

Promotori:



Fondazione Casa di Ricovero
Santa Maria Ausiliatrice
ONLUS



ASSOCIAZIONE ALZHEIMER BERGAMO



XVI Giornata Mondiale Alzheimer

*La malattia di Alzheimer:
sviluppi scientifici, servizi e terapie non farmacologiche*

Sabato 19 settembre 2009

RSA Santa Maria Ausiliatrice - via Gleno, 49 - Bergamo

Con il patrocinio:



Grazie al contributo:



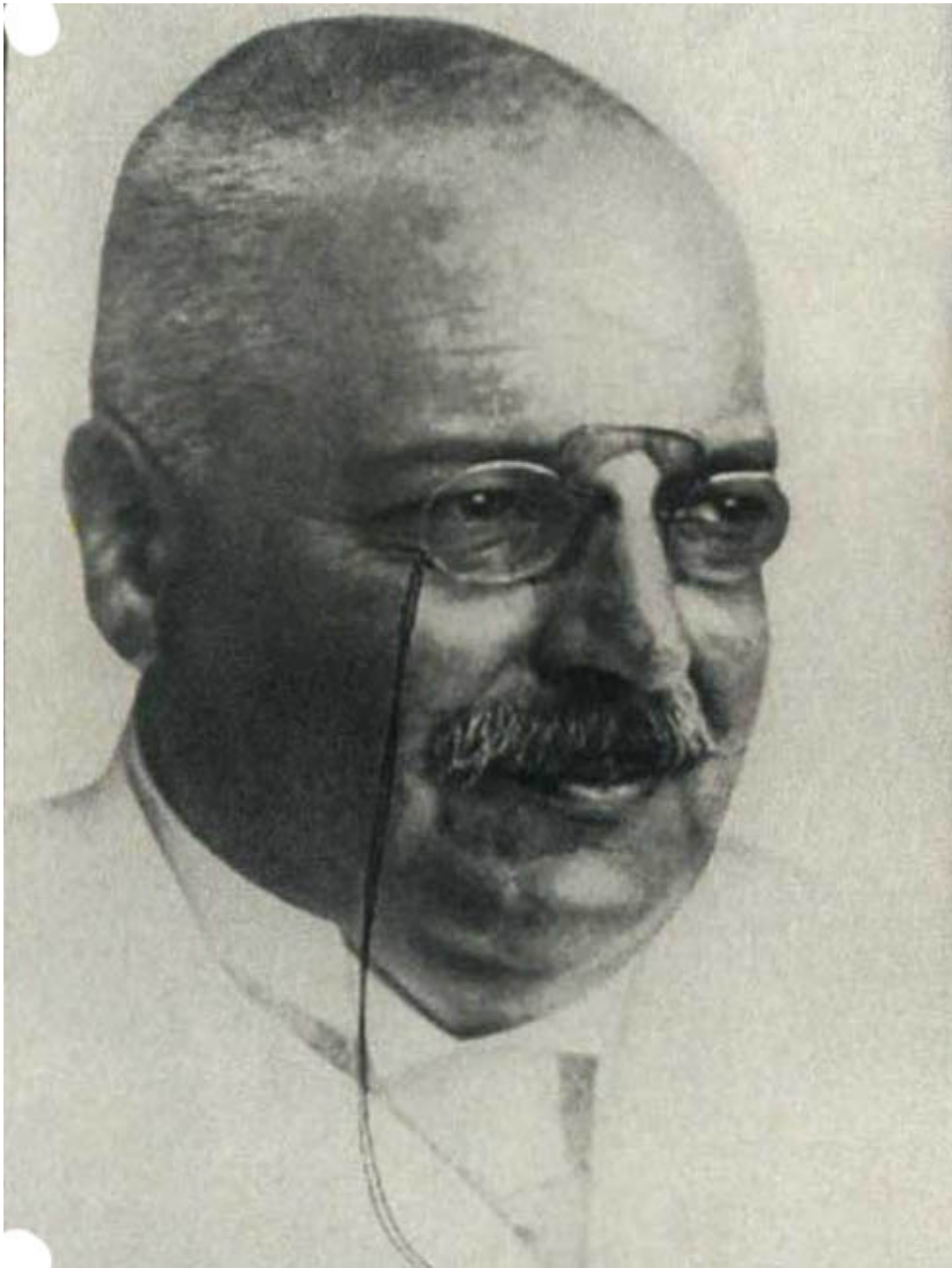
Con il sostegno del
CREDITO BERGAMASCO
PASSIONE E SENSIBILITÀ PER IL SOCIALE

Per informazioni:

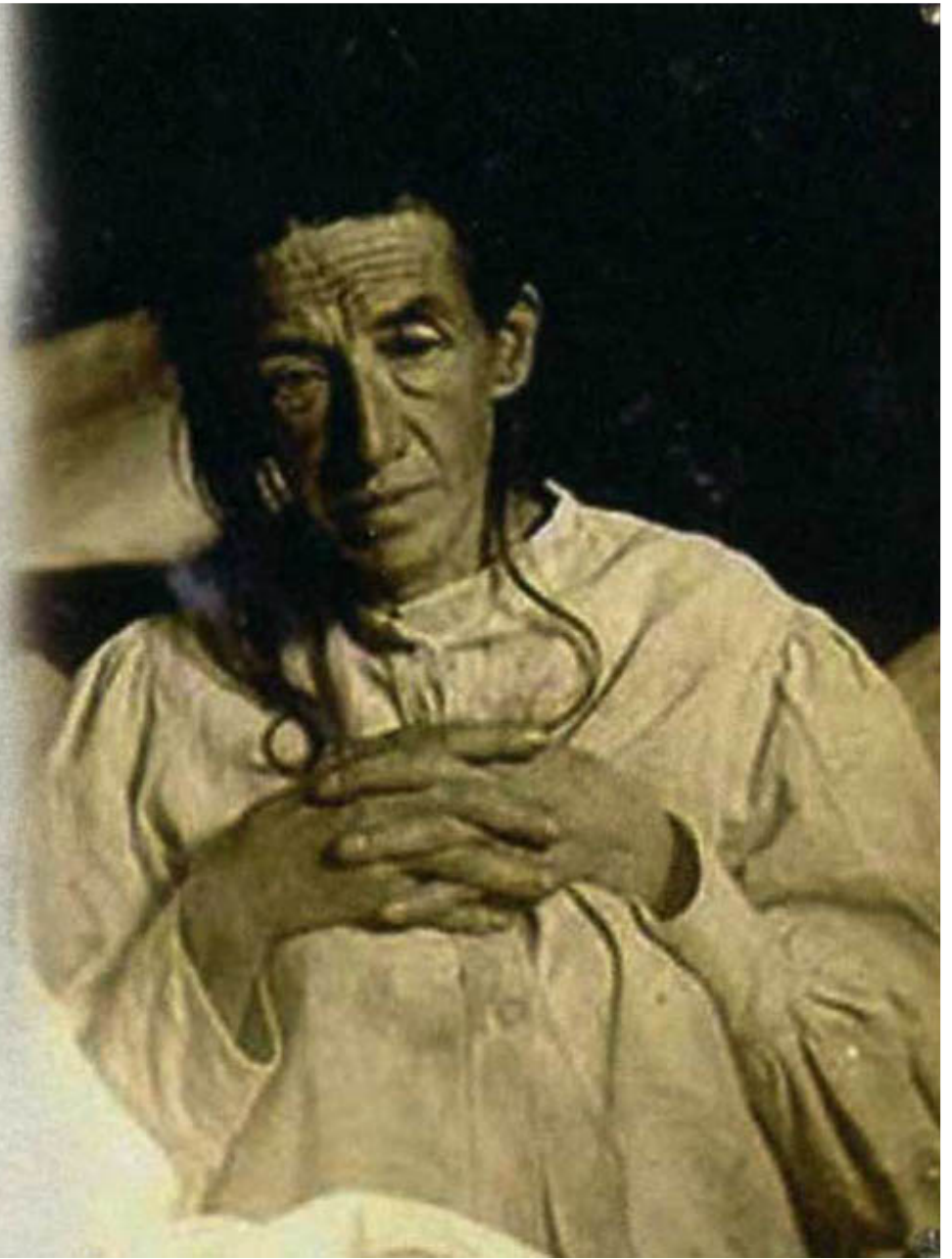
Organizzazione di volontariato
Primo Ascolto Alzheimer
Tel./Fax 035 500511
Cell. 348 2259861
info@alzheimer-onlus.org
www.alzheimer-onlus.org

