

# Disturbo neurocognitivo maggiore

## Disturbo neurocognitivo maggiore a colpo d'occhio

- 1. Definizioni e cause**
- 2. Presentazione clinica**
  - 2.1. Esordio ed evoluzione
  - 2.2. Domini cognitivi coinvolti
  - 2.3. Disturbi neuropsichiatrici
- 3. Diagnosi**
  - 3.1. Anamnesi ed esame clinico
  - 3.2. Test cognitivi utili nello studio internistico
    - 3.2.1. Mini-mental state examination (MMSE)
    - 3.2.2. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
    - 3.2.3. Frontal assessment battery (FAB)
    - 3.2.4. Severità del DNCM
  - 3.3. Esami ematochimici
  - 3.4. Neuroimaging
  - 3.5. Esami di evitare
- 4. Patologie che mimano un DNCM**
- 5. Forme frequenti di DNCM**
  - 5.1. Malattia di Alzheimer
  - 5.2. Demenza vascolare (DV)
  - 5.3. La demenza a corpi di Lewy
  - 5.4. La Parkinson demenza (PDD)
  - 5.5. Demenza fronto-temporale (FTD)
- 6. Trattamento dei DNCM**
  - 6.1. Terapia non farmacologica e di supporto
  - 6.2. Terapie farmacologiche
- 7. Aspetti relativi alla sicurezza e aspetti etici**
  - 7.1. Capacità di discernimento
  - 7.2. L'abilità alla guida
  - 7.3. Wandering e rischio di perdersi
  - 7.4. Cadute
  - 7.5. Cura del paziente in fase avanzata
- 8. Indirizzi utili**
- 9. Note editoriali**

Per approfondimento consulta la versione completa: [DNCM versione completa](#).

## Il disturbo neurocognitivo maggiore a colpo d'occhio

<b>Definizioni</b>	Disturbo neurocognitivo minore (DNcm), CDR 0.5 In passato definito "mild cognitive impairment"	Stadio clinico intermedio tra una funzione cognitiva normale e un DNcm; può, ma non deve, essere un precursore di un DNcm
	Disturbo neurocognitivo maggiore (DNcm) In passato definito "demenza"	Disturbo con impatto sulle ADL in uno o più domini cognitivi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• apprendimento e memoria</li> <li>• funzione esecutiva</li> <li>• funzione attentiva</li> <li>• linguaggio</li> <li>• funzione visuo-spaziale</li> </ul> Lieve (CDR 1): MMSE 19-26, MoCA 12-16 Moderato (CDR 2): MMSE 10-18, MoCA 4-11 Severo (CDR 3): MMSE <10, MoCA <4
<b>Cause</b>	Patologie degenerative frequenti	M. Alzheimer Demenza a corpi di Lewy Demenza frontotemporale Parkinson-demenza
	Patologie non degenerative frequenti	Demenza vascolare Idrocefalo Encefalopatia tossica
<b>Caratteristiche delle principali forme di DNcm</b>	M. Alzheimer (AD)	Pazienti >65 anni Inizialmente disturbo della memoria, poi disturbo della funzione esecutiva; in fase avanzata disturbi neuropsichiatrici, aprassia
	DNcm su base vascolare (DV)	Conseguenza di stroke o patologie dei piccoli vasi cerebrali Prevalente il disturbo della funzione esecutiva con deficit neurologici focali; peggioramento a scalini
	Demenza a corpi di Lewy (DLB) e Parkinson-demenza (PDD)	Declino cognitivo associato a parkinsonismo, disturbi del sonno di fase REM, allucinazioni, fluttuazioni, disturbi visuo-spaziali
	Demenza fronto-temporale (FTD)	Modifiche profonde nel comportamento sociale e nella personalità (variante comportamentale) e/o afasia (afasia primaria progressiva)
<b>Diagnostica</b>	Anamnesi e esame clinico	Coinvolgere un caregiver Richiedere disturbi neuropsichiatrici, situazioni a rischio (guida, finanze) Valutare fattori aggravanti (depressione, farmaci)
	Test neurocognitivi	Esame di screening (15'): MMSE, MoCA, FAB Esame approfondito (30-60'): batteria CERAD (geriatra) Esame neuropsicologico completo (1-3 h): valutazione approfondita (geriatra,

<b>Terapia</b>		neuropsicologo)
	Esami strumentali	Ematochimica: TSH, vitamina B12; se sospetto clinico: HIV, Lues Imaging: RM o TAC cerebrali indicata nella maggior parte delle valutazioni iniziali Esami aggiuntivi (in casi selezionati): PL, PET o SPECT cerebrale, genetica
	Non farmacologica	Prevenzione: riduzione dei FRCV. Poco efficaci: modifiche dello stile di vita e allenamento cognitivo. Disturbi neuropsichiatrici: modifiche ambientali, musicoterapia, doll-therapy, pet-therapy, aromaterapia
	Farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colinesterasi-inibitori (donepezil, galantamina, rivastigmina): leggero miglioramento della funzione cognitiva, dei disturbi neuropsichiatrici e dell'indipendenza</li> <li>• Memantina: soprattutto nella DV e AD in stadio moderato-severo</li> <li>• Neurolettici: aumentano la mortalità, usare solo se strettamente necessario</li> </ul> <p>Benzodiazepine: solo a termine per eventi stressanti o angoscianti; buona funzione nel disturbo del sonno di fase REM</p>
	<p>Concetto generale: impatto generalmente modesto e solo in alcuni pazienti. Valutare attentamente l'indicazione, considerare regolarmente la sospensione</p>	

## 1. Definizione, cause

### 1.1. Definizioni e cause

#### INTRODUZIONE

Nota: i termini “mild cognitive impairment (MCI)” e “demenza” sono stati sostituiti nella nomenclatura dalle definizioni disturbo neurocognitivo minore (DNCm), rispettivamente disturbo neurocognitivo maggiore (DNCM).

#### DEFINIZIONE

- **DNCM (deficit neurocognitivo maggiore):** è una condizione in cui uno o più domini cognitivi (apprendimento e memoria, funzione esecutiva, funzione attentiva, linguaggio, funzione visuo-spaziale) sono disturbati in modo tale da interferire nelle attività di vita quotidiana e determinano una riduzione dell'indipendenza.

Tabella 1. Criteri DSM-5 per DNCM

Criteri DSM-5 per DNCM
<p><b>A.</b> Riduzione significativa da un livello precedente di performance in uno o più dei domini cognitivi seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- apprendimento e memoria, linguaggio, funzione esecutiva, funzione attentiva complessa, funzione motoria, capacità sociale</li> </ul>
<p><b>B.</b> I deficit interferiscono con l'indipendenza nella attività di vita quotidiana (almeno per le attività complesse come la gestione delle finanze o la preparazione della farmacoterapia)</p>
<p><b>C.</b> Il disturbo cognitivo non è presente unicamente nel contesto di un delirio</p>
<p><b>D.</b> Il disturbo cognitivo non è spiegato da una patologia alternativa (quali un disturbo depressivo maggiore o schizofrenia)</p>

- **DNCm (deficit neurocognitivo minore):** è uno stadio clinico intermedio tra una funzione cognitiva normale e un DNCM; può, ma non deve, essere un precursore di un DNCM. In effetti un DNCm può essere una condizione clinica reversibile quale espressione di un disturbo timico, l'effetto indesiderato di una farmacoterapia o il sintomo di una patologia sistemica.

#### CAUSE

Patologie degenerative (il gruppo di eziologie più importante):  
 M. Alzheimer (AD), rappresenta la causa di 60-80% dei DNCM  
 Demenza a corpi di Lewy (DLB)  
 Demenza frontotemporale (FTD)  
 Parkinson demenza (PDD)

Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Degenerazione corticobasale (CBD)

Atrofia multisistemica (MSA); gruppo di malattie a presentazione in parte simile comprendente la malattia di Shy-Drager, l'atrofia olivo-ponto-cerebellare e la degenerazione striato-nigrale

- Patologie non degenerative:
  - Encefalopatia vascolare (la forma più frequente di DNCM su base non-degenerativa)
  - Idrocefalo (in particolare nella sua forma normotensiva)
  - Encefalopatia tossica (alcol, sostanze stupefacenti)
  - Encefalopatia post-traumatica (sia per lesioni cerebrali che per ematomi subdurali cronici a effetto compressivo)
  - Encefalopatie infiammatorie, infettive (in particolare in contesto di HIV) e prioniche

## 2. Presentazione clinica

### 2.1. Esordio ed evoluzione

Nella maggior parte delle presentazioni di DNCM l'esordio e l'evoluzione sono lenti. Spesso il reale disturbo cognitivo non viene dichiarato dal paziente stesso. È interessante notare che se un paziente lamenta un disturbo di memoria non si osserva una correlazione con lo sviluppo di un DNCM nel decorso mentre, al contrario, un sintomo neurocognitivo riportato da un parente o convivente ha un alto valore predittivo positivo per lo sviluppo di un disturbo [1, 2].

