

DEMENZE

Malattia (o morbo o demenza) di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata dalla perdita di funzione e morte delle cellule neuronali in diverse aree del cervello che porta alla perdita della funzione cognitiva.

Gli aspetti neurobiologici che caratterizzano questa malattia consistono in alterazioni macroscopiche e microscopiche.

Alterazioni macroscopiche

La caratteristica macroscopica più evidente del cervello di un soggetto affetto da malattia di Alzheimer è la marcata atrofia che determina un'aumentata ampiezza dei solchi cerebrali e l'incremento del volume ventricolare, come illustrato in Fig. 1b e 2.

Questa atrofia appare diffusa, interessando, oltre al lobo temporale, le aree associative corticali, l'ippocampo ed il giro para-ippocampale, con un relativo risparmio delle aree posteriori degli emisferi, del cervelletto e del tronco cerebrale (Fig. 3-4-5-6).

L'atrofia è legata principalmente alla degenerazione neuronale, che comporta riduzione del numero di spine dendritiche e di giunzioni sinaptiche, fino ad una vera e propria scomparsa della cellula nervosa, fenomeno questo che si determinerebbe con un meccanismo apoptotico. Fra le strutture sottocorticali, particolarmente colpite dalle interazioni degenerative sono l'amigdala, il locus coeruleus, il nucleo del rafe e le strutture colinergiche del tronco cerebrale (Fig. 6-7-8).

Alterazioni microscopiche

Alterazioni istologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer sono le placche neuritiche e i grovigli neurofibrillari (Fig.10).

Placche neuritiche

Le placche neuritiche o placche senili sono strutture a localizzazione extracellulare di forma rotondeggiante con un diametro di 50-200 μm , si sviluppano in alcune aree del cervello come ippocampo, paraippocampo, amigdala, lobi temporali inferiore e superiore. Le placche comprendono una zona centrale costituita da aggregati fibrillari di un peptide, la β -amiloide ($A\beta$), circondata da neuriti distrofici con prolungamenti assonali tortuosi e dilatati. Attorno alle placche sono presenti due tipi di cellule gliali attivate: le cellule microgliali e gli astrociti. Questo tipo di placche si trova anche nel cervello di persone anziane sane, ma in numero molto più ridotto.

Grovigli neurofibrillari

Altre caratteristiche microscopiche della malattia di Alzheimer sono le strutture neurofibrillari intracellulari, neurofibrillary tangles (NFT), la diminuzione del numero delle sinapsi sia in assoluto che per singolo neurone e la perdita di neuroni (Fig. 9). La

diminuzione del numero di sinapsi, accompagnata da una diminuzione del neurotrasmettitore acetilcolina, correla col decorso e con l'entità della malattia. NFT sono fasci di filamenti elicoidali appaiati (PHF, paired helical filaments), formati dalla proteina citoscheletrica τ (proteina tau) iperfosforilata, che si accumulano nel corpo cellulare (1) dei neuroni prevalentemente nell'ippocampo, nella corteccia entorinale, nell'amigdala e nei nuclei del proencefalo basale. La proteina τ è stata identificata come un fattore essenziale per la formazione dei microtubuli, da cui l'inclusione nella categoria MAP (microtubule-associated protein).

Un funzionamento ottimale di τ dipende da un meccanismo dinamico di fosforilazione/defosforilazione in siti specifici, soprattutto ad opera di chinasi come GSK-3 β (Glycogen synthase kinase) e Cdk-5 (Cyclin-dependent kinase 5). L'iperfosforilazione all'interno della regione di legame ai microtubuli abolisce completamente l'interazione di τ con i microtubuli, mentre la fosforilazione in siti adiacenti riduce questa interazione. L'effetto della iperfosforilazione di τ è la perdita di capacità della stessa di interagire con i microtubuli, che di conseguenza si destabilizzano ed eventualmente depolimerizzano, provocando la morte neuronale (Fig.11-12).

Forme cliniche

Diverse sono le forme cliniche della malattia di Alzheimer:

➤ **Forme sporadiche ad insorgenza tardiva**

Sono le più comuni e comprendono l'85-90% dei casi e non hanno cause ben definite. La durata media della malattia, dall'insorgenza dei sintomi alla morte, è compresa tra i 7 e i 10 anni. Tra gli eventi eziologici indicati per queste forme ci sono virus, traumi cranici, insufficienze circolatorie croniche, ma il fattore di rischio più importante è l'invecchiamento.

➤ **Forme familiari ad insorgenza precoce**

➤ **Forme familiari ad insorgenza tardiva**

➤ **Forma associata con la sindrome di Down**

Le forme familiari (2) sono autosomiche dominanti e sono determinate dalle mutazioni di almeno tre geni (APP, PS1, PS2) coinvolti nella sintesi e nel processamento di A β , il frammento peptidico che è il principale costituente delle placche.

APP (amyloid precursor protein) è una glicoproteina transmembrana da cui derivano i peptidi amiloidogenetici. Le mutazioni a carico del gene che codifica l'APP hanno l'effetto di produrre una proteina che viene più efficacemente processata dalle β - e γ -secretasi nella via amiloidogenetica.

L'insorgenza della malattia avviene tra i 45 e i 65 anni.

PS1 (presenilina-1) è una delle proteine responsabili dell'attività γ -secretasica. L'attività della γ -secretasi è associata con un complesso di proteine ad alto peso molecolare in cui la PS1 risulta esserne il sito attivo. Le mutazioni a carico del gene codificante per PS1, risultano nell'aumentata sintesi di A β , nell'alterazione della regolazione del Ca⁺⁺ e forse nell'apoptosi mediata da proteine G.

La malattia si manifesta tra i 28 e i 50 anni.

PS2 (presenilina-2) è la seconda proteina, omologa a PS1, che è stata ipotizzata avere una funzione γ -secretasica e che sembra agire in sinergia con PS1. Le mutazioni a carico di questo gene, inducono effetti analoghi a quelli di PS1, con l'unica differenza che l'esordio della malattia è più tardivo, tra i 40 e i 55 anni.

Mutazioni in APP, PS1 e PS2 spiegano il 40% dei casi di FAD (familial Alzheimer disease). L'insorgenza della malattia di Alzheimer infatti è influenzata anche da altri fattori genetici, conosciuti come *fattori di rischio*. Tra questi il più importante è il gene dell'apolipoproteina E (Apo E).

Apo E4 codificata dall'allele $\epsilon 4$ del gene ApoE, è finora considerato il più importante fattore di rischio nello sviluppo della forma ad esordio tardivo (1). Ogni copia dell'allele $\epsilon 4$ sembra aumentare il rischio di sviluppare la malattia (Fig. 13).

Altri fattori di rischio collegati alla malattia di Alzheimer ad esordio tardivo sono poi il **complesso I del mtDNA**, che favorisce la produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno (ROI) nei mitocondri dei neuroni, e polimorfismi del mtDNA.

Sono stati costruiti *modelli animali* della malattia di Alzheimer, inserendo nel genoma di questi animali geni umani mutati, responsabili di una o dell'altra forma familiare della malattia. Questi animali sviluppano una patologia simile all'Alzheimer sia sul piano patologico che sul piano dell'espressione comportamentale (incapacità di memorizzare, riduzione dell'apprendimento, difetti di orientamento).

PATOGENESI

Ipotesi della β -amiloide

Secondo l'ipotesi più accreditata (3), l'evento patogenetico chiave responsabile della degenerazione dei neuroni e delle modificazioni morfologiche, funzionali e cognitive è l'eccessiva formazione o accumulo di peptidi amiloidogenetici, derivati dalla proteolisi di una glicoproteina transmembrana, presente in tutte le cellule, ma prevalentemente nei neuroni, e a funzione non completamente nota, chiamata APP (amyloid precursor protein).

Formazione, degradazione e rimozione dei peptidi di β -amiloide

Il processamento di APP, ad opera di due secretasi che agiscono in sequenza, viene distinto in *via amiloidogenica* e in *via non-amiloidogenica*, a seconda che risulti o meno nella produzione del peptide A β .

APP può essere inizialmente tagliata da α -secretasi (via non-amiloidogenica) o da β -secretasi (via amiloidogenica).