Stato dell'Arte sulla Malattia di Alzheimer

Pietro Tiraboschi
Neurologo, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano



Alois Alzheimer (1864 – 1915)



Auguste D. (1850 – 1906)

La Malattia di Alzheimer

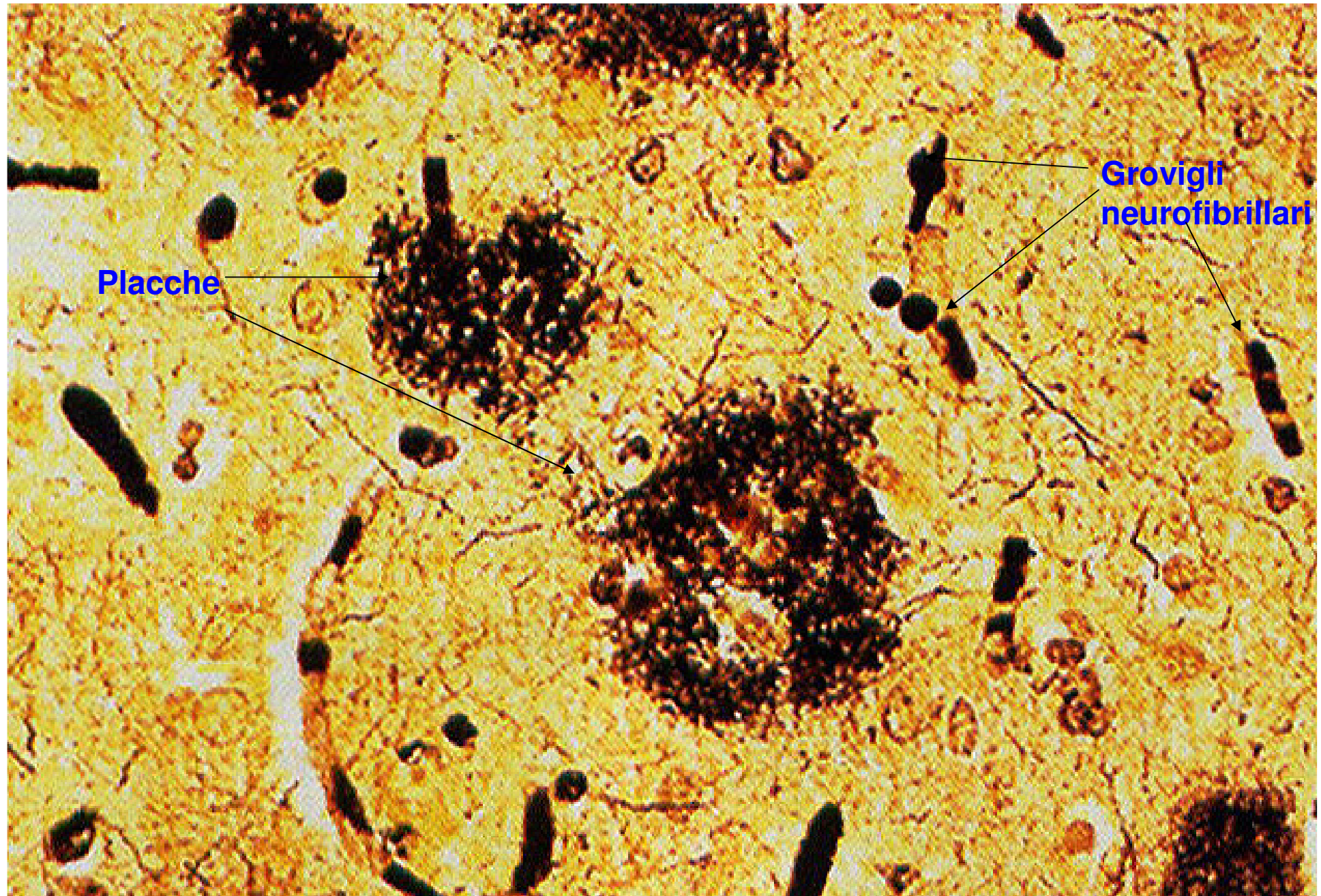
- Cio' che noi oggi intendiamo per malattia di Alzheimer corrisponde a quando descritto dallo stesso Alzheimer?
 - Maurer K: Auguste D. And Alzheimer Disease. *Lancet* 1997;349:1546
 - Graeber MB: Histopathology of the 1st Alzheimer disease patient, August D. *Neurogenetics* 1998;1:223

I Sintomi di Auguste

“Il primo evidente sintomo di malattia di questa donna di 51 anni fu la sospettosità nei confronti del marito. Talora, pensando che ci fossero persone che volessero ucciderla, Auguste cominciava ad urlare. Altre volte sembrava che avesse allucinazioni uditive.”

Alzheimer A 1907

Neuropatologia della Malattia di Alzheimer



Storia

- **1901** – La paziente Auguste D. e' ricoverata nel manicomio di Francoforte dal 25 novembre 1901 fino alla morte, avvenuta in data 8 aprile 1906
- **1906** – Alois Alzheimer presenta il caso alla XXXVII Riunione degli Psichiatri della Germania Sud-Occidentale – Tübingen, novembre 1906
- **1907** – Alzheimer ne descrive succintamente gli aspetti clinici e patologici su una rivista in lingua tedesca (Allgem Z Psychiatr Psych-Gerich Med)
- **1909** – Emil Kraepelin per primo designa la condizione come morbo di Alzheimer
- **1910** – Gaetano Perusini (1879 – 1915) descrive quattro casi, quello di August D. (piu' analiticamente che in precedenza) e di altri tre pazienti
- **1911** – Alzheimer descrive il suo secondo caso (Johann F. di 54 anni)

Storia

- **Alzheimer, Perusini, Bonfiglio e Simchowitz (attivo a Monaco dal 1907 al 1910) sono convinti che quella che descrivono e' una forma molto diversa dalla psicosi o demenza arteriosclerotica**
- **Perusini, Bonfiglio e, inizialmente, lo stesso Alzheimer sono anche convinti che si tratti di una forma peculiare di psicosi o demenza presenile, diversa dalla psicosi o demenza senile**
- **Simchowitz sottolinea invece che natura e distribuzione delle lesioni caratteristiche della malattia non sono influenzate significativamente dall'eta' di esordio**

Storia: i primi casi

Fuller SC. Alzheimer Disease (senium precox): the report of a case and review of published cases.

J Nerv Ment Dis 1912

Caso	Autore	Eta'	Durata	Sesso	Note Cliniche
I	Alzheimer Perusini	51	5	F	
II	Bonfiglio Perusini	58	5	M	Sifilide per 30 anni; storia familiare di disturbi
III	Sarteschi	64	5	F	
IV	Perusini	37	9	M	Fratello con disturbi
V	Perusini	60	5	F	Sorella con disturbi
VI	Barrett	50	18	M	
VII	Alzheimer	54	6	M	
VIII	Bielschows	58	2	F	
IX	Lafora	56	5	M	Abuso alcolico
X	Fuller	54	2	M	
XI	Betts	40	22	F	
XII	Schnitzler	32	4	F	Mixedema
XIII	Janssens	53	5	F	

Storia

- **1926** – Ernst Grunthal non osserva differenze istopatologiche tra demenza senile e presenile
- **1936** – H. Pittrich conferma tali reperti
- **1940 – 1970** – L'interesse langue essenzialmente perche' la demenza senile viene considerata ineluttabile ed attribuibile essenzialmente ad arteriosclerosi

1974 – Hachinski, Lancet: “L'uso del termine arteriosclerosi cerebrale per descrivere il deterioramento mentale dell'anziano e' probabilmente l'errore diagnostico piu' frequente compiuto dai medici. La tipica forma di demenza dell'anziano, insidiosa e lentamente progressiva, non e' dovuta all'arteriosclerosi. Nella maggior parte dei casi, l'autopsia dimostra una degenerazione alzheimeriana del cervello.... Quando una malattia vascolare causa demenza cio' avviene per il ripetersi di infarti piccoli o grandi (demenza multi-infartuale)”.