### 2.2. Domini cognitivi coinvolti

- **Disturbo della memoria** (sia la rievocazione di ricordi che lo stoccaggio di nuove informazioni)
- Disturbi nella gestione di funzioni complesse
- Disturbi nel ragionamento (ad esempio difficoltà nella gestione di una nuova situazione)
- Alterata abilità visuo-spaziale e orientamento
- Alterazioni nel linguaggio
- Modifiche nel comportamento

### 2.3. Disturbi neuropsichiatrici (DNP)

I disturbi neuropsichiatrici hanno una prevalenza del 60-90% nei pazienti con DNCM (in aumento con la progressione della malattia) [3-7] e sono un fattore di rischio maggiore per un'istituzionalizzazione [8-12]. Aumentano d'intensità all'imbrunire (fenomeno chiamato *sundowning*).

#### **Disturbi dispercettivi (nella letteratura anglosassone definiti "delusion")**

Presente nel 30% dei pazienti con AD di grado severo [3]. I pazienti hanno una dispercezione della realtà che li circonda, spesso con tratti paranoidei. Esempi: sensazione che la propria abitazione sia invasa da presenze, che oggetti personali siano stati rubati o che uno o più familiari siano stati sostituiti da un impostore (sindrome di Capgras). Problemi di vista o di udito possono peggiorare o favorire i disturbi dispercettivi [13]

#### **Allucinazioni**

Presente in un terzo dei pazienti nel corso della malattia [3, 11]. In fase precoce di DNCM le allucinazioni visive sono un sintomo suggestivo per una DLB.

#### **Delirio, agitazione e aggressività**

In pazienti con DNCM che sviluppano questi sintomi il primo riflesso deve essere la ricerca di una causa scatenante; le più frequenti sono un'infezione subclinica (infezione urinaria o polmonare più frequenti), un effetto indesiderato di un farmaco (in particolare terapie con effetto anticolinergico, oppiacei, benzodiazepine), il dolore, la paura o un sonno inefficace.

### **Depressione**

Si tratta di un DNP frequente nel contesto del DNCM. In caso di sospetto è sensato un tentativo con un farmaco antidepressivo.

### **Disturbi del sonno (presenti nel 30% dei pazienti con demenza di Alzheimer)**

L'eteroanamnesi deve focalizzarsi su tre fattori: insonnia, ipersonnolenza diurna e disturbi motori nel sonno (RLS, disturbi del sonno di fare REM; soprattutto nei pazienti con DLB). Spesso il ritmo circadiano è alterato o invertito. Anche patologie come la sindrome delle apnee da sonno sono più frequenti in pazienti con DNCM. Interessante è notare che due studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso di C-PAP in pazienti con AD e OSAS sintomatica era buono con uso >5 ore/notte nella maggioranza dei pazienti, indipendentemente dal grado di DNCM; si è potuta dimostrare una buona efficacia sui sintomi di ipersonnolenza diurna e un moderato effetto sulla funzione cognitiva [14, 15].

### **Apatia**

Si tratta di un sintomo frequente nel DNCM, spesso senza depressione associata. L'uso di un colinesterasi-inibitore può aiutare.

### **Disinibizione e comportamenti sessualmente inappropriati (25% dei pazienti con DNCM)**

Si sono osservate buone risposte a trattamenti con antidepressivi, neurolettici e colinesterasi-inibitori [16-20] ma il trattamento dovrebbe essere primariamente non-farmacologico (distrazione, evitare le situazioni in cui i disturbi possono manifestarsi).

## **3. Diagnostica**

### **3.1. Anamnesi ed esame clinico**

#### **Anamnesi**

L'anamnesi con il paziente permette di avere una prima valutazione qualitativa della funzione cognitiva; in effetti dall'anamnesi emergono elementi che permettono di giudicare quanto una persona compare curata in consultazione, lo stato di veglia, il livello di attenzione e la volontà di cooperare nella valutazione, la rapidità nella risposta e la qualità delle risposte fornite. È sensato far presenziare un familiare o convivente alla valutazione in studio.

Oltre a domande riguardanti i problemi di memoria e di comportamento nell'anamnesi è importante esplorare anche aspetti che possono aiutare nel definire il tipo di DNCM (disturbi visivi o motori, tremore, instabilità posturale, allucinazioni, disturbi del sonno) e riconoscere elementi confondenti o aggravanti per il disturbo cognitivo (disturbi dell'umore, sintomi psichiatrici).

#### **Status**

Nel contesto di una prima valutazione è indicato un esame clinico completo comprensivo di status neurologico, con attenzione particolare a deficit neurologici focali (indizio per pregressi stroke), alla ricerca di un parkinsonismo o di disturbi di equilibrio e della marcia, nonché dell'oculomotricità.

#### **Screening per DNCM:**

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha analizzato l'evidenza attuale concludendo che vi è insufficiente evidenza per dare una raccomandazione per o contro uno screening di routine per un DNCM [21, 22].

**Medix ticino consiglia:** uno screening a tappeto non è raccomandato; gli esami sono da eseguirsi in caso di sospetto clinico oppure di descrizione di un sospetto da parte di un familiare.

### 3.2. Test cognitivi utili nello studio medico

- Utili per la diagnosi integrati con l'esame clinico e l'anamnesi/eteroanamnesi
- Buon indicatore del decorso della malattia

#### 3.2.1. Mini-mental state examination (MMSE)

È l'esame più popolare e utilizzato anche dai medici di famiglia. Ha un punteggio da 0 a 30 e ha la capacità di esplorare diversi domini della funzione cognitiva:

Orientamento spazio-temporale: 10 punti

Memoria (ripetizione e rievocazione): 6 punti

Attenzione e concentrazione: 5 punti

Linguaggio (verbale e scritto): 8 punti

Funzione visivo-spaziale: 1 punto

#### Valutazione del MMSE:

- Normale: punteggio  $\geq 27$ ,
- Indice di DNCM: punteggio  $\leq 23$  sensitività di 81% e una specificità di 89% [23]
- In letteratura si possono trovare diversi modelli di adattamento del cut-off per età e scolarità, di seguito si propone un esempio [24]:

Età	Scolarità (anni)			
	0-4	5-8	9-12	$\geq 12$
25-29	23	27	29	30
30-34	25	26	29	30
35-39	26	27	29	30
40-44	23	27	29	30
45-49	23	27	29	30
50-54	23	27	29	29
55-59	22	27	29	29
60-64	22	27	28	29
65-69	22	28	28	29
70-74	21	26	28	29
75-79	21	26	27	28
80-84	19	25	26	28
$\geq 85$	20	24	26	28

Per l'identificazione di pazienti con un DNCM si raggiunge una sensitività di 63% e una specificità di 63% [25]. Appare chiaro che il MMSE è un esame adatto soprattutto a forme lievi e moderate di DNCM, in particolare in pazienti con AD.

La funzione esecutiva non viene esplorata in modo adeguato; in questo senso il MMSE non è un test adatto allo screening di DNCM con coinvolgimento del lobo frontale o delle regioni sottocorticali come spesso accade nella demenza vascolare o nella FTD.

Una volta stabilita una diagnosi di DNCM nel contesto di un AD il declino medio è di 3.3 punti di MMSE all'anno [26].

#### 3.2.2. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Si tratta di un test sviluppato per la valutazione di disturbi più sottili della funzione cognitiva, appare quindi ideale per lo screening del DNCM.

Sensitività e specificità (91%, rispettivamente 81% per il DNCM e 89%, rispettivamente 75% per il DNCM).

Analogamente al MMSE il MoCA ha un punteggio 0-30 con valori  $\leq 22$  indicanti un DNCM; Il MoCA esplora più domini rispetto al MMSE per cui sembra essere uno strumento migliore per lo screening di DNCM dovuti a patologie differenti rispetto all'AD (valido ad esempio per la demenza vascolare, la Parkinson demenza, le encefalopatie metaboliche e parainfettive).

Essendo più recente il MoCA è stato studiato meno in termini di follow-up longitudinale del DNCM.

### 3.2.3. Frontal assessment battery (FAB)

La FAB è un rapido esame che permette una valutazione relativamente selettiva della funzione esecutiva e permette di distinguere tra DNCM del tipo AD (in cui MMSE o MoCA saranno patologici, mentre il FAB sarà piuttosto conservato) oppure di altro tipo con coinvolgimento del lobo frontale o della sostanza bianca come le demenze vascolari o la FTD (in questo caso il FAB sarà alterato altrettanto o maggiormente rispetto a MMSE e MoCA).