Entrambe le secretasi generano un frammento solubile (Fig. 14-15) rilasciato nell'ambiente extracellulare, l'sAPP α e l'sAPP β rispettivamente, ed un frammento C-terminale che resta ancorato alla membrana, l' α APP-CTF e il β APP-CTF rispettivamente. Quest'ultimo frammento viene utilizzato come substrato dalla γ -secretasi che genera un frammento solubile, il peptide p3 che corrisponde alla regione 17-40/42 della sequenza A β nella via non-amiloidogenica, ed un frammento con caratteristiche fibrillogeniche, A β , di 40/42 amminoacidi nella via amiloidogenica (sito γ).

La γ -secretasi nella via amiloidogena può tagliare il β APP-CTF in due diversi punti della sua sequenza: γ -40 o γ -42, generando così due diversi peptidi di amiloide, l' $A\beta_{1-40}$ e l' $A\beta_{1-42}$, in grado di assumere la conformazione a foglietto β e di aggregarsi in fibrille. Come esistono meccanismi fisiologici per la produzione di $A\beta$, analogamente esistono meccanismi fisiologici di rimozione dei peptidi. Sono stati individuati due meccanismi principali:

- il primo riguarda il **trasporto di $A\beta$** , prevalentemente nella forma $A\beta_{1-40}$, attraverso la barriera emato-encefalica nella circolazione (4). Il meccanismo di trasporto nel sangue è mediato principalmente da LRP-1 (LDL receptor-related protein-1) presente sull'endotelio microvascolare cerebrale (Fig.16);

- il secondo riguarda la **degradazione di $A\beta$** , soprattutto della forma $A\beta_{1-42}$, mediante peptidasi (5,6) come per esempio NEP (neutral endopeptidase) e IDE (insulin degrading enzyme) (FIG 17).

Principali forme di β -amiloide

Le principali forme di $A\beta$ sono costituite da peptidi di 40 o 42 aminoacidi ($A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$), distinguibili per il diverso COOH-terminale (Val40 o Ala42).

La forma più lunga ($A\beta_{1-42}$), dotata di due residui aminoacidici idrofobici aggiuntivi, è in grado di aggregarsi più rapidamente e formare fibrille ed è il peptide che si deposita inizialmente per la formazione delle placche (7).

La $A\beta$ nel tessuto cerebrale esiste in diversi stati di aggregazione (Fig. 18), come monomeri, dimeri e oligomeri ad alto peso molecolare; l'ulteriore aggregazione di questi ultimi genera le protofibrille ed infine le fibrille (8).

Solo le fibrille tuttavia sono alla base della formazione delle placche, presenti sia nel cervello di pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer, che in soggetti anziani sani (Fig.19-20).

Meccanismi con cui la β -amiloide produce danni neuronali e funzionali

I peptidi di $A\beta$ sono neurotossici e la nuova versione dell'ipotesi della β -amiloide includerebbe l'effetto tossico degli oligomeri solubili a livello delle sinapsi che precederebbe quello dovuto alle fibrille responsabile della morte cellulare coincidente con la formazione delle placche (Fig. 21).

1. Nel meccanismo diretto, $A\beta$ interagisce con componenti della membrana cellulare e danneggia direttamente i neuroni e/o aumenta la suscettibilità dei neuroni ad una varietà di fattori di danno, come l'eccitotossicità, l'ipoglicemia o il danno perossidativo (9).

2. Nel meccanismo indiretto, $A\beta$ danneggia i neuroni indirettamente tramite l'attivazione della microglia e degli astrociti a produrre mediatori tossici ed infiammatori, come ad esempio l'ossido nitrico (NO), le citochine e gli intermedi reattivi dell'ossigeno (10,11), che causano la morte dei neuroni per apoptosi o per necrosi.

IGF1 e suo recettore nel cervello

L'ormone IGF1 viene rilasciato in circolo dal fegato, dove la sua sintesi è regolata dall'ormone della crescita (GH). Tuttavia molti altri tessuti, incluso il cervello, sono capaci di sintetizzare IGF1 localmente senza controllo da parte di GH circolante (12). Infatti i livelli di IGF1 nel siero diminuiscono dopo la pubertà in seguito alla diminuzione di GH, mentre i livelli di IGF1 nel sistema nervoso centrale rimangono costanti o presentano un leggero aumento durante l'invecchiamento (13).

IGF1 è un ormone neurotrofico, promuove la sopravvivenza e il differenziamento dei neuroni (Fig. 22). È implicato nei processi di plasticità del cervello e modula l'efficienza sinaptica regolando la formazione delle sinapsi, il rilascio di neurotrasmettitori e l'eccitabilità neuronale (14). IGF1 fornisce anche un costante supporto trofico ai neuroni e una diminuzione nella sua concentrazione può portare a malattie cerebrali, come osservato in alcune patologie neurodegenerative in cui il quadro clinico migliora dopo somministrazione di IGF1 (15). La capacità di IGF1 di promuovere la sopravvivenza neuronale è associata alla capacità di questo fattore di impedire l'apoptosi. Il signaling di IGF1 ha un effetto neuroprotettivo a diversi danni apoptotici (14,16) inattivando proteine implicate nel meccanismo apoptotico (16). Sia IGF1-R che IR sono ampiamente espressi nel cervello (17). Questi recettori sono co-espressi in molte aree, incluse la corteccia cerebrale, l'ippocampo e i capillari fenestrati dove mediano la traslocazione ad alta efficienza dell'insulina e di IGF1 attraverso la barriera ematoencefalica (17).

IGF1-R e IR mostrano un alto grado di somiglianza strutturale, possono formare eterodimeri (18), hanno funzioni parzialmente sovrapposte, ed inoltre l'insulina può legarsi a IGF1-R e IGF1 a IR.

Sebbene i livelli di IGF1 nel sistema nervoso centrale rimangano costanti o aumentino leggermente durante l'invecchiamento (13), l'espressione del suo recettore mostra un forte aumento sia nell'ippocampo che nella corteccia.

L'aumento nei livelli di IGF1-R nell'ippocampo, la regione del cervello importante per l'apprendimento e la memoria, correla con i deficit di apprendimento nei ratti durante l'invecchiamento (19). Inoltre, sia IGF1 che insulina possono causare l'iperfosforilazione della proteina τ , la principale componente dei grovigli neurofibrillari nei neuroni corticali primari (20).

Dunque numerose evidenze sperimentali sostengono il ruolo di IGF1 nella crescita neuronale, nella sopravvivenza e nella plasticità sinaptica. Perciò è plausibile che nelle malattie neurodegenerative la via di signaling di questo recettore sia alterata o agisca in maniera inefficiente.

Recenti risultati hanno infatti dimostrato che nel cervello di pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer l'espressione del recettore per IGF1, per l'insulina e delle proteine substrato IRS1 e IRS2 è alterata, indicando che il signaling di IGF1 e di insulina sono compromessi (21). Attualmente non è ancora chiaro se i cambiamenti nell'espressione dei diversi componenti della cascata di signaling di insulina/IGF1 sono causa o conseguenza della malattia di Alzheimer.

Il deficit del signaling di IGF1 osservato nei pazienti con AD è stato anche associato con l'iperfosforilazione di τ che sta alla base della formazione di NFT.

Infatti le chinasi responsabili della fisiologica fosforilazione di τ che includono ERK e Cdk-5, sono entrambe attivate da IGF1 e insulina. Un signaling alterato porterebbe ad una ridotta attivazione di PI3K/Akt che libera dall'inibizione la GSK-3 β responsabile della iperfosforilazione di τ (21) (Fig.23).

È stato visto inoltre che nel modello murino di malattia di Alzheimer (topi transgenici che esprimono APP umana mutata) la somministrazione di IGF1 favorisce la rimozione di A β dal cervello potenziando l'espressione di proteine carrier di A β come l'albumina e transtiretina (20).

Il ruolo di IGF1-R nella sopravvivenza neuronale in condizioni patologiche è oggi controverso: una serie di evidenze indica che un deficit del signaling del recettore è alla base dei meccanismi patogenetici, altre evidenze indicano invece che un suo ridotto signaling porterebbe al miglioramento del quadro clinico.