Storia

- **1980 – 1990**
 - Rita Hayworth e Ronald Reagan
 - Criteri del NINCDS-ADRDA
 - Approvazione della tacrina nel 1993

Storia

- **Ambiguità' tuttora persistente del termine “demenza”**
 - **Senilità'?**
 - **Qualsiasi declino cognitivo nella tarda età'?**
 - **Malattia di Alzheimer ?**
- **DSM – il termine “demenza” e' usato in modo generico**
- **DSM-IV – una sindrome acquisita**
 - **Molte malattie dementigene?**
 - **Ictus?**
 - **Farmaci o depressione?**

Una (buona) definizione di demenza

College Committee on Geriatrics. Organic Mental Impairment in The Elderly.

J Roy Coll Physicians (London) 1981

“La demenza consiste nella compromissione globale delle funzioni corticali superiori, ivi compresa la memoria, della capacità di far fronte ai problemi posti dalla vita di ogni giorno, di eseguire le prestazioni percettivo-motorie acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive, il tutto in assenza di grossolane compromissioni dello stato di vigilanza. La condizione è spesso irreversibile e progressiva.”

Demenza

Definizione

- Deficit di memoria, *piu'*
 - Deficit di almeno un'altra funzione corticale superiore
- che rappresentino un declino rispetto ad un livello precedente
- che interferisca con le attività della vita quotidiana
- che non sia spiegato da altri disturbi organici

DSM-IV

La diagnosi di Malattia di Alzheimer oggi

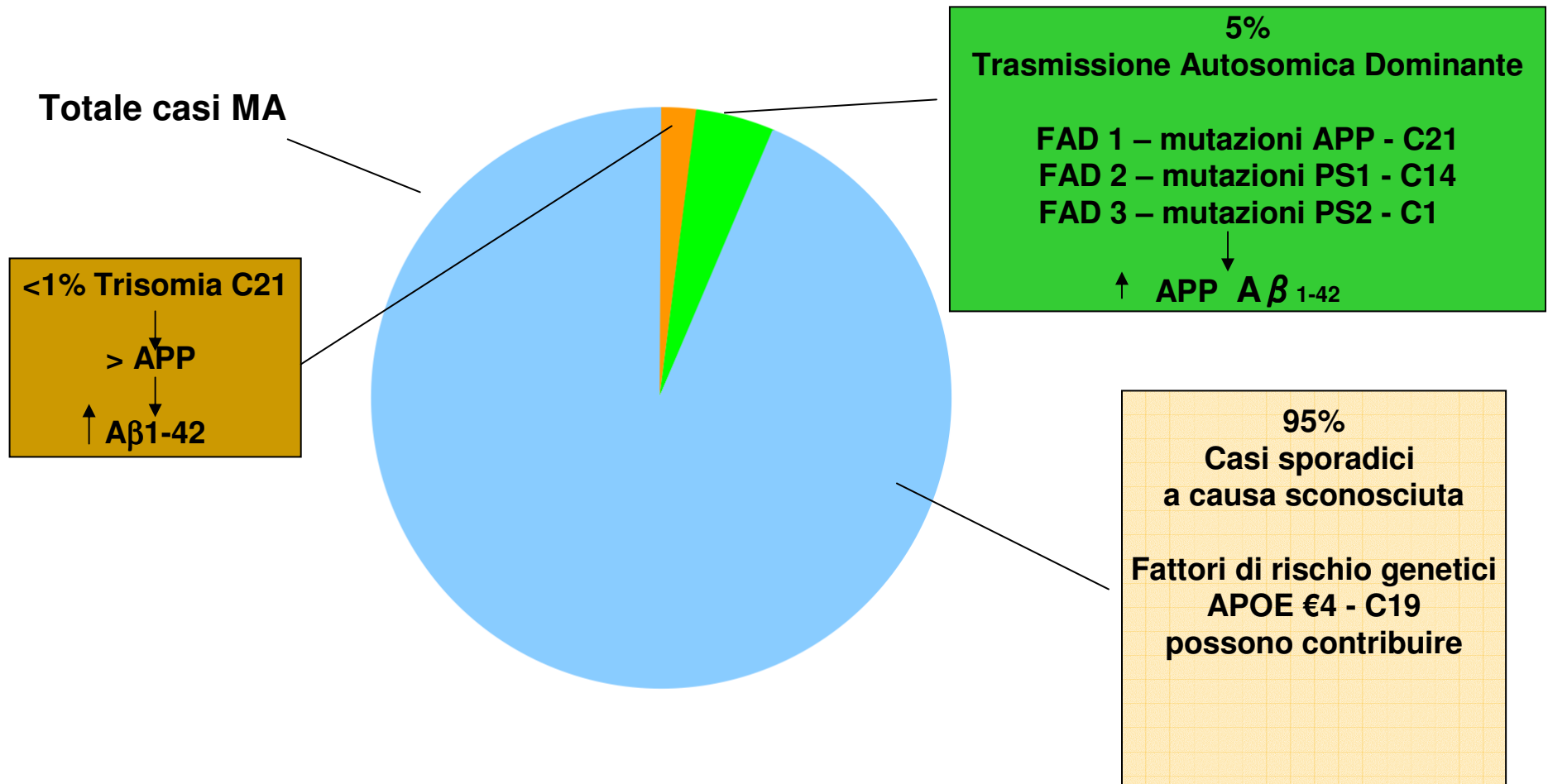
- Nella maggior parte dei centri per i disturbi di memoria
 - Sensibilita' (80-90%)
 - Specificita' (80% vs norma, 50% vs altre demenze)
- Problemi aperti
 - individuare i pazienti con deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), condizione a rischio di MA
 - distinguere i pazienti con MCI che progrediranno a Malattia di Alzheimer (MA) da quelli che non lo faranno
 - precisare meglio i fattori di rischio per MA
 - individuare marcatori biologici che agevolino la diagnosi e predicano la “conversione” da MCI ad MA

Malattia di Alzheimer (MA)