La FAB ha un punteggio che varia da 0 a 18; solitamente un punteggio  $\geq 15$  è considerato normale; con un cut-off di 12 l'esame ha una sensibilità di 77% e una specificità di 87% nel distinguere tra un DNCM di tipo AD o uno con disfunzione esecutiva [27]. L'esame si compone di 6 items (ognuno assegna 0-3 punti):

Similitudini: tre gruppi (due coppie e un tris) di oggetti vengono sottoposti al paziente con richiesta di nominarne il punto in comune. Il paziente con disturbo disesecutivo tenderà a nominarne le differenze.

Fluenza lessicale: si richiede di enunciare il numero massimo di parole che iniziano con la lettera S, evitando i nomi propri.

Serie motoria di Luria: esame della capacità di programmazione motoria; si chiede al paziente di osservare, poi eseguire assieme all'esaminatore e infine ripetere da solo una serie di tre movimenti della mano (poggiare in successione sul tavolo il pugno chiuso con il dorso verso l'alto, poi la mano aperta sul fianco dalla parte del V raggio e infine il palmo aperto sul tavolo, per poi ricominciare). Il paziente con disturbo disesecutivo confonderà la sequenza.

Istruzioni conflittuali: si chiede al paziente di battere due volte il palmo sul tavolo se l'esaminatore batte una volta e viceversa.

Go-no go: esamina la funzione inibitoria del lobo frontale sul sistema motorio. Si chiede al paziente di battere una volta se l'esaminatore batte una volta e di restare fermo se l'esaminatore batte due volte il palmo sul tavolo. Il disturbo disesecutivo porta a imitare o perseverare nelle istruzioni dell'item precedente.

Prensione: l'esaminatore chiede al paziente di lasciare le mani con il palmo verso l'alto poggiate sul tavolo o le proprie gambe e chiede di non stringere le sue quando le tocca. Il paziente con disturbo disesecutivo tenderà a non saper inibire il riflesso arcaico di prensione.

### 3.2.4. Severità del DNCM

Seppure questa categorizzazione possa apparire almeno in parte arbitraria, sulla base dei risultati del MMSE e del MoCA il grado di DNCM è stato diviso in tre categorie:

- DNCM di grado lieve (CDR1): MMSE 19-26, MoCA 12-16
- DNCM di grado moderato (CDR2): MMSE 10-18, MoCA 4-11
- DNCM di grado severo (CDR3): MMSE  $< 10$ , MoCA  $< 4$

## 3.3. Esami ematochimici

Labor: eseguire TSH e vitamina B12 (anche se i dati sul miglioramento di un DNCM dopo sostituzione della vitamina B12 sono limitati)

Se sospetto clinico o anamnestico: sierologia per sifilide e HIV

L'esecuzione di ulteriori esami (elettroliti, funzione renale o epatica, glicemia) non ha una giustificazione basata sull'evidenza. Generalmente la probabilità di una forma di DNCM reversibile dopo correzione di una patologia emersa da esami del sangue è estremamente bassa (in uno studio del 2006 su 560 pazienti con nuova diagnosi di DNCM nessuno presentava una patologia metabolica alla base del disturbo cognitivo [28]).

## 3.4. Neuroimaging



L'indicazione a un esame neuroradiologico (preferibilmente **RM cerebrale**) è sempre data in pazienti con esordio o evoluzione rapidi di DNCM, oppure in pazienti in cui la clinica o l'anamnesi sono suggestivi di un ematoma intracranico o di uno stroke.

È sensata l'esecuzione di un neuroimaging nel contesto dell'assessment della maggior parte dei DNCM, tranne per i pazienti per i quali il contesto esclude un approccio curativo qualora vi fosse una causa ovviabile per il DNCM (stroke, sanguinamento intracranico, idrocefalo normotensivo o malattia neoplasica).

La predominanza di segni degenerativi in determinate aree cerebrali correla almeno parzialmente con specifiche forme di DNCM, per cui in caso di incertezza riguardo alla diagnosi il neuroimaging può essere un aiuto.

Alterazioni specifiche possono rimandare a determinate cause di DNCM (ad esempio la ventricolomegalia per idrocefalo normotensivo, cicatrici di stroke embolici e/o microangiopatici per la demenza vascolare o microemorragie per l'angiopatia amiloide)

### 3.5. Esami supplementari

Per alcuni pazienti (in particolare per età <60 anni all'esordio dei sintomi) oppure per determinate forme di DNCM (forme a evoluzione rapida), sono da considerare alcuni esami supplementari:

Punzione lombare: misura della pressione di apertura, conta leucocitaria, proteinorachia e dosaggio del glucosio; in caso di anormalità dell'esame di base o se vi sono indizi suggestivi in altri esami (ad esempio *enhancement* meningeale al neuroimaging o in presenza di un test HIV positivo) valutare esami microbiologici, proteina 14-3-3 (per malattie prioniche), esami citologici o anticorpi per patologie paraneoplastiche.

Esami ematochimici particolari (ricerca M. Wilson, Ac anti-TPO, anticorpi per sindrome paraneoplastica) Neuroimaging di livello superiore (PET con beta-amiloide marcato, SPECT, RM funzionale): si tratta di esami la cui applicazione in clinica è in evoluzione. L'esecuzione di questi esami è riservata a casi non chiari o in contesto di ricerca.

Genetica: esistono esami che permettono di determinare il rischio di sviluppo di problema cognitivo per numerose forme di DNCM; solo in rari casi di costellazioni famigliari sospette un esame di questo genere è sensato, anche perché mancano gli strumenti terapeutici per influenzare il decorso.

## 4. Patologie che mimano un DNCM

Normale processo di invecchiamento: sintomi solitamente lievi e non progressivi; in particolare nessun impatto concreto sulle attività di vita quotidiana.

DNCm: stadio intermedio tra la normalità e DNCM; la sua presenza indica un aumentato rischio di sviluppo di un DNCM, ma potrebbe anche essere reversibile alla normalità.

Delirio: esordio acuto o subacuto, con alterazioni della percezione e fluttuazioni dello stato di coscienza e della capacità di concentrazione.

Depressione: spesso questi pazienti riportano disturbi di memoria soggettivi, che poi non vengono confermati ad un testing neuropsicologico. In questi pazienti si osserva un rallentamento psicomotorio e i pazienti durante il testing sono poco motivati ("non ce la faccio, non provo neppure").

## 5. Forme frequenti di DNCM

## 5.1. Malattia di Alzheimer (AD)

### Introduzione

La AD è una patologia neurodegenerativa di origine e patogenesi ancora non del tutto chiare che colpisce principalmente anziani e rappresenta la causa più frequente di DNCM. La manifestazione clinica iniziale più frequente è il disturbo mnestico. Vi sono trattamenti che possono migliorare almeno in alcuni pazienti la presentazione clinica, ma un trattamento che influenzi realmente il decorso non esiste.

### Manifestazioni cliniche

Età di manifestazione:

- AD tipico: solitamente i primi disturbi vengono notati dopo i 60 anni di età.
- AD precoce: definito come malattia manifesta prima di 65 anni di età. Spesso in questi pazienti la presentazione è almeno in parte atipica, con disturbi del linguaggio, della funzione visuo-spaziale e disturbi comportamentali che appaiono prominenti rispetto al disturbo mnestico.
- Forme ereditarie di AD: patologie rare (< 1% dei pazienti con AD) a trasmissione autosomale dominante, con presentazione particolarmente precoce (spesso prima della quinta decade).
- AD nel contesto della sindrome di Down: in presenza di 3 cromosomi 21 i portatori di sindrome di Down hanno una quantità maggiore di APP (*amyloid precursor protein*) per cui svilupperanno quasi inevitabilmente un AD, con un'età di presentazione dei sintomi di 10-20 anni inferiore rispetto alla popolazione generale.

Sintomi:

- **Disturbo mnestico:** il sintomo più frequente all'esordio dell'AD, con un pattern tipico coinvolgente in primis la memoria episodica (ricordo di eventi specifici recenti; di contrasto la rievocazione immediata e la memoria di eventi lontani nel passato sono spesso mantenute). I disturbi di memoria peggiorano in modo lento e insidioso nel corso della malattia. Nel testare la memoria in pazienti con AD si troverà tipicamente una capacità mantenuta di ripetere una serie di oggetti, che poi non verranno rievocati dopo alcuni minuti. Spesso vi è anosognosia riguardo al disturbo mnestico, che dovrà venir richiesto a persone prossime al paziente.
- Funzione esecutiva e di giudizio: la disfunzione esecutiva negli stadi iniziali di AD può essere molto sottile, o al contrario essere molto prominente. Le persone prossime al paziente lo descriveranno come disorganizzato e poco motivato. Anche in questo sintomo spesso si osserva un'anosognosia che aumenta progressivamente nel corso della malattia e che appare legata alla frequenza e severità di disturbi comportamentali (disinibizione, agitazione o sintomi psicotici) [29, 30] e che può rappresentare un problema di sicurezza (in particolare in relazione alla guida).
- Disturbi visuo-spaziali: spesso sono presenti già in stadi precoci dell'AD.
- Disturbi comportamentali e psichiatrici: spesso manifesti a partire da stadi intermedi di AD. Si tratta inizialmente di sintomi quali apatia e ritiro sociale, per poi evolvere in disturbi più difficili da gestire quali l'agitazione psicomotoria, l'aggressività, il *wandering* (errare senza meta) e i sintomi psicotici (allucinazioni, disturbi interpretativi e simili).