È stato recentemente osservato, utilizzando il modello murino della malattia di Alzheimer incrociato con topi mancanti di IRS2, che una riduzione del signaling di IGF1 diminuisce l'accumulo di A β e aumenta la sopravvivenza di questi topi (22). Inoltre, quando topi mutati venivano incrociati con topi che esprimevano ridotte quantità di IGF1-R, essi risultavano protetti dalla malattia e presentavano minori deficit comportamentali, minore neuroinfiammazione e minore perdita di neuroni (22). Questa protezione sarebbe riconducibile ad una iperaggregazione della A β in placche fortemente addensate, suggerendo che un aspetto della protezione conferita dal ridotto signaling di IGF1, sia il sequestro degli oligomeri solubili di A β in aggregati densi di minore tossicità (23).

IGF1-R modula la produzione di A β nel cervello durante l'invecchiamento

Dati recenti in letteratura (24,25,19) hanno dimostrato che la generazione di A β nei neuroni durante l'invecchiamento è controllata da una sequenza di eventi che ha inizio con il legame del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF1) al suo recettore (IGF1-R).

Durante il normale invecchiamento l'espressione di IGF1-R aumenta nel cervello con attivazione di una via di signaling (24,19) che determina una modulazione differente nell'espressione dei due recettori per neurotrofine: p75NTR e TrkA (Tropomyosin receptor kinase A), come illustrato in Fig.24. In particolare l'espressione di TrkA diminuisce mentre l'espressione di p75NTR aumenta.

L'induzione di p75NTR è seguita dall'attivazione di nSMase (Sphingomyelin phosphodiesterase) e dalla liberazione del secondo messaggero ceramide. Il ceramide è responsabile della stabilizzazione molecolare di BACE1 (β -secretasi), attraverso un meccanismo di acetilazione che avviene durante il trasporto e la maturazione della proteina nella via secretoria.

Questa sequenza di eventi può essere bloccata sia da manipolazioni genetiche che biochimiche (indicate in rosso nella Fig. 24) le quali agiscono a livello o di IGF1-R o dei componenti di segnalazione a valle. Al contrario un'errata regolazione del rapporto p53:p44 (indicata in blu nella Fig. 24) porta all'iperattivazione di IGF1-R, al precoce passaggio da TrkA a p75NTR e al prematuro aumento nella produzione di A β . La sovraespressione dell'isoforma corta di p53, chiamata p44, determina un fenotipo consistente con un invecchiamento osseo accelerato. Questo fenotipo è causato da una iperattivazione della via di segnalazione da IGF1 e da una maggior espressione di IGF1-R, dovuta in parte alla perdita del controllo inibitorio di PTEN (33).

Le due vie principali implicate nella trasduzione del segnale da IGF1-R sono rappresentate da PI3K, che attiva Akt/PKB, e da Raf/MEK/Erk.

PI3K ha un ruolo predominante nella regolazione dell'espressione dei recettori per neurotrofine da IGF1.

Questi studi (24,25,19) hanno così dimostrato che la via di signaling di IGF1, illustrata in Fig. 24, è responsabile del collegamento tra invecchiamento e malattia di Alzheimer, in quanto è attivata durante l'invecchiamento nel cervello e determina un aumento nella produzione di A β secondo lo schema sopra descritto.

EPIDEMIOLOGIA - FATTORI DI RISCHIO - E CLINICA (26)

La demenza è una sindrome che comprende un complesso di condizioni, con alcune caratteristiche comuni. Si contraddistingue per il deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva.

Il deterioramento interferisce con le attività sociali, lavorative e di relazione del malato e provoca un declino delle sue capacità. La prevalenza della patologia, cioè il numero di persone che ne sono affette, è molto elevata nei soggetti con più di sessantacinque anni. La demenza di Alzheimer (DA) rappresenta, il 54% di tutte le demenze con una prevalenza nella popolazione ultra sessantacinquenne del 4,4%.

La prevalenza di questa patologia aumenta con l'età e risulta maggiore nelle donne, che presentano valori che vanno dallo 0,7% per la classe d'età 65-69 anni al 23,6% per le ultranovantenni, rispetto agli uomini i cui valori variano rispettivamente dallo 0,6% al 17,6% (dati ISTAT). Nei soggetti più giovani i casi sono rari. La prevalenza infatti aumenta progressivamente con l'età, che è il fattore di rischio più importante della malattia. Nelle persone con più di ottanta anni si ammala circa un soggetto su cinque. Questo, tuttavia, non significa, come si credeva un tempo, che l'invecchiamento sia sinonimo di demenza. La maggior parte delle persone anziane infatti non sviluppa la malattia. In Italia, le persone affette da demenza sono circa 1 milione e duecentomila (2015). Si stima che negli anni a venire, con l'aumento della popolazione anziana, il numero dei malati sia destinato a crescere.

Esistono diverse forme di demenza, che si distinguono in base alla progressione della malattia. Le demenze possono essere di tipo reversibile e irreversibile. Le forme reversibili rappresentano una piccola percentuale; i deficit, in questo caso, sono secondari a malattie o disturbi a carico di altri organi o apparati. Curando in modo adeguato e tempestivo queste cause anche il quadro di deterioramento regredisce, e la persona può tornare al suo livello di funzionalità precedente.

La maggior parte delle demenze è di tipo irreversibile. Queste si distinguono in forme primarie e secondarie. Le forme primarie sono di tipo degenerativo e includono la demenza di Alzheimer, quella Fronto-Temporale e quella a Corpi di Lewy. Fra le forme secondarie la più frequente è quella vascolare. Le demenze irreversibili, a livello sintomatologico, sia nella fase iniziale sia parzialmente in quella intermedia, sono ben caratterizzate e distinguibili tra loro. Nella fase avanzata le differenze si assottigliano fino a scomparire del tutto.

Di tutte le demenze, quella di Alzheimer è la forma più diffusa (50-60%). L'insorgenza dei sintomi è graduale e il declino delle facoltà cognitive è di tipo progressivo. I deficit non sono ascrivibili ad altre condizioni neurologiche, sistemiche o indotte da sostanze, e non si manifestano nel corso di un delirium.

I deficit cognitivi devono essere confermati dai risultati di alcuni test neuropsicologici. La diagnosi è posta "per esclusione", in assenza di altre cause che possano spiegare l'insorgenza della malattia. È effettuata soprattutto con informazioni clinico-strumentali e il suo grado di attendibilità è molto elevato (85-90%). Tuttavia la diagnosi certa è effettuabile solo attraverso una biopsia cerebrale in vivo o post-mortem. La valutazione dei tessuti cerebrali dei malati permette di evidenziare la presenza di alcune proteine, o corpuscoli, che rappresentano l'unica prova certa della malattia.

Ad oggi non esistono esami per determinare in modo certo la probabilità di sviluppare questa malattia.

Da molti anni si sta cercando di definire la cosiddetta "fase preclinica" della demenza di Alzheimer. Il tentativo nasce dall'esigenza di migliorare le conoscenze sulle caratteristiche

della demenza per definire possibili strategie terapeutiche. Sono state date molte definizioni di questa fase, attualmente la più usata è il Mild Cognitive Impairment (MCI). Purtroppo le caratteristiche riconosciute come proprie di questa entità sono ancora poco chiare e la conversione dell'MCI in demenza è controversa. Infatti, accanto ai soggetti con MCI che sviluppano la malattia, ve ne sono altri che rimangono stabili e in circa il 30% dei casi si è osservata una regressione dei sintomi.

Le cause che portano allo sviluppo della demenza di Alzheimer non sono ancora completamente chiarite. I meccanismi coinvolti sono molteplici. Dal punto di vista biologico si osserva una progressiva morte (atrofia) delle cellule cerebrali, i neuroni. Questo processo avviene normalmente anche nell'anziano in buone condizioni. Nei malati di Alzheimer però l'atrofia è più marcata e si diffonde più rapidamente rispetto ai soggetti sani. Le cause di questo processo non sono ancora del tutto note, sebbene sia ormai certa la sua associazione con la presenza quantitativamente anomala nel cervello di depositi di sostanze quali la beta amiloide e la proteina Tau.

