioevale, quando sotto la spinta della scuola araba di Avicenna (980-1037 d.C.), l'origine di tutti i disturbi psichici fu nuovamente attribuita a cause magiche e religiose.

I padri della Chiesa, pur accettando in linea generale il sistema galenico, manifestarono frequentemente la tendenza a considerare la sintomatologia depressiva non come una malattia (la malinconia, imputabile a cause organiche e debellabile con un trattamento medico), ma come un peccato (l'accidia, imputabile a tentazioni diaboliche e debellabile con delle pratiche religiose). San Cassiano, ad esempio, descrisse nei monaci una condizione, favorita dall'esistenza solitaria, caratterizzata da tristezza e inquietudine che li rendeva oziosi e incapaci di assolvere ai loro doveri. In questi casi la cura più adatta poteva essere un atto di penitenza o una punizione correttiva. Comunque, per prevenire il peccato di accidia si consigliava di scacciare l'ozio con l'attività lavorativa, soprattutto quella richiedente un certo grado di impegno e fatica. Del resto il malinconico, che frequentemente dava l'impressione di

avere in odio la vita stessa e di nutrire sfiducia nella misericordia divina, manifestava un atteggiamento certamente riprovevole per ogni buon cristiano. Il depresso poi, assorbito dai suoi timori e dalle suoi deliri, sembrava talvolta aver perso del tutto la ragione, il dono divino che differenziava l'uomo dalle bestie; tale situazione poteva essere facilmente interpretata come un segno della riprovazione divina nei suoi confronti, strettamente connessa alla condizione di peccatore.

I medici arabi, all'epoca del massimo splendore di tale civiltà (ultimi secoli del primo millennio e primi secoli del secondo millennio d.C.), si occuparono anch'essi della depressione, influenzati in genere dalle dottrine ippocratico-galeniche. Najab ud din Unhammad (vissuto tra il IX ed il X secolo) descrisse in particolare una forma caratterizzata dal comportamento taciturno e agitato con insonnia e antipatia verso i suoi simili; descrisse inoltre una seconda forma contraddistinta dalla tristezza e dall'ansietà; in entrambi i casi prescriveva norme igienico-dietetiche, bagni e talvolta salassi. Avicenna (vissuto tra il X e l'XI secolo) contrastò l'opinione che la sintomatologia depressiva derivasse dall'influsso di demoni, ritenendola una malattia curabile con cure mediche (prescrisse ad esempio l'iperico a tali pazienti).

Costantino l'Africano, vissuto nell'XI secolo tra il nord-Africa e l'Italia, fu autore del trattato *De melanconia*, uno dei primi testi medici interamente dedicati alla depressione, nel quale la tradizione greco-romana si fondeva con gli apporti degli autori arabi. Della malattia erano accuratamente descritte la sintomatologia, le differenti forme cliniche e le varie cause; si passava poi ad illustrare il trattamento, prevalentemente di tipo igienico-dietetico (riguardante: la situazione climatico-ambientale, l'alimentazione, il bilancio tra ritenzione e espulsione delle materie organiche, l'attività fisica, il ritmo sonno-veglia, la sfera emotivo-passionale). Venivano comunque considerate anche le terapie farmacologiche, in genere a base di purganti o diaforetici, per espellere rapidamente e in maggior quantità possibile l'atrabile responsabile del quadro morboso.

Santa Ildegarda, badessa del monastero di Bingen in Germania, vissuta nel XII secolo, riteneva che la melanconia fosse strettamente collegata al peccato originale e

direttamente provocata dal diavolo; contro tale condizione consigliava dei rimedi, considerati espressione della benevolenza divina, tratti dai tre regni della natura.

Durante il Rinascimento la condizione depressiva cominciò ad essere considerata in modo diverso rispetto al Medioevo. In particolare il filosofo Marsilio Ficino (1433-1499), come del resto aveva già sostenuto Aristotele, definì il temperamento melanconico e gli accessi di malinconia una caratteristica dell'uomo di genio, versato nelle arti, nelle scienze e nella politica. Secondo il Ficino e il circolo neoplatonico a lui collegato, il malinconico era associato fin dalla nascita a Saturno, pianeta ambivalente capace sia di assicurare genialità e creatività che di causare inerzia ed ebetudine. Il Ficino, in una sorta di manuale igienico ad uso dei letterati (*De vita triplici*, 1489), fu prodigo di consigli per superare gli effetti maligni di Saturno: seguire regole igienico-dietetiche, coltivare la musica, ingraziarsi il pianeta Giove così da aggiungere "gioivialità" alla malinconia di fondo dell'artista.

Con Vesalio (1514-1564), il ritorno all'esame obiettivo dello stato psichico dei pazienti e all'inquadramento clinico-scientifico delle diverse forme di depressione, consentì di distinguere vari sottotipi di melanconia derivati da un tumore al cervello o da altri fattori fisici quali un'alterazione quantitativa o qualitativa di un ipotetico "umore della depressione".

Il medico francese Jean Fernel (1486-1557) nella sua classificazione delle malattie mentali distinse tre tipi di melanconia: una forma triste, una forma con licanthropia e una forma con eccitazione (mania); fece rientrare nelle melanconia, che imputava ad un danno della sostanza cerebrale, anche i deliri di persecuzione senza febbre e senza agitazione.

Joannes Weyer (1515-1588) originario del Brabante, considerò la melanconia la principale affezione di cui soffrivano le persone accusate di stregoneria. Per tale medico molte delle esperienze che le cosiddette streghe raccontavano erano probabilmente frutto della loro immaginazione disturbata più che dell'effettivo intervento del demonio; era perciò raccomandabile farle visitare prima dal medico che dal sacerdote.

Robert Burton (1577-1640) pubblicò nel 1621 il celebre trattato *Anatomy of Melancholie* nel quale rifacendosi alla letteratura precedente sull'argomento ne descrisse sintomatologia, tipologia e terapia. In particolare nel libro venne sottolineato il possibile comportamento suicidario dei melanconici e furono illustrate numerose idee deliranti a sfondo depressivo (ad esempio, la convinzione di essere fragile come vetro, pesante come piombo, leggero come piuma, infiammabile come paglia, ecc.).

Tra il XVII e il XVIII comparvero alcune interpretazioni della sintomatologia depressiva che si discostavano dalla tradizionale attribuzione di responsabilità alla bile nera. Thomas Willis (1621-1675), sotto l'influenza delle teorie iatrochimiche, chiamava in causa nella genesi della melanconia un eccesso di salinità del sangue capace di alterare la conformazione stessa del cervello. Thomas Sydenham (1624-1689) sottolineava nell'ipocondria la debolezza del sangue che andava rinforzato con farmaci corroboranti, soprattutto a base di ferro. Hermann Boerhaave (1668-1738), sulla scia delle teorie iatromeccaniche, chiamava in causa un aumento delle componenti oleose del sangue con riduzione dell'apporto ematico al cervello e impoverimento dei secreti nervosi. Frederic Hoffmann (1660-1742) attribuiva la melanconia ad uno spasmo della dura madre con difficoltà per la circolazione del sangue nel cervello. George Cheyne (1671-1743) nel libro *The English Malady* si soffermava invece sulle cause ambientali dell'ipocondria depressiva (in particolare: il clima delle isole britanniche, umido e pesante, e anche il ritmo di vita delle sue grandi città).

Tuttavia, verso la fine del secolo XVIII, la bile nera manteneva ancora una certa rilevanza nell'interpretazione della sintomatologia depressiva. Così ad esempio Anne-Charles Lorry (1726-1783) distingueva la "melanconia umorale" (caratterizzata dai disturbi digestivi, dovuta all'eccesso di atrabile e trattabile con evacuanti) dalla "melanconia nervosa" (caratterizzata dai fenomeni convulsivi, dovuta alla tensione delle fibre costituenti l'organismo e trattabile con tonici antispastici) e Pierre-Jean-Georges Cabanis (1757-1808) sosteneva l'esistenza di un "temperamento

melanconico”, incentrato sul sistema epatico, terreno favorevole per l’instaurarsi della malattia depressiva.

Philippe Pinel (1745-1826) considerò la melanconia come un’idea esclusiva (monomania) consistente in un falso giudizio del malato sulla condizione del suo corpo per cui credeva a torto di essere in pericolo. Jean-Etienne-Dominique Esquirolle (1772-1840) coniò per la depressione il termine “lipemania”, definita una “monomania caratterizzata da un delirio parziale e da una passione triste ed oppressiva”, allontanando così dalla malattia ogni riferimento alla bile nera.

Gli alienisti dei primi decenni del secolo XIX, sotto l’influenza dalla “psichiatria romantica” che imputava ad uno squilibrio dell’anima tutte le malattie mentali, fecero ricorso anche nella cura della depressione al cosiddetto “trattamento morale”, consistente nel tentativo di contrastare e far scomparire il nucleo delirante individuato nel paziente con un atteggiamento pedagogico. Si ricorreva ad esempio al metodo della “frode pietosa” (il terapeuta cioè carpiva la fiducia del paziente, fingendo inizialmente di dividerne le convinzioni per poi correggerle più tardi); altrimenti si procuravano ai malati delle sensazioni piacevoli, talora alternate a sensazioni spiacevoli, così che le prime fossero esaltate dalle seconde, oppure si cercava di suscitare nei medesimi delle emozioni improvvise, cogliendoli di sorpresa con stimoli sonori o visivi.

Comunque, ancora nella prima metà dell’Ottocento per la melanconia e per l’ipocondria, nonostante il cambiamento dell’interpretazione patogenetica, si continuavano a prescrivere ai pazienti alcuni farmaci avvalorati da una lunga tradizione quali purganti, fluidificanti e digestivi; erano inoltre impiegate con una certa frequenza le terapie fisiche come l’immersione in acqua, la doccia o la sedia rotatoria.

Verso la metà del secolo XIX, in corrispondenza del progressivo spostamento della psichiatria dal campo delle speculazioni filosofiche a quello della ricerca scientifica (soprattutto in ambito neuroanatomico e neurofisiologico), si cominciò a interpretare la malattia depressiva come un disturbo organico del cervello. Così, ad

esempio, Théodore Hermann Meynert (1833-1892) ipotizzò nella melanconia un deficit di energia cerebrale collegato di solito all'ischemia. Altri autori della stessa epoca chiamarono invece in causa, basandosi su reperti autoptici in pazienti affetti da depressione, differenti cause di alterata funzione del cervello quali anemia, iperemia o edema.

Jean-Pierre Falret (1794-1870) notò nei pazienti il frequente passaggio dalla depressione alla mania, indicando col termine “follia circolare” la malattia caratterizzata dalla successione delle due polarità opposte dell'umore; per quanto riguarda il comportamento depressivo si interessò anche del suicidio. Simili osservazioni sull'alternanza depressione-mania compirono anche Jules Baillarger (1809-1890) che descrisse una “follia a doppia forma” e Karl Ludwig Kalbaum (1828-1892) che parlò nei suoi scritti di *Vesania typica circularis*.

Nella seconda metà dell'Ottocento per quanto riguarda il trattamento della depressione non si evidenziarono particolari progressi rispetto all'epoca immediatamente precedente. Venivano usati in terapia accanto a medicinali già noti (come arsenico, stricnina, strofanto, ecc.) anche nuovi farmaci, come gli anestetici o i primi ipnotici prodotti sul finire del secolo dall'industria farmaceutica. Vennero utilizzate anche alcune tecniche apparse nel frattempo in medicina quali: il magnetismo animale, l'ipnotismo e l'elettroterapia. Molti alienisti tuttavia tenevano ancora nella cura di depressi e ipocondriaci un atteggiamento attendistico, limitandosi spesso a norme preventive o coadiuvanti e prescrivendo ai pazienti più agiati viaggi di piacere oppure soggiorni nelle stazioni termali.

Emil Kraepelin (1856-1926) nella sua classificazione delle malattie mentali associò mania e depressione nella “psicosi maniaco-depressiva”, suddivisibile in tre espressioni sintomatologiche (bipolare, unipolare e mista); considerò invece a parte la “melanconia evolutiva”, a prognosi più sfavorevole. In seguito Ernst Kretschmer (1888-1964) definì col termine “personalità cicloide” i vari temperamenti affettivi che predisponavano alla psicosi maniaco-depressiva. Il profilo psicologico del

cosiddetto “tipus melancholicus” venne descritto qualche decennio più tardi dal Tellembach.

Sigmund Freud (1856-1939) elaborò un’interpretazione psicodinamica della depressione; in *Lutto e Melanconia* (1917) sottolineò come tali due condizioni fossero accomunate dalla perdita di un oggetto a forte risonanza emotiva con introiezione di irrisolti sentimenti negativi. Melanie Klein (1882-1960) considerò l’esperienza depressiva come una fase fondamentale nello sviluppo del bambino.

La psicoterapia (dalla psicoanalisi alla terapia comportamentale) si propose nella prima metà del Novecento come un trattamento innovativo nella cura della depressione considerando anche gli scarsi risultati ottenuti dalla contemporanea psichiatria biologica.

Attorno alla metà del secolo XX cominciarono ad essere usati due trattamenti che si rilevarono particolarmente efficaci nei confronti della depressione: la terapia elettroconvulsivante e gli psicofarmaci. La prima venne introdotta in psichiatria nel 1938 da Ugo Cerletti (1877-1963) diffondendosi ben presto nei principali paesi occidentali. Per quanto riguarda i secondi, verso la fine degli anni ’50 vennero introdotti in terapia gli “antidepressivi triciclici” e i cosiddetti “anti-MAO” (inibitori delle amino-ossidasi); seguirono la scoperta delle benzodiazepine, indicati nella depressione ansiosa, l’utilizzo del litio nella prevenzione della psicosi maniaco-depressiva e infine, in anni più recenti, la comparsa degli antidepressivi di seconda generazione (“atipici” e “serotoninergici”). Accanto alle terapie psicofarmacologiche si svilupparono negli ultimi decenni del Novecento varie teorie biochimiche sulla genesi della depressione che evidenziavano il ruolo determinante dei neurotrasmettitori.

2 La depressione

2.1 Classificazione dei disturbi mentali

I maggiori sistemi di classificazione dei disturbi mentali sono rappresentati dall'International Classification of Diseases (ICD) della World Health Organization (WHO) e il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR, 2000). L'American Psychiatric Association (APA) ha sviluppato nel tempo criteri di classificazione, il più possibile oggettivi, sulla base dei quali si svolge la maggior parte della ricerca sperimentale internazionale. Sia per il sistema di classificazione del DSM-IV che per l'ICD-10, i criteri diagnostici si basano sulla soddisfazione o meno di un certo numero di criteri, il fine è quello di stabilire un linguaggio comune fra ricercatori, sfavorendo però, i contenuti intrapsichici ed eziologia nella diagnosi.

2.2 Disturbo depressivo maggiore

Il disturbo depressivo maggiore viene diagnosticato negli anziani con gli stessi criteri usati nei giovani adulti e nelle persone di mezza età. Sottotipi della depressione maggiore includono melanconia, depressione delirante e disturbo affettivo stagionale. I criteri diagnostici per la depressione degli anziani non tiene conto delle malattie organiche e della terapia farmacologica in atto.

Nella depressione maggiore vi sono almeno cinque dei seguenti disturbi singoli (un solo episodio depressivo in anamnesi) o ricorrenti (due o più episodi depressivi in anamnesi, separati da un periodo di benessere di almeno due mesi) di depressione: sentimento di "svuotamento e tristezza" per la maggior parte del tempo (senza a volte saperne la ragione), avere voglia di piangere e commuoversi con estrema facilità, perdere interesse per le attività quotidiane, per il lavoro, avere disturbi dell'appetito, avere problemi di sonno, non saper reagire e avere poca energia, avere sensi di colpa e tendenza ad avvilitarsi, avere difficoltà di attenzione e concentrazione, pensare alla morte. Disturbi della durata di almeno due settimane

senza elevazione del tono dell'umore, euforia o mania, indipendentemente da una patologia organica o da un fattore di stress molto importante.

2.3 Distimia

Il disturbo distimico è caratterizzato dalla presenza di una sintomatologia depressiva attenuata (che non soddisfa i criteri per l'episodio depressivo maggiore). Nella distimia vi è un umore cronicamente depresso in associazione con altri sintomi. Seppur la gravità dei sintomi è minore rispetto a quella degli episodi di depressione maggiore, compaiono più frequentemente sentimenti di disperazione e una perdita della capacità di provare piacere per le cose piacevoli della vita (*“anedonia, dal greco “incapacità di provare piacere”*), e la durata minima è di due anni. Durante tale periodo di malattia possono manifestarsi brevi periodi di benessere.