Altri sintomi

- Aprassia, disturbi olfattivi, disturbi del sonno, crisi epilettiche (fino al 20% dei pazienti, negli stadi avanzati solitamente focale) e disturbi motori spesso con sintomi piramidali ed extrapiramidali.
- Linguaggio: spesso mantenuto fino a stadi avanzati della malattia.

### Presentazioni atipiche

Una parte dei pazienti con AD hanno una presentazione diversa da quella classica, perché i fenomeni neurodegenerativi avvengono in localizzazioni del SNC diverse da quelle abituali:

Atrofia corticale posteriore: i pazienti presentano primariamente disturbi visuo-spaziali già in fase iniziale, mentre appaiono preservate le funzioni mnestiche e esecutive e non si osservano particolari disturbi comportamentali [31-35]. La DD in questi pazienti comprende patologie quali la DLB, la CBD o malattie prioniche.

Variante logopenica dell'afasia primaria progressiva (lvPPA): l'afasia primaria progressiva solitamente è espressione di una demenza frontotemporale ma questa variante è legata patofisiologicamente alla AD. Il deficit è rappresentato dall'impossibilità di rievocare o ripetere (ma non di capire) anche singole parole, con disturbi nel linguaggio e anomalie. Non si osservano agrammatismi e la fluenza verbale è intatta [36].

Forme miste di DNCM: vista l'alta prevalenza di AD non è raro che coesista con altre patologie che causano disturbi cognitivi (vascolare, DLB in particolare) e che influenzano la presentazione clinica con i loro sintomi distintivi.

### **Decorso della malattia**

La AD ha un decorso di progressione inesorabile, misurabile con i test della funzione cognitiva (MMSE, MoCA), con un calo di 3-4 punti per anno al MMSE (meno di 10% dei casi progredisce più rapidamente, mentre un'età >80 anni all'esordio dei sintomi sembra legata a una progressione più lenta). La speranza di vita dopo una diagnosi di AD è tra 8 e 10 anni [37-40].

### **Diagnostica**

Un neuroimaging è sensato nella valutazione iniziale in buona parte dei casi in cui si sospetta un AD, per ricercare diagnosi alternative (demenza vascolare, idrocefalo, neoplasia, ematoma subdurale).

Labor:

Non esistono esami ematochimici in grado di supportare una diagnosi di AD [41].

Esame LCR: misurazione di marcatori nel LCR è da riservare a casi di presentazione atipica o età di esordio particolarmente precoce [42].

La ricerca di mutazioni a livello genetico (APP, PSEN1 e PSEN2) è sensata solo in pazienti con sintomi compatibili con AD in età giovane e nel contesto di una familiarità positiva

## **5.2. Demenza vascolare (DV)**

### **Introduzione**

La DV è definita come DNCM causata da eventi cerebrovascolari o da un flusso sanguigno cerebrale insufficiente. Dopo l'AD la DV è la seconda forma più frequente di DNCM. La causa prominente di DV è la malattia dei piccoli vasi a livello cerebrale (su base arteriosclerotica o in contesto di patologie più rare quali l'angiopatia amiloide, le vascoliti o il CADASIL) [43]. Seppure solitamente siano necessari numerosi eventi per determinare una DV, a volte è sufficiente un singolo evento (definito come "strategico") per provocare una DV; i territori strategici sono le regioni mediali dei lobi frontali, le aree corticali del linguaggio, il talamo o le porzioni mediali dei lobi temporali.

La tipologia di pazienti che presentano un DNCM fa in modo che molto spesso una DV coesista con una forma degenerativa, dando luogo a DNCM di tipo misto.

Attualmente si considera che nel mondo occidentale le patologie cerebro-vascolari rappresentino la causa di 25-50% dei DNCM, con una prevalenza della DV stimata in 1-2% nei pazienti di 65 anni con tendenza alla crescita in relazione all'età.

I fattori di rischio per una DV sono i FRCV classici (ITA, DM, familiarità, ipercolesterolemia, tabagismo), in aggiunta l'età avanzata, la sedentarietà, un BMI elevato o basso, una fibrillazione atriale e la presenza di una vasculopatia periferica o coronarica [44-53].

Uno stroke rappresenta un fattore di rischio importante per lo sviluppo di un DNCM.

### **Manifestazione clinica**

Nella DV il decorso è tipicamente “a scalini”. Il pattern di disturbo cognitivo è tipicamente caratterizzato da disturbi della funzione esecutiva, talvolta con mantenimento della memoria [54]. In associazione vi sono altri deficit di distribuzione corticale a seconda delle localizzazioni degli eventi cerebro-vascolari.

Ai sintomi primariamente cognitivi possono associarsi disturbi neuropsichiatrici quali depressione e apatia ma anche psicosi con disturbi dispercettivi e allucinazioni. Dal lato motorio spesso si osserva una marcia rallentata, a volte descritta come parkinsonismo “*lower body*”.

### Diagnosi

Utile in questo senso è lo score di Hachinski [55] che assegna:

- 2 punti per ognuna delle caratteristiche: esordio rapido, decorso fluttuante, anamnesi di stroke, deficit neurologici focali
- e 1 punto per ognuna delle caratteristiche: peggioramento “a scalini”, episodi di agitazione notturna, nessuna modifica della personalità, sintomi depressivi, incontinenza emotiva, ipertensione arteriosa, vascolopatia
- Con un punteggio  $\geq 7$  si considera probabile una DV o una demenza mista con componente vascolare.

### Esami cognitivi

Le caratteristiche dei deficit nella DV rendono il MoCA più sensibile rispetto al MMSE per diagnosticare le forme più lievi di deficit (DNCm su base vascolare). Una batteria di test neuropsicologici più avanzati è indicata in casi dubbi; si troveranno disturbi prevalentemente nella sfera esecutiva, nella rapidità di esecuzione, nelle prassie, mentre rispetto a altre forme di DNCM saranno meno coinvolte le funzioni della memoria.

### Esami strumentali

Il neuroimaging è centrale nella DV. La RM ha una migliore sensibilità per le lesioni sottocorticali e per documentare le microemorragie tipiche dell’angiopatia amiloide.

In pazienti con esiti di tipo embolico è da considerare una ricerca di fibrillazione atriale occulta (R-test ripetuti) e un duplex dei tronchi sovraaortici.

## 5.3. Demenza a corpi di Lewy

### Introduzione

È importante porre la diagnosi di DLB per le implicazioni terapeutiche, sia per la scelta dei farmaci da utilizzare che per quali evitare.

### Manifestazione clinica

Negli ultimi anni la diagnosi di DLB è passata da criteri solo clinici (che mostravano una buona specificità ma una sensibilità solo di 22-65%) a un’integrazione di segni clinici con caratteristiche tipiche in esami strumentali. Ne sono risultati i criteri revisionati per la diagnosi di DLB [56, 57]:

DLB probabile	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presenza di almeno due criteri principali; oppure</li> <li>▪ Presenza di un criterio principale con almeno un biomarker principale</li> </ul>
DLB possibile	Presenza di un criterio principale in assenza di biomarker principali; oppure Presenza di almeno un biomarker principale in assenza di criteri principali
DLB poco probabile	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presenza di un’altra patologia (inclusi i disturbi cerebrovascolari) che spieghino almeno parte della clinica</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se il parkinsonismo è l'unico criterio principale e questo appare nel contesto di un DNCM severo già conclamato</li> </ul>
<b>Criterio essenziale</b>	<b>Disturbo neurocognitivo maggiore</b>
<b>Criteri principali</b>	<p>Fluttuazioni importanti nel livello di attenzione e dello stato di coscienza</p> <p>Allucinazioni visive (tipicamente ben definite e dettagliate)</p> <p>Disturbi del sonno di fase REM (possono precedere il DNCM)</p> <p>Uno o più sintomi parkinsoniani (bradicinesia, tremore a riposo, rigor)</p>
<b>Criteri che supportano l'ipotesi di DLB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Forte ipersensibilità ai farmaci antipsicotici</li> <li>▪ Instabilità posturale</li> <li>▪ Cadute recidivanti (35% dei pazienti)</li> <li>▪ Episodi sincopali o di perdita di contatto recidivanti (30-50% dei pazienti)</li> <li>▪ Disturbo disautonomico severo (costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, impotenza)</li> <li>▪ Ipersonnia</li> <li>▪ Iposmia</li> <li>▪ Allucinazioni non visive</li> <li>▪ Dispercezioni</li> <li>▪ Apatia, ansia, depressione</li> </ul>
<b>Biomarker principali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ridotto <i>uptake</i> di dopamina nei gangli basali (SPECT o PET)</li> <li>▪ Ridotto <i>uptake</i> alla scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>Iodio-MIBG</li> <li>▪ Conferma polisonnografica di disturbo di fase REM senza atonia</li> </ul>
<b>Biomarker che supportano l'ipotesi di DLB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Assenza di alterazioni rilevanti nelle regioni mediali del lobo temporale al neuroimaging</li> <li>▪ <i>Uptake</i> diffusamente ridotto alla SPECT o PET con ridotta attività metabolica in sede occipitale alla PET-FDG</li> <li>▪ Pattern tipico all'EEG</li> </ul>

Nell'esecuzione del MMSE il paziente con DLB avrà problemi principalmente nella copia dei pentagoni, nello spelling al contrario di "carne", mentre sarà più performante nei test che valutano la memoria. Il test dell'orologio sarà parimenti patologico.