Solo in rarissimi casi la demenza di Alzheimer è di tipo ereditario. Nel mondo si conoscono un centinaio di famiglie affette dalla malattia. Questa forma, che si sviluppa prevalentemente nella fase pre-senile (33-65 anni), si manifesta in tutte le generazioni della famiglia che ne è affetta. In questi casi lo sviluppo della patologia sembra sia legato alla mutazione di alcuni geni che provocano la produzione di alcune proteine patogene (Presenilina 1 e 2; APP: Proteina Precursore dell'Amiloide). L'evoluzione dei sintomi nella malattia di Alzheimer segue un gradiente gerarchico con interessamento progressivo delle funzioni cognitive, dalle complesse alle più semplici. Nelle prime fasi sono intaccate le capacità di apprendimento di nuove conoscenze, le competenze lavorative e le attività socialmente complesse. Con il progredire della malattia, la persona non è più in grado di svolgere le attività di base della vita quotidiana quali, ad esempio, l'igiene personale e l'alimentazione. Nelle fasi avanzate sono intaccate le capacità motorie come la deambulazione e la deglutizione.

La durata media della malattia è di 10-15 anni e la morte nella maggior parte dei casi è dovuta all'insorgenza di altre patologie, alle complicanze dell'allettamento e all'aggravarsi delle condizioni cliniche generali. La demenza infatti accentua la fragilità globale della persona, comportando un aumento delle patologie che la affliggono e un aumento del rischio di mortalità.

Il fattore di rischio più importante è l'età.

Altri fattori identificati, anche se meno significativi, sono il livello d'istruzione, le relazioni sociali e la familiarità. Per quanto riguarda i primi due, numerosi studi hanno rilevato una maggiore percentuale di malati tra i soggetti con bassa scolarità e scarse relazioni sociali in età avanzata. La familiarità, che è un concetto diverso dalla forma ereditaria su base genetica della malattia, è un altro fattore di rischio. Infatti, la presenza di una o più persone affette in una famiglia aumenta la probabilità di contrarre la malattia anche negli altri familiari. La presenza di questo fattore di rischio non sta a significare che il familiare di un soggetto malato svilupperà sicuramente la malattia, ma che la sua probabilità di svilupparla sarà leggermente superiore rispetto al resto della popolazione. E' stato definito un limitato rischio di insorgenza nei soggetti portatori di una particolare proteina (l'Apoε4), prodotta da alcuni geni specifici. Tuttavia questo aumento del rischio è molto modesto.

A livello di prevenzione, i risultati di numerose ricerche hanno accertato che svolgere attività che richiedono un certo impegno cognitivo, avere una rete di relazioni sociali e affettive significative anche in età avanzata, fare attività fisica e prevenire le patologie cardiovascolari (in particolare l'ipertensione) sono fattori di protezione rispetto alla malattia.

Nei soggetti affetti da demenza di Alzheimer l'alterazione dell'attività fisiologica del sistema nervoso si manifesta con un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive. Queste funzioni sono deputate alla comprensione e codifica degli stimoli ambientali e permettono all'individuo di elaborare, programmare e realizzare risposte adeguate. Il loro funzionamento è essenziale anche nella vita di relazione. Le principali abilità sono: memoria, attenzione, linguaggio, prassie, gnosie, funzioni esecutive. Il decorso della malattia è di natura progressiva e il deterioramento procede in modo gerarchico dal complesso al semplice, dalle acquisizioni recenti a quelle più remote. Nella fase iniziale sono interessate le attività complesse di tipo esplicito e pianificato (gestire un'attività lavorativa, un conto in banca, organizzare la vita familiare, fare la spesa, cucinare, riordinare, ecc.) poi quelle semplici, a carattere implicito e procedurale (igiene personale, alimentazione, ecc.).

Nella fase iniziale la malattia si manifesta con un deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva. Il deficit di memoria dunque rappresenta una condizione necessaria a porre la diagnosi di demenza. Il deterioramento delle altre funzioni cognitive avviene in tempi e modi diversi, secondo la localizzazione e il grado di atrofizzazione delle diverse zone del cervello. Inoltre, la manifestazione dei deficit e della malattia dipende da altre variabili fondamentali come la storia e la personalità del malato. Gli eventi di vita stressanti come i traumi, la capacità di gestirli, la capacità di gestire i rapporti personali e sociali e la loro qualità, sono tutti elementi centrali nello sviluppo della malattia. Essi interagiscono con l'entità e la qualità delle risorse della persona in un rapporto di retroazione reciproca. A ciò va ad aggiungersi l'evoluzione del processo di atrofizzazione delle cellule cerebrali durante la malattia. L'insieme di tutte queste variabili determina le azioni, i sentimenti e i comportamenti delle persone affette da demenza. La progressiva disabilità causata dai deficit cognitivi può provocare errori di comprensione, comunicazione, controllo sull'ambiente e sugli stimoli esterni ed interni. Nelle fasi iniziali di malattia, infatti, si osserva la presenza di disturbi legati soprattutto a difficoltà di memoria e di attenzione. Il malato ad esempio può tendere a ridurre le proprie attività o a isolarsi per evitare le difficoltà legate ai deficit che lo affliggono.

Con il progredire della malattia e il deterioramento di funzioni cognitive elementari si manifestano più facilmente disturbi comportamentali. Il malato può manifestare deliri e/o misidentificazioni, legate a deficit di natura gnosica, che possono concretizzarsi con il mancato riconoscimento dei familiari. In questa malattia è molto frequente che accanto ai deficit cognitivi emergano disturbi psicologici e del comportamento. Si stima che il 60-90% dei casi sviluppi almeno un disturbo psicologico o comportamentale. Questi disturbi provocano un disagio importante sia al paziente sia alla persona che ne ha cura e la loro insorgenza sembra essere la causa principale di istituzionalizzazione dei malati, con costi economici, affettivi e sociali molto importanti.

Disturbi cognitivi

Le funzioni cognitive sono essenziali allo svolgimento delle normali attività quotidiane. Le principali funzioni cognitive sono: memoria, attenzione, linguaggio, prassie, gnosie. Il nostro funzionamento è determinato dall'equilibrio di tutte queste componenti.

LA MEMORIA

La memoria rappresenta una funzione fondamentale per l'uomo. Non vi è apprendimento senza memoria. La memoria comprende due funzioni principali, quella di apprendimento e acquisizione di nuove informazioni e quella di richiamo delle informazioni acquisite nelle diverse modalità (verbali, visive, sensoriali, procedurali, ecc.). I deficit mnesici si manifestano con una progressiva difficoltà nel ricordare fatti e/o eventi recenti, e dunque con la difficoltà ad apprendere nuove informazioni.

La persona può dimenticare appuntamenti, incombenze come pagare le bollette e/o effettuare visite periodiche, e altri tipi di informazioni. In questo caso le difficoltà riguardano la memoria a breve termine. La gestione di nuove attività può risultare compromessa, per via della ridotta capacità di organizzare nuove informazioni.

Con il progredire della malattia le difficoltà si estendono ad altri ambiti della memoria coinvolgendo anche gli aspetti a lungo termine, secondo un gradiente temporale. Una metafora spesso usata per spiegare questo processo è quella del pozzetto. È come se gli individui mettessero i propri ricordi uno sopra l'altro all'interno di un pozzetto; il processo di smarrimento dei ricordi segue un ordine inverso a quello con cui sono stati riposti. Inizialmente si dimenticano i fatti e le informazioni più recenti. Nelle fasi successive della malattia, l'individuo ricorda con difficoltà anche gli eventi più remoti. Questo processo a ritroso coinvolge pian piano la memoria, fino a raggiungere i ricordi dell'infanzia. Spesso accade che il soggetto, durante le fasi avanzate di malattia, chieda di essere riportato alla propria abitazione riferendosi a un luogo che in molti casi non esiste più: la casa natia. Sono molto frequenti anche i casi in cui il malato afferma di vivere con la propria famiglia di provenienza: genitori, fratelli e sorelle. Il significato di queste affermazioni è intimamente legato all'esigenza, che permane nel malato, di dare un senso al proprio quotidiano e di integrarsi nella comunità. Questo comportamento è spesso sintomo di preoccupazione da parte del malato e può rappresentare un tentativo di trovare delle figure di accudimento che possano tranquillizzarlo. Le funzioni cognitive, sebbene ridotte e/o deteriorate, continuano ad essere il mezzo per raggiungere questo scopo. Nel caso specifico della memoria, il racconto e la condivisione, sono esigenze fondamentali. Le parole del famoso scrittore sudamericano Gabriel Garcia Marquez ben descrivono l'importanza della memoria e dei ricordi. Egli sottolinea come: "La vita non è quella che si è vissuta, ma quella che si ricorda e come la si ricorda per raccontarla". A questo proposito è utile sottolineare che le persone colpite dal processo di deterioramento cognitivo conservano per molto tempo la reattività emozionale e relazionale, e continuano a provare bisogni di partecipazione, comunicazione, attaccamento, inclusione e riconoscimento.