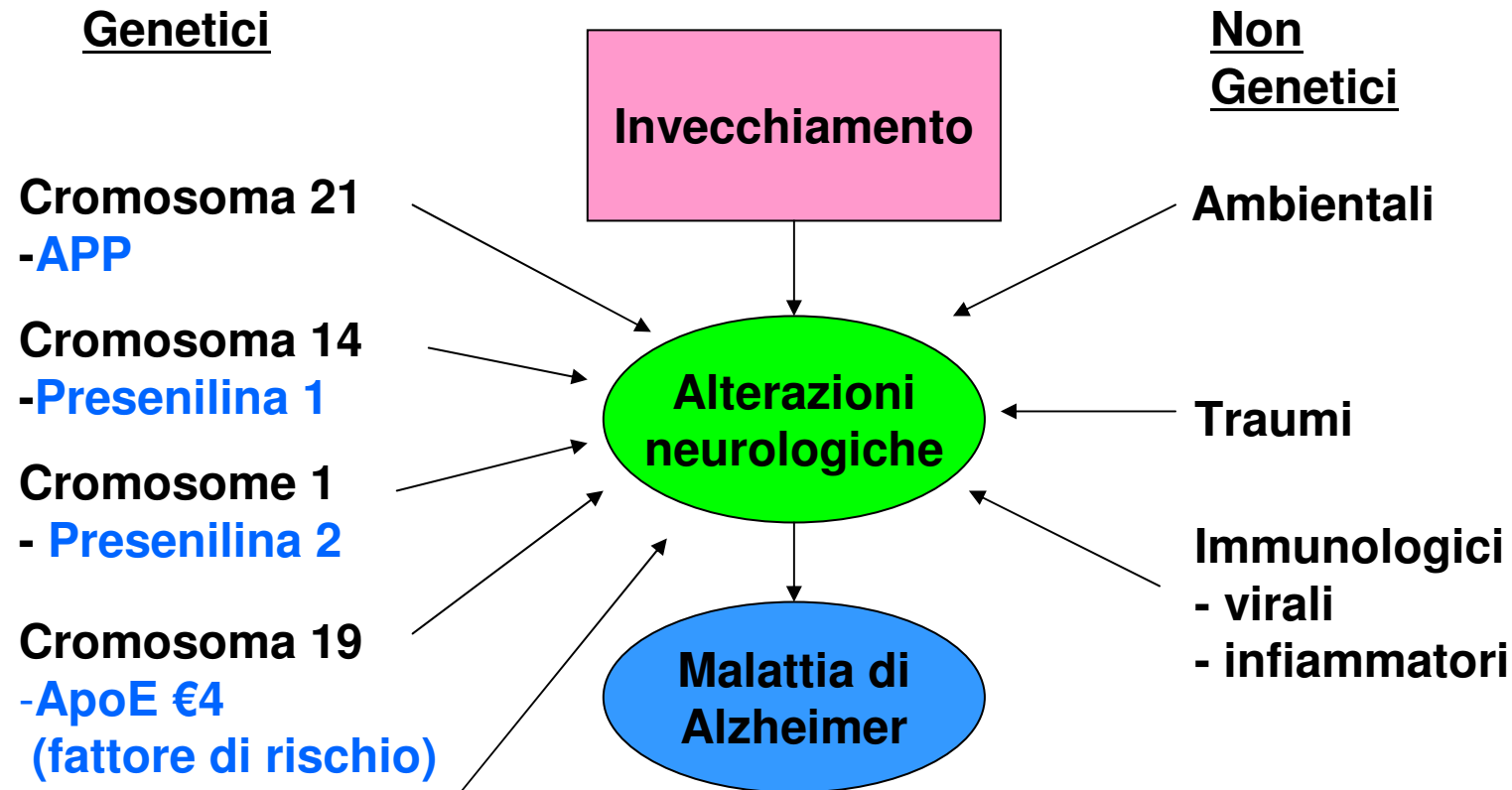
La rilevanza del problema

- **MA e' la piu' comune causa di demenza sopra i 65 anni**
- **La sua frequenza aumenta con l'avanzare dell'eta':**
 - **< 5% prima dei 65 anni**
 - **10 % dopo i 65 anni**
 - **50 % dopo gli 85**
- **Circa 4.5 milioni di persone con MA negli USA, dove e' la quarta causa di morte dopo malattie cardiovascolari, tumorali e cerebrovascolari**
- **2/3 dei pazienti vivono a casa, assistiti da familiari o amici**
- **MA e' la terza malattia per spesa sanitaria dopo malattie cardiovascolari e diabete**
- **I costi annuali sono di circa 100 miliardi di dollari**
 - **\$18,408/paziente/anno per MA lieve**
 - **\$30,096/paziente/anno per MA moderata**
 - **\$36,132/paziente/anno per MA grave**
- **MA colpisce una grande quota di pazienti nelle case di riposo**
 - **1.5 milioni risiede in RSA**
 - **≥ 50% con MA o demenza**
 - **Costo medio annuo = \$56,000**

Genetica della Malattia di Alzheimer (MA)



Malattia di Alzheimer



MA: fattori di rischio e di protezione

Fattori di rischio

- Invecchiamento
- APOE ε4
- Esposizione all'alluminio
- Traumi cranici
- Comorbidità o fattori di rischio cardio-, cerebro-vascolari
 - Diabete
 - Ipertensione
 - Ipercolesterolemia
 - Infarti cerebrali
- Fumo

Fattori di protezione

- Attività intellettuale
- Regolare attività fisica
- Regolare interazione sociale
- Dieta mediterranea
 - Frutta e verdura
 - Basso contenuto di acidi grassi saturi
 - Supplementi con
 - Vitamine del gruppo B
 - Curry
 - Acidi grassi poli-insaturi
- Succhi di frutta e verdura
- Vitamina E (< 400mg)?
- Statine?
- Anti-infiammatori non steroidei?

Possibili sintomi di esordio di MA

- **Difficolta' a fissare e ad immagazzinare nuove informazioni**
- **Difficolta' nell'effettuare compiti di una certa complessita'**
- **Problemi di orientamento nel tempo e nello spazio**
- **Difficolta' nell'esprimersi (anomie non occasionali)**
- **Depressione**
- **Modificazioni del comportamento**

Valutazione delle attività della vita quotidiana

- **Ricordare eventi o conversazioni recenti**
- **Sapere dove si sono riposti i propri oggetti personali (chiavi, portafogli, borsa, occhiali, etc.)**
- **Essere in grado di scrivere un assegno, pagare i conti**
- **Essere in grado di fare la spesa autonomamente (per vestiti, articoli casalinghi, alimenti)**
- **Cimentarsi in giochi di abilità, dedicarsi ad un passatempo**
- **Essere in grado di effettuare comuni attività domestiche quali, ad es., scaldare dell'acqua, farsi una tazza di caffè, prepararsi un pasto**
- **Essere a conoscenza di eventi recenti (autobiografici e non)**
- **Essere in grado di prestare attenzione, comprendere, eventualmente discutere di un programma televisivo, di un libro**
- **Ricordare appuntamenti, i propri farmaci e gli orari di assunzione**
- **Essere in grado di viaggiare da solo al di fuori del proprio quartiere, guidare, prendere mezzi pubblici senza difficoltà e senza perdersi**

Valutazione di un sospetto deterioramento cognitivo (una volta escluso lo stato confusionale acuto)

Esame del comportamento quotidiano e delle funzioni cognitive
(Anamnesi con paziente e familiari e test psicometrici)

Normali AVQ
Normali FC

Cognitivamente
Intatto

Anormali AVQ
Normali FC

Considera **depressione**
Considera **demenza fronto-
temporale**
Rivaluta entro 1 anno

Normali AVQ
Anormali FC

Deterioramento
Cognitivo Lieve
(MCI)