Le fluttuazioni sono tipiche nella DLB e si presentano in 60-80% dei pazienti [58]. Gli episodi, la cui durata varia da pochi secondi fino a diversi giorni, possono essere blandi (come l'incapacità temporanea in un'attività di vita quotidiana) oppure severi al punto da far sospettare un evento cerebro-vascolare o una crisi epilettica. Spesso chi sta vicino al paziente lo descrive come temporaneamente assente, confuso o bizzarro.

Le allucinazioni sono presenti in 65% dei pazienti con DLB, mentre sono rare nei pazienti con AD [59, 60].

Il parkinsonismo nella DLB, che si manifesta in modo simmetrico con una bradicinesia, un rigore e disturbi della marcia (meno frequentemente anche un tremore) è presente in 70-90% dei pazienti con DLB.

I disturbi di fase REM sono delle parasonnie caratterizzate dalla perdita di atonia durante i sogni, per cui il paziente svilupperà realmente i movimenti vissuti nel sogno, compresi gli spostamenti e eventualmente la lotta. Questi disturbi sono presenti in 85% dei pazienti con DLB possono precedere lo sviluppo del DNCM anche di 20 anni. Nel DLB può essere associato a una sindrome delle gambe senza riposo o a un *periodic limb movement disorder*. Da notare che questo disturbo non è specifico per la DLB, essendo possibile anche nella malattia di Parkinson e quale effetto indesiderato dei farmaci SSRI.

Quali altri sintomi psichiatrici vengono descritte le dispercezioni, presenti in 75% dei pazienti con DLB; spesso i pazienti credono che la propria moglie sia stata sostituita da un'impostora, che l'abitazione in cui vivono non sia la loro casa oppure che i personaggi della televisione parlino con loro. Anche sintomi depressivi sono frequenti (fino a 40% de pazienti con DLB hanno almeno un episodio depressivo maggiore).

Fino al 50% dei pazienti con DLB presenta un'ipersensibilità agli antipsicotici tipici; anche per i neurolettici atipici sono descritti episodi di ipersensibilità. I pazienti sviluppano gravi sintomi extrapiramidali (a volte irreversibili) e alterazioni dello stato di coscienza. Il fenomeno non è dose-dipendente e una mancata reazione ad una somministrazione precedente non esclude eventi avversi per il decorso ulteriore.

### **Prognosi e terapia**

Analogamente alle altre forme di DNCM su base degenerativa, anche la DLB progredisce inesorabilmente. Il fattore che sembra influenzare in modo più rilevante il decorso, compresa la speranza di vita, è la gravità dei disturbi motori e neuropsichiatrici [61, 62].

Il trattamento è sintomatico, nessun farmaco ha dimostrato un'evidenza nell'influenzare in modo determinante il decorso della DLB. Spesso i farmaci utilizzati per il trattamento dei sintomi della DLB sono di difficile applicazione perché trattando i disturbi neuropsichici si peggiorano quelli motori e viceversa.

## **5.4. La Parkinson Demenza (PDD)**

I pazienti con M.Parkinson (PD) sviluppano frequentemente disturbi cognitivi, con prevalenza in aumento proporzionalmente alla durata della malattia.

La PDD rappresenta 3-4% di tutti i pazienti con DNCM, con una prevalenza di 30-40% tra tutti i pazienti con PD [63-65].

I fattori di rischio per lo sviluppo di una PDD sono l'età avanzata, un esordio dei sintomi motori dopo 60 anni e la severità dei sintomi motori. Anche la presenza di disturbi del sonno di fase REM, disturbi disautonomici, iposmia e disturbi alla marcia sono fattori che predispongono a un declino cognitivo maggiore [66-69]. Come nelle altre forme di DNCM su base degenerativa la progressione dei deficit è inesorabile e inarrestabile.

### **Manifestazione clinica**

Disturbo cognitivo

I deficit sono diversi rispetto al AD, con problemi di tipo disesecutivo (in particolare la capacità di adattamento, deficit attentivi e di pianificazione) e della funzione visuo-spaziale con memoria, prassie e linguaggio relativamente preservati [70-73]. Nel complesso il pattern è molto simile, se non identico, rispetto alla DLB.

#### Disturbi neuropsichiatrici

Sono frequenti le allucinazioni visive (che si manifestano in 50% dei pazienti con PD già prima dello sviluppo di un DNCM), che possono essere in parte provocate o esacerbate dalla medicazione dei disturbi motori del PD. Anche disturbi dispercettivi (spesso riferiti a delirio di infedeltà del partner) sono frequenti e possono venire favoriti dai farmaci per il PD. Fino a 40% dei pazienti con PDD sviluppa sintomi depressivi.

#### Disturbi motori

I pazienti con PDD per definizione soffrono dei sintomi motori del PD (ovvero bradi- o acinesia, rigor extrapiramidale, tremore a riposo e instabilità posturale).

#### Diagnosi

Essendoci primariamente un disturbo della sfera esecutiva, il MMSE è meno adatto quale esame di screening in confronto con il MoCA.

In casi dubbi è indicata una valutazione neuropsicologica più completa che permette di caratterizzare il deficit e indirizzare verso la diagnosi.

Nella valutazione iniziale è importante prendere in considerazione un effetto indesiderato farmacologico alla base del disturbo cognitivo nel paziente con malattia di Parkinson; particolarmente legati a un disturbo cognitivo sono gli antidepressivi triciclici, le benzodiazepine, i dopaminergici e farmaci a potenziale anticolinergico. Solitamente si richiede un neuroimaging per escludere una patologia vascolare o un idrocefalo.

#### La diagnosi di PDD richiede tutti i seguenti criteri [73]:

- **Diagnosi già posta di M.Parkinson**
- **Presenza di un DNCM a inizio e progressione lenti, non presente in precedenza con impatto nell'indipendenza nella vita quotidiana**

## 5.5. Demenza frontotemporale (FTD)

#### Introduzione

Le FTD sono un gruppo eterogeneo (sia per clinica che per alterazioni neuropatologiche) le cui caratteristiche comuni sono le modifiche profonde nel comportamento sociale e nella personalità o un'afasia, associate a una degenerazione dei lobi frontali e/o temporali. L'esordio di questa forma di DNCM è relativamente precoce (in media nella sesta decade).

La definizione FTD comprende tre manifestazioni cliniche:

- Variante comportamentale (bvFTD)
- Afasia primaria progressiva di tipo non-fluente (nfPPA)
- Afasia primaria progressiva di tipo semantico (sPPA)

Le FTD sono in buona parte ereditarie, con un pattern autosomale dominante fino in 25% dei casi. La diagnosi è prevalentemente clinica.

#### Forme di FTD

- Variante comportamentale di FTD (bvFTD) (la più frequente): progressiva modifica della personalità e del comportamento [74]; seppur solitamente si manifesti nella sesta decade è stata descritta già nella seconda decade e fino alla nona.

I sintomi tipici sono: disinibizione, apatia e perdita di empatia. Iperoralità, comportamenti compulsivi, ripetitivi e stereotipati, anosognosia. Fino a 20% dei pazienti con bvFTD sviluppano sintomi piramidali; più raramente presentano disturbi motori simili alla sindrome corticobasale o della paralisi supranucleare progressiva. IRM: nel 50-65% si osserva una progressiva atrofia focale dei lobi temporali e frontali [75-77] che si rispecchia in alterazioni metaboliche alla SPECT o PET [78-80].