2.4 Disturbo depressivo Non Altrimenti Specificato

Nel disturbo depressivo NAS rientrano diversi quadri clinici con manifestazioni depressive che non soddisfano i criteri per gli altri disturbi dell'umore o per i disturbi dell'adattamento. Tra i disturbi depressivi NAS rientrano: Disturbo Depressivo Minore, il Disturbo Ricorrente Breve e il Disturbo Disforico Premestruale. Talvolta, si tratta di episodi depressivi secondari ad altre patologie, il più delle volte psichiatriche.

2.5 Disturbo depressivo minore

La maggior parte degli anziani con sintomi depressivi non soddisfano tutti i criteri per la depressione maggiore.

Vi è un'entità diagnostica che permette di caratterizzare i pazienti che pur avendo sintomi depressivi non soddisfano tutti i criteri per la diagnosi di depressione maggiore.

La depressione minore è una forma sub-clinica di depressione, i criteri diagnostici proposti dal DSM IV sono uguali a quelli per la depressione maggiore, ma la diagnosi richiede un minor numero di sintomi che potrebbero indicare si una

forma iniziale di depressione maggiore o cronica (Judd et al., 1994; Pincus & Wakefield-Davis, 1997). È caratterizzato da episodi depressivi, della durata di almeno due settimane, che presentano meno di cinque sintomi richiesti per la diagnosi di episodio depressivo maggiore come previsto dal DSM-IV-TR.

La depressione minore è più frequente rispetto alla depressione maggiore nella popolazione anziana (Alexopoulos, 1997; Gallo e Lobowitz, 1999).

2.6 Diagnosi differenziale

Se in medicina il concetto di patologia è legato alla dimostrazione che segni e/o sintomi siano correlati a lesioni anatomo-patologiche o a alterazioni biologiche obiettivamente dimostrate, nelle malattie definite “psichiche” non sempre è possibile fare la correlazione di molti quadri clinici ai relativi processi eziopatogenetici. Pertanto la classificazione delle “malattie mentali” sono un costrutto in divenire in ambito psicologico, medico e socioculturale.

La depressione può comparire nell’arco di tutta la vita, ma spesso si ri-presenta nell’età senile portando con sé una serie di sintomi e/o segni che possono rendere complessa la diagnosi poiché nel suo determinismo interagiscono variamente modulati, fattori biologici, psicologici e socio-ambientali.

Spesso è difficile far luce sulla differenza tra *senectus*, *tristitia* e *depressio*. Infatti, parte del problema è che la depressione negli anziani è difficile da isolare dai molti disturbi che colpiscono in tarda età avendo anche un profilo sintomatologico in taluni aspetti diverso da quello precoce. Non solo l’aspetto clinico della depressione nella tarda età può variare da anziano ad anziano, e da giovane anziano a grande-anziano, ma può variare anche rispetto a precedenti episodi di depressione durante la vita stessa della persona.

Inoltre, poco appetito, apatia, lacrime facili, disturbi psicosomatici, disturbi del sonno e ritiro sociale sono socialmente più accettati rispetto a comportamenti opposti nell’anziano. Senza dimenticare che talvolta sono gli stessi anziani che accettano la

propria condizione di disagio confondendola con uno stato di normalità. Le caratteristiche talora atipiche del quadro depressivo, la presenza di disturbi fisici, la tendenza alla somatizzazione e la compromissione di alcune funzioni cognitive, favoriscono la cronicità e il mal riconoscimento del disturbo depressivo nella senescenza. In questo complesso disegno riconoscere e attribuire il corretto peso ad una manifestazione clinica invalidante, potrebbe essere utile in diversi ambiti: per una corretta diagnosi differenziale, per il trattamento consigliato al paziente con il fine sia di restituire benessere al paziente, ma soprattutto di non cronicizzare la malattia o favorire la comparsa o la complicazione di altre patologie.

La sottovalutazione dei sintomi depressivi sembra essere la conseguenza sia di una consolidata associazione alla condizione di anziano, ma soprattutto alla correlazione dei disturbi depressivi ad una manifestazione legata a patologie organiche, che alterano il funzionamento cerebrale. Difficilmente viene preso in considerazione il meccanismo causale opposto, come se mente e cervello fossero due entità separate e senza associazioni.

Invece, la depressione nella persona anziana, potrebbe essere la malattia nella malattia.

Una percentuale considerevole dei pazienti più anziani, nelle cure primarie, non ricevono alcun trattamento o ricevono trattamenti inadeguati per la loro depressione (*NIH Consensus Development Panel on depression in elderly-life, 1992; Lebowitz et al., 1997*).

2.7 Eziologia

Le soluzioni di classificazione nosografica dei sintomi o dei segni della depressione possono essere azzardati in base al ragionamento clinico che l'esperto decide autonomamente di intraprendere. La scelta del criterio a cui affidarsi è multipla: criteri diagnostici, scale di valutazione del tono dell'umore, colloquio clinico, anamnesi. Se poi si vuol concettualizzare la depressione a cornice di una patologia internistica o degenerativa, è necessario avvalersi di esami strumentali che

non valutano la depressione ma che confermano l'ipotesi diagnostica legata alla patologia organica.

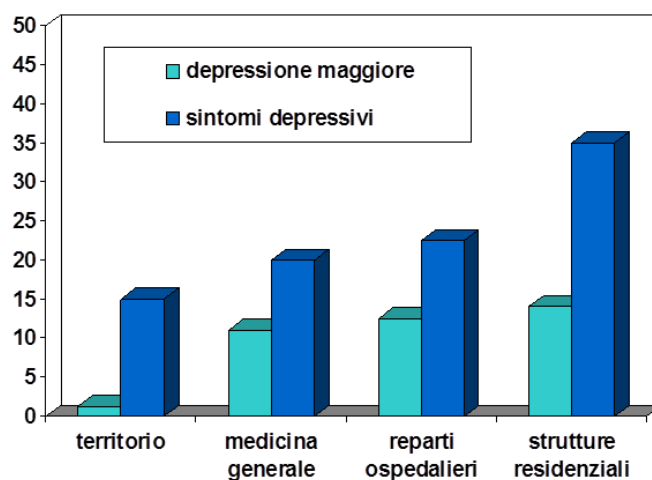
Le domande a cui si tenta di rispondere sono se la depressione nell'anziano sia prodromo di qualche patologia, oppure sia un sintomo di una patologia diversa dalla depressione oppure ancora abbia una sua posizione definita e sia però un campanello di allarme per lo sviluppo di altre patologie.

Le principali forme di depressione nell'anziano sono il disturbo depressivo minore, il disturbo depressivo maggiore, il disturbo distimico, il disturbo dell'umore dovuto a condizione medica generale e il disturbo dell'umore indotto da sostanze.

2.8 Esordio tardivo della depressione

La comparsa di una depressione maggiore o minore dopo i 60 anni di età è identificata come depressione ad insorgenza tardiva. Infatti, l'esordio nel "grande adulto" di una depressione non significa fare una diagnosi di depressione minore o maggiore precoce, ma si riferisce ad una popolazione che manifesta i sintomi clinici della depressione, suggerendo la possibilità di una eziologia diversa.

Fig. prevalenza depressione ad esordio tardivo



Mulsant BH J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl 20): 9-15

Blazer DG J Gerontol Med Sci 2003; 56: 249-265;

Cole MG et al Can Med Assoc 2006; 174: 38-44

2.9 Depressione come fattore di rischio di demenza e di conversione

La prevalenza della depressione nei soggetti MCI è più elevata in studi basati sui ricoveri ospedalieri (mediana: 44,3%, range: 9% - 83%) rispetto agli studi basati sulla popolazione (mediana: 15.7%, range: 3% - 63%), riflettendo i modelli di riferimento e i criteri di selezione utilizzati. L'incidenza dei sintomi depressivi varia da 11,7 a 26.6/100 anni-persona in studi ospedalieri e di popolazione (Panza, 2010).

La depressione aumenta moderatamente il rischio di malattia di circa due/ tre volte, tuttavia rimane da determinare se, almeno in alcuni casi, la depressione possa rappresentare un sintomo precoce di malattia di Alzheimer (Madrego 2004; Panza 2010).

Altri studi invece, tolgono forza all'ipotesi della correlazione fra depressione e aumento del rischio di sviluppare una demenza nei soggetti MCI, proponendo che il rischio di conversione nei soggetti con decadimento cognitivo lieve cresce con la presenza di apatia rispetto a coloro con decadimento cognitivo lieve, senza apatia (Palmer), accendendo ancora una volta i riflettori sull'associazione che passa tra MCI, disturbi riconosciuti come "psicologici" e aumento del rischio di conversione a demenza.

Tuttavia, gli studi dell'ultimo decennio pur essendo per la maggior parte concordi che i disturbi psicologici come la depressione, l'apatia e l'agitazione siano un fattore predittivo per la progressione da decadimento cognitivo lieve a demenza, non hanno risultati univoci.

I risultati contrastanti suggeriscono che il disegno dello studio, quindi, i criteri diagnostici utilizzati, l'esperienza dello sperimentatore, la metodologia di raccolta delle informazioni, gli strumenti, le scale di stima per quantificare la sintomatologia depressiva, la durata del periodo di follow-up e il campione di popolazione scelto sono fondamentali per fare una diagnosi di depressione, ma soprattutto per rilevare un'associazione tra depressione basale, sviluppo di MCI e progressione verso una demenza.

Siamo al punto di aver riconosciuto che “mente e cervello” non siano due entità separate ed autonome, ed in particolare che la relazione tra depressione e deterioramento cognitivo è complessa e verosimilmente bidirezionale. Ma non siamo ancora in grado di definirne la relazione temporale e cioè se la depressione rappresenti un fattore di rischio per deterioramento cognitivo minore oppure un sintomo precoce di esso (Fratiglioni L., 2007).

2.10 Aging

Nel 2009 l'Organizzazione mondiale della sanità sul tema della salute degli anziani proponeva il motto: “Invecchiare è un privilegio, una sfida e una meta della società del XXI secolo”

Argomento sempre in auge, in una società, come la nostra, che sta vivendo una sorta di ‘rivoluzione demografica’: nel 2000, nel mondo c'erano circa 600 milioni di persone con più di 60 anni, nel 2025 ce ne saranno 1,2 miliardi e 2 miliardi nel 2050. Inoltre, le donne vivono più a lungo degli uomini in tutti i paesi e nella fascia di popolazione molto anziana il rapporto fra uomini e donne è di 2 a 1 (Centro Nazionale Epidemiologia e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità).

Secondo le stime dell'ISTAT, nel 2007 in Italia il numero degli ultra 65enni ammontava a circa 15.085.001 persone, se si pensa che la popolazione italiana nel 2007 era pari a 59.131.287 persone, si può facilmente calcolare che la popolazione al di sopra dei 65 anni ammontava a circa il 25% della popolazione italiana (<http://demo.istat.it>). Il 37% dei ricoveri ospedalieri e il 49% dei giorni di degenza è determinato dalla popolazione anziana.

In Europa, come in molti altre regioni ricche, una persona su 5 ha più di 60 anni. Questo rapporto scende a 1 su 20 in Africa ma, come in altre aree in via di sviluppo, il processo di invecchiamento della popolazione è più rapido che nei paesi ‘sviluppati’, quindi c'è meno tempo per adottare le necessarie misure per far fronte alle conseguenze dell'aumento della popolazione anziana, fra cui l'aumento della

frequenza di patologie croniche legate all'invecchiamento. L'invecchiamento della popolazione è tipicamente accompagnato da un aumento del carico delle malattie non trasmissibili, come quelle cardiovascolari, il diabete, la malattia di Alzheimer e altre patologie neurodegenerative, tumori, malattie polmonari croniche ostruttive e problemi muscoloscheletrici (*Centro Nazionale di Epidemiologia, ISS, ultimo aggiornamento luglio 2009*), ma anche da quelle psichiatriche come per esempio i disturbi dell'umore, la distimia e la depressione.

La depressione negli anziani è associata ad una grave disabilità mentale, fisica e sociale (Wells et al., 1989).

Sebbene il rischio di malattia aumenti con l'età, la malattia non è una tappa obbligata dell'invecchiamento. Stile di vita, screening e al più tardi una diagnosi precoce, sono misure di prevenzione accessibili ed efficaci. Nell'anziano la disfunzione della memoria è graduale e riguarda soprattutto la rievocazione del materiale appreso, riuscendo comunque ad acquisire nuove informazioni. Le funzioni intellettive globali sia pure un po' rallentate e meno elastiche sono conservate.

Lungo il continuum che unisce lo stato di normalità cognitiva allo stato patologico, vi è un concetto clinico intermedio di transizione i cui protagonisti per la maggioranza sono coloro che prima o poi, svilupperanno una forma di demenza, generalmente degenerativa.

La presenza di un decadimento cognitivo lieve, elemento che accomuna la demenza nelle fasi iniziali e l'invecchiamento, è considerato sia sintomo prodromico alla demenza e sia elemento di un normale processo fisiologico di invecchiamento, provocando non poche critiche, diatribe e discussioni tra diversi studiosi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha introdotto, nella decima versione della classificazione internazionale delle malattie, l'espressione di Mild Cognitive Impairment per indicare un declino cognitivo che non raggiunge il livello della demenza, ma che rappresenta una fase di transizione tra il normale invecchiamento e la demenza, sull'ipotesi teorica che soggetti che hanno sviluppato demenza hanno attraversato, in precedenza, una fase di compromissione cognitiva lieve caratterizzata

dalla compromissione di una singola area cognitiva, spesso la memoria, che interferisce solo lievemente con le normali attività del soggetto, preservando però, le normali attività sociali e relazionali (Petersen, 1995).

Vi è quindi una categoria di persone le cui funzioni cognitive generali sono simili a quelle di soggetti normali di controllo, mentre le funzioni mnesiche sono simili a quelle di pazienti affetti da demenza lieve.

3 Mild Cognitive Impairment

Pur essendo nota fin dalla fine del 1800 la presenza di pazienti con deficit cognitivi circoscritti e lentamente progressivi (Handbook of Clinical and Experimental Neuropsychology a cura di Denes e Pizzamiglio, 1999), il concetto di MCI è recente e ha avuto diverse definizioni negli anni con prognosi differenti.

A partire dagli anni sessanta, vari autori (Kral, 1962; Hughes, 1982; Crook et al., 1986; WHO, 1993; Levy et al., 1994; APA, 1994; Graham et al., 1997), hanno proposto definizioni diverse dei deficit cognitivi.

Queste definizioni respingono una “evoluzione patologica” del declino cognitivo, inserendolo nel range di normalità dell’invecchiamento.

Il concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI) fa la sua comparsa nel 1991 in un articolo pubblicato su Neurology da alcuni studiosi appartenenti alla Mayo Clinic (Flicker et al., 1991).

Nel 1999 Petersen et al., hanno tentato di definire meglio il concetto di MCI amnestico, attraverso dei criteri clinici diagnostici, che tenevano conto però, solo del deficit mnesico.

Tab. Criteri clinici per la diagnosi di Mild Cognitive Impairment (Petersen et al., 1999)

-
1. Disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare;
 2. Presenza di un oggettivo disturbo di memoria rilevabile rispetto all’età e scolarità del gruppo di riferimento a cui appartiene;
 3. Normalità delle restanti funzioni cognitive generali;
 4. Autonomia nelle attività del quotidiano;
 5. Assenza di demenza.

L'MCI in quegli anni è indicato come la “fase di transizione” tra il normale invecchiamento e la demenza iniziale. Il decadimento cognitivo lieve è riconosciuto anche come lo “stadio pre-clinico” della malattia di Alzheimer non essendo state prese in considerazione altre tipologie di demenza.

Nel 2001 lo stesso Petersen ipotizza una nuova classificazione considerando anche quei soggetti che presentano una compromissione di una o più funzioni cognitive diverse dalla memoria.

Nel 2003 al Symposium di Stoccolma un gruppo multidisciplinare di esperti internazionali, integra l'aspetto clinico ed epidemiologico del Mild Cognitive Impairment.

L'anno successivo al Symposium, vengono presentate delle raccomandazioni sui criteri generali di gestione e classificazione del MCI (*Winblad B. et al.,2004*).

Le indicazioni sul management sono suddivise su tre livelli:

- ✓ informazione alla popolazione sui fattori di rischio di evoluzione a demenza;
- ✓ esami clinici di routine, ponendo particolare attenzione alle cause modificabili che potrebbero interferire nelle prestazioni cognitive, compresi i disturbi mentali come la depressione;
- ✓ Esami specialistici: valutazione neuropsicologica, neuroimaging e quando possibile biomarkers e PET.