Anormali AVQ
Anormali FC

Demenza

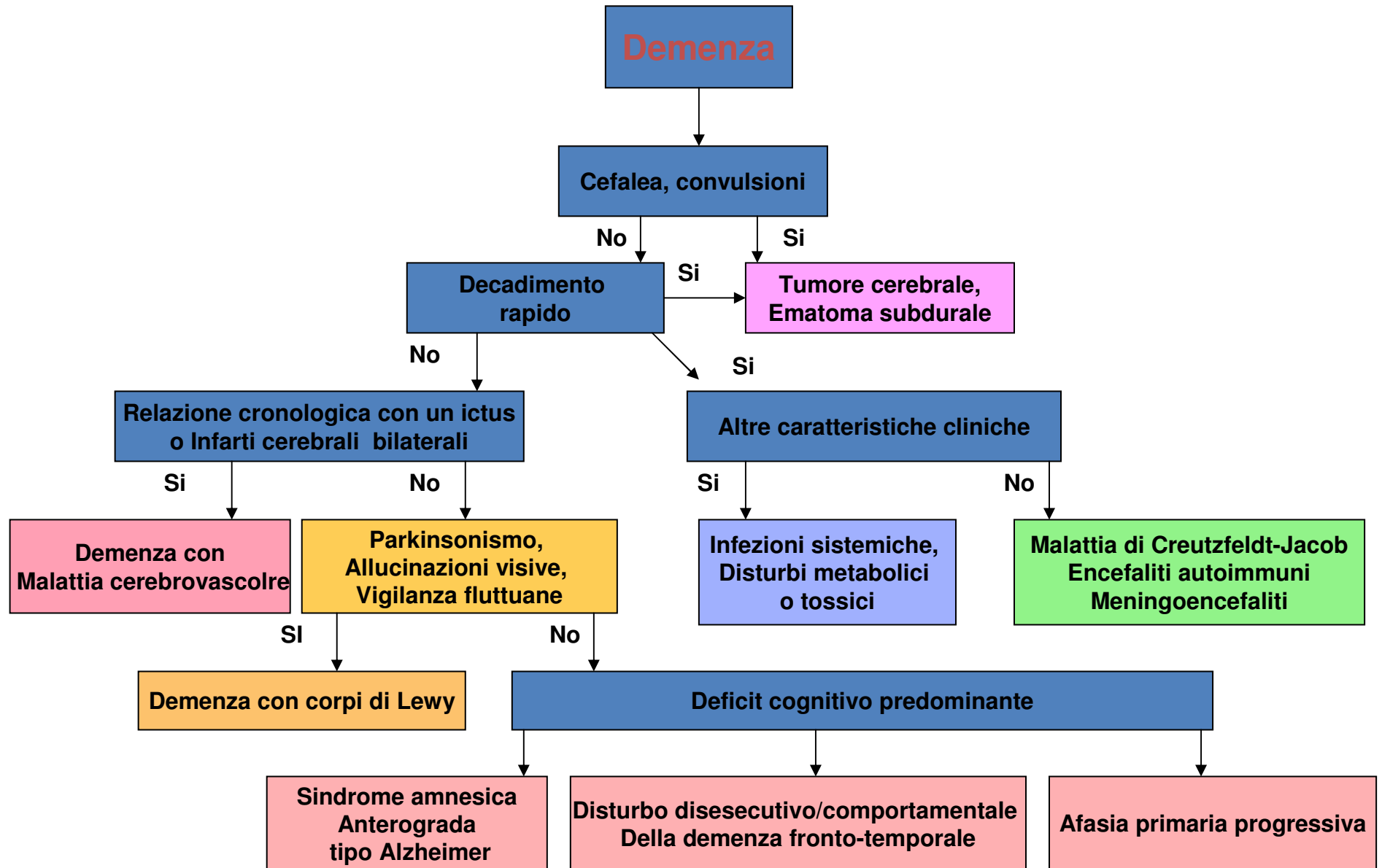
AVQ = attività della vita quotidiana; FC = funzioni cognitive; MCI = mild cognitive impairment

Valutazione di routine

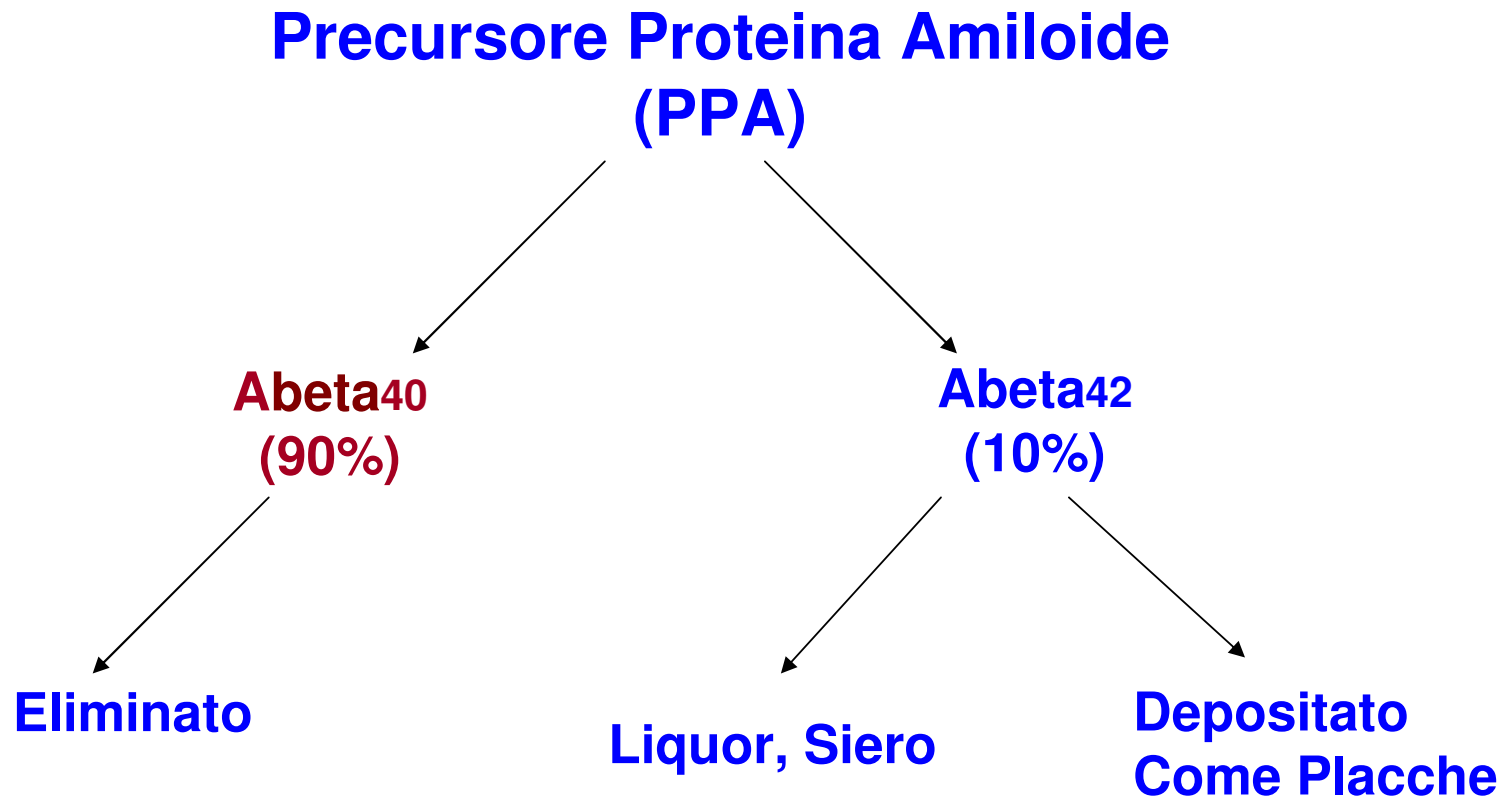
- **Screening per la presenza o meno di depressione**
- **Esame del sangue:**
 - **emocromo, elettroliti, azotemia, creatininemia, glicemia, indici di funzionalità epatica**
 - **vitamina B₁₂,**
 - **acido folico**
 - **test di funzionalità tiroidea**
 - **screening per sifilide**
- **TAC/RMN encefalo**