- Afasia primaria progressiva (PPA). Presentazione insidiosa e graduale di un'afasia che si manifesta con difficoltà a trovare le parole, comprensione o costruzione di frasi compiute; il deficit rimane a lungo isolato nella funzione verbale. La presentazione clinica è legata al deficit del linguaggio; le attività di vita quotidiana nel complesso sono relativamente preservate, tranne per quelle che necessitano una funzione verbale mantenuta (ad esempio telefonare).
  - Variante non-fluente della PPA (nvPPA): caratterizzata da un'afasia motoria, con un linguaggio che si inceppa, difficoltà nel trovare le parole, distorsioni delle parole e agrammatismi [81]. La comprensione è solitamente mantenuta per parole e frasi semplici,
  - Variante semantica della PPA (svPPA): in questa forma il disturbo è legato a difficoltà di comprensione delle parole e disturbi di anomia (inizialmente per oggetti inusuali, poi per parole sempre più usuali), con però una fluenza verbale normale e una buona capacità di ripetizione.

## Diagnosi:

I criteri diagnostici [81] richiedono la presenza di tutti i seguenti fattori:

- Disturbo del linguaggio in primo piano
- Il disturbo del linguaggio è la causa principale delle difficoltà nella vita quotidiana
- Dall'esordio dei sintomi e per la fase iniziale della malattia l'afasia è il deficit principale

Inoltre i seguenti 4 criteri devono essere assenti:

- I disturbi sono meglio spiegati da un'altra patologia di carattere internistico
- I disturbi sono meglio spiegati da un'altra patologia di carattere psichiatrico
- Presenza di disturbi della memoria episodica o della memoria visiva, oppure di disturbi visuo-spaziali
- Presenza di disturbi comportamentali rilevati all'esordio dei sintomi

**Neuroimaging:** Seppure la FTD sia una diagnosi clinica, è sempre consigliata l'esecuzione di un neuroimaging per escludere lesioni (ischemiche, neoplastiche, vascolari) nei lobi frontali o temporali. Si nota un'atrofia o basso *rate* metabolico nelle regioni cerebrali coinvolte (primariamente i lobi temporali e frontali, con differenze fini tra le varianti di FTD).

## 6. Terapia

In generale la terapia dei pazienti con DNCM è sintomatica, con trattamento mirato dei disturbi comportamentali e counseling riguardo al decorso e ai possibili problemi di sicurezza con i famigliari.

### 6.1. Terapia non farmacologica e di supporto

#### Stile di vita

Sulla base di evidenze epidemiologiche e di una certa plausibilità biologica è sensato incoraggiare i pazienti a coltivare interazioni sociali, praticare attività fisica e restare cognitivamente attivi. Diversi studi osservazionali sembrano mostrare un'associazione inversa tra uno stile di vita sano (sia fisicamente che socialmente) e l'incidenza di DNCM, anche correggendo per i numerosi effetti confondenti [82]. Studiati singolarmente i vari fattori dello stile di vita non hanno dimostrato un'efficacia misurabile nel lungo periodo, in particolare per quanto riguarda l'attività fisica [83] e l'allenamento della funzione cognitiva [84].

Le persone con un'educazione scolastica migliore sembrano avere meno probabilità di sviluppare un DNCM; verosimilmente si tratta piuttosto di una baseline migliore che di un effetto neuroprotettivo.

Nessuna modifica della dieta o l'apporto di supplementi ha mai potuto dimostrare un'efficacia nella prevenzione di DNCM [85-87]. Due grossi studi con oltre 25'000 pazienti non hanno mostrato un effetto protettivo da parte delle statine.

#### Strategie per ridurre i disturbi neuropsicologici



- Introdurre una routine stretta nel decorso delle giornate evitando cambiamenti maggiori nell'entourage del paziente
- Separare fisicamente il paziente da persone o situazioni che lo infastidiscono
- Valutare la presenza di dolore o altri disturbi fisici
- Rivalutare periodicamente la farmacoterapia
- Non cercare di convincere il paziente che le sue convinzioni sono errate (anche se lo sono)
- Nell'interazione con il paziente mantenere il contatto visivo, dare spazio al paziente e mettersi alla medesima altezza con il volto, parlare con calma senza alzare il tono di voce e senza indicare il paziente
- Offrire attività o cibo apprezzati dal paziente
- Se si è la causa dell'agitazione del paziente è sensato uscire dalla stanza
- Musicoterapia, massaggi, *doll-therapy*, *pet-therapy*, aromaterapia, attività fisica strutturata possono aiutare [88-93].

### **Disturbi alimentari**

La strategia migliore in caso di ridotta assunzione di cibo sembra essere l'utilizzo di spezie e cibi con gusto marcato (pepe, spezie piccanti, senape).

### **Disturbi del sonno**

Aumento dell'attività fisica diurna, l'esposizione a luce solare nel corso del mattino, riduzione dell'apporto di liquidi verso sera e abolizione di caffè e alcool dopo pranzo.

### **Riabilitazione cognitiva e esercizi specifici**

Una review sistemica del 2012 ha mostrato che programmi di stimolazione cognitiva hanno un effetto funzionale positivo in particolare negli stadi iniziali della malattia [94], seppur non vi sia un effetto misurabile sulla funzione cognitiva oggettiva [95]. Sul territorio sono presenti dei gruppi e centri diurni che offrono questo trattamento. Anche programmi di terapia occupazionale hanno mostrato un miglioramento funzionale.

### **Contenzione fisica**

Questo atteggiamento dovrebbe essere utilizzato unicamente in pazienti che rappresentano un rischio immediato per sé stessi o gli altri, con frequenti e periodiche rivalutazioni dell'indicazione alla contenzione per l'aumentato rischio di cadute, incontinenza e ulcere da decubito (senza citare il distress psichico per il paziente e i familiari). Piccoli studi randomizzati hanno mostrato che l'istruzione specifica del personale curante può ridurre l'uso della contenzione senza ridurre la sicurezza di pazienti e personale [96-99].

### **Controllo delle comorbidità**

Il controllo aggressivo dei FRCV, in particolare nella fascia di età tra 45 e 65 anni, rappresenta una componente importante nella riduzione dell'incidenza e della progressione dei DNCM [100].

### **Aiuto ai caregivers**

Un'attività di consulenza e supporto ai *caregivers* ha dimostrato efficacia nel ridurre il carico di stress e aumentare la qualità di vita. Questo si riflette in una ridotta necessità di istituzionalizzazione e meno accessi al pronto soccorso [101, 102].

## **6.2. Terapie farmacologiche**

In generale nel contesto di un DNCM la terapia farmacologica è uno strumento da utilizzare con cautela, sia per il rischio di effetti indesiderati che per le difficoltà nel riconoscere i benefici della terapia.

### **Colinesterasi-inibitori (ChE-I)**

Nei pazienti con DNCM i ChE-I rappresentano al momento, assieme alla memantina, l'unica classe di farmaci con una certa efficacia sulla funzione cognitiva e con un impatto funzionale. I ChE-I producono un aumento del

vagotono e sono quindi controindicati in pazienti con una bradicardia sinusale o con blocchi di conduzione cardiaca rilevanti (*sick sinus syndrome*, BAV II).

Le indicazioni per un ChE-I sono:

- **AD:** per tutti i pazienti con nuova diagnosi di AD è da considerare un trattamento con ChE-I. Va detto che la potenziale efficacia rimane modesta e il trattamento deve essere interrotto in pazienti in cui non sembra esservi un beneficio e in quelli che sviluppano effetti indesiderati.
  - Nei pazienti con DNCM di grado lieve e moderato in media si osserva un leggero miglioramento della funzione cognitiva, dei disturbi neuropsichiatrici e dell'indipendenza nelle ADL [103-110]. Una metanalisi ha mostrato che 8-20% dei pazienti ha un miglioramento tangibile; purtroppo 1 paziente su 12 svilupperà effetti indesiderati rilevanti [111]. I dati riguardo l'efficacia su *endpoints* a lungo termine (cognizione, necessità di istituzionalizzazione) sono poco convincenti [103, 112-116]. In uno dei pochi studi indipendenti che ha analizzato l'impatto sulla disabilità funzionale e la necessità di istituzionalizzazione non vi sono state differenze tra donepezil e placebo [112].
  - Nei pazienti con DNCM di grado severo l'effetto sembra essere simile rispetto ai pazienti con deficit di grado minore, ma l'effetto in termini funzionali è clinicamente meno rilevante. Esistono solo studi con periodi di osservazione relativamente corti, che sembrano mostrare un leggero beneficio in parte degli *outcomes* cognitivi e funzionali [117-121].

**MediX-ticino consiglia:** ogni paziente con nuova diagnosi di DNCM su AD su base degenerativa dovrebbe beneficiare di un tentativo con ChE-I, ma con una discussione chiara con il paziente e i famigliari riguardo la necessità di una rivalutazione periodica (a 6 e 12 mesi) dell'efficacia, con una sospensione in caso di inefficacia.