Le raccomandazioni specifiche sui criteri clinici e diagnostici del MCI includono:

- ✓ Assenza di demenza;
- ✓ Calo delle prestazioni cognitive: valutazione neuropsicologica delle funzioni cognitive e/o disturbo soggettivo di memoria e/o informazioni raccolte da un congiunto;
- ✓ L'autonomia nel quotidiano sia mantenuta e le funzioni strumentali complesse siano mantenute o lievemente ridotte.

Oggi, per Mild Cognitive Impairment, si intende la condizione (...di transizione...) in cui un soggetto con prestazioni cognitive lievemente inferiori rispetto a soggetti sani a lui pari, ha piena o lievemente modificata, autonomia nel quotidiano.

Lo scenario tipico dell'MCI implica un'iniziale manifestazione del deficit di memoria, ma può riguardare anche altre singole compromissioni cognitive quali, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive e le capacità aprassiche.

Nel corso del tempo si è osservato che tali deficit possono essere anche associati fra loro producendo tre diverse tipologie di MCI: MCI amnestico (a-MCI), multidominio (md-MCI), o singolo dominio diverso dalla memoria (snm-MCI).
(Petersen, 2004).

Nel primo caso si ha una compromissione marcata ed esclusiva della memoria, nel secondo caso è presente un deficit lieve in diversi domini cognitivi, fra cui spesso la memoria, nel terzo caso invece la compromissione è manifesta in un solo dominio diverso dalla memoria, spesso il linguaggio, mentre le altre funzioni sono conservate, come resta normale anche la capacità di compiere tutte le azioni legate alla vita quotidiana.

Tra i sottogruppi di MCI, il più studiato è quello amnestico. Tale forma tende molto frequentemente ad evolvere in Malattia di Alzheimer (AD), specialmente se vi sono associati disturbi dell'umore *(Palmer K et al., 2010).*

Circa il 10-15% dei pazienti affetti da MCI entro 1 anno dalla diagnosi sviluppano una demenza, il 50% entro 4 anni, mentre il restante 50% ai follow up successivi comprende sia soggetti che rimangono stabili o tornano cognitivamente normali *(Larrieu et al., 2002; Ritchie et al., 2001).*

Il tasso di conversione in demenza o il tempo di permanenza nella condizione di lieve declino cognitivo dipendono dall'interazione di numerosi fattori, come la presenza di componenti genetiche predisponenti, di comorbidità, di fattori ambientali facilitanti, ma anche di una personale "riserva cognitiva" che ogni individuo ha accumulato nella propria vita attraverso l'esperienza *(Scarmeas, Stern, 2003).*

4 Il continuum della “linea di transizione”.

4.1 Fattori di Rischio

Si definiscono fattori di rischio le condizioni e le caratteristiche dello stile di vita la cui presenza favorisce ma non determina, con meccanismo causa-effetto, la comparsa di una malattia.

La loro correzione o rimozione consente di prevenire l’insorgere della malattia prima che questa si manifesti.

E’ possibile, differenziare i fattori in due categorie: fattori di rischio certi (per i quali è stata provata l’associazione con la malattia), e fattori di rischio possibili (per i quali invece, esiste una forte ma non costante associazione con la malattia) e risultano essere anche quelli modificabili dallo stile di vita.

Tra i fattori di rischio certi vi sono l’**età**, che rappresenta sicuramente il fattore di rischio più rilevante per le demenze, inclusa la malattia di Alzheimer, dal momento che la probabilità di contrarre la malattia aumenta in modo esponenziale con l’età.

L’ **apolipoproteina E**(ApoE), proteina plasmatica, coinvolta nel trasporto del colesterolo e sulla distribuzione nei processi di riparazione delle membrane neuronali. Esistono tre forme di apolipoproteina E: ApoE2, ApoE3, ApoE4, codificate da tre diversi alleli (E2, E3, E4). Anche se l’ApoE aumenta notevolmente la degradazione della proteina beta amiloide, la capacità di svolgere questa degradazione varia in maniera sostanziale fra le diverse isoforme della ApoE, così mentre le isoforme ApoE2 e ApoE3 avrebbero un effetto protettivo nei confronti della malattia, l’isoforma ApoE4 mostra un deficit nella capacità di sostenere tale processo.

Diversi studi (*Corder et al., 1993*) hanno mostrato che l’allele 4 (E4) è più frequente nelle persone affette da Alzheimer rispetto a quelle sane; avere un allele E4 aumenta il rischio per AD di 2,5 volte, mentre averne due E4 aumenta il rischio di 20 volte di sviluppare la malattia di Alzheimer, ed il 20 % dei portatori avrà la malattia all’età di 90 anni (*Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al., 1998*).

L'apopolipoproteina E4 aumenta il rischio di progressione, ma a differenza delle mutazioni della presenilina e della proteina precursore dell'amiloide (APP) sul cromosoma 21, la maggior parte dei casi associata con questo allele sviluppa la malattia dopo i 60 anni di età.

Analisi condotte in vitro hanno evidenziato che questa particolare isoforma facilita la formazione del nocciolo iniziale della placca e successivamente facilita l'aggregarsi delle molecole di beta-A4 a tale nocciolo poichè è fortemente affine al peptide stesso (*Strittmatter et al., 1993*). La genotipizzazione dell'ApoE, tuttavia, fornisce un dato solamente indicativo, cioè di predisposizione e che non basta da solo a stabilire la diagnosi: infatti, quasi la metà delle persone affette da AD non possiede questo allele, che d'altra parte può essere presente anche in una discreta percentuale di persone sane.

La sindrome di Down, malattia genetica dovuta ad una mutazione del gene localizzato in una particolare posizione del cromosoma 21 che si trova nelle immediate vicinanze del cromosoma responsabile dell'insorgenza precoce della malattia di Alzheimer. Il collegamento tra la sindrome di Down e la malattia di Alzheimer si ritrova poiché la mutazione può coinvolgere l'intero segmento che riguarda i due geni e perciò le persone che presentano la prima delle due mutazioni, sono più a rischio delle altre di avere anche la seconda.

I fattori possibili includono invece i **traumi cranici**, studiati da Graves (*Graves AB, White E, Koepsell TD, et al, 1990*) che ha dimostrato che esiste una forte associazione causa-effetto fra trauma cranico e malattia di Alzheimer, poiché il trauma cranico accelerando la produzione di amiloide, determina lo sviluppo della malattia dementigena. A tal proposito, si ritiene che il meccanismo che porta alla produzione di amiloide si attivi in seguito ad un evento ipossico, in quanto la proteina precursore dell'amiloide, contiene elementi promotori che si attivano in caso di trauma o ipossia.

Fattori vascolari in quanto diversi studi recenti suggeriscono che soggetti esposti a fattori di rischio vascolare e soggetti che hanno avuto un infarto miocardico,

hanno una maggior probabilità di sviluppare una demenza vascolare. Per fattori di rischio vascolare, mi riferisco ai fattori di rischio per ictus cerebrale (l'ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo, concomitante patologia cardiaca e diabete).

Sembra esistere una maggiore prevalenza di AD nei gruppi di basso **livello socioeconomico** (Zhang M, Katzman R, Salomon D, et al., 1990).

Il livello di istruzione è stato riportato in numerosi studi in diversi paesi un effetto protettivo esercitato dall'istruzione favorendo la capacità del cervello di rispondere a differenti insulti patogeni e consentendo di captare meglio le informazioni sulle possibilità di prevenzione, mettendole in atto. Vi sono diverse teorie sui possibili meccanismi biologici, quella più accreditata è che un più alto livello di **istruzione** possa incrementare la densità sinaptica nella corteccia cerebrale, la cosiddetta brain reserve. (Katzman R., 1993)

L'**attività fisica** regolare non solo mantiene in forma il nostro corpo, ma aiuta a prevenire il declino mentale e ad allontanare la temuta malattia di Alzheimer. Ricercatori canadesi hanno dimostrato che i pazienti che facevano più esercizio fisico, in particolare le donne, mantenevano inalterate le capacità mentali e sviluppavano meno frequentemente demenza o Alzheimer.

Controversa appare invece la questione inerente il **fumo**, poiché alcuni studi riportano un'associazione negativa tra il fumo e la malattia di Alzheimer, altri invece non hanno rivelato alcuna associazione tra i due, sottolineando l'effetto nocivo del fumo sull'apparato cardiovascolare e respiratorio. Secondo alcuni (Lopez et al., 2000) il ruolo protettivo della nicotina si traduce in una up-regulation dei recettori nicotinici dell'acetilcolina con possibile effetto positivo sulle funzioni cognitive; questa ipotesi è stata suggerita da studi sperimentali, i quali asseriscono che sostanze in grado di

stimolare i recettori nicotinici migliorano l'apprendimento e la memoria in vari modelli animali di deficit cognitivo.

Ovviamente è lontana l'idea di suggerire a un malato di Alzheimer di fumare poiché se da un lato le sue performance cognitive potrebbero in qualche modo migliorare, dall'altro l'effetto negativo del fumo è noto a tutti, rappresentando la prima causa di morte prematura nei paesi industrializzati

Estrogeni e farmaci anti-infiammatori: numerosi studi epidemiologici hanno messo in evidenza una riduzione del rischio di AD nelle donne che avevano fatto uso di estrogeni nel periodo post-menopausale. Sono stati anche individuati possibili fattori protettivi tra i quali rivestono un ruolo significativo gli estrogeni e gli antinfiammatori. In particolare alcuni studi epidemiologici (*Correia et al., 2010*) hanno dimostrato che, nelle donne che avevano assunto estrogeni dopo la menopausa, il rischio di contrarre la malattia di Alzheimer era minore rispetto alle altre.

Sono stati ipotizzati vari meccanismi attraverso i quali gli estrogeni possono migliorare la performance cognitiva: aumento dell'attività dell'acetilcolinotransferasi, stimolazione della rigenerazione neuronale e regolazione della funzione sinaptica a medio-lungo termine. Inoltre, sembra che gli estrogeni siano coinvolti nella riduzione della produzione dell'ApoE e migliorino l'efficienza dei trattamenti farmacologici nelle forme lievi e moderate di malattia di Alzheimer. Anche un'altra famiglia di farmaci, gli antinfiammatori, sembra essere coinvolta nella riduzione del rischio di sviluppare la malattia. Questa ipotesi è avvalorata dal fatto che soggetti affetti da artrite reumatoide, che assumono quotidianamente farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) l'incidenza della malattia di Alzheimer è più bassa rispetto al resto della popolazione.

L'alimentazione che prevede, il consumo di alimenti ricchi di vitamine C ed E (potenti antiossidanti), ha un effetto protettivo sul il rischio di sviluppare la malattia

di Alzheimer. A testare le proprietà della vitamina C, contenuta in frutta e verdura fresche, sono stati i ricercatori dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam.

I sintomi neuropsichiatrici come depressione, apatia e agitazione sembrano predire la progressione da decadimento cognitivo lieve a demenza. Le stime sulla prevalenza della depressione maggiore in età anziana variano in un range molto ampio. Frequentemente, infatti, i sintomi depressivi e il decadimento cognitivo coesistono. I pazienti con decadimento cognitivo lieve e depressione hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare la malattia di Alzheimer rispetto a coloro senza depressione. I pazienti con una scarsa risposta agli antidepressivi hanno un rischio maggiore di sviluppare una demenza. *((Modrego JP, 2004).* Inoltre, nei pazienti MCI con diagnosi di depressione che non evolvono a demenza, i sintomi depressivi tendono a rientrare clinicamente nel primo o secondo anno dalla diagnosi. *(Michele Houde, 2003).*

I numerosi fattori di rischio fino ad oggi identificati, suggeriscono che la malattia di Alzheimer sia ad eziologia multifattoriale.

Purtroppo ad oggi, non esistono cure efficaci per la malattia di Alzheimer, di conseguenza, le possibilità di prevenzione rimangono gli strumenti più efficaci per combattere la crescita di tale malattia.

La prevenzione primaria, ovvero la riduzione del numero di nuovi casi di malattia, così come le strategie per ritardarne l'insorgenza clinica consentirebbero di fronteggiare l'atteso raddoppio in 20 anni dei casi prevalenti. Procrastinare di un anno l'esordio dei sintomi significherebbe ridurre del 25% i casi prevalenti di malattia di Alzheimer.

4.2 I fattori familiari e genetici

La malattia di Alzheimer nel 90% e più dei casi non ha origine genetica, anche se ci può essere una certa predisposizione per cui in famiglie in cui ci sono casi di AD relativamente precoci è più probabile che altri membri della famiglia sviluppino la malattia. Avvalorano questa ipotesi studi epidemiologici secondo cui le donne

risultano essere più esposte all'Alzheimer e studi condotti sui gemelli, che evidenziano quanto sia più frequente che gemelli monozigoti siano colpiti entrambi dalla malattia rispetto ai gemelli dizigoti, nei quali il patrimonio genetico non è identico.

Si può dunque fare un'importante distinzione fra le forme di Alzheimer sporadiche e quelle familiari.

Le forme sporadiche sono la maggioranza (circa il 90%) e sono quelle in cui la malattia colpisce un solo membro di una famiglia, oltre o prima dei 65 anni (esordio tardivo o precoce, detto anche senile o presenile).

Nelle forme familiari (il restante 10% dei casi) più persone sono invece colpite nella stessa famiglia.

Le forme familiari si possono a loro volta suddividere in forma tardiva familiare (AD2) che si diagnostica nelle famiglie con più casi di malattia che si manifestano dopo i 60 anni e forme precoci familiari (AD1, AD3, AD4) che si diagnosticano nelle famiglie con più casi della malattia che si manifestano prima dei 60 anni. Sono forme più rare nell'ambito delle quali prende maggiormente piede l'ipotesi genetica dell'origine della malattia, per cui sebbene siano meno importanti dal punto di vista epidemiologico perché rappresentano una minoranza, vengono studiate al fine di comprendere importanti informazioni sul meccanismo di insorgenza della malattia (*Janssen et al., 2003*).

Tutte le mutazioni genetiche che causano AD familiare sono associate ad un aumento selettivo del peptide A β 42 o del livello generale di beta-amiloide.

Il primo gene identificato come responsabile dell'esordio precoce AD1 (35-50 anni) è sito sul cromosoma 21 e codifica per la proteina precursore della beta-amiloide (beta-APP) aumentando la produzione di beta-amiloide totale e delle sue forme in particolar modo di quella tossica. La mutazione di questo gene è responsabile di non più del 5% dei casi di AD. Le mutazioni a carico dell'APP sono localizzate in prossimità dei siti di taglio del livello degli aminoacidi 670-671, favorendo il taglio β -secretasico, conducono ad un aumento della produzione di beta-

amiloide totale di circa 8 volte; la mutazione in posizione 712 inibisce il taglio α secretasico, favorendo la produzione di β A; mutazioni ai codoni 716, 717 e 723 favoriscono il taglio γ -secretasico in posizione 42 o 43;

Le preseniline (Figura) sono proteine che hanno la funzione di tagliare la proteina amiloide, per questo un'ipotesi è che il loro alterato funzionamento potrebbe portarne l'accumulo (Howard e Filley, 2009; Wang e Ding, 2008; Hoenicka, 2006). Il gene della presenilina 1 (PSEN1) localizzato nel cromosoma 14, risulta alterato nella forma AD3.

In particolare oltre 150 diverse mutazioni di questo gene sono state finora identificate in pazienti con forme familiari ad esordio precoce.

Queste mutazioni rappresentano la causa più comune (70%) di origine genetica della malattia di Alzheimer familiare ad esordio precoce (28-60 anni).

Dati recenti dimostrano che le preseniline sono in grado di aumentare l'attività proteasica della gamma-secretasi e quindi di beta-amiloide e secondo alcuni autori sarebbero esse stesse delle gamma-secretasi (Selkoe, 1999; Soto, 1999; Haass e De Strooper, 1999).

Più rare sono le mutazioni del gene della presenilina 2 (PSEN2) localizzato nel cromosoma 1, correlato alla forma AD4.

Fino ad oggi solo 10 mutazioni della presenilina 2 sono state identificate in pazienti appartenenti a famiglie americane originarie dell'Europa dell'est ed in una famiglia italiana del nord-est. In queste famiglie l'età di esordio può essere precoce (30 anni) ma anche molto tardiva (oltre 80).

Tali modifiche da una parte accelererebbero l'apoptosi delle cellule cerebrali, cioè la loro "morte programmata", rendendole più sensibili all'attacco della beta amiloide, dall'altra, provocherebbero una maggiore produzione della proteina stessa come risposta allo stress.

Studi recenti hanno evidenziato che sia per le forme familiari che per quelle sporadiche, vi è un altro gene correlato con la malattia, una variante polimorfica del gene che codifica per la ApolipoproteinaE localizzato a livello del cromosoma 19 (denominata ApoE-e4) presente nel 15% della popolazione sana ma nel 50% della popolazione affetta da Alzheimer.