Indicazioni per l'esame neuroradiologico

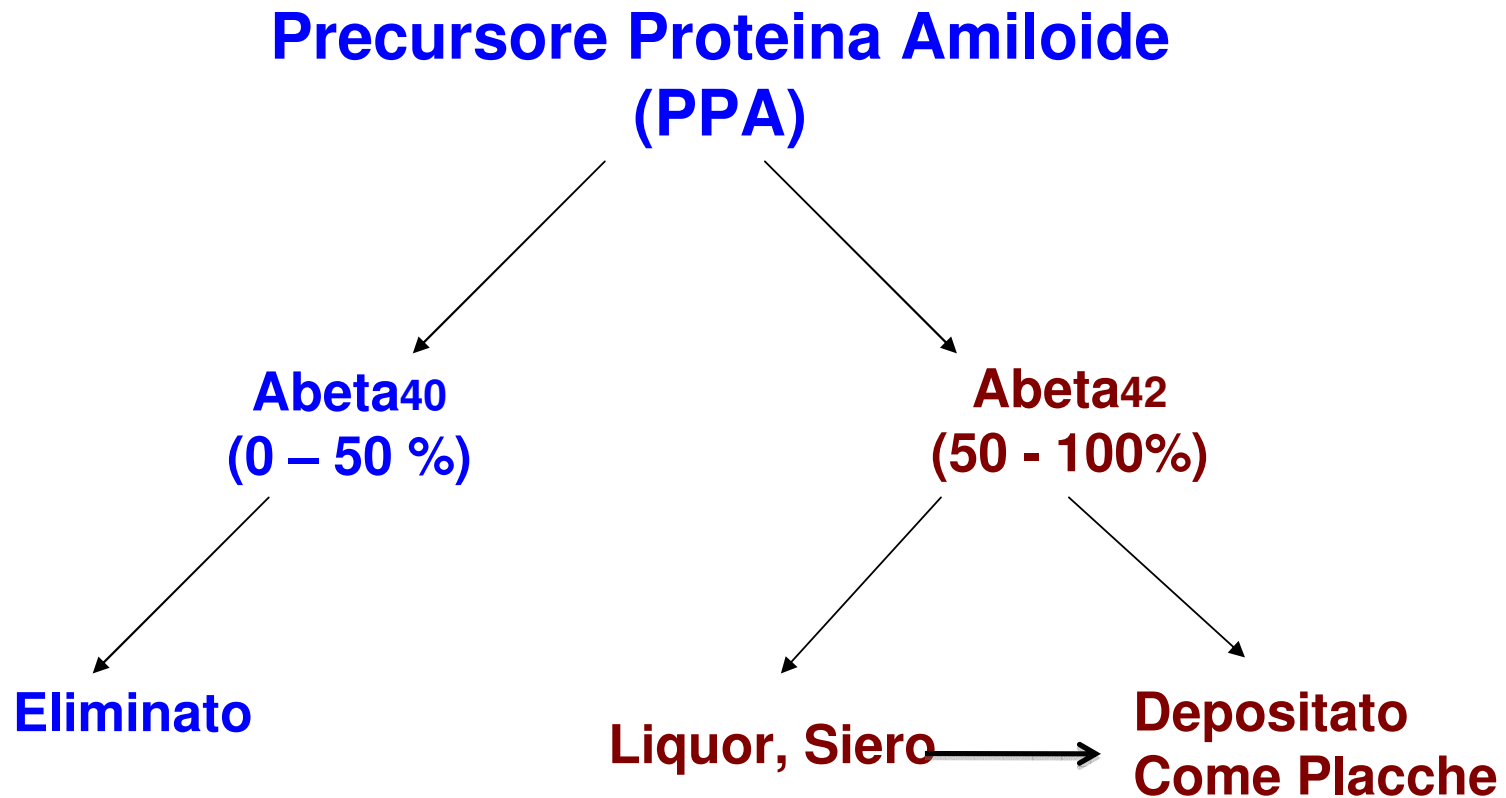
- **Esordio acuto/subacuto e/o progressione rapida**
- **Ematoma subdurale**
- **Neoplasia cerebrale**
- **Trauma cranico**
- **Storia di accidenti cerebrovascolari**
- **Convulsioni**
- **Esordio caratterizzato da incontinenza urinaria, anormalita' dell'andatura o instabilita' posturale**
- **Presenza di segni focali o cefalea**



Normale Metabolismo del Precursore della Proteina Amiloide



Anormale Metabolismo del Precursore della Proteina Amiloide



Malattia di Alzheimer (MA): Ipotesi “Amiloidocentrica”

MA “Familiare”

Mutazioni puntiformi nel gene dell'APP, PS1, o PS2



Iperproduzione e accumulo di Abeta 42



Formazione di oligomeri di Abeta 42 e loro effetto negativo sulla funzione sinaptica



Deposizione extracellulare di Abeta 42 come placche diffuse



Attivazione microgliale e astrocitaria (reazione infiammatoria)



Danno neuronale da alterazione dell'omeostasi del calcio



Alterazione dell'attività kinasica/fosfatasica → grovigli neurofibrillari



Danno neuronale diffuso con morte cellulare e deficit trasmettitoriali



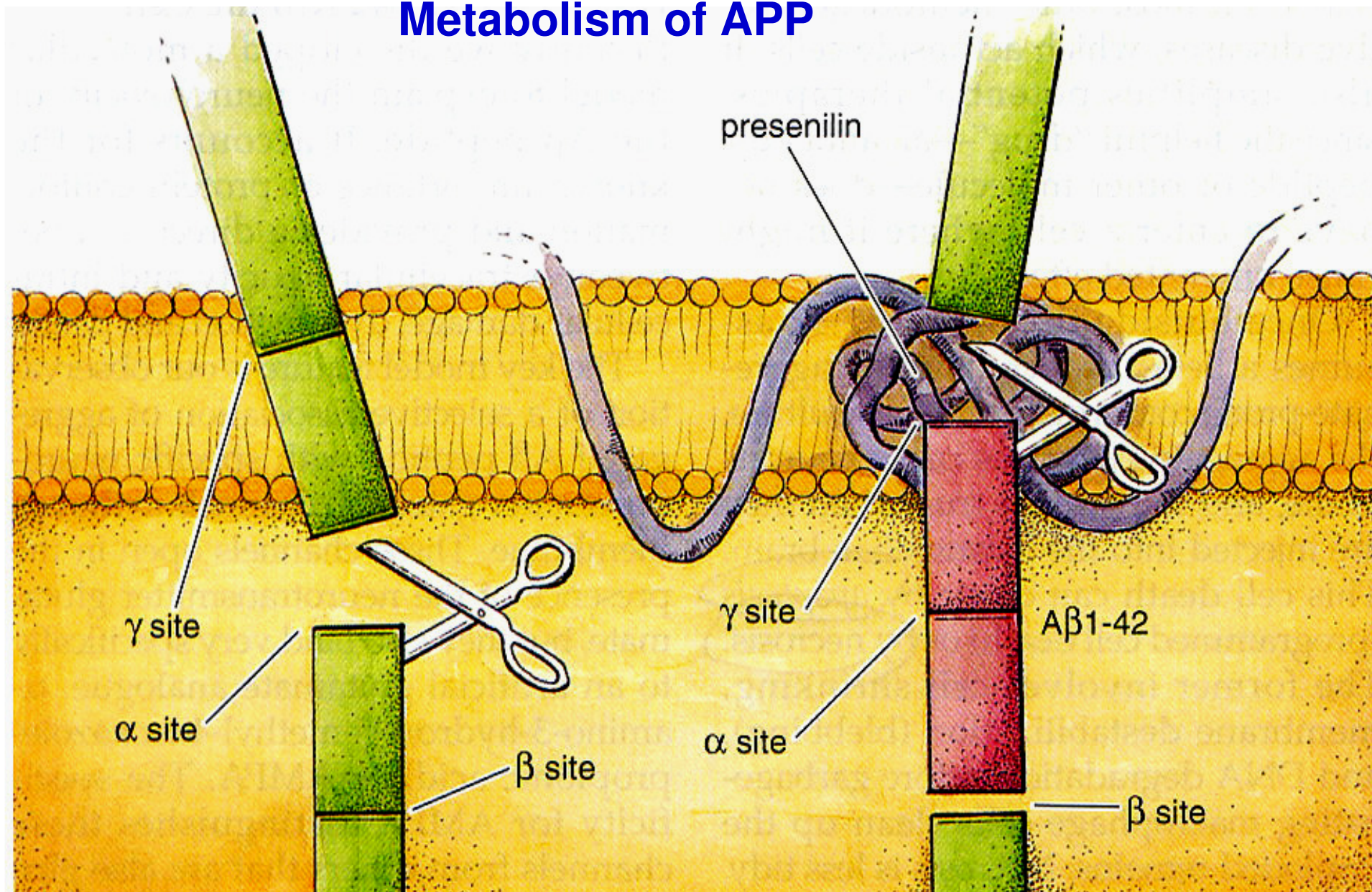
Demenza

MA “sporadica”

Diminuita eliminazione di Abeta 42



Metabolism of APP



In condizioni normali **la proteina tau** si lega ai microtubuli e li stabilizza

Alterazione delle attività kinasica/fosfatasica
In condizioni patologiche

Anormale iperfosforilazione della proteina tau

Distacco della proteina tau dai microtubuli
(perdita di funzione)