- **DNCM in contesto di altre diagnosi (non-AD):** un tentativo con ChE-I è consigliato anche nei pazienti con DLB, nei quali rispetto all'AD i risultati sembrano addirittura leggermente migliori. Anche nei pazienti con DV e PDD sembra esserci un consenso nell'utilizzo dei ChE-I almeno come tentativo all'inizio della malattia. Al contrario nessuno studio ha potuto dimostrare un'efficacia dei ChE-I per prevenire la progressione da DNCM a DNCM, nei pazienti con FTD o in forme più rare quali il DNCM nel contesto di una sclerosi multipla o di una malattia di Huntington. In queste patologie non è consigliata l'introduzione di un ChE-I.

Vi sono tre farmaci in vendita in Svizzera che fanno parte della classe dei ChE-I: **donepezil, galantamina e rivastigmina**. Tutti hanno dimostrato una certa efficacia in rapporto al placebo, e i pochi studi di confronto diretto tra le vari sostanze non hanno mostrato vantaggi di una rispetto alle altre [122-127].

- Donepezil: dose iniziale di 5 mg al mattino, da aumentare a 10 mg dopo 4-6 settimana. Gli effetti indesiderati più descritti (20-30% dei pazienti) sono di tipo gastrointestinale (nausea, diarrea, anoressia); il secondo effetto indesiderato più frequente sono le bradicardie.
- Galantamina: con i preparati retard la dose iniziale è di 8 mg in dose singola, da aumentare a 16 mg dopo 4 settimane e al dosaggio di mantenimento di 24 mg (sempre in dose unica) dopo altre 4 settimane. Anche in questo caso i sintomi avversi sono solitamente di carattere gastrointestinale (somministrazione assieme ai pasti per ridurre la nausea). Farmaco controindicato in caso di insufficienza renale o epatica rilevanti, con riduzione del dosaggio massimo a 12 mg/die in caso di clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min.
- Rivastigmina: somministrabile in forma orale o transdermica; il patch viene utilizzato con dosaggio iniziale di 4.6 mg/24h che può venir titrato verso l'alto ogni 4 settimane; in caso di peso corporeo <50 kg oppure in pazienti con insufficienza epatica moderata il dosaggio iniziale non può venir aumentato. Nella forma orale il farmaco necessita di un titraggio più lento che per gli altri ChE-I per l'alto rischio di nausea e cefalea; la dose iniziale è di 1.5 mg due volte al giorno. In caso di interruzione della terapia superiore a 7-10 giorni il titraggio deve venir nuovamente iniziato dal dosaggio più basso.

La gestione degli effetti indesiderati non è semplice. Visto l'effetto modesto di questi farmaci la prima domanda da porsi è sempre se il beneficio giustifica la continuazione del trattamento.

- Nausea e diarrea: solitamente si tratta di effetti che tendono a ridursi con il tempo; in caso contrario una riduzione del dosaggio spesso porta beneficio.
- Calo ponderale e anoressia: se il disturbo persiste nel tempo si può valutare una consulenza dietetica.
- Bradicardia e ipotensione: in caso di effetti indesiderati sul sistema cardiocircolatorio si consiglia l'interruzione della terapia per l'aumentato rischio di cadute.

Il follow up è consigliato a intervalli regolari all'inizio della terapia, con almeno due visite nei primi sei mesi del trattamento, per valutare lo sviluppo di effetti indesiderati e per valutare il beneficio

## **Memantina**

### Indicazione:

- Demenza vascolare (DV): nell'ischemia cerebrale si osserva una sovrastimolazione del recettore NMDA da parte del glutamato, questo provoca una citotossicità neuronale che ha un effetto negativo sulla funzione mnemonica e la capacità di apprendimento. Il blocco del recettore NMDA ha quindi potenzialmente un effetto neuroprotettivo, in particolare in pazienti con DV nei quali sembra esserci un beneficio.
- Demenza di Alzheimer:
  - In caso di disturbo di grado moderato e severo: sembra esserci un beneficio modesto il cui significato clinico è dubbio [128-131]; la combinazione di memantina e ChE-I sembra portare ad un modesto vantaggio nella cognizione e negli outcomes funzionali in pazienti con DNCM in fase avanzata [132].
  - Per forme lievi il beneficio è praticamente nullo [133].

La memantina ha meno effetti indesiderati rispetto ai ChE-I.

## **Vitamina E**

In qualità di antiossidante in pazienti con DNCM di grado da lieve a moderato in contesto di AD sembra esserci un modesto beneficio (a dosaggio di 2000 UI/die) nel rallentare la progressione funzionale, senza effetto misurabile sulla funzione cognitiva.

## **Antidepressivi**

Se il paziente sviluppa sintomi depressivi o ansia è sensato un tentativo con una terapia antidepressiva. I farmaci di prima scelta sono i SSRI e il trazodone.

Tra i SSRI sono piuttosto da evitare la fluoxetina (per l'emivita lunga e un profilo di interazioni meno favorevole) e la paroxetina (potenziale anticolinergico relativamente elevato).

## **Neurolettici**

Per il trattamento dei disturbi neuropsichici, in caso di esclusione di patologie sottiacenti curabili, inefficacia delle misure non-farmacologiche e in particolare in caso di importanti difficoltà di gestione e di situazioni di pericolo i neurolettici restano l'unica alternativa [134]. Purtroppo l'efficacia è sovente solo parziale e gli effetti indesiderati sono rilevanti, compreso l'aumento della mortalità. In questo senso è importante utilizzare dosaggi bassi e titolare lentamente verso l'alto. I farmaci da utilizzare preferibilmente sono:

- Olanzapina: con un dosaggio iniziale di 2.5 mg e aumento del dosaggio fino a 5 mg 2 volte al giorno questo farmaco ha dimostrato quantomeno una modesta efficacia nel trattamento dei DNP nei pazienti con AD e DV.
- Risperidone: moderatamente efficace con un rapporto rischio-beneficio accettabile fino a 1 mg/die.
- Quetiapina: farmaco poco studiato nel contesto del DNCM ma largamente utilizzato nella pratica clinica per via della possibilità di somministrare dosaggi anche molto bassi (1/4 di pastiglia da 25 mg).
- Clozapina: profilo vantaggioso in termini di effetti indesiderati motori e con possibilità di somministrare basse dosi (1/4-1/2 pastiglia da 25 mg); potenziale elevato di ipotensione ortostatica e effetti anticolinergici vescicali e gastrointestinali.

Nota: in Svizzera solo il risperidone ha l'indicazione riconosciuta per il "trattamento di aggressività e gravi disturbi psicotici in pazienti con demenza di tipo M. Alzheimer senza risposta a trattamenti di altro tipo, per una durata massima di 12 settimane". Per la quetiapina e la clozapina il trattamento è formalmente sconsigliato nei pazienti sopra 65 anni, in particolare in presenza di DNCM [135].

L'uso di NL (tipici e atipici) è associato ad un aumentato rischio di stroke, infarto miocardico e decesso se l'indicazione è il controllo dei DNP in pazienti con DNCM, in particolare in pazienti con DV. L'aumento della mortalità è stimato con un *odds-ratio* tra 1.54 e 1.70 [136].

È importante ricordare che l'uso dei NL (soprattutto tipici, ma anche atipici) è particolarmente pericoloso nei pazienti con DLB.

### **Benzodiazepine**

Il carico di effetti indesiderati (rischio di cadute, potenziale di effetto paradossale, dipendenza e tachifilassia) rende questa classe poco adatta ai pazienti con DNCM. Unica eccezione è il clonazepam per i disturbi del sonno di fase REM nei pazienti con DLB se questi risultano severi e potenzialmente pericolosi.

### **Fludrocortisone e/o midodrine**

In pazienti con DLB spesso si osserva un'ipotensione ortostatica; questo sintomo può essere debilitante. Il trattamento con fludrocortisone e/o il midodrine ha mostrato una certa efficacia in parte dei pazienti [137-138].

### **Farmaci senza beneficio dimostrato**

Sostituzione di estrogeni post-menopausa, statine, vitamine del gruppo B e acidi grassi omega-3. Per la riduzione dei DNP tentativi con carbamazepina, acido valproico, gabapentina, lamotrigina e melatonina non hanno dimostrato benefici tangibili.

## **7. Aspetti relativi alla sicurezza e etica**

### **7.1. Capacità di discernimento**

Una ridotta capacità di discernimento e di presa di decisione per aspetti medici e sociali (ad esempio l'esecuzione o meno di un trattamento, l'istituzionalizzazione) sono l'effetto inesorabile della progressione del DNCM. Nonostante vi sia una certa correlazione tra un punteggio chiaramente ridotto agli esami di decorso (ad esempio un punteggio al MMSE <16) in alcune situazioni anche con punteggi relativamente alti (punteggi al MMSE di 16-24) questa capacità non è più data.