Nelle fasi più avanzate il deterioramento della funzione mnesica si estende alla memoria procedurale. Questo ambito della memoria coinvolge la capacità di agire, poiché riguarda la memorizzazione delle tappe da seguire per svolgere attività più o meno complesse. Andare in bicicletta o usare altri strumenti sono attività che possono essere più o meno precluse, secondo il grado di deterioramento della memoria procedurale. Come per altre funzioni cognitive, il deterioramento si manifesta inizialmente nelle azioni più complesse. Nelle fasi avanzate esso si estende a procedure semplici come riordinare la casa o lavarsi i denti.

L'ATTENZIONE

L'attenzione è una funzione necessaria alla gestione degli stimoli. Attraverso l'attenzione siamo in grado di individuare, selezionare e cogliere oggetti e situazioni presenti nell'ambiente. La malattia tende a ridurre la capacità del soggetto di mantenere l'attenzione su uno stesso stimolo per un periodo relativamente lungo (attenzione sostenuta). Il soggetto ad esempio può avere difficoltà a seguire un discorso che richieda un livello di attenzione elevato per un periodo di tempo prolungato. Il deficit può anche

riguardare la capacità di gestire più stimoli contemporaneamente (attenzione divisa), come ascoltare o guardare la televisione e iniziare un discorso con qualcuno.

L'AGIRE: LE PRASSIE

Le prassie sono definibili come capacità di eseguire sequenze di compiti/azioni più o meno complesse. Il termine prassie deriva dal greco praxis e sta ad indicare le procedure necessarie all'esecuzione di un compito. Questa capacità ha dei legami importanti con la memoria procedurale ma le sue caratteristiche sono distinte.

Essa riguarda le modalità con cui si eseguono le singole procedure e la capacità di tradurre l'idea di un'azione in un gesto vero e proprio. All'inizio i deficit riguardano attività complesse come guidare l'automobile, usare strumenti particolari, ecc. Con il progredire dei sintomi si estende ad attività più semplici come occuparsi della propria igiene personale, vestirsi (il malato può avere difficoltà ad abbottonare una camicia) fino alla capacità di camminare. In questo ambito le difficoltà sono di due tipi; la prima interessa la capacità di iniziare un compito che, se sostenuto nella fase di avvio, può essere portato autonomamente a termine; la seconda, più propria della prassia, è la difficoltà di eseguire correttamente la sequenza di gesti necessaria al compimento di un'azione.

IL LINGUAGGIO

Un illustre studioso statunitense (Naom Chomsky, 1978) sostiene che: "Per l'uomo imparare il linguaggio è istintivo come per un ragno tessere la tela". Il linguaggio si compone di aspetti verbali e non-verbali e rappresenta la modalità attraverso cui le persone possono interagire. La malattia provoca un deficit in tutti gli ambiti del linguaggio. Inizialmente il malato può avere difficoltà nella fase di produzione. L'eloquio si inceppa e la persona non ricorda il termine esatto che voleva usare (anomia). Il fenomeno riguarda soprattutto le parole poco usate. Accade in questi casi che l'individuo tenti di descrivere un concetto anche semplice con un macchinoso giro di parole (circonlocuzione). Pian piano, inoltre, emergono errori nella identificazione degli oggetti. Il malato in questi casi può chiamare un oggetto con il nome di un oggetto affine, appartenente cioè alla stessa categoria (parafasia semantica). Con l'evolversi della malattia prevale l'utilizzo di parole passepartout (il coso, la cosa) e la riduzione di produzione del linguaggio riduce significativamente le possibilità di comunicazione della persona malata con il mondo circostante e determina dei veri e propri errori comunicativi con conseguente frustrazione, irritabilità, reazioni aggressive oppure di chiusura e ritiro.

IL RICONOSCERE: LE GNOSIE

Questa funzione permette di comprendere gli stimoli sensoriali provenienti dall'ambiente. Riconoscere le qualità di un oggetto ed essere in grado di catalogarlo è una delle sue proprietà. Permette anche di riconoscere le proprie sensazioni, come il fatto di essere malato.

Inizialmente il calo di questa funzione si manifesta nella difficoltà a riconoscere oggetti complessi di natura astratta e/o oggetti con cui l'individuo ha poca dimestichezza. Con il progredire dei sintomi il paziente non riconosce i volti familiari fino a non riconoscere il proprio volto allo specchio. Appare utile sottolineare che riconoscimento, memoria e volti familiari non sono solo abilità cognitive ma sono alla base delle relazioni interpersonali. Spesso il misconoscimento è causa di sofferenza per il familiare che non viene riconosciuto o che è scambiato facilmente con qualcun altro.

Disturbi psicologici e comportamentali

I sintomi che contraddistinguono i disturbi psicologici e comportamentali sono: deliri, allucinazioni, disturbi dell'attività, aggressività, disturbi del ritmo diurno, dell'affettività (ansie, fobie e depressione), agitazione, disinibizione, apatia, euforia/e saltazione, irritabilità, irrequietezza motoria (vagabondaggio), alterazioni/disturbi del comportamento alimentare e notturno. Questi disturbi possono essere raggruppati in base alla loro tipologia in 4 categorie principali, descritte di seguito.

IL PENSIERO E LA PERCEZIONE (DELIRI, ALLUCINAZIONI)

I deliri si manifestano con ideazioni o convinzioni incongrue su alcuni aspetti del quotidiano, in assenza di uno stimolo o dato di realtà. Nella demenza ad esempio si concretizzano nella convinzione da parte del malato che qualcuno lo stia derubando o che ce l'abbia con lui oppure con idee di gelosia nei confronti del coniuge. Il malato può anche chiedere, stando all'interno della propria abitazione, di essere riportato a casa o può chiedere dove sono i suoi genitori, che nella maggioranza dei casi sono morti da anni. Oppure può essere convinto che le persone che lo circondano lo vogliano portare in una casa di cura (istituzionalizzazione).

Le allucinazioni sono percezioni che la persona ha in assenza di uno stimolo esterno reale. Possono riguardare tutti gli apparati sensoriali e si manifestano a livello visivo, uditivo, olfattivo, ecc. Spesso nella demenza sono di tipo visivo o uditivo. Il paziente che ne è affetto può parlare con soggetti immaginari e/o dire di sentire voci o odori o di essere stato toccato. Le allucinazioni dovrebbero essere distinte dalle cosiddette dispercezioni o errori di percezione, che dipendono da deficit cognitivi. Anche la richiesta di essere riportato a casa può essere letta come un errore di riconoscimento del nuovo ambiente (per deficit di memoria ad esempio) piuttosto che come un delirio vero o proprio. Un'altra caratteristica importante di questi sintomi nella demenza è la loro non sistematicità, in quanto possono variare per frequenza, intensità e contenuto.

GLI AFFETTI (ANSIA, DEPRESSIONE)

L'ansia è una sensazione di paura non collegata a stimoli specifici. Il paziente può domandare più volte quando arriverà un familiare o un conoscente o quando ci si recherà in un luogo. Può manifestare il timore di essere lasciato solo.