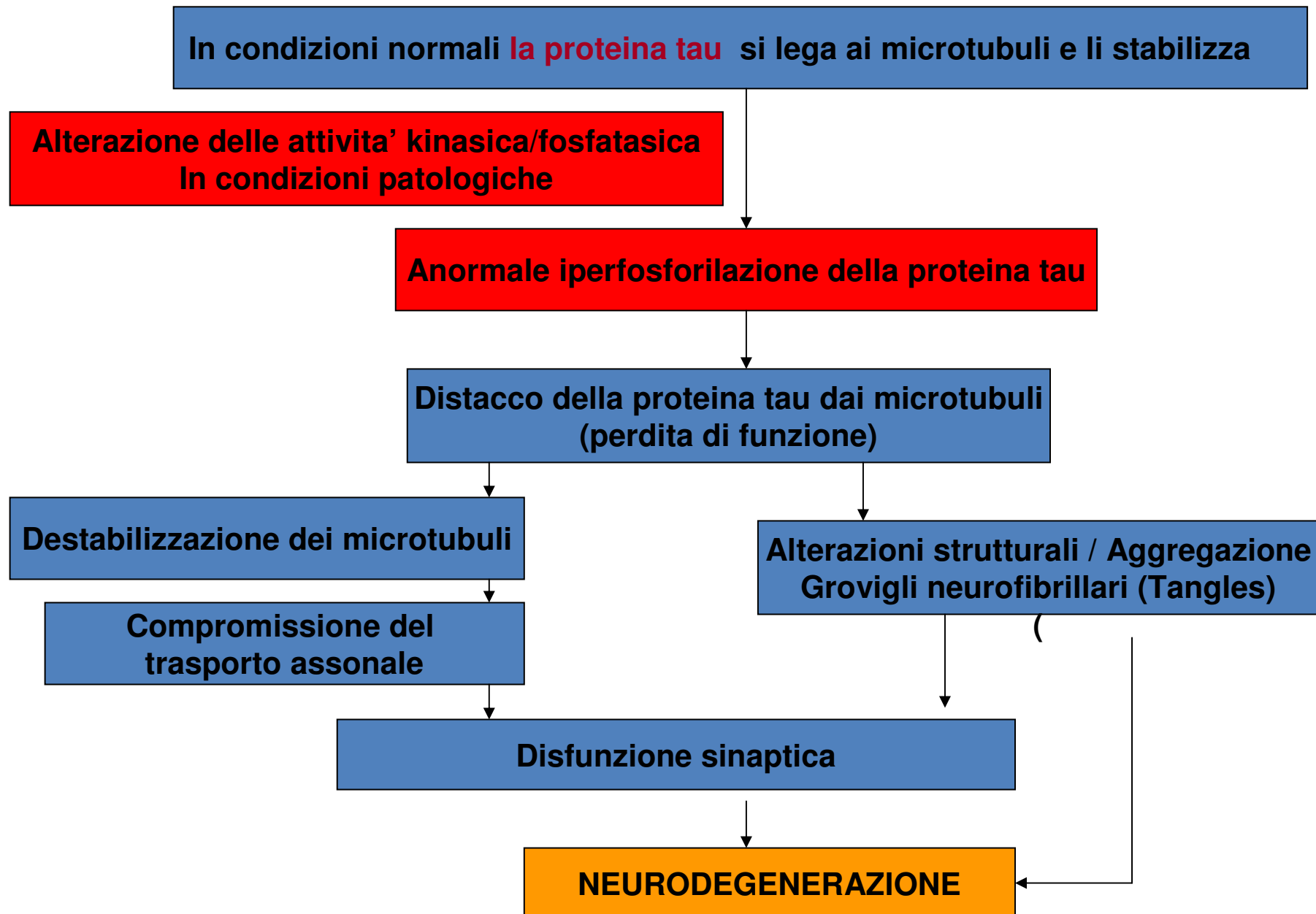
Destabilizzazione dei microtubuli

Compromissione del
trasporto assonale

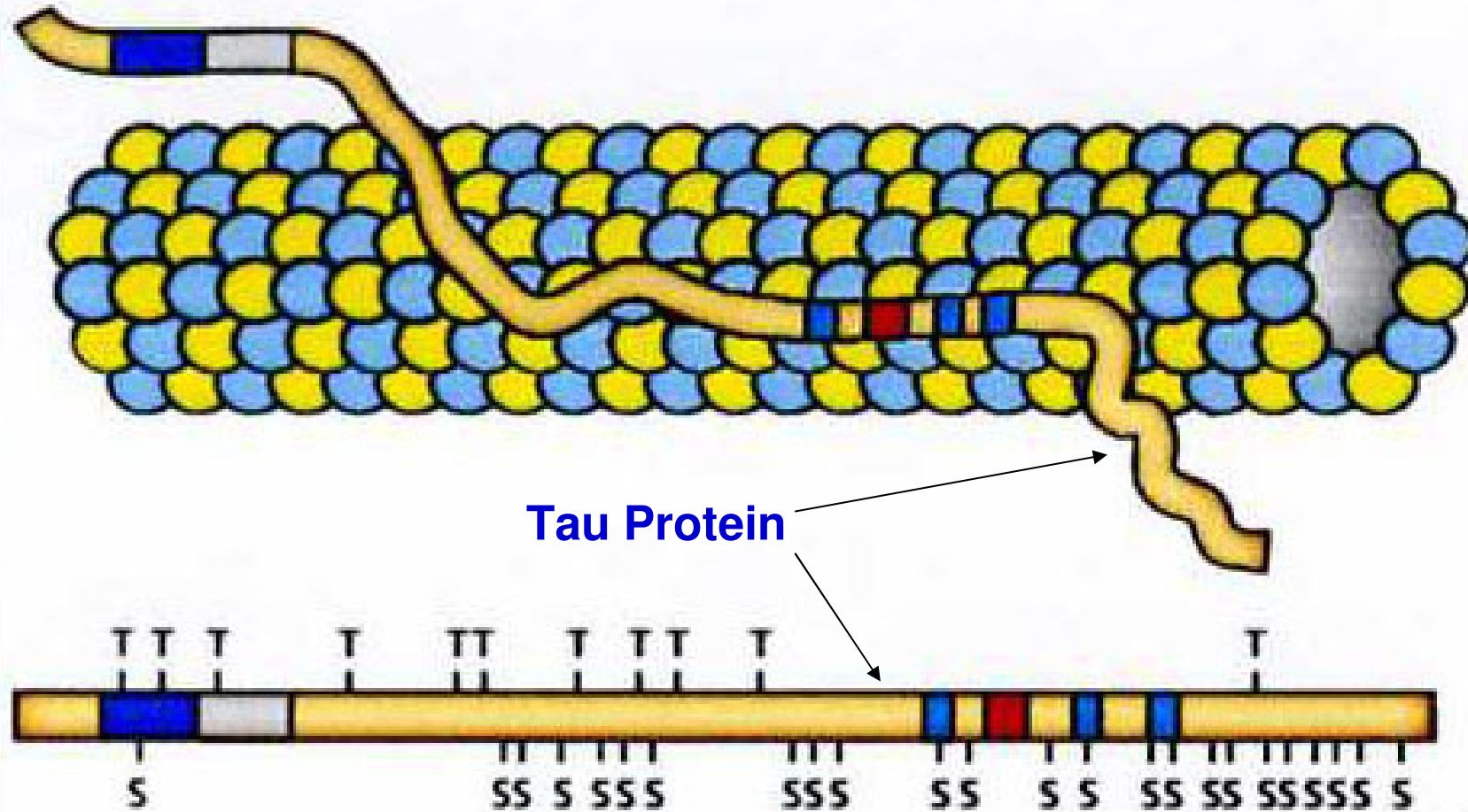
Alterazioni strutturali / Aggregazione
Grovigli neurofibrillari (Tangles)