Tra gli svariati studi che si stanno conducendo sulla componente genetica dell'AD, degna di nota è la scoperta del gene codificante per la Nicastrina (Figura), il cui nome è dovuto alla città calabrese di Nicastro, di cui erano originarie le persone oggetto, ben 40 anni fa, del primo studio genetico sulla forma familiare dell'AD (Yu et al., 2000). Studiando infatti le forme genetiche di AD ad esordio precoce, si è isolato un gene coinvolto, localizzato sul cromosoma 1; questo codifica per una glicoproteina delle membrane neuronali, che appartiene al gruppo delle preseniline la nicastrina. Per spiegare la funzione della nicastrina sono stati ipotizzati due modelli molecolari: il primo attribuisce alla nicastrina un ruolo nel legare i substrati nel complesso preseniline/ γ -secretasi, il secondo, invece, vede la nicastrina come possibile regolatore dell'attività della γ -secretasi.

Nelle forme mutate la nicastrina potrebbe essere causa di alcune forme di Alzheimer, aumentando la secrezione dei peptidi A β 40 ed A β 42. E' importante sottolineare che l'ipotesi genetica è in fase di studio ed approfondimento e che attualmente nessun marcatore genetico è utile come test diagnostico o per effettuare screening di popolazione predittivi della malattia.

5 Demenze

5.1 introduzione

Il termine “demenza” è stato introdotto per la prima volta in ambito medico nel 20 d.c. da Aulo Cornelio Celso, nel “De medicina” per indicare in modo generico, le condizioni di *alterazione dell'intelligenza e del comportamento*.

Nel 1797, Pinel utilizzò il termine per descrivere le malattie che conducono ad una *abolizione delle capacità di pensiero*.

Nel 1839, un suo allievo Esquirol, diede al termine un'iniziale corrispondenza clinica ed introdusse la distinzione tra la Demenza, intesa come processo cerebrale acquisito e Ritardo Mentale congenito.

Ciò nonostante, nel 1800, il demenza e follia acquisivano per la maggior parte dei clinici lo stesso significato ed intervento. Fu solo all'inizio del '900, per opera di Kraepelin e allo sviluppo delle tecniche di osservazione di neuropatologia, i primi di inquadramenti nosografici differenziali delle demenze. Kraepelin sovvertì la nozione di demenza introducendo il concetto di demenze organiche.

E' sempre nel 1900 che nasce una macro-classificazione delle demenze: le forme degenerativo-abiotrofiche, rappresentate in primo luogo dalla malattia di Alzheimer, e quelle secondarie alle lesioni vascolari.

La data storica nella storia delle demenze è il 1906, quando Alois Alzheimer, e successivamente Perusini e Bonfiglio nel 1910 in una precisa descrizione, danno prova della presenza di un quadro clinico dementigeno, in assenza di una significativa compromissione vascolare, descrivendo i reperti istopatologici tipici in forma di degenerazione neuro fibrillare e di placche senili.

Fino alla seconda metà del 1900, l'interesse per gli aspetti diagnostici e clinici è rimasto piuttosto scarso e la demenza è stata considerata sia la meta finale di svariate condizioni patologiche, sia un processo inevitabile legato alla senescenza.

La maggior disponibilità di tecniche di studio del funzionamento del sistema nervoso centrale in vivo e nei modelli sperimentali, una più chiara conoscenza dei processi neuropsicologici ed una maggiore disponibilità di strumenti di analisi psicométrica e psicologica, affiancato all'avanzamento delle tecniche e delle conoscenze neuropatologiche hanno portato, a partire dagli anni 60, ad un maggiore riconoscimento ed inquadramento clinico delle demenze, ma soprattutto ad una distinzione sia dalle psicosi in generale e sia dalle modificazioni delle funzioni cognitive riscontrabili con l'invecchiamento (Bianchetti et al.,1999).

5.2 I criteri diagnostici delle sindromi demenziali

L'introduzione di criteri clinici definiti che oggi fanno riferimento al Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders Text Revision (Tab. 1 - DSM-IV TR) del 2000 dell'American Psychiatric Association e all International Statistical

Classification of Diseases and Related Health Problems (Tab. 2 - ICD-10) del 1992 dell'organizzazione mondiale della sanità, permettono una più chiara e riproducibile differenziazione dalle altre condizioni patologiche nelle quali è possibile riscontrare un decadimento cognitivo.

5.2.1 Criteri diagnostici delle sindromi demenziali secondo il DSM-IV

A. Presenza di deficit cognitivi multipli caratterizzati da:

A. compromissione mnesica (deficit delle abilità ad apprendere nuove informazioni e a richiamare informazioni precedentemente apprese);

B. uno (o più) dei seguenti deficit cognitivi:

(a) afasia (disturbi del linguaggio)

(b) aprassia (incapacità ad eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità);

(c) agnosia (incapacità a riconoscere o identificare oggetti in assenza di deficit sensoriali);

(d) deficit del pensiero astratto e delle capacità di critica (pianificare, organizzare, fare ragionamenti astratti).

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

C. I deficit non si manifestano esclusivamente durante un delirium

D. E' correlata eziologicamente ad una patologia medica generale, all'effetto persistente di sostanza (compreso tossine) o alla combinazione di questi fattori.

5.2.2 Criteri diagnostici delle sindromi demenziali secondo ICD-10

Per la diagnosi si richiede :

1. l'evidenza di un declino della memoria e delle capacità intellettive di grado sufficiente a compromettere le attività personali nella vita di tutti i giorni, quali il lavarsi, il vestirsi, il mangiare, l'igiene personale, le funzioni escretorie
2. la compromissione della memoria riguarda la registrazione, la conservazione e la rievocazione della nuova informazione, ma anche il materiale precedentemente appreso e familiare può essere perduto, particolarmente negli stadi avanzati
3. vi sia anche una compromissione del pensiero e delle capacità di ragionamento ed un rallentamento del flusso delle idee. L'elaborazione dell'informazione in arrivo è compromessa in quanto l'individuo trova sempre più difficile prestare attenzione a più di uno stimolo per volta (ad esempio prendere parte ad una conversazione con più persone) e spostare il fuoco dell'attenzione da un argomento all'altro.
4. Se la demenza è l'unica diagnosi, è necessaria l'evidenza di una coscienza lucida. Tuttavia, una contemporanea diagnosi di delirium sovrapposto a demenza è frequente.
5. I sintomi e le compromissioni sopra elencati devono essere evidenti da almeno sei mesi, perché possa essere posta una diagnosi di certezza.

5.3 Classificazione delle demenze

Numerosi sono i processi patologici che possono condurre ad un quadro di demenza e voler classificare una demenza significa principalmente scegliere quale ragionamento clinico si vuole portare avanti: età di esordio (senile dopo i 65 anni di età o presenile); sede delle lesioni (corticali o subcorticali); prognosi (degenerativa irreversibile e non degenerativa reversibile); tuttavia, la classificazione convenzionale delle malattie associate a demenza viene generalmente attuata in base all'eziologia, se questa è nota, o in base al quadro anatomico-patologico e più recentemente, alla mutazione genetica associata.

McHugh e Folstein, introdussero il concetto di demenza corticale *(dal volume Malattia di Parkinson e parkinsonismi a cura di A. Costa e C. Caltagirone 2009)*. Le demenze corticali, si distinguono per i gravi disturbi di memoria, di linguaggio e della capacità di calcolo, per gli evidenti segni di aprassia e agnosia, nonché per l'alterata capacità di produrre pensiero astratto. Il tipico esempio di demenza corticale è la Malattia di Alzheimer. La Malattia di Alzheimer (AD), le demenze fronto-temporali (FTD), la Malattia di Pick, le demenze con corpi di Lewy (DLB) e la Degenerazione Cortico-Basale sono demenze corticali

Le forme dementigene sottocorticali hanno una predominante associazione ai disturbi del movimento sia volontario che involontario, alla difficoltà di mantenere la stazione eretta e alla presenza di frequenti cadute a terra.

Sono caratterizzate da deficit di memoria, rallentamento dei processi del pensiero, apatia e depressione, ma risultando relativamente integri il lessico, la capacità di denominazione e le prassie. Il Parkinson, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Corea di Huntington, le demenze vascolari e la Malattia di Wilson sono demenze sottocorticali di sostanza grigia mentre la sclerosi multipla, i traumi cranici, le encefalopatie, l'idrocefalo normoteso sono disturbi sottocorticali relativi alla sostanza bianca.

Le demenze idiopatiche o primarie o degenerative sono quelle di causa non nota, irreversibili e a loro volta vengono suddivise in demenza di tipo Alzheimer e demenze degenerative non Alzheimer (demenze fronto-temporali e malattia di Pick, demenza a corpi di Lewy; Parkinson-demenza; idrocefalo normoteso; corea di Huntington; paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione cortico-basale); mentre quelle ad eziologia nota o secondarie sono conseguenza di altre malattie, sono in gran parte reversibili e vengono a loro volta suddivise, a seconda del tipo di processo eziopatogenetico che ne è alla base (vascolare ischemica, disturbi endocrini e metabolici, malattie metaboliche ereditarie, malattie infettive e infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC), stati carenziali, sostanze tossiche, processi espansivi intracranici, miscellanea). *(Dai volumi: Adams e Victor 2001 - Trabucchi 2002 - Sciarma e Felicioni, 2009).*

La demenza vascolare può essere sia corticale che subcorticale. Tutte le demenze secondarie eccetto le demenze vascolari e le demenze da prioni, si possono considerare potenzialmente reversibili, purché si possa individuare la causa e vi sia la possibilità di trattarla prima che si vengano a determinare dei danni consistenti e irreversibili del sistema nervoso centrale.

Come precedentemente detto, le cause responsabili della demenza sono innumerevoli.

La Malattia di Alzheimer e la demenza vascolare (VD), rappresentano le due principali forme di demenza, giustificando la prima oltre il 50% e la seconda circa il 20% di tutte le cause, mentre il 10% è costituito da casi di demenza-mista con sovrapposizione delle due patologie.

Un altro 10% riunisce il gruppo delle demenze degenerative irreversibili come la malattia di Pick, la demenza a corpi di Lewy, il Parkinson, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Degenerazione Cortico-Basale, la Corea di Huntington e le demenze da prioni.

Il restante 10% è invece correlato alle demenze potenzialmente curabili e reversibili (meccaniche-strutturali, idrostatiche, trasmissibili, infiammatorie, paraneoplastiche, tossiche, nutrizionali e carenziali, disendocrine e dismetaboliche e psichiatriche).

5.4 Epidemiologia delle demenze

Secondo gli studi ISTAT al 1° gennaio 1999 in Italia su 57.612.615 abitanti, ben 10.198.321 erano sopra o nella classe di 65 anni di età. La demenza è una condizione che interessa dall'1 al 5 per cento della popolazione sopra i 65 anni di età, con una prevalenza che raddoppia poi ogni quattro anni, arrivando ad una percentuale di circa il 30% all'età di 80 anni (ISS – EpiCentro – settembre 2010). In Italia la

frequenza della demenza è di 65.000 soggetti ogni anno, attualmente vi sono un milione di dementi, di questi 500.000 sono malati di Alzheimer (ILSA 1997).

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno che sta interessando sia i paesi industrializzati che quelli in via di sviluppo.

La demenza interessa il 5,3% degli uomini e il 7,2% delle donne della stessa età (ILSA 1997).

La malattia di Alzheimer è la forma più frequente di demenza in Europa, Stati Uniti e Canada: rappresenta dal 50% all'80% dei casi di demenza.

La demenza vascolare è la seconda forma di demenza in ordine di frequenza, costituendo dall'11 al 24% dei casi in differenti studi. In Svezia ed in Giappone, la demenza vascolare è la forma più frequente di demenza seguita dalla malattia di Alzheimer.

Approfondire le conoscenze sulle differenze dei tassi di incidenza nei vari paesi potrebbe permettere di individuare i fattori di rischio al momento ancora in ombra.

Nei pazienti affetti dal Morbo di Parkinson spesso viene diagnosticata una demenza, ma quest'ultima è più correlata all'età rispetto al parkinsonismo. I tassi di prevalenza oscillano dal 12% nei parkinsoniani di età compresa tra i 35 e i 64 anni al 59% nei pazienti al di sopra dei 75 anni.

Sono state documentate più di 60 differenti cause di demenza, tra le altre cause di demenza è da ricordare la forma associata ad infezione HIV, forma presente in circa lo 0,4% dei pazienti durante la fase asintomatica, aumenta fino al 7,3% nei pazienti con AIDS conclamato, e può interessare sino al 60% degli individui nelle fasi terminali della malattia. *(Dal volume Le demenze di Marco Trabucchi, 2000)*

5.5 Incidenza

Esistono pochi studi sull'incidenza della demenza, e con dati spesso discordanti. Sono studi molto costosi, richiedono un'osservazione prolungata nel

tempo, ripetute misurazioni, campioni di popolazione numerosi e relativamente stabili, un'accurata valutazione diagnostica e perdite limitate di follow-up.

L'aumento dell'incidenza della demenza con l'avanzare dell'età è riportato in tutti gli studi: il tasso di incidenza annuale è stimato in circa l'1% nei soggetti di età superiore ai 65 anni, variando dallo 0,2-0,8% nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 69 anni, fino a più del 3% nei soggetti ultra-ottantenni [...].

In Italia gli unici dati di incidenza provengono dallo studio ILSA e mostrano un tasso medio annuale, standardizzato alla popolazione italiana ultra-sessantacinquenne, dell' 1% per gli uomini e dell' 1.3% per le donne. Sia per la malattia di Alzheimer che per la forma vascolare, il rischio di malattia aumenta con l'età, ma sono state trovate significative differenze tra uomini e donne. Infatti, in tutte le classi di età, le donne mostrano una o più alta incidenza di malattia di Alzheimer, mentre gli uomini hanno un rischio maggiore di demenza vascolare.

Sulla base delle proiezioni delle Nazioni Unite riguardanti la popolazione mondiale fino al 2050, il numero di persone affette da demenza aumenterà notevolmente; nel 2000, era di 25.5 milioni, raggiungerà i 63 milioni nel 2030 e i 114 milioni nel 2050.

6 Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è stata descritta per la prima volta nel 1906 dal neuropatologo Alois Alzheimer, durante la Convenzione Psichiatrica di Tubingen (3-4 novembre 1906) quando Alzheimer presentò il caso di una donna di 51 anni affetta da una forma di demenza sconosciuta.

Soltanto nel 1910, però, la malattia ebbe un nome, quando Emil Kraepelin, il più famoso psichiatra di lingua tedesca dell'epoca, ripubblicò il suo trattato "Psichiatria", nel quale definiva una nuova forma di demenza scoperta da Alzheimer, chiamandola appunto malattia di Alzheimer.

Nella caratterizzazione della malattia ebbe un ruolo chiave anche un giovane ricercatore italiano di nome Gaetano Perusini, in quanto nel 1909 tre sue nuove osservazioni anatomo-cliniche molto dettagliate e i suoi studi negli anni successivi (1910-1911) consentirono la comprensione di alcuni rilevanti aspetti clinici e patologici, così che la malattia, detta in Germania "morbo di Alzheimer", divenne nota in Italia come "morbo di Alzheimer-Perusini".

Kraepelin la ritenne una forma grave e precoce di demenza senile e questa caratterizzazione gli parve sufficiente per definire una nuova categoria diagnostica che indicò, ufficialmente per la prima volta, con il nome di malattia di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer viene definita come “...processo degenerativo invalidante che distrugge progressivamente le cellule cerebrali, rendendo a poco a poco l'individuo che ne è affetto incapace di una vita autonoma...”.

L'esordio sintomatico è a carattere "insidioso", i primi sintomi sono lievi, sono difficili da riconoscere e da distinguere dalle disattenzioni di una persona anziana sana.

Anche nel momento in cui si riconosce il carattere patologico di alcuni comportamenti non è semplice arrivare ad una sicura diagnosi differenziale, in quanto alcuni sintomi sono comuni ad altre patologie, quali la depressione e la demenza multi-infartuale.