La depressione si manifesta con un calo notevole dell'umore per un periodo prolungato di tempo che limita la funzionalità del soggetto. Il paziente può essere triste e/o malinconico, avere pensieri di morte, o piangere per periodi più o meno lunghi. La persona con depressione può anche avere difficoltà a intraprendere un'attività, a partecipare ad attività sociali e tendere all'isolamento o al ritiro, oppure può lamentarsi per più ragioni.

I COMPORTAMENTI E LA CONDOTTA (AGITAZIONE, DISINIBIZIONE, APATIA, EUFORIA, INSONNIA...)

L'agitazione è una sensazione di nervosismo e può manifestarsi anche a livello motorio. Il paziente può rovistare nei cassetti, estrarre oggetti e rimetterli a posto più volte. Inoltre può aggirarsi per casa passando da una stanza all'altra senza fermarsi. Può cercare di uscire senza un motivo apparente e girovagare rifiutandosi di tornare a casa.

La disinibizione si manifesta con comportamenti sessuali inadeguati. Il paziente può spogliarsi di fronte a sconosciuti o fare allusioni sessuali o mettere in atto veri e propri tentativi di approccio sessuale.

L'apatia è la mancanza di iniziativa che si protrae per lungo tempo. Alcuni pazienti possono passare tutta la giornata inerti sdraiati su una poltrona. La mattina possono rifiutarsi di uscire dal letto.

L'euforia/esaltazione è una gioia incontrollata senza un motivo apparente. Il paziente può ridere senza motivo o avere atteggiamenti ilari inappropriati.

L'irritabilità/labilità emotiva è caratterizzata dal facile cambiamento di umore con la tendenza a irritarsi senza un motivo apparente.

L'irrequietezza motoria si manifesta con il vagabondaggio sia all'interno che all'esterno della propria abitazione.

Il comportamento notturno può essere caratterizzato da insonnia iniziale, intermedia o finale e da ipersonnia (eccesso di sonno). Anche il comportamento alimentare può subire variazioni in eccesso e in difetto.

La possibilità di gestire i disturbi psicologici e comportamentali, attualmente, verte su due strategie, usate anche in combinazione tra loro: la terapia farmacologica e quella psicosociale.

Per quanto riguarda la strategia farmacologica, ci si può avvalere di diverse classi di farmaci, a seconda del disturbo da gestire.

Per i disturbi affettivi, comunemente detti "psicologici", si prescrivono più comunemente i farmaci antidepressivi e ansiolitici.

Sebbene i neurolettici tipici e atipici siano i farmaci più usati per alcuni di questi disturbi (allucinazioni, deliri, aggressività e agitazione), esistono importanti riserve sulla loro efficacia e tollerabilità nella demenza. Le riserve riguardano anche l'uso delle benzodiazepine, che, se prescritte per periodi prolungati, possono eccitare anziché calmare il malato (effetto paradossale).

Da qualche anno l'Agenzia regolatoria italiana dei farmaci (AIFA) ha previsto misure di restrizione alla prescrizione di antipsicotici in regime di rimborsabilità. La prescrizione a titolo gratuito infatti può avvenire solo da parte dei centri clinici specialistici (Unità Valutazione Alzheimer - UVA).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Holtzman DM. 2001. Role of apoE/A₂ interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *J Mol Neurosci.* 17:147-155.
- (2) Selkoe DJ. 2001. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 81:741-766.
- (3) Hardy J, and Selkoe DJ. 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 297:353-356.
- (4) Zlokovic BV. 2004. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 89:807-811.
- (5) Guenette SJ. 2003. Mechanisms of Abeta clearance and catabolism. *Neuromolecular Med.* 4:147-160.
- (6) Tanzi RE, Moir RD, and Wagner SL. 2004. Clearance of Alzheimer's A₂ peptide : the many roads to perdition. *Neuron.* 43:605-608.
- (7) Glabe C. 2001. Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 17:137-145.

- (8) Klein WL, Stine WB, and Teplow DB. 2004. Small assemblies of unmodified amyloid β -protein are the proximate neurotoxin in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 25:569-580.
- (9) Koh JY, Yang LL, and Cotman CW. 1990. β -amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res*. 533:315-320.
- (10) Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvo L Jr, Baron P, Villalba M, Ferari D, and Rossi F. 1995. Activation of microglia cells by β -amyloid protein and interferon- β . *Nature*. 374:647-650.
- (11) Della Bianca V, Dusi S, Bianchini E, Dal Pra I, and Rossi F. 1999. β -amyloid activates O₂-forming NADPH oxidase in microglia, monocytes and neutrophils. A possible inflammatory mechanism of neuronal damage in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 274: 15493-15499.
- (12) Bondy CA, and Cheng CM. 2004. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol*. 490:25-31.
- (13) Carro E, and Torres-Aleman I. 2004. The role of insulin and insulin like growth factor 1 in the molecular and cellular mechanism underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 490:127-133.
- (14) Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, and Werther GA. 2005. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic function in brain. *Endocrine Reviews*. 26(7):916-943.
- (15) Carro L, Trejo JL, Gomez-Isla T, Le Roith D, and Torres-Aleman I. 2002. Serum insulin-like growth factor 1 regulates brain amyloid- β levels. *Nature Med*. 8(12):1390-1397.
- (16) Gualco E, Wang JY, Del Valle L, Urbanska K, Peruzzi F, Khalili K, Amini S, and Reiss K. 2009. IGF-1R in neuroprotection and brain tumors. *Biosci*. 14:352-375.
- (17) Bondy CA, and Cheng CM. 2004. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol*. 490:25-31.
- (18) Federici M, Porzio O, Zucaro L, Fusco A, Borboni P, Lauro D, and Sesti G. 1997. Distribution of insulin/insulin-like growth factor-1 hybrid receptors in human tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 129:121-126.
- (19) Puglielli L. 2008. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? *Neurobiol Aging*. 29:795-811.
- (20) Lesort M, and Johnson GV. 2000. Insulin-like growth factor-1 and insulin mediate transient site-selective increases in tau phosphorylation in primary cortical neurons. *Neuroscience*. 99:305-316.
- (21) Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, and O'Neill C. 2008. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling. *Neurobiol Aging*. 31:224-243.
- (22) Freude S, Schilbach K, and Schubert M. 2009. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organism to human disease. *Current Alzheimer Research*. 1565:2050-2059.
- (23) Cohen E, Paulsson JF, Blinder P, Burstyn-Cohen T, Du D, Estepa G, Adame A, Pham HM, Holzenberger M, Kelly JW, Masliah E, and Dilling A. 2009. Reduced IGF-1 Signaling Delays Age-Associated Proteotoxicity in Mice. *Cell*. 139:1157-1169.
- (24) Costantini C, Scrabble H, and Puglielli L. 2006. An aging pathway controls the TrkA to p75NTR receptor switch and amyloid beta-peptide generation. *EMBO J*. 5:1997-2006.
- (25) Costantini C, Weindruch R, Della Valle G, and Puglielli L. 2005. A TrkA-to-p75NTR molecular switch activates amyloid beta-peptide generation during aging. *Biochem J*. 391:59-67.
- (26) Fabio Izzicupo, Rabih Chattat, Sabina Gainotti, Gabriele Carbone, Teresa di Fiandra, Francesca Galeotti, Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Raschetti, Nicola Vanacore. Alzheimer: conoscere la malattia per saperla affrontare. Il Pensiero Scientifico Editore.

DELIRIUM

(Dal manuale Merck di Geriatria)

Condizione clinica caratterizzata da una alterazione acuta e fluttuante dello stato psichico, con perdita dell'attenzione e alterazione dello stato di coscienza.

Il delirium può essere classificato sulla base dell'attività psicomotoria (cioè, del livello di vigilanza). Nel **delirium iperattivo** (circa il 25% dei casi), vi è aumento dell'attività psicomotoria ed è prevalente l'agitazione; il **delirium iperattivo** può essere diagnosticato erroneamente come uno stato d'ansia e il paziente può venire semplicemente sedato (cioè, si può non rilevare una causa grave sottostante). Nel **delirium ipoattivo** (circa il 25% dei casi), vi è diminuzione dell'attività psicomotoria; il delirium ipoattivo può essere erroneamente diagnosticato come depressione o può non essere individuato. Nel **delirium misto** (circa il 35% dei casi), l'attività psicomotoria ha caratteristiche sia di iperattività che di ipoattività. In circa il 15% dei casi, l'attività psicomotoria è normale.