Disfunzione sinaptica

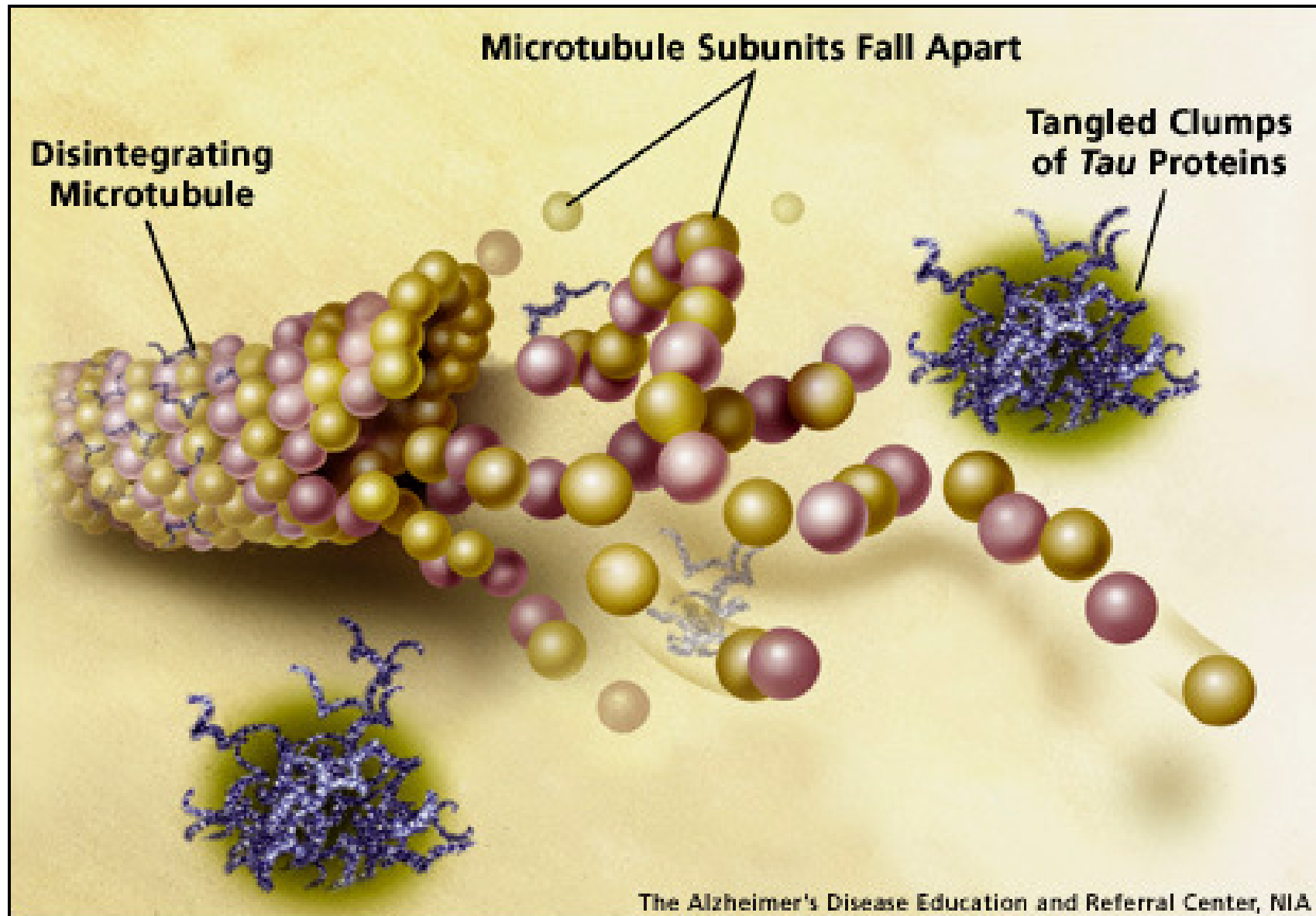
NEURODEGENERAZIONE



Microtubule Structure



Microtubule Structure



Criteri per la diagnosi di Malattia di Alzheimer

Lancet Neurology 2007

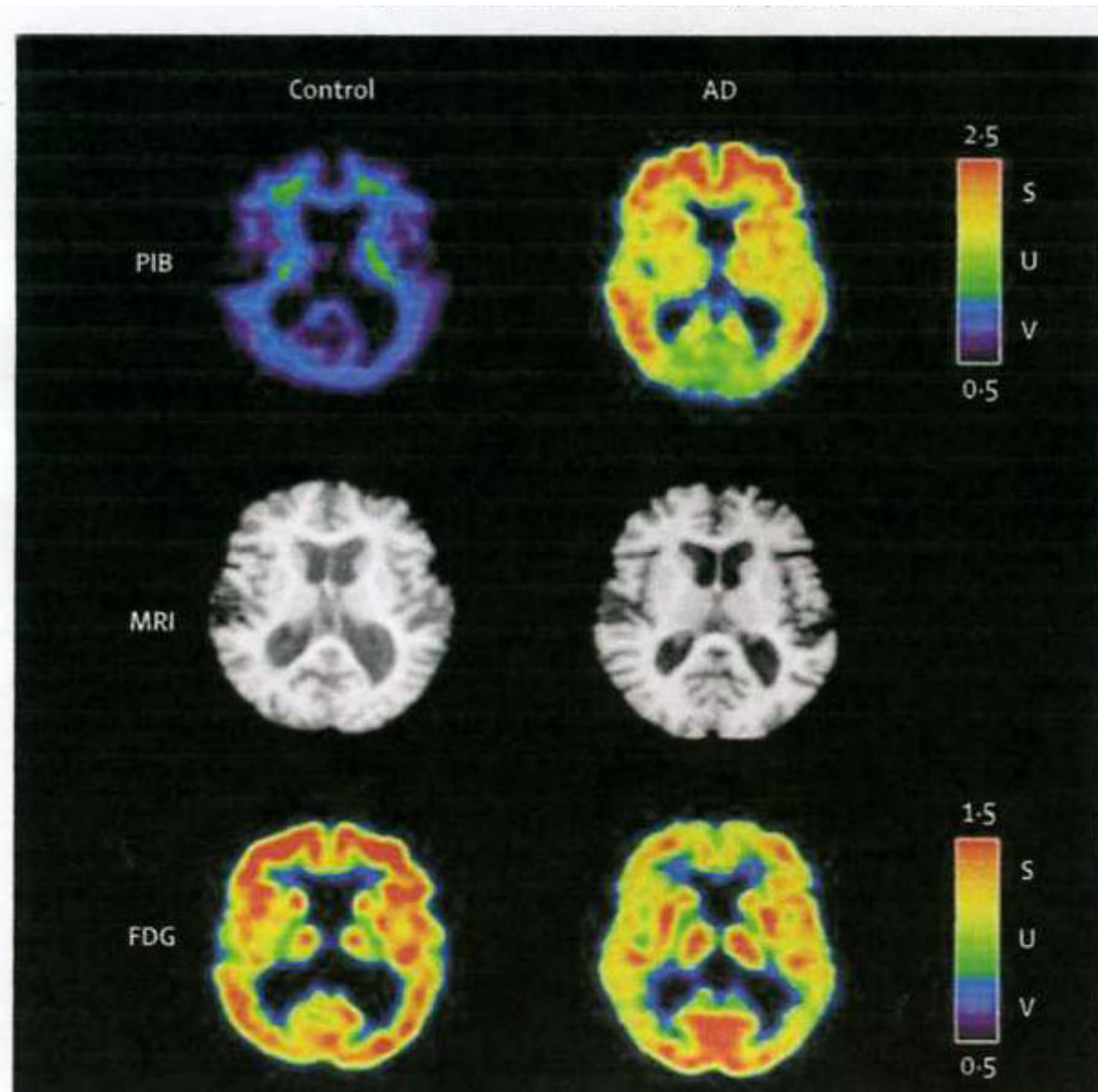
Precoce e rilevante deficit della memoria episodica

- Anomalie in almeno 1 dei seguenti marker biologici**
 - Neuroimaging strutturale (MRI) – atrofia ippocampale**
 - Neuroimaging molecolare (PET) ↑↓ ipometabolismo temporo-parietale**
 - Analisi liquorale: beta-amiloide 42, proteina tau**
 - Presenza di 1 delle 3 mutazioni autosomiche dominanti associate a Malattia di Alzheimer familiare**

Test diagnostici per la Malattia di Alzheimer

PIB

Pittsburgh
Compound



**PET
Scan**