In casi dubbi la discussione del caso in modo interdisciplinare (geriatra, psichiatra) può aiutare nella valutazione.

Un aspetto particolare è rappresentato dalla capacità di gestione delle finanze; visto l'alto potenziale di abusi da terzi o conseguenze serie in caso di malagestione finanziaria, è un aspetto che va discusso precocemente nel corso della malattia con i familiari e il paziente.

### **7.2. Abilità alla guida**

Se nelle fasi iniziali della malattia spesso i pazienti possono ancora guidare in modo ragionevolmente sicuro (nel primo anno dalla diagnosi di AD il numero di incidenti è identico a quello della popolazione generale [139]), con l'avanzare della patologia si avvicinano ad un punto in cui rappresentano un pericolo per loro stessi e la Società.

I fattori di rischio per una guida pericolosa sono:

- Incidente della circolazione nei 5 anni precedenti
- Auto-limitazioni nella guida (ad esempio solo in determinati tragitti)
- Comportamenti aggressivi o impulsivi

- Indicazioni da parte dei *caregivers* di una guida insicura
- Punteggio MMSE <25

Medix Ticino consiglia: in casi dubbi è sensato affidarsi alla consulenza di uno specialista (geriatra, neurologo) anche per non minare il rapporto medico-paziente. In alternativa è possibile organizzare una prova pratica su strada (ad esempio istituto RASS).

### 7.3. Wandering e rischio di perdersi

Si tratta di una situazione che rappresenta un rischio notevole per il paziente con DNCM, in particolare gli uomini. La prevenzione può avvenire con cartelli alle porte che riorientino il paziente o con attività fisica regolare sorvegliata che riduce la tendenza al *wandering*.

### 7.4. Cadute

Nei pazienti con DNCM le cadute rappresentano un fattore di rischio di morbidità e mortalità importante. In pazienti con DNCM il rischio di frattura del femore è due volte maggiore rispetto ai controlli della medesima età [140]. Un intervento al domicilio per minimizzare i fattori di rischio per cadute può essere sensato. Analogamente è utile escludere o eventualmente correggere disturbi di visus o altri fattori aggravanti.

### 7.5. Cura del paziente in fase avanzata

La definizione di DNCM in stadio avanzato si riferisce a una disabilità fisica e cognitiva severa, ovvero disturbi severi di memoria (incapacità di riconoscere i propri famigliari), linguaggio ridotto a meno di 5 parole, dipendenza funzionale completa, incontinenza e incapacità di camminare.

La durata mediana di sopravvivenza una volta raggiunto lo stadio di DNCM avanzato è di 1.3 anni; spesso questi pazienti hanno infezioni polmonari e disturbi nell'alimentarsi.

#### **Decisioni in ambito medico**

Nel DNCM avanzato le decisioni di carattere medico sono spesso difficili perché hanno un forte carattere simbolico per i famigliari (rinunciare all'esecuzione di un esame è spesso visto come segno di ritiro terapeutico) che a volte sono anche chiamati a esprimersi sul presunto volere del loro caro se questo non ha lasciato indicazioni chiare prima del decadimento cognitivo.

È centrale, seppur emotivamente non facile da mettere in pratica, trovare una via per discutere nelle fasi iniziali di un DNCM (ancora meglio nella fase pre-morbida o di DNCm) del decorso probabile e delle situazioni più frequentemente legate a necessità di decisioni: atteggiamento in caso di arresto cardio-circolatorio o di necessità di cure in medicina intensiva, procedere in caso di infezione trattabile con antibiotici perorale ma potenzialmente letale in assenza di trattamento, eccetera. Le decisioni vanno messe in forma scritta, firmate e idealmente condivise con un famigliare.

#### **Disturbi alimentari**

Le cause abituali di disturbi alimentari nel DNCM avanzato sono l'inappetenza, l'incapacità di preparare il cibo e portarlo alla bocca e le forme di disfagia orali (forma di aprassia in cui la deglutizione del bolo non è più adeguata) e faringee (atto di deglutizione scoordinato rispetto al respiro con aspirazione di cibo). È sensato cercare cause facilmente ovviabili come una stipsi o problemi dentari o di protesi dentale e trattarle. Alcune strategie a volte portano beneficio: modificare la consistenza del cibo, offrire *finger food* senza necessità di utilizzo di forchetta e coltello, preparare più spesso porzioni più piccole [141].

La somministrazione di cibo via PEG, oltre a essere eticamente discutibile e avere dei rischi periprocedurali, non produce un miglioramento dello stato di salute (né in termini di allungamento della vita, né in riduzione delle polmoniti d'aspirazione, né per ridurre lo stato di malnutrizione) nei pazienti con DNCM avanzato [142] e per questo è sconsigliata.

### Infezioni e febbre

Questo tipo di complicanze sono molto frequenti nei pazienti con DNCM avanzato, con le infezioni respiratorie (50% dei casi) e urinarie (35% dei casi) quali fonti più frequenti [143].

La decisione in merito all'introduzione di un'antibiototerapia oppure di trattare unicamente i sintomi va ponderata, si consideri che non esistono studi randomizzati che valutano l'impatto degli antibiotici sulla sopravvivenza e sul benessere dei pazienti con DNCM avanzato. Da studi osservazionali emerge che per la polmonite gli antibiotici hanno un impatto positivo sulla sopravvivenza ma negativo sul benessere del paziente [144] mentre nell'infezione urinaria non vi è nessun impatto sulla sopravvivenza [145].

In caso di polmonite, se la decisione prevede l'uso di antibiotici, la via di somministrazione dovrebbe essere quella per os; in effetti uno studio in pazienti con DNCM avanzato con polmonite non ha mostrato nessun beneficio in termini di sopravvivenza confrontando la somministrazione enterale e parenterale di antibiotici [144]. L'uso enterale permette nella maggioranza dei casi la permanenza al domicilio o nella casa per anziani evitando un'ospedalizzazione che spesso è legata a delirio o discomfort per il paziente.

### Ospedalizzazione

Come discusso sopra nel contesto della polmonite un'ospedalizzazione non porta necessariamente a un miglioramento della prognosi in termini di sopravvivenza, mentre è legata a chiari svantaggi riguardo gli outcome di benessere del paziente [144, 146,147].

Anche in questo caso si consiglia di discutere l'atteggiamento prima dell'insorgenza di una complicanza perché di fronte alla situazione acuta spesso la decisione sarà di procedere a un'ospedalizzazione.

### Polifarmacoterapia

Si consiglia di sospendere tutti i trattamenti che non hanno impatto sul comfort del paziente, con accento particolare su statine e supplementi di calcio. Quando è raggiunto un GDS di 7, l'evidenza a favore di una continuazione di ChE-I o memantina è molto dubbia e si consiglia di sospenderli; unica eccezione è se la sospensione porta a un peggioramento funzionale o del malessere del paziente.

## 8.Indirizzi utili

- Per le persone in età AVS: Pro Senectute Ticino e Moesano <https://ti.prosenectute.ch/it>
- Per le persone in età AI: Pro Infirmis Ticino e Moesano <https://www.proinfirmis.ch/it/offerta/ticino>
- Diversi Comuni dispongono del servizio/sportello sociale a cui è possibile rivolgersi per una prima consulenza e l'eventuale orientamento verso i vari enti/servizi presenti sul territorio cantonale.  
Lista aggiornata dei contatti: <https://operatorisocialicomunali.jimdofree.com/chi-siamo/>
- Sul sito dell'Associazione Alzheimer Ticino è possibile reperire diverse informazioni utili: <https://www.alzheimer-schweiz.ch/it/ticino/home>
- Servizi di presa a carico al domicilio pubblici e privati presenti sul territorio: <https://www4.ti.ch/dss/dasf/uacd/assistenza-e-cure-a-domicilio/presentazione/>
- Prestazioni al domicilio in ambito di economia domestica e collocamento badanti: <https://operaprima.ch/>

### Altre pagine Web utili

- Pagina centrale per i centri diurni nel Cantone Ticino: <https://www.centridiurni.ch/>
- Centri diurni Pro Senectute: <https://ti.prosenectute.ch/it/aiuti/prestazioni-di-sgravio/centri.html>
- Associazione Ticinese Terza Età: <https://www.atte.ch/>
- Pagina dedicata alle misure di sostegno ai familiari curanti: <https://www4.ti.ch/dss/dasf/cosa-facciamo/sostegno-ai-familiari-curanti/misure-di-sostegno/>

## 9. Note editoriali

1. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000; 55:1724.
2. del 6 Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, et al. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:295.
3. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130.
4. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157:708.
5. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288:1475.
6. Sink KM, Covinsky KE, Newcomer R, Yaffe K. Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviors. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1277.
7. Peters KR, Rockwood K, Black SE, et al. Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