Epidemiologia ed eziologia

Il delirium è molto comune tra gli anziani. Il 10-20% dei pazienti di 70 o più anni ricoverati in ospedale in ambito internistico presentano un delirium in atto all'ammissione e il 10-20% incorrono in un delirium durante la degenza. L'incidenza del delirium postoperatorio nei pazienti di 70 anni è tra il 15 e il 25% dopo procedure elettive e tra il 35 e il 65% dopo interventi di emergenza (p. es., intervento per frattura dell'anca). L'incidenza in altri ambienti (p. es., le case di cura, la comunità) è sconosciuta, ma, probabilmente, è in aumento, dato che i pazienti vengono dimessi in tempi più brevi dopo le cure di fase acuta. I fattori di rischio comprendono l'età molto avanzata, una demenza soggiacente, un funzionamento compromesso, una comorbidità per malattie mediche e le relative terapie. I fattori che possono precipitare il delirium sono i seguenti:

- uso di farmaci (specialmente all'introduzione del farmaco o in occasione di aggiustamenti posologici, (**Tabella 1**);
- alterazioni elettrolitiche e fisiologiche (p. es., iponatremia, ipossiemia);
- sospensione di farmaci (astinenza);
- infezioni (specialmente del tratto urinario o infezioni respiratorie);
- riduzione degli input sensoriali (p. es., cecità, sordità, oscurità, cambiamenti dell'ambiente abituale);
- problemi endocranici (p. es., ictus, emorragia, meningite, stato post-ictale);
- ritenzione urinaria e fecalomi;
- problemi cardiaci (p. es., infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca).

Inoltre, il delirium può essere aggravato all'incirca da ogni malattia acuta di qualsiasi apparato o dall'esacerbazione di qualunque malattia cronica.

Fisiopatologia

La neurofisiopatologia del delirium è sconosciuta. Spesso vi è un aumento dell'attività anticolinergica sierica, probabilmente a causa di fattori endogeni o della terapia farmacologica. Gli anziani sono particolarmente vulnerabili alla riduzione della trasmissione colinergica. I livelli della fenilalanina e del triptofano, che sono coinvolti nella sintesi di questo neurotrasmettitore, possono essere anormali e i livelli di leucotrieni e interferoni possono essere elevati.

Sintomi e segni

Il segno caratteristico del delirium è una disfunzione cognitiva acuta con compromissione dell'attenzione, che si sviluppa improvvisamente o in breve tempo (di solito da ore a giorni). Un paziente con delirium ha fluttuazioni acute dello stato psichico, con vari livelli di

disattenzione e alterazione dei livelli di coscienza. Possono verificarsi alterazioni dell'orientamento, della memoria e del pensiero astratto, ma esse non sono patognomoniche. L'attività psicomotoria (il livello di attivazione) può essere variabilmente alterata. Possono essere presenti allucinazioni, deliri, tremore, alterazioni del ritmo sonno-veglia e altri sintomi (**Tabella 2**). In alcuni pazienti anziani debilitati, il delirium precede la comparsa di un'altra malattia ed è solo la manifestazione precoce di tale malattia. Il delirium può persistere per molte settimane o mesi; in rari casi, non si risolve in modo chiaro oppure sfuma verso una disfunzione cognitiva cronica (demenza).

Diagnosi

La diagnosi si basa su due elementi: stabilire la presenza del delirium e determinarne la causa sottostante, se possibile. La mancata diagnosi o l'errore diagnostico si verificano in una percentuale fino all'80% dei casi, ma sono meno probabili utilizzando dati di provenienza multidisciplinare (p. es., da medici, infermieri e persone che conoscono bene il paziente, come i suoi familiari). I criteri diagnostici per il delirium sono riportati nella **Tabella 3**.

Un'accurata **anamnesi** è necessaria per determinare la frequenza e la durata delle alterazioni dello stato psichico e delle altre caratteristiche cliniche. La revisione farmacologica mette a fuoco eventuali modifiche del regime farmacologico (p. es., aggiunte, sospensioni, variazioni posologiche) che possono aver aggravato il delirium. I farmaci psicoattivi, particolarmente gli ipnotico-sedativi, gli antidepressivi, i farmaci anticolinergici e gli oppiacei, sono possibili fattori precipitanti (Tabella 1), ma può essere implicato pressoché ogni farmaco. Deve anche essere controllato l'uso di farmaci da banco e di alcol.

L'**esame obiettivo** può essere difficile nel paziente con delirium. I segni vitali, come il polso, la pressione arteriosa, la frequenza respiratoria, la temperatura e la saturazione di ossigeno possono dare importanti indizi eziologici. Va eseguito l'esame obiettivo cardiaco, polmonare, addominale, neurologico e psichico.

Il **Confusion Assessment Method** (CAM) può essere lo strumento più utile per diagnosticare il delirium (**Tabella 4**). Il CAM identifica i criteri necessari per la diagnosi; altri criteri che non sono necessari per la diagnosi (sebbene comuni nel delirium) comprendono un'attività psicomotoria anormale, disturbi del ritmo sonno-veglia, allucinazioni, deliri e tremore. Il CAM può evidenziare il delirium anche in presenza di demenza.

L'esecuzione degli **esami di laboratorio** è guidata dall'anamnesi, dalla revisione dei farmaci e dall'esame obiettivo. L'emocromo completo, gli elettroliti sierici, l'analisi delle urine e le colture sono gli esami di laboratorio più utili. La TC dell'encefalo, l'analisi del liquido cerebrospinale e l'elettroencefalografia sono meno utili, ma vengono effettuati spesso. I pazienti possono dover essere sedati durante questi esami e i rischi correlati alla sedazione possono superare i benefici del risultato diagnostico. Perciò, forse è meglio riservare questi esami ai pazienti particolarmente ad alto rischio (p. es., quelli che hanno avuto un trauma cranico e assumono anticoagulanti), a quelli con anomalie neurologiche focali di nuova insorgenza o a quelli per i quali l'anamnesi, la revisione farmacologica e l'esame obiettivo non hanno confermato una eziologia. Se si sospetta un disturbo cardiaco o polmonare soggiacente si può richiedere un ECG e una radiografia del torace.

Diagnosi differenziale: le diagnosi differenziali principali sono la depressione e la demenza, le quali possono coesistere entrambe con il delirium (Tabella 2). Il delirium ipoattivo deve essere distinto dalla depressione. In uno studio, un terzo dei pazienti ospedalizzati inviati a una valutazione per depressione aveva un delirium ipoattivo.

La distinzione tra delirium e demenza non è sempre chiara e le caratteristiche delle due sindromi talvolta si sovrappongono. L'esordio del delirium è rapido; la demenza di solito si sviluppa lentamente, sebbene quella causata da un ictus o da anossia possa manifestarsi acutamente. Nel delirium, è colpita principalmente la capacità attentiva. Negli stadi iniziali della demenza, è colpita la memoria piuttosto che l'attenzione, sebbene negli stadi tardivi l'attenzione possa essere gravemente ridotta. Poiché il delirium spesso è causato da fattori tossici o metabolici che compromettono il funzionamento delle cellule cerebrali e poiché la demenza è causata abitualmente da danno o perdita di cellule cerebrali, spesso il delirium è considerato potenzialmente reversibile e la demenza irreversibile. Perciò, la durata del declino cognitivo è probabilmente la maniera più chiara per distinguere questi disturbi. Sebbene la maggior parte delle persone con delirium abbia una remissione completa, alcuni non guariscono. Inoltre, alcune persone hanno una demenza dovuta a una causa reversibile e sono suscettibili di guarigione. Non va posta diagnosi di demenza finché non siano stati tentati tutti i trattamenti appropriati e non siano passati diversi mesi per consentire l'eventuale guarigione.

Complicanze

I pazienti con delirium sono particolarmente vulnerabili a problemi iatrogeni, specie quelli dovuti a contenzioni fisiche o chimiche (cioè farmaci). L'incontinenza o la ritenzione urinaria e intestinale sono frequenti e possono contribuire direttamente al delirium. I pazienti allettati con delirium sono predisposti ad atelettasia, decondizionamento e piaghe da decubito. Può verificarsi malnutrizione acuta, correlata all'incapacità di provvedere alla propria alimentazione.