I sintomi caratteristici sono una perdita significativa della memoria (amnesia) prima recente e poi anche remota, ma a volte si manifestano invece disturbi più selettivi e particolari come un disturbo del linguaggio (*afasia*), un disturbo nel riconoscimento dei volti familiari (*prosopoagnosia*) o altri disturbi isolati come una difficoltà nell'organizzare il movimento e l'aprassia. Solitamente i sintomi conclamati sono un'accentuazione dei sintomi d'esordio (tutto ciò che era una semplice “difficoltà” diventa invece una “incapacità”). I sintomi si distinguono in *sintomi cognitivi* (deficit mnesici, disorientamento temporale e spaziale, aprassia, afasia, alessia, agrafia, deficit di ragionamento astratto, di logica e giudizio, acalculia e agnosia, deficit visuo-spaziali) e *sintomi non cognitivi* (comportamentali e affettivi)

solitamente improvvisi: psicosi (deliri paranoidei, strutturati o misidentificazioni; allucinazioni), alterazioni dell'umore (depressione, euforia, labilità emotiva), disturbi d'ansia (ossessioni, compulsioni, ipocondria), sintomi neurovegetativi (alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del comportamento sessuale), disturbi dell'attività psicomotoria (vagabondaggio, affaccendamento afinalistico, acatisia), agitazione (aggressività verbale o fisica, vocalizzazione persistente), alterazioni della personalità (indifferenza, apatia, disinibizione, irritabilità).

Ai sintomi cognitivi e non cognitivi si associano delle *compromissioni funzionali* consistenti nell'incapacità di portare a termine attività concrete e ricoprire ruoli sociali sia nelle attività base della vita quotidiana che in quelle complesse.

6.1 Stadi clinici della Malattia di Alzheimer

Sebbene la malattia di Alzheimer possa essere suddivisa ai fini clinici in stadi, vi è un' enorme variabilità nella progressione della malattia nei soggetti colpiti, pertanto la suddivisione della demenza in stadi clinici (demenza lieve, moderata e grave) è certamente utile, soprattutto per la malattia di Alzheimer ma non può essere assunta come modello rigido e stereotipato dell'evoluzione clinica della malattia.

Lo stadio precoce di malattia, indicata anche come *demenza lieve*, è caratterizzato dai sintomi d'esordio che generalmente si manifestano attraverso una lieve perdita della memoria recente, incapacità ad apprendere e memorizzare nuove informazioni (il paziente può diventare più ripetitivo, tende a dimenticare scadenze e appuntamenti), problemi di linguaggio, labilità emotiva e, a volte cambiamenti di personalità. Anche in questa prima fase il paziente può essere disorientato nel tempo e nello spazio.

Lo stadio iniziale non sempre compromette la vita di relazione, tuttavia i familiari colgono dei "comportamenti strani" del paziente.

Nello stadio intermedio della malattia di Alzheimer (*demenza moderata*), il paziente è completamente incapace di apprendere e ricordare nuove informazioni.

Appare spesso disorientato. Inizia ad essere deficitaria anche la memoria remota, sebbene non sia totalmente perduta.

Il pensiero astratto risulta indebolito, il paziente ha sempre maggior difficoltà di ragionamento e astrazione.

In questo stadio il paziente è disorientato nel tempo e nello spazio, e una incapacità di organizzazione (il paziente ha bisogno di assistenza per svolgere le attività quotidiane come lavarsi, vestirsi e accudire se stesso) tale da rendere il manifesto il suo disagio attraverso episodi confusionali, stati di agitazione psicomotoria, mancanza di cooperazione e aggressività.

Si accentuano anche gli altri sintomi presenti nella fase iniziale e aumentano i rischi di caduta a terra.

Nello stadio avanzato della demenza di Alzheimer (*demenza grave*), i sintomi conclamati peggiorano, il paziente è incapace di svolgere qualsiasi attività della vita quotidiana e compare generalmente incontinenza. Non si riconoscono neanche i volti dei familiari più stretti, la memoria a breve e lungo termine è totalmente persa ed il paziente può divenire mutacico ed acinetico, possono comparire episodi allucinatori e deliranti.

Può manifestarsi disfagia ed essere necessaria l'alimentazione artificiale.

Il rischio di complicanze, quali malnutrizione, disidratazione, malattie infettive (polmoniti soprattutto), fratture e piaghe da decubito diviene elevato.

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

6.2 Fisiopatologia

Dall'analisi post-mortem di tessuti cerebrali di pazienti affetti da Alzheimer, si è potuto riscontrare un accumulo extracellulare di una proteina costituita da 40 o 42 amminoacidi, chiamata beta-amiloide. Questa proteina proviene dalla beta-APP (amiloidprotein precursor), una glicoproteina ubiquitaria transmembrana codificata da un gene posto su cromosoma 21, la cui lunghezza varia da 695 a 770 aminoacidi

con l'estremità carbossiterminale rivolta verso il lato intracellulare e l'estremità amminoterminale glicosilata, più lunga, rivolta verso il versante extracellulare. Da quest'ultima proviene il peptide beta-amiloide che si trova esattamente a metà della proteina APP. La funzione fisiologica della beta-APP non è nota, ma si sa che va incontro ad un processo di scissione enzimatica in due passi successivi e secondo due diverse modalità. La prima modalità dà sempre luogo ad un peptide non patogeno e prevede una tappa catalizzata da un enzima detto α -secretasi in grado di scindere dal precursore un peptide a livello del 687-688 AA, nel versante extra, vicino alla membrana, noto come sAPP α (frammento alfa solubile), che viene secreto ed un frammento C-terminale (C83) ancorato alla membrana tagliato successivamente dalla γ -secretasi, il cui sito di taglio è all'interno del doppio strato lipidico e la cui azione dà origine a tre frammenti privi di attività biologica: uno piccolissimo da 3KDa definito p3, uno un po' più lungo e uno che si chiama alfa-amiloide. La seconda modalità, differisce per l'enzima che interviene nella prima tappa, che in questo caso è la β -secretasi. Il sito di taglio della beta-secretasi è a livello degli amminoacidi 671-672 e si trova nel versante extra. In seguito al taglio β -secretasico viene prodotta una proteina, poi secreta, nota come sAPP β (frammento beta solubile), dal lato aminoterminale e una più piccola ancora legata alle membrana plasmatica dal lato carbossiterminale (C99), la CTF β (Carboxy-Terminal Fragment β). Quest'ultimo residuo, è quello che va incontro al secondo taglio, da parte della γ -secretasi che genera a seconda del punto di taglio (sempre a livello del doppio strato lipidico), per il 90% proteine di beta-amiloide di 40 aminoacidi (A β 40) e, per la parte rimanente proteine di beta-amiloide con 42 aminoacidi, A β 42 (Golde, 2003).

Queste ultime, inizialmente solubili, subiscono una modificazione conformazionale (misfolding), da alfa elica a foglietto beta che porta alla formazione, attraverso dimeri e oligomeri, di aggregati insolubili extracellulari sulla membrana dei neuroni, che man mano si uniscono formando placche neuronali dette anche

placche amiloidi, sulle quali si accumulano anche proteine di A β 40 e che tipicamente si osservano nei casi patologici (*Querfurth, LaFerla, 2010*).

Tali placche innescano un processo infiammatorio che richiama macrofagi e neutrofili i quali produrranno citochine, interleuchine e TNFalfa che danneggiano irreversibilmente i neuroni. E' molto recente (*Lustbader et al. 2004*) uno studio in cui si sostiene che i depositi di beta-amiloide interagiscono con un enzima del mitocondrio chiamato ABAD portando alla distruzione del mitocondrio stesso ed, infine, alla morte dell'intera cellula neuronale. E' stato inoltre dimostrato che i depositi di beta-amiloide interagiscono con i lipidi della membrana cellulare portando a disgregazione della membrana stessa, stress ossidativo ed aumento della concentrazione del calcio intracellulare che conduce alla morte dei neuroni (*Querfurth, LaFerla, 2010*).

Placche amiloidee sono state osservate anche in persone anziane non affette dalla malattia, sebbene in maniera molto più ridotta, ciò ha portato a concludere che in realtà tutti produciamo la proteina beta-amiloide, ma il problema consiste nel suo smaltimento, così mentre normalmente essa viene digerita dopo essersi staccata dalla cellula, nei soggetti affetti da patologia non viene prontamente secreta ed ha la possibilità di formare insiemi insolubili e conseguentemente le placche. Per di più la correlazione tra densità delle placche e gravità della malattia è molto incerta, tuttavia la loro presenza massiccia nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale è specifica dei malati di Alzheimer. A tal proposito è bene evidenziare che la proteina precursore della sostanza amiloide viene sintetizzata anche in altri organi, perciò non si riesce a dare una spiegazione del perché solo nel cervello dia vita a depositi diffusi di materiale extracellulare. Il problema, in sostanza, è se le placche di beta amiloide siano effettivamente la causa della demenza e questa domanda fondamentale quanto irrisolta è da anni al centro delle discussioni e della ricerca. In questo contesto è di particolare rilievo un recente studio condotto dai ricercatori del CNR di Pisa secondo cui ancor prima che si formino le placche, la sostanza beta-amiloide si lega ad una

proteina presente sulla superficie delle cellule nervose chiamata RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) provocando disturbi cognitivi di apprendimento e memoria tipici della malattia. Ciò ha avviato nuovi studi allo scopo di identificare anticorpi per bloccare l'attività della proteina RAGE (Origlia et al., 2009).

Ulteriori studi mettono in evidenza che nei malati di Alzheimer interviene un ulteriore meccanismo patologico: all'interno dei neuroni, una proteina tau, fosforilata in maniera anomala, si accumula in aggregati neurofibrillari o ammassi neurofibrillari (NFT).

La proteina TAU ha la funzione di stabilizzare lo scheletro dell'assone, legando tra loro i microtubuli che lo costituiscono. Se essa viene iperfosforilata la sua capacità di interagire con i microtubuli diminuisce ed aumenta invece la sua capacità di auto associarsi, formando doppi filamenti elicoidali che si accumulano in matasse nel corpo cellulare costituendo aggregati anomali.

Ciò porta al collasso della struttura microtubulare e ad una conseguente riduzione del trasporto assonale e quindi degenerazione neuronale.

Tale anomala aggregazione si osserva anche nel cervello di persone sane e di soggetti affetti da altre forme di demenza. Particolarmente colpiti da questo processo patologico sono i neuroni di grandi dimensioni come quelli presenti nell'ippocampo, corteccia olfattiva, amigdala, nuclei del proencefalo basale e parecchi nuclei del tronco.

In particolare l'ippocampo interviene nell'apprendimento e nei processi di memorizzazione perciò la distruzione dei neuroni di queste zone è ritenuta essere la causa della perdita di memoria dei malati. L'anormale fosforilazione è stata attribuita all'attività fosforilatica dell'enzima glicogeno sintasi chinasi 3 o GSK3 (Glycogen Synthase Kinase3) e alla capacità della beta-amiloide di determinare un incremento della concentrazione intracellulare del calcio.

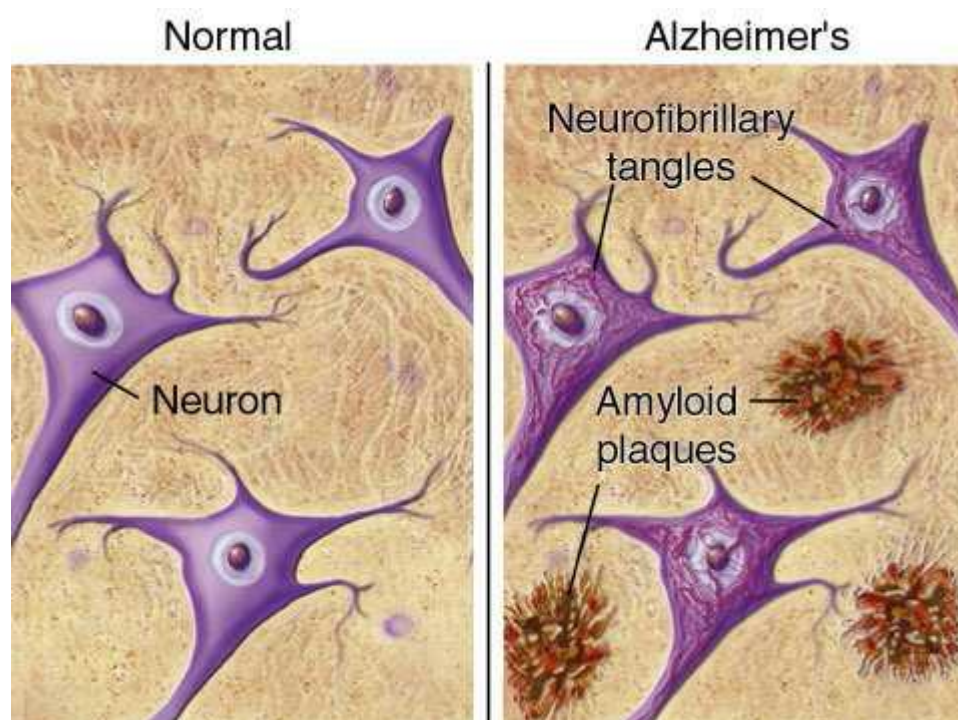
Questo renderebbe la cellula più sensibile a neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato con conseguente ipereccitazione dei recettori di membrana del

glutammato e attivazione delle chinasi calcio-dipendenti con alterata fosforilazione della proteina tau e successiva formazione di grovigli neuro fibrillari (Phiel et al., 2003).

Non è chiaro se i grovigli rappresentino una causa o una conseguenza della neurodegenerazione che si osserva nella malattia di Alzheimer e mutazioni del gene che codifica per Tau non sono associate a forme ereditarie di Alzheimer.

In Figura 1 , nel confronto tra cellule neuronali di soggetti sani e patologici, si evidenzia come gli aggregati neuro fibrillari siano posti all'interno del neurone stesso, al contrario delle placche amiloidi che si trovano invece nella zona extracellulare.

Figura 1. Confronto tra neuroni di soggetti sani e patologici.



Oltre a ciò, nel cervello si assiste ad una forte diminuzione della sintesi e del rilascio di neurotrasmettitori, in particolar modo della acetilcolina, un neurotrasmettitore legato direttamente alla funzione della memoria e ad altre funzioni intellettive.

I neuroni, quindi, non sono più in grado di trasmettere correttamente gli impulsi nervosi: da qui nascono i sintomi caratteristici della malattia, come perdita della memoria e difficoltà di linguaggio.

Probabile causa della diminuzione di acetilcolina è una degenerazione a carico del nucleo basale di Meynert, un'importante struttura implicata nel circuito della memoria per le sue connessioni e proiezioni colinergiche che raggiungono la corteccia, l'ippocampo, l'amigdala, il bulbo olfattivo, il talamo e il tronco dell'encefalo.

Altri sistemi neurotrasmettitoriali, quali somatostatina, vasopressina, CRF (corticotropin-releasing factor), serotonina, dopamina, risultano alterati nell'Alzheimer, sebbene il loro esatto ruolo nella patogenesi della malattia non sia del tutto chiarito.

Anche nei soggetti anziani si può riscontrare una riduzione dei neurotrasmettitori in determinate zone cerebrali, segno di spopolamento neuronale, ma la concentrazione dei metaboliti di tali neurotrasmettitori non è però inferiore a quella dei giovani.

Questo significa che nei soggetti anziani che non presentano disturbi cognitivi esistono dei meccanismi di compenso. Questo meccanismo di compenso è assente nei soggetti affetti da demenza di Alzheimer in cui vi è una riduzione anche dei metaboliti di tutti i principali neurotrasmettitori *(Linee Guida- Emilia Romagna)*.

Nei pazienti affetti da Alzheimer vi è sovente una pronunciata atrofia corticale *(Mouton et al.,1998)*, un'evidente assottigliamento della sostanza grigia dovuta a perdita neuronale (Figura).

Più colpite sono generalmente il lobo frontale, la parte anteriore del lobo temporale e il lobo parietale, l'ippocampo, le aree limbiche ed il nucleo basale di Meynert:

Nel cervello di individui affetti da Alzheimer si riscontra anche degenerazione delle strutture sinaptiche (*Querfurth, LaFerla, 2010*): vi è una diminuzione del numero di sinapsi, e carenza di sostanze proteiche presenti nelle sinapsi di cellule sane.

La degenerazione ha una buona correlazione con il decorso e l'entità della malattia.

I sintomi demenziali potrebbero dunque essere interpretati come conseguenza del deficit sinaptico, in quanto i neuroni hanno difficoltà nel comunicare.

La diagnosi di demenza deve essere effettuata seguendo le indicazioni dei criteri accettati a livello internazionale (*Sciarna e Felicioni, 2009*): per l'Alzheimer i più usati sono i criteri del DSM-IV TR e i criteri specifici del NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*), mentre per la demenza vascolare si ricorre a più criteri diagnostici DSM-IV TR, ICD-10, ADDTC (*Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*) e quelli più specifici del NINDSAIREN (*National Institute for Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*).

6.3 Diagnosi per la Malattia di Alzheimer

I criteri vengono identificati attraverso un percorso in due fasi successive: una fase di screening e una fase di conferma (*Milne et al., 2008*).

La fase di screening è gestita dal medico curante ed è finalizzata ad individuare il sospetto diagnostico fornito dai familiari accertati di disturbi mnesici o comportamentali, per valutare l'eventuale presenza di demenze reversibili ed effettuare una prima indagine differenziale.

Alla fase di screening segue una fase diagnostica per verificare l'effettiva presenza di una e più sicura eziologia. Ciò attraverso neuroimaging (TAC, RMN, PET, SPECT), ecodoppler delle carotidi, elettroencefalogramma ed una batteria di test neuropsicologici sulle funzioni cognitive. La diagnosi differenziale tra demenza vascolare e demenza Alzheimer è spesso molto difficile, tuttavia uno strumento che permette con buona approssimazione di discriminare tra le due patologie è la scala ischemica di Hachinski (HIS). Vi è un assunto secondo il quale se sono soddisfatti i

criteri NINDS-ADRDA per la malattia di Alzheimer e sono evidenti le tipiche caratteristiche neuroradiologiche della malattia di Alzheimer, la diagnosi di malattia di Alzheimer deve prevalere sulla diagnosi di demenza vascolare.

6.4 Diagnosi precoce e marker

Diagnosticare quanto più precocemente possibile la demenza presenta indubbi vantaggi sulla diagnosi in fase avanzata, in quanto permette un tempestivo intervento sulle cause delle demenze reversibili, l'istituzione di terapie che possono ritardare la progressione della malattia, l'inizio di terapie che possono potenziare la performance cognitiva del paziente sfruttando la sua non completa compromissione dei circuiti neuronali e l'attuazione di misure che riducono gli effetti della comorbilità associata alla demenza. L'utilizzo di alcuni strumenti di screening può evidenziare deficit cognitivi o funzionali in soggetti asintomatici anticipando in misura significativa i tempi della diagnosi. Si tratta però di strumenti che presentano una insoddisfacente specificità che, se applicati in popolazioni di soggetti asintomatici, avrebbero come risultato quello di individuare un elevato numero di falsi positivi.

Allo scopo di poter effettuare una diagnosi precoce, sono stati individuati molti markers biologici nel fluido cerebrospinale (CSF) in quanto esso, avvolgendo la struttura cerebrale ne riflette la composizione. Ad esempio è stato evidenziato che nei malati di Alzheimer il liquido cerebrospinale è caratterizzato da concentrazioni più elevate di betamiloide e proteina tau fosforilata rispetto ad anziani che non presentano la patologia, anche nello stadio iniziale. Ma la puntura lombare effettuata per il prelievo del liquido cerebrospinale è altamente invasiva e poco ripetibile, soprattutto in soggetti anziani. Viceversa campioni di plasma e siero sono più facilmente ottenibili e sono anch'essi ricchi di marker diagnostici, tanto più che 500ml al giorno di CSF vengono assorbiti nel sangue circolante. Nonostante siano stati proposti molti markers diagnostici a livello plasmatico e sierico (alti livelli di betamiloide, proteina tau fosforilata, proteina APOE, alte concentrazioni di prodotti di ossidazione come isoprostani, di recettori di infiammazione come proteina C

reattiva, interleucina IL-6, TNFalfa, interferone beta e gamma, alfa1-antichimotripsina, di colesterolo e suo metabolita 24S-idrossicolestrolo) ad oggi nessuno ha fornito risultati soddisfacenti, sia perché le differenze rispetto ai controlli sono in molti casi poco significative, sia perché gli studi effettuati a tal riguardo mostrano andamenti talvolta opposti e contrastanti (Schneider et al., 2009). Molto controversa appare la relazione tra colesterolo e malattie dementigene. Recenti studi hanno evidenziato come l'aterosclerosi, di cui l'ipercolesterolemia è il maggiore fattore di rischio, era positivamente associata con tutte le forme di demenza, sia quelle vascolari sia quella di Alzheimer e come elevati livelli medi di colesterolo plasmatici fossero collegati allo sviluppo della malattia (Hofman et al, 1997; Notkola et al.,1998; Kivipelto et al. 2001), al contrario in altri studi non è stata trovata alcuna significativa associazione tra il rischio di malattia di Alzheimer ed i livelli plasmatici di colesterolo totale presenti (Zalady et al., 2003.; Zuliani et al., 2001).

7 Obiettivo

Analizzare se la depressione influisce sul rischio di progressione del MCI a malattia di Alzheimer.

8 Materiali e metodi

Il campione clinico utilizzato nello studio è stato selezionato tra tutti i soggetti afferiti tra l'ottobre 2000 e luglio 2010 al Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'A.O. Luigi Sacco di Milano per indagare un disturbo della sfera cognitiva.

Il protocollo diagnostico del Centro include i seguenti accertamenti:

1) *anamnesi*

anamnesi familiare, in cui in particolare si indaga la familiarità per decadimento cognitivo;

anamnesi cognitiva, i cui campi di indagine sono l'eventuale presenza di:

- disorientamento temporale
- disorientamento topografico (intra-abitativo e/o extra-abitativo)
- disorientamento sul sé (trasposizione diacronica del vissuto autobiografico)
- disturbi di memoria (retrograda autobiografica, anterograda per fatti correnti, prospettica, procedurale)
- disturbi del linguaggio (presenza di anomalie, parole passe-partout o parafasie fonemiche e/o semantiche, confabulazioni)
- disturbi della percezione visiva (agnosia per gli oggetti, prosopoagnosia);
- disprassie (abbigliamento, errore nell'utilizzo di oggetti comuni)
- alterazione della capacità di giudizio (ad es. problemi nell'uso del denaro e stima del potere d'acquisto)

In particolare si segnala quale sia stato il primo sintomo ad insorgere e da quanto tempo sia presente.

anamnesi comportamentale volta ad indagare l'eventuale presenza di:

- alterazioni del tono dell'umore (depressione, euforia, anaffettività);
- sintomi frontali (presenza di disinteresse / ritiro sociale / apatia, disinibizione comportamentale, comportamenti stereotipati);
- ansia (tratto caratteriale);
- agitazione (comportamento motorio anomalo);
- aggressività verbale;
- sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, misidentificazioni);
- alterazioni del ritmo sonno/veglia (insonnia, ipersonnia, episodi di sonnolenza diurna, confusione notturna, sogni vividi, incubi notturni);
- iperoralità (iperfagia, cambiamenti nella dieta, eccessivo consumo di alcol o sigarette, esplorazione orale di oggetti);
- alterazioni del comportamento sessuale;
- difficoltà nel controllo degli sfinteri;
- cadute.

In aggiunta si indaga, oltre al primo sintomo insorto, se l'esordio è acuto (< 7 giorni), subacuto (< 4 settimane) o graduale (> 4 settimane) e se il decorso è stabile, a gradini o con fluttuazioni.

anamnesi funzionale mirata alla valutazione dell'autonomia del soggetto nello svolgimento delle attività della vita quotidiana [Activities of Daily Living (ADL) (Katz, '63) ed Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Lawton, '69)].

anamnesi patologica remota per evidenziare le eventuali comorbilità che vengono codificate secondo la Cumulative Illness Rating Scale ():

anamnesi farmacologica con particolare riguardo ai farmaci psicoattivi, tra cui gli antidepressivi, e alla durata di assunzione

2) ***esame obiettivo generale internistico*** includente la misurazione pressoria in clinico ed ortostatismo.

3) ***esame obiettivo neurologico:***

- esame psichico;
- segni di liberazione frontale;
- esame dei nervi cranici;
- segni cerebellari;
- segni piramidali;
- segni extrapiramidali (utilizzando la Unified Parkinson Disease Rating Scale parte III).

4) **valutazione neuropsicologica** atta ad indagare i seguenti domini cognitivi:

- efficienza cognitiva globale valutata mediante il Minimal State Examination (MMSE) (Measso 1993) e il Test delle Progressive Matrici 47 colorate.
- memoria di apprendimento ed episodica. Sono stati utilizzati i seguenti test :
 - i. Rievocazione di un breve racconto (Novelli,1986), che prevede la rievocazione immediata e differita e misura la memoria a lungo termine verbale.
 - ii. Apprendimento delle 15 parole di Rey (Carlesimo, 1995) , prova di apprendimento e rievocazione di una lista di parole utilizzata per studiare la memoria verbale. Mentre la rievocazione differita è espressione unicamente di processi di memoria a lungo termine episodica, la rievocazione immediata coniuga verosimilmente processi di memoria a breve e lungo termine. Fornisce così due punteggi: uno per la rievocazione immediata ed uno per quella differita. Esistono tre liste di parole parallele che possono essere alternativamente utilizzate nei controlli successivi per evitare effetti di apprendimento nei follow-up successivi.
 - iii. Rievocazione della figura di Rey (Osterreith et al., 1944) è un test che valuta l'abilità mnestica visuospaziale a breve termine e a lungo termine. Il soggetto ha il compito di copiare una figura geometrica complessa priva di significato e , dopo una pausa di 3

minuti, di riprodurla a memoria.

- funzioni esecutive, valutate mediante
 - Frontal Assesement Battery (FAB) (Apollonio et al., 2005). Essa è una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening di disfunzioni esecutive globali: consiste di 6 subtest che esplorano diverse funzioni ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go- no go), l'autonomia ambientale (stimolo di prensione).
 - Stroop test ()
- attenzione, valutata mediante il Trail Making test A e B (Giovagnoli, 1996) valuta il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, indaga le capacità attentive del soggetto e la sua abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno alfabetico.
- linguaggio: prove di fluenza con stimoli fonologici (Carlesimo, 1995) o semantici (Novelli, 1986) in cui al soggetto viene chiesto di produrre in un minuto il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera, ma non sono considerate valide le parole derivate o i nomi propri. Le categorie semantiche sono: marche d'auto, frutti e animali. In questo tipo di compiti sono coinvolte una componente linguistica e una componente di "fluenza" basata su competenze non linguistiche, quali l'attenzione selettiva e la rapidità per la ricerca ed il recupero degli elementi nella memoria semantica (Petter 1974).
- funzioni visuo-spaziali: Copia della figura di Rey, che indaga sia l'organizzazione percettiva che la strategia con cui si effettua la copia.

5) altri esami strumentali

- prelievo ematico (emocromo, glicemia, elettroliti, funzionalità renale, epatica e tiroidea, acido urico, LDH, CPK, proteine totali, fibrinogeno, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, acido folico, vitamina B12, VES, VDRL);

- TC o NMR dell'encefalo basale.

6) determinazione del genotipo APOE

A tutti i soggetti afferenti al Centro viene proposto un prelievo ematico finalizzato alla determinazione del genotipo APOE ad esclusiva finalità di ricerca. L'esecuzione del prelievo è facoltativa e subordinata alla sottoscrizione di un consenso informato. La determinazione del genotipo APOE è stata effettuata c/o la Divisione di Neurologia dell'IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Policlinico di Milano.

Nello studio sono stati inclusi i soggetti che al termine dell'iter diagnostico sono risultati affetti da MCI.

8.1 Definizione di MCI

Per la definizione di MCI sono stati utilizzati i criteri diagnostici stabiliti dall'International Working Group on MCI (*Winblad 2004*), resi operativi come segue:

1. soggettiva percezione di un disturbo delle funzioni intellettive superiori;
2. obiettivo riscontro ai test psicometrici di un deficit in uno o più domini cognitivi. Ai test psicometrici abbiamo utilizzato il sistema dei punteggi equivalenti, considerando patologico il punteggio equivalente = 0;
3. Clinical Dementia Rating scale (CDR) ()= 0.5;
4. completa autonomia cognitiva nelle attività di base della vita quotidiana (ADL 6/6);
5. completa o solo minima compromissione nelle attività strumentali della vita quotidiana (perdita di non più di due attività strumentali);
6. assenza di demenza (in base ai criteri del DSM IV).

8.1.1 Sottotipi di MCI

Sulla base dei risultati ai test neuropsicologici la coorte dei soggetti con MCI è stata suddivisa nei diversi sottotipi, secondo i seguenti criteri:

-MCI amnestico (aMCI): punteggio ad almeno un test appartenente al dominio “memoria” $\leq 1,5$ deviazioni standard rispetto alla media dei soggetti di pari età e scolarità

-MCI non amnestico (naMCI): punteggio ad almeno un test appartenente ad un singolo dominio cognitivo diverso dalla memoria $\leq 1,5$ deviazioni standard rispetto alla media dei soggetti di pari età e scolarità

-MCI multipli domini (mdMCI): punteggio ad almeno un test appartenente ad almeno due diversi domini cognitivi (di cui uno la memoria) $\leq 1,5$ deviazioni standard rispetto alla media dei soggetti di pari età e scolarità

8.2 Definizione di depressione

Alla baseline la diagnosi di depressione è stata formulata sulla base dei seguenti criteri del DSM – IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994*).

8.2.1 *Disturbo depressivo maggiore:*

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da 1. Umore depresso o 2. Perdita di interesse o piacere.
1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno;
 2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività, per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno;
 3. Significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento di peso;
 4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno;
 5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno;
 6. Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno;
 7. Sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati quasi ogni giorno;
 8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno;
 9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio;
- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti.
- C. I sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto.
- D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici di una sostanza o di una condizione medica.
- E. I sintomi non sono meglio giustificati da Lutto, cioè, dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di 2 mesi o sono caratterizzati da

una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.

8.2.2 Disturbo depressivo minore

- A. Più di due ma meno di cinque dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento;
- a. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno;
 - b. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività, per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno;
 - c. Significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento di peso;
 - d. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno;
 - e. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno;
 - f. Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno;
 - g. Sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati quasi ogni giorno;
 - h. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno;
 - i. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio;
- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti.
- C. Assenza di storia pregressa di depressione maggiore, distimia, disturbo bipolare, disturbo psicotico.
- D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici di una sostanza o di una condizione medica.

Inoltre, è stata effettuata una quantificazione dei sintomi depressivi utilizzando la

Geriatric Depression Scale (GDS) di Yesavage (1983).

La Geriatric Depression Scale è una tra le più diffuse scale per la valutazione dei sintomi depressivi. E' uno strumento composto da 30 items, che esclude la rilevazione dei sintomi somatici e di sintomi psicotici. Le risposte sono di tipo binario (si/no) e questo rende lo strumento di più facile utilizzo nei pazienti anziani con deficit cognitivo. Il punteggio varia da 0 (non depresso) a 30 (massima gravità della depressione), con un cut-off individuato a 11 per la presenza di sintomi depressivi clinicamente rilevanti. La gravità della depressione viene quindi così rappresentata: da 0 a 10 assente, da 11 a 16 depressione lieve-moderata, 17 o superiore depressione grave.

8.3 Follow-up

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti a controlli clinici e neuropsicologici annuali al fine di valutare il decorso del MCI. All'atto della formulazione della diagnosi di MCI al paziente veniva rilasciato l'appuntamento per il successivo controllo clinico e neuropsicologico. I soggetti che non si sono presentati alla visita di controllo programmata, sono stati contattati telefonicamente per fissare un nuovo appuntamento. Qualora l'esame clinico e neuropsicologico di controllo fossero indicativi di progressione a demenza, sono stati ripetuti gli esami ematochimici e la TAC cerebrale al fine di formulare la diagnosi.

8.4 Definizione di outcome

Nel presente studio sono stati inclusi i seguenti soggetti:

- 1) soggetti che all'ultimo controllo annuale antecedente il 31 luglio 2010 soddisfacevano ancora i criteri diagnostici di MCI (*Winblad 2004*).
- 2) soggetti che durante il periodo di osservazione sono progrediti a malattia di Alzheimer (criteri NINCDS-ADRDA).

9 Etica

Il presente studio è stato approvato dal Comitato Etico della Azienda Ospedaliera Luigi Sacco. Tutti i soggetti hanno sottoscritto il consenso informato per la partecipazione allo studio.

10 Analisi statistica

La durata del follow-up è stata così calcolata:

- per i soggetti non progrediti ad AD essa corrisponde all'intervallo di tempo intercorso tra la data della prima visita e la data dell'ultimo controllo annuale.
- per i soggetti progrediti ad AD essa corrisponde all'intervallo di tempo intercorso tra la data della prima visita e la data della diagnosi di AD.

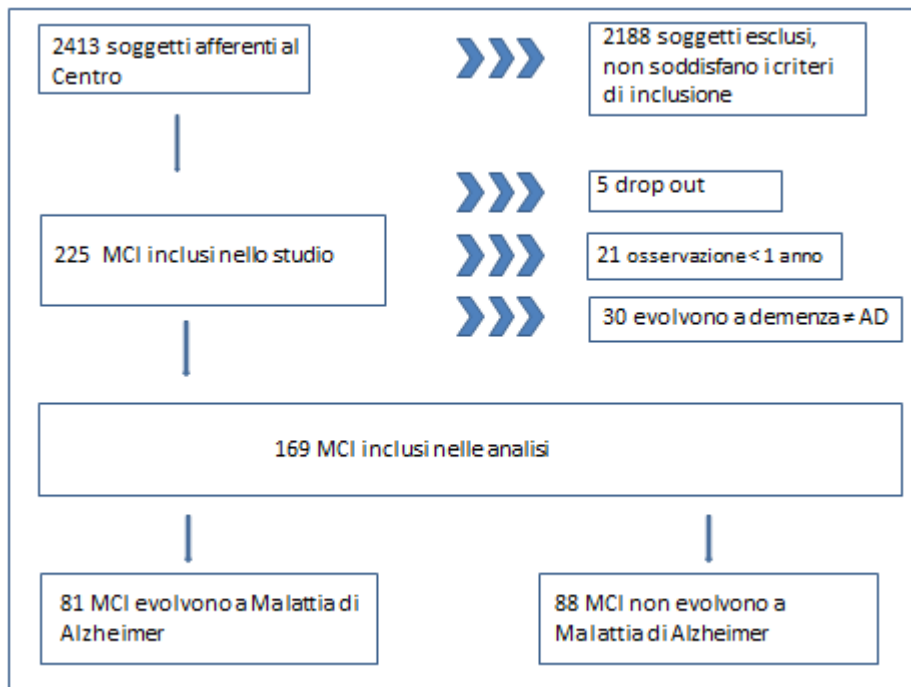
Abbiamo innanzitutto confrontato alla baseline le caratteristiche anagrafiche e cliniche dei soggetti in base alla progressione o non-progressione a AD. Abbiamo utilizzato il test di ANOVA per le variabili continue e il test X^2 per le variabili categoriche.

Abbiamo successivamente confrontato alla baseline la diagnosi di depressione (includente sia il disturbo depressivo maggiore che il disturbo depressivo minore), di disturbo depressivo maggiore, di disturbo depressivo minore ed il punteggio di GDS dei soggetti in base alla progressione o non-progressione a AD. Abbiamo utilizzato il test di ANOVA per le variabili continue e il test X^2 per le variabili categoriche.

Il rischio di progressione a malattia di Alzheimer associato a depressione, disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo minore e punteggio di GDS alla baseline è stato calcolato effettuando un'analisi basata sul modello di rischio proporzionale di Cox. Ciascun predittore è stato analizzato separatamente con un aggiustamento includente dapprima solo le caratteristiche socio-demografiche alla baseline (età, sesso e scolarità), successivamente anche il punteggio di MMSE ed il genotipo APOE ed infine includendo anche il sottotipo di MCI.

11 Risultati

Fig. 1 Flow-chart dello studio



Tra l'ottobre 2000 ed il luglio 2010 sono afferiti al Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'Ospedale Luigi Sacco 2413 soggetti (figura 1): di questi 225 sono risultati affetti da MCI e sono stati inclusi nello studio. Di essi 56 non sono stati inclusi nell'analisi statistica per i seguenti motivi: 5 hanno prematuramente interrotto il follow-up, 21 non sono stati ancora rivalutati poiché la loro prima visita risale a meno di un anno fa, 30 sono progrediti ad una demenza diversa della malattia di Alzheimer. Le caratteristiche anagrafiche e cliniche alla baseline (inclusi il tasso di depressione ed il punteggio alla scala di depressione geriatrica) di questi soggetti non differiscono significativamente da quelle dei 169 soggetti inclusi nelle analisi.

Dei 169 soggetti analizzati 38 (22.5%) erano affetti da MCI amnestico, 32 (18.9%) da MCI non-amnestico e 99 (58.6%) da MCI con interessamento di più domini cognitivi inclusa la memoria. Il tempo medio di follow-up alla data di progressione ad AD o all'ultima visita è pari a 2.58 ± 1.75 anni (range 7-104 mesi). Ottantadue pazienti (48.5%) sono progrediti ad AD. Questi soggetti presentavano alla baseline un'età significativamente maggiore (76.1 ± 6.3 versus 73.2 ± 7.7 ; $p=0.01$) ed un punteggio di MMSE significativamente minore (24.9 ± 2.7 versus 26 ± 2.5 ; $p=0.049$) rispetto ai soggetti non progrediti ad AD (tabella 1). Non sono emerse, invece, differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne genere, scolarità e genotipo APOE.

Un quarto (8/32) dei soggetti con naMCI è progredito ad AD, ovvero una percentuale significativamente ($p=0.01$) inferiore rispetto agli altri due sottotipi (aMCI 20/38=52.6%; mdMCI 55/99= 54.5%).

Tab. 1. Caratteristiche anagrafiche e cliniche alla baseline dei soggetti con MCI e in base alla loro progressione ad AD

	MCI N 169	MCI stabili N 87	MCI→AD N 82	P
Età (anni): media±DS	74.6±7.2	73.2±7.8	76.1±6.3	0.01
Genere (F): n (%)	95 (56.2)	45 (51.7)	50 (61.0)	n.s.
Scolarità (anni): media±DS	8.1±4.1	8.1±3.9	8.2±4.4	n.s.
MMSE: media±DS	25.4±2.7	26.0±2.5	24.8±2.8	0.049
APOE ε4 (≥1 allele): n (%)	82 (48.5)	54 (45.4)	28 (56.0)	n.s.
Sottotipo MCI: n (%)				
Amnestico	38 (22.5)	18 (20.7)	20 (24.4)	0.01
Non amnestico	32 (18.9)	24 (27.6)	8 (9.8)	
Multipli domini	99 (58.6)	45 (51.7)	54 (65.8)	

MMSE = minimal state examination

Centoventi soggetti (71%) soddisfano i criteri diagnostici di depressione maggiore (49/169=28.9%) o di depressione minore (71/169=41%). I sintomi depressivi più frequenti sono risultati i seguenti: 85/169 (50.2%) umore depresso, 82/169 (48.5%) perdita di interessi, 72/169 (42.6%) variazioni del peso corporeo, 61/169 (36.1%) ridotta capacità di concentrazione, 50/169 (29.6%) affaticabilità. I soggetti MCI non evoluti a AD presentavano un punteggio medio di GDS e tassi di depressione maggiori rispetto ai soggetti evoluti ad AD (tabella 2): tale differenza è risultata statisticamente significativa per la depressione minore (48.2% vs 35.3%; $p=0.047$). Trentasei (21.3%) soggetti (di cui la metà progrediti a malattia di Alzheimer) avevano in corso un trattamento antidepressivo intrapreso almeno tre mesi prima della baseline: nel 89% dei casi esso era un farmaco attivo sul re-uptake della serotonina e nel 11% dei casi trazodone.

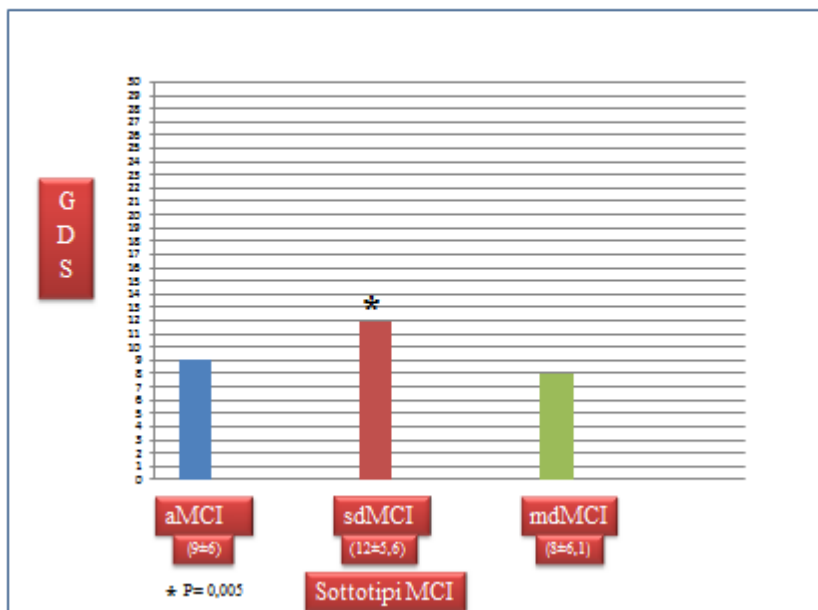
Tab.2: Punteggio della Scala di Depressione Geriatrica, tassi di depressione e trattamento antidepressivo alla baseline dei soggetti con MCI e in base alla loro progressione ad AD

	MCI N 169	MCI stabili N 87	MCI→AD N 82	P
GDS: media±DS	9.0±6.2	9.6±6.2	8.3±6.0	n.s.
GDS>10: n (%)	67 (39.6%)	37 (42.5)	30 (36.6)	n.s.
Depressione *: n (%)	120 (71%)	67 (77.0)	53 (64.6)	n.s.
Depressione maggiore: n (%)	49 (28.9)	26 (29.8)	23 (28.0)	n.s.
Depressione minore: n (%)	71 (42.0)	42 (48.2)	29 (35.3)	0.047
Terapia antidepressiva: n (%)	36 (21.3)	18 (20.7)	18 (22.0)	n.s.

* Depressione include depressione maggiore e depressione minore definite secondo i criteri del DSMIV

I soggetti con MCI non-amnestico alla baseline presentavano un punteggio medio di GDS significativamente maggiore rispetto agli altri due sottotipi di MCI (sdMCI 12.1 ± 5.6 versus aMCI 9.0 ± 6.0 e mdMCI 8.0 ± 6.1 ; $p = 0.005$).

Fig.2 Punteggio alla baseline della Scala di depressione Geriatrica nella popolazione in studio in base ai sottotipi di MCI



Inoltre, i soggetti con MCI non-amnestico alla baseline presentavano un tasso di depressione (naMCI 28/32 = 87.5% vs aMCI 26/38 = 68.4% e mdMCI 66/99 = 66.7%), di depressione maggiore (naMCI 10/32 = 31.2% vs aMCI 10/38 = 26.3% e mdMCI 29/99 = 29.3%) e di depressione minore (naMCI 18/32 = 56.2% vs aMCI 16/38 = 42.1% e mdMCI 37/99 = 37.4%) maggiori rispetto agli altri due sottotipi di MCI. Tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

L'analisi basata sul modello di rischio proporzionale di Cox, aggiustato per variabili socio demografiche, genotipo APOE e punteggio di MMSE (Tab 3), ha dimostrato che il rischio di progressione a malattia di Alzheimer è inversamente proporzionale al punteggio della GDS ($p=0.03$). Dicotomizzando la scala di depressione geriatrica in

base al cut-off, si osserva che il punteggio patologico (>10) di GDS si associa ad una minore probabilità di progressione a AD ($p=0.05$). Inoltre, i soggetti MCI depressi (in base ai criteri DSM IV) hanno un rischio di progressione a malattia di Alzheimer significativamente inferiore rispetto ai soggetti MCI non depressi (HR 0.62; 95% CI 0.39-0.99) (Fig. 3). L'effetto protettivo della depressione si colloca ai limiti della significatività statistica nei soggetti MCI affetti da depressione maggiore ($p=0.04$).

Aggiungendo, come covariata al modello, il sottotipo MCI (amnestico, non amnestico e multipli domini), si conferma, ai limiti della significatività statistica ($p=0.05$), la relazione inversamente proporzionale tra punteggio di GDS e rischio di progressione a malattia di Alzheimer. Si conferma, altresì, l'associazione tra depressione (nelle sue diverse definizioni) e ridotta probabilità di progressione a malattia di Alzheimer, benché gli intervalli di confidenza non siano indicativi di una relazione statisticamente significativa.

In tutti i modelli utilizzati l'età è risultata il più potente ($p>0.0001$) fattore rischio di progressione a malattia di Alzheimer e il punteggio di MMSE il più potente fattore protettivo ($p>0.0001$)

Tab.3: Hazard Ratio (HR) ed intervalli di confidenza al 95% (95% CI) di malattia di Alzheimer in base al punteggio di GDS e alla depressione alla baseline

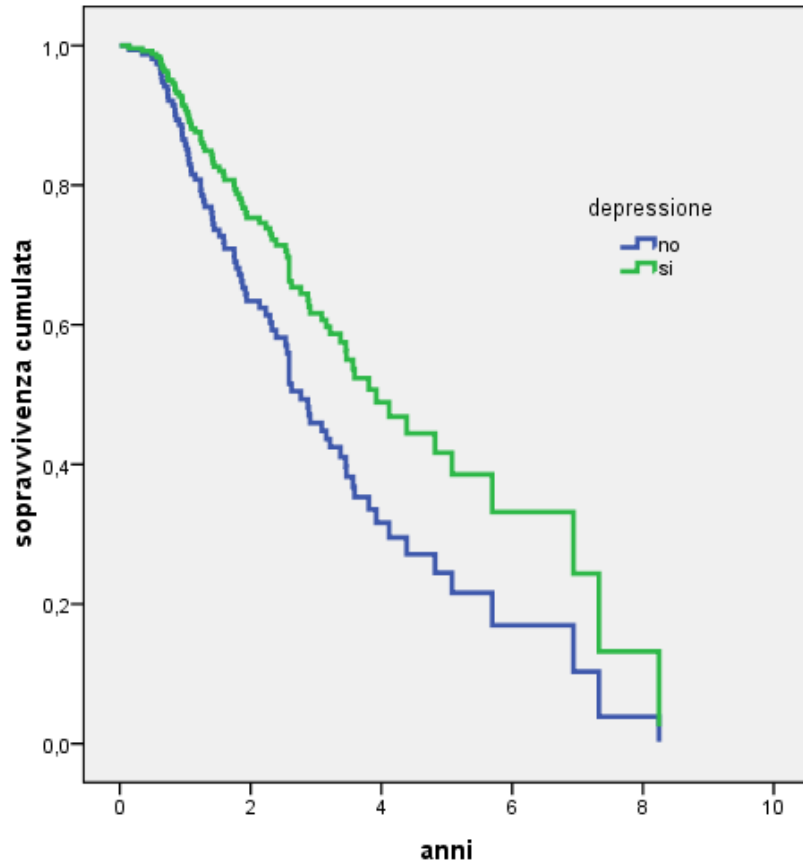
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)§	HR (95% CI)#
GDS	0.95 (0.92-0.99)	0.96 (0.92-0.99)	0.96 (0.92-1.00)
GDS>10	0.61 (0.38-0.97)	0.62 (0.39-1.00)	0.66 (0.41-1.08)
Depressione	0.58 (0.37-0.92)	0.62 (0.39-0.99)	0.64 (0.39-1.02)
Depressione maggiore	0.56 (0.32-0.97)	0.61 (0.80-1.00)	0.82 (0.50-1.35)
Depressione minore	0.62 (0.36-1.06)	0.61 (0.35-1.05)	0.79 (0.49-1.27)

*valori aggiustati in base ad età, genere, scolarità

§ valori aggiustati in base ad età, genere, scolarità, MMSE, genotipo APOE

valori aggiustati in base ad età, genere, scolarità, MMSE, genotipo APOE e sottotipo MCI

Fig. 3 Effetto della depressione sul rischio di progressione a malattia di Alzheimer in soggetti con MCI



La figura deriva da un modello aggiustato per età, genere, scolarità, MMSE, genotipo APOE e sottotipi MCI. Hazard Ratio 0.64; 95% CI 0.39-1.02.

12 Discussione

I risultati di questo studio indicano che:

1) nei soggetti con Mild Cognitive Impairment vi è una relazione inversamente proporzionale e statisticamente significativa tra punteggio alla Scala di Depressione Geriatrica e rischio di progressione a malattia di Alzheimer.

2) la diagnosi clinica (secondo i criteri del DSM IV) di depressione (includente sia la depressione maggiore che quella minore) tende ad associarsi ad una minore probabilità di progressione da MCI ad AD. Tale relazione, tuttavia, perde significatività statistica se nel modello viene inclusa come covariata il sottotipo MCI

3) i soggetti con MCI non amnestico presentano un punteggio significativamente più elevato alla scala di depressione geriatrica ed un tasso significativamente inferiore di progressione a malattia di Alzheimer.

Complessivamente tali risultati inducono a concludere che nei soggetti con MCI la depressione non rappresenta un fattore di rischio per la progressione a malattia di Alzheimer. Al contrario sembrerebbe emergere un effetto protettivo della depressione, benché occorra cautela nell'interpretazione dei risultati. Infatti nella nostra coorte tale effetto protettivo parrebbe prevalentemente riconducibile ad un unico sottotipo di MCI (non-amnestico) che appare caratterizzato da una maggiore prevalenza di depressione ed un minor tasso di conversione.

La relazione tra depressione e progressione a demenza nei soggetti con MCI è stata ampiamente dibattuta in letteratura (Modrego, 2004; Houde, 2003, Vicini Chiovini, 2009; Palmer, 2010), dando luogo a risultati controversi. La tabella illustra i risultati degli studi condotti nei centri clinici di III livello, come il nostro.

Depressione e rischio di conversione a demenza negli studi condotti in Centri Clinici di III livello

Autore	N. MCI	Def. MCI	Tipo MCI	Def. depressione	Tipo depressione	Scala per depressione	Prevalenza depressione	outcome	Follow-up	Tasso progressione	Ruolo depressione
Modrego 2004	114	Petersen 1999	amnestico	DSM IV	maggiore	-	36%	AD NINCDS-ADRDA	3 anni	52%	Rischio: HR 4.1 95% CI 2.4-6.9
Houde 2008	60	Petersen 2001	amnestico	GDS >10	maggiore	GDS 30 items	52%	AD NINCDS-ADRDA	4.3 anni	60%	Non associazione
Vicini Chilovi 2009	124	Winblad 2004	amnestico e non-amnestico	DSM IV	maggiore e minore	NPI GDS 15 item	47.6%	DEMENZA (NINCDS-ADRDA NINDS-AIREN LUND MANCHESTER McKEITH)	2 anni	22.6%	Protezione:OR 0,10 95% CI 0,02-0,4
Palmer 2010	131	Petersen 2004	Amnestico e domini multipli	Olin 2002	maggiore	NPI	36.6%	AD NINCDS ADRDA	16.3 mesi	15.2%	Non associazione

Appare doveroso spendere alcune parole sul confronto tra le caratteristiche del nostro studio e quelle degli studi che lo hanno preceduto, poiché come è noto sia quello del MCI che quello della depressione sono universi estremamente eterogenei, dove al variare delle definizioni possono variare sensibilmente i risultati.

In questo studio abbiamo utilizzato la stessa definizione di MCI di Vicini Chilovi (2009), ovvero quella definita dal MCI Working Group (Winblad 2004) e includente tutte le tipologie di MCI (amnestico singolo dominio, amnestico multipli domini e non amnestico singolo dominio). Nel nostro studio vi era una prevalenza di MCI amnestici (singolo dominio (22.5%) e multi dominio (58.6%)) rispetto agli MCI non amnestici (18.9%). Non è nota la percentuale dei sottotipi di MCI nello studio di Vicini Chilovi e coll. Gli altri studi, invece, hanno incluso solo soggetti affetti da MCI amnestico o esclusivamente di tipo singolo dominio (Modrego 2004, Houde 2008) oppure singolo e multipli domini (Palmer 2010).

Per quanto concerne la definizione di depressione, abbiamo utilizzato i criteri diagnostici di depressione maggiore e minore del DSM IV, in analogia a quanto fatto da Vicini Chilovi e coll e Modrego e coll (ma in questo secondo studio la definizione di depressione minore è resa operativa con modalità diversa da quella prevista dal DSM IV). Palmer e coll hanno utilizzato i criteri diagnostici di depressione di Olin (*Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, 2002*), mentre Houde e coll non hanno utilizzato criteri clinici per la diagnosi di depressione, bensì hanno definito depressi i soggetti il cui punteggio di GDS si collocava al di sopra del cut off (>10).

Pertanto, sulla base dei criteri di MCI e di depressione utilizzati, il nostro studio può confrontarsi esclusivamente con lo studio di Vicini Chilovi, benché occorra sottolineare che i due studi differiscono per outcome (AD nel nostro studio, demenza nello studio di Vicini Chilovi).

Nella nostra coorte la prevalenza di depressione maggiore è risultata pari al 32.5% e quella di depressione minore pari al 38.5%: pertanto il 71% della nostra coorte è risultata affetta da una forma di depressione. L'elevato tasso di depressione nella nostra popolazione di soggetti con MCI non stupisce dal momento che è noto () che tali soggetti possono presentare un'elevata prevalenza di sintomi comportamentali quali la deflessione del tono dell'umore o la perdita di interessi e cognitivi quali la ridotta capacità di concentrazione. Tali sintomi sono risultati, infatti, tra i più frequenti, anche nella nostra coorte. Tuttavia, va sottolineato che la prevalenza di depressione in questo studio è risultata maggiore rispetto a quella riscontrata nello studio di Vicini Chilovi (47.6%), in cui sono stati impiegati gli stessi criteri diagnostici di MCI e di depressione. A tale riguardo è opportuno fare due considerazioni. Innanzitutto, occorre sottolineare che presso la nostra Azienda Ospedaliera è attivo un Centro Universitario per lo Studio dei Disturbi Depressivi, con il quale è in atto una proficua collaborazione clinica. E' possibile dunque che l'elevata prevalenza di disturbi depressivi nella nostra coorte sia almeno in parte riconducibile alla sensibilità dei colleghi psichiatri che ci inviano in valutazione clinica e neuropsicologica i soggetti depressi che riferiscono disturbi di memoria. Tuttavia, in considerazione del fatto che il tasso di progressione a malattia di Alzheimer nella nostra coorte (18.8%) è simile a quello riscontrato in altri centri di III livello, riteniamo improbabile che tale collaborazione abbia condotto alla selezione di una popolazione non rappresentativa di quelle che abitualmente afferiscono alle memory clinics. La seconda considerazione concerne la particolare attenzione che viene dedicata presso il nostro centro al controllo del peso corporeo nei pazienti con MCI. E' noto (Knopman et al 2007; Atti et al 2008) infatti, che la demenza può essere preceduta da calo ponderale. Per tale motivo è consuetudine presso il nostro

centro misurare l'indice di massa corporea, non limitandosi alla semplice inchiesta con i famigliari. Ciò può avere indotto ad una sovrastima del sintomo "variazione del peso corporeo", che nella nostra popolazione ha una prevalenza del 42.6% (72/169 soggetti, 64 dei quali (89%) hanno presentato un calo ponderale – dati non mostrati). Riteniamo, tuttavia, improbabile che l'eventuale sovrastima del sintomo "calo ponderale" abbia contribuito a rafforzare l'effetto protettivo della depressione sul rischio di progressione a AD, ma piuttosto, eventualmente, ad indebolirlo. In questa stessa coorte di soggetti, infatti, un basso BMI costituisce un fattore di rischio di progressione a demenza (Clerici et al 2010).

Questo è il terzo studio (Houde 2008 e Palmer 2010) che conferma l'assenza di associazione tra depressione e rischio di progressione ad AD nei soggetti con MCI in contrapposizione ad un unico studio (Modrego 2004) i cui risultati sono invece a favore del ruolo della depressione come fattore di rischio (HR 4.1; 95% CI 2.4-6.9). Pertanto, in relazione al dibattito tuttora aperto concernente il ruolo della depressione sul rischio di progressione da MCI ad AD, i nostri risultati sono fortemente a favore dell'ipotesi che la depressione abbia presupposti fisiopatologici diversi da quelli che sottendono la malattia di Alzheimer, in accordo con un precedente studio (Wilson RS, Neurology 2003) che ha dimostrato che i sintomi depressivi non correlano con i depositi di placche senili e di grovigli neuro fibrillari nelle regioni corticali.

Questo, invece, è il primo studio i cui risultati sono indicativi di un possibile effetto protettivo della depressione sul rischio di progressione da MCI ad AD, sebbene in precedenza un altro studio (Vicini Chilovi 2009) aveva dimostrato che i soggetti MCI depressi presentavano un rischio significativamente (OR 0.10 95% CI 0.02-0.4) inferiore di progressione a demenza rispetto ai soggetti MCI non depressi. Come già anticipato, tuttavia, occorre cautela nel concludere a favore di un ruolo protettivo della depressione sulla progressione da MCI ad AD, poiché tale effetto non sembrerebbe generalizzabile a tutti i sottotipi di MCI, ma bensì riconducibile al solo sottotipo non-amnestico. In altre parole, l'apparente effetto protettivo osservato potrebbe derivare dall'aver incluso in questo studio (e in quello di Vicini Chilovi e

coll, pervenuti a risultati simili) il sottotipo non-amnestico. Quest'ultimo ha notoriamente una elevata probabilità di includere soggetti depressi (il cui possibile correlato neuropsicologico è rappresentato dalla sindrome disesecutiva) non affetti da patologia neurodegenerativa, come dimostrato dal fatto che in questa, come in altre coorti () esso ha una minore probabilità di progredire a demenza.

I punti di forza di questo studio sono:

1) la numerosità del campione. Infatti, degli studi condotti nei centri clinici di III livello il nostro è quello che ha coinvolto il maggior numero di soggetti: 169 casi rispetto ai 131 di Palmer (2010), 124 di Vicini Chilovi (2009), 114 di Modrego (2004) e 60 di Houde (2008).

2) la durata del follow-up (2.58 anni), intermedia tra quelle più lunghe di Houde e coll (4.3 anni) e Modrego e coll (3 anni) e quelle più brevi di Vicini Chilovi e coll (2 anni) e Palmer e coll (15.2 mesi).

3) l'accuratezza della diagnosi neuropsicologica dei sottotipi di MCI e la valutazione della prevalenza della depressione nei diversi sottotipi. Tali aspetti sono stati infatti per lo più trascurati dagli studi che ci hanno preceduto.

Tra i limiti dello studio annoveriamo la possibile sovrastima della prevalenza della depressione, per i motivi già precedentemente riportati, che tuttavia riteniamo non abbia influito sull'associazione riscontrata tra depressione e probabilità di conversione a malattia di Alzheimer.

Prospettive di sviluppo dello studio per il futuro:

- valutare gli effetti della depressione persistente sul rischio di conversione ad AD (analisi longitudinale della GDS)

- valutare se diversi pattern depressivi si associano a una diversa probabilità di progressione ad AD

- analizzare gli effetti della terapia antidepressiva sulla probabilità di progressione ad AD.

Bibliografia

1. Adams e Victor – ed. 2001.
2. Alexopoulos P, Grimmer T, Pernecky R, Domes G, Kurz A. Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2006 May 4; 22(1): 27-34.
3. Basso A. “Denominazione di figure”, 1987.
4. Basso A. “Matrici progressive colorate di Raven”, 1987.
5. Bianchetti A. et al. “Le demenze: WHO mental Health bulletin” Editoriale Fernando Folini 1999.
6. Bianchetti A., Metitieri T. Demenza vascolare: epidemiologia, criteri diagnostici e caratteristiche cliniche. *DEMENTIA UPDATE – NUMERO 4, APRILE 1999.*
7. Caffarra et al. “Figura di Rey”, 2002.
8. Malattia di Parkinson e parkinsonismi a cura di A. Costa e C. Caltagirone 2009 – pag. 54
9. Corder EH, et al. Gene dose of ApolipoproteinE type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921-923, 1993.
10. Correia SC, Santos RX, Cardoso S, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. Effects of Estrogen in the Brain: Is it a Neuroprotective Agent in Alzheimer's Disease? *Curr Aging Sci.* 2010 Feb 18.
11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
12. Fratiglioni 2007
13. Golde T.E. Alzheimer disease therapy : can the amyloid cascade be halted? *JCI* 2003; 111:11-18.
14. Graves AB, White E, Koepsell TD, et al: The association between head trauma and AD. *Am J Epidemiology* 131:491-501, 1990.
15. Haass C. e De Strooper B. The presenilins in Alzheimer's Disease-Proteolysis Holds the Key. *Science* 1999; 286: 916-919.
16. Howard KL, Filley CM. Advances in genetic testing for Alzheimer's disease *Rev Neurol. Dis.* 2009 Winter;6 (1):26-32.
17. Hofman A. et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349: 151-154.
18. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, Houlden H, Rossor MN, Collinge J. Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology.* 2003 Jan 28;60(2):235-9.
19. Katz “Activity Daily Life”, 1983.
20. Katz S, Ford AB, Moskowitz Rw, Jackson BA, Jaffe Mw. Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama.* 1963 sep 21;185:914-9.
21. Katzman R. Views and review: education and the prevalence of AD. *Neurology* 1993;43:13-20.

22. Kivipelto M et al. Middle life vascular risk factors and late-life middle cognitive impairment. A population based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.
23. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc.* 2003 Oct;78(10):1290-308.
24. Larrieu S., Letenneur L, et al., Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002, Nov 26; 59(10):1559-9.
25. Launer L.J. et al. Cholesterol and neuropathologic markers of AD. *Neurology* 2001; 57: 1447-1552.
26. Linee guida per la diagnosi e la valutazione del paziente affetto da demenza – Regione Emilia Romagna. Ottobre 2000.
27. López-Arrieta JM, Rodríguez JL, Sanz F. Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001749.
28. Lawton “Instrumental Activity Daily Life”, 1986.
29. Lustbader JW et al. AβAD directly links Aβeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004 Apr 16;304(5669):448-52.
30. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of AD. AD centers consortium on apolipoprotein E and AD. *N Engl J Med* 338:506-511, 1998.
31. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Zatzman R. “Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NICDS-ADRDDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services task on Alzheimer’s disease.” *Neurology*, 1984; 34: 939-944.
32. Michele Houde. A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1028–1033.
33. Milne A, Culverwell A, Guss R, Tuppen J, Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *Int Psychogeriatr.* 2008 Oct;20(5):911-26.
34. Modrego JP, Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type 2004.
35. Mouton PR, Martin LJ, Calhoun ME, Dal Forno G, Price DL. Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 1998 Sep-Oct;19(5):371-7.
36. Notkola I. et al. Serum cholesterol, apolipoprotein E4, and Alzheimer’s disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 14-20.
37. Novelli et al, “Breve Racconto”, 1986.
38. Novelli et al, “Fluenze verbali per categorie fonemiche e semantiche”, 1986.
39. Novelli G , Papagno C , Capitani E , Laiacona M ,Cappa S F , Vallar G. Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1986; 47:278-296.
40. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD (2002) Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 10, 129-141.
41. Orsini et al, “Digit Span Forward”, 1987.
42. Orsini A, Grossi D , Capitani E , Laiacona M , Papagno C , Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 539-

548

43. Palmer K et al., Neuropsychiatric Predictors of Progression from Amnesic-Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's Disease* 20 (2010) 175-183.
44. Panza F. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb;18(2):98-116.
45. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3): 303-308.
46. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-1142.
47. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep; 256(3): 183-94.
48. Phiel C.J. et al GSK-3a regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature* 2003; 423: 435-439.
49. Querfurth H.W., LaFerla FM. Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362: 329-344.
50. Raven J C. *Progressive Matrices Sets A, Ab, B: board and book forms*. Lewis, London, 1947.
51. Rey A. Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. In Rey A ed , *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires des France, Paris, 1958.
52. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug; 25 (5):625-33
53. Sciarra e Felicioni, vol. 2009.
54. Sheikh JI, Yesavage JA, Brooks JO, III, Friedman LF, Gratzinger P, Hill RD, Zadeik A, Crook T: Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *International Psychogeriatrics* 3: 23-28, 1991.
55. Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology : A Guide to Assessment and Intervention* 165-173, NY: The Haworth Press, 1986
56. Schneider P., Hampel H., Buerger K. Biological Marker Candidates of Alzheimer's Disease in Blood, Plasma, and Serum. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15 (2009) 358–374.
57. Sciarra T. e Felicioni I. *Manuale di psichiatria* 2009.
58. Selkoe DJ., Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer disease. *Nature* 1999; 399: A23-A30.
59. Soto C. Plaque busters: strategies to inhibit amyloid formation in Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Today* 1999; 5: 343-350.
60. Spinnler H , Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J of Neurol Sci* 1987; Suppl 8
61. Spinnler H "Test di Weigl", 1987.
62. Spinnler H, Tognoni G "Matrici attenzionali", 1987

63. Spinnler H, Tognoni G “Standardizzazione e taratura italiana” Masson Italia.
- 64.
65. Strittmatter WE, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and
66. increased frequency of type 4 allele in late-onset familial alzheimer disease. Proceedings of the National Academy of Sciences 90: 1977-1981, 1993.
67. Winblad B. et al., Mild Cognitive Impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. Journal of Internal Medicine 2004; 256:240-246.
68. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1993. *Psychiatric Research* 17: 37-49, 1983.
69. Le demenze di Marco Trabucchi, UTET R 2000 2a ed. pp. 36-49.
70. Vicini Chilovi B. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dementia Geriatric Disorder* 2009; 27: 390-398.
71. Zaldy Sy Tan et al. Plasma Total cholesterol level as a risk factor for Alzhiemer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1053-1057.
72. Zhang M, Katzman R, Salomon D, et al: The prevalence of dementia and AD in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurology* 27:428-437, 1990.
73. Zuliani G. et al, Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer’s disease. *BMC Geriatrics* 2001;1:5.