Prognosi e terapia

I pazienti ospedalizzati con delirium hanno un rischio fino a 10 volte più alto di complicanze mediche (compreso il decesso), degenze più lunghe, costi ospedalieri più alti e una maggiore necessità di invio in strutture assistenziali dopo la dimissione.

La gestione del delirium comprende il trattamento delle patologie di base, la rimozione dei fattori contribuenti, il controllo comportamentale, l'evitamento di complicanze iatrogene e l'assistenza al paziente e alla sua famiglia. Il ritardo nel fornire un'assistenza sufficiente può condurre a complicanze potenzialmente letali (e costose) e a perdita del funzionamento a lungo termine.

Il controllo comportamentale può essere necessario a garantire sollievo al paziente e a favorire la sua sicurezza. Di solito il contenimento sociale va preferito a quello fisico o chimico. Si raccomanda la collocazione dei pazienti con delirium nelle stanze vicine all'infermeria; bisogna incoraggiare i familiari a restare con il paziente. Occorre fornire oggetti che aiutino il paziente a orientarsi (p. es., orologi, calendari) e i pazienti che hanno bisogno di occhiali e apparecchi acustici devono essere stimolati a usarli.

Si raccomanda la sospensione di farmaci o terapie di cui sia nota la capacità di precipitare il delirium. Meno comunemente, per trattare direttamente il delirium si possono usare farmaci; p. es., il delirium causato da astinenza alcolica può essere trattato con le benzodiazepine e la tossicità da farmaci anticolinergici, se grave, può essere trattata con la fisostigmina.

Il trattamento con farmaci psicoattivi può essere richiesto per trattare l'agitazione, piuttosto che il delirium stesso. Se viene richiesto un trattamento farmacologico psicoattivo, è necessario documentare e valutare i sintomi bersaglio e la risposta al trattamento. Per la maggior parte dei pazienti, sono preferibili bassi dosaggi di antipsicotici a elevata potenza (p. es., aloperidolo da 0,25 a 1 mg PO, IM o EV). Recentemente è stato suggerito l'impiego del risperidone (da 0,25 a 1 mg) per il trattamento dell'agitazione nel delirium iperattivo. Il risperidone, rispetto all'aloperidolo a basso dosaggio, può avere effetti

extrapiramidali lievemente minori. Le benzodiazepine (p. es., il lorazepam da 0,25 a 1 mg PO, IM o EV) sono il trattamento di scelta per i pazienti con delirium dovuto ad astinenza alcolica o da sedativi o per i pazienti con parkinsonismo che non tollerano gli effetti extrapiramidali di un antipsicotico. Tutti i farmaci utilizzati per trattare l'agitazione possono produrre sedazione eccessiva e il loro impiego talvolta prolunga il delirium e aumenta il rischio di complicanze.

Il rischio di atelettasia, di decondizionamento e di piaghe da decubito può essere ridotto dalla mobilizzazione; cioè, il paziente deve stare seduto o deambulare, piuttosto che rimanere allettato. Per evitare la malnutrizione è necessario porre particolare attenzione all'apporto nutrizionale e, talvolta, fornire assistenza manuale durante i pasti.

Bisogna informare la famiglia e il personale ospedaliero del fatto che il delirium di solito è reversibile, ma che i deficit cognitivi spesso richiedono settimane o mesi per scomparire, dopo la risoluzione della malattia acuta. Il sostegno al paziente e la sua sicurezza sono della massima importanza.

Tabella 1

Farmaci che possono scatenare il Delirium

Ipnotico-sedativi*
Benzodiazepine, specialmente ad azione prolungata (p. es., diazepam, flurazepam, clordiazepossido); le benzodiazepine ad azione breve pongono problemi minori, fatta eccezione per il triazolam e l'alprazolam
Barbiturici (sindrome di astinenza grave)
Cloralio idrato
Alcol
Antidepressivi
In particolare le amine terziarie altamente anticolinergiche (p. es., amitriptilina, imipramina, doxepina)
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (più raramente)
Anticolinergici
Difenidramina, ossibutinina, benztropina, atropina, scopolamina
Oppiacei
In particolare la meperidina (altamente anticolinergica)
Antipsicotici
Raramente; per lo più con farmaci a bassa potenza, altamente anticolinergici
Antipsicotici atipici, come la clozapina
Anticonvulsivanti
In particolare la fenitoina per alti livelli plasmatici
Farmaci antiparkinsoniani
Levodopa/carbidopa, bromocriptina, triesifenidile, amantadina
Anti-H ₂
Famotidina, cimetidina, ranitidina, nizatidina
* Il delirium può essere causato dall'assunzione o dalla sospensione del farmaco.

Tabella 2

Caratteristiche differenziali tra Delirium e demenza

Delirium	Demenza
Esordio acuto	Esordio subdolo
Data di esordio precisa	Data di esordio incerta
Di solito reversibile	Lentamente ingravescente
Durata breve (di solito da qualche giorno a qualche settimana)	Durata lunga (anni)
Fluttuazioni (di solito nel corso di periodi che vanno da qualche minuto a diverse ore)	Giorni buoni e giorni brutti
Livello di coscienza alterato	Livello di coscienza normale
Tipicamente, associato all'assunzione o all'astinenza da farmaci o a malattia acuta	Tipicamente, nessuna associazione con l'uso di farmaci o con una malattia acuta
Quasi sempre peggiore di notte (effetto tramonto)	Spesso peggiore di notte
Disturbi dell'attenzione	Attenzione non mantenuta
Disorientamento variabile	Disorientamento temporo-spaziale
Tipicamente linguaggio lento, incoerente e inappropriato	Possibile difficoltà a trovare la parola giusta
Rievocazione mnemonica compromessa ma in maniera variabile	Amnesia, in particolare per gli eventi recenti

Tabella 3

Criteri diagnostici per il delirium

Disturbo della coscienza (cioè, riduzione della lucidità con cui si è consapevoli dell'ambiente) con riduzione della capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione

Alterazione delle funzioni cognitive (p. es., deficit della memoria, disorientamento, disturbi del linguaggio) o sviluppo di un disturbo percettivo che non è possibile attribuire con maggiore probabilità a una demenza preesistente, stabilizzata o in evoluzione

Il disturbo si sviluppa in tempi brevi (di solito da ore a giorni) e tende a manifestare fluttuazioni nel corso della giornata

Per il delirium da patologie sistemiche:

evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dalle analisi di laboratorio che il disturbo è dovuto alle conseguenze fisiologiche dirette di una patologia sistemica

Per il delirium da cause tossiche:

evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dalle analisi di laboratorio che:

1. i sintomi elencati nei primi due criteri si sono sviluppati nel corso di una intossicazione da sostanze
2. l'assunzione di sostanze è correlata eziologicamente al disturbo

Per il delirium dovuto ad astinenza da sostanze:

evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dalle analisi di laboratorio che i sintomi elencati nei primi due criteri si sono sviluppati durante o subito dopo una sindrome di astinenza

Per il delirium da cause multiple:

evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dalle analisi di laboratorio che il delirium ha più di una causa (p. es., più di una patologia sistemica, o una patologia sistemica oltre a un'intossicazione da sostanze o all'effetto collaterale di un farmaco)

Tabella 4

METODO DI VALUTAZIONE DELLA CONFUSIONE (CAM)

Criteri	Evidenza
Alterazione acuta dello stato psichico	Osservazione da parte di: familiare, persona che assiste il paziente o medico di famiglia
Sintomi fluttuanti nel corso di minuti o ore	Osservazione da parte del personale infermieristico o di altro assistente
Disturbi dell'attenzione	Anamnesi
	Cattiva memoria numerica, incapacità di nominare i mesi a ritroso
Alterazione dei livelli di coscienza	Ipervigilanza, torpore, stupor o coma
Disorganizzazione del pensiero	Eloquio divagante o incoerente
*I primi tre criteri più il quarto o il quinto devono essere presenti per confermare la diagnosi di delirium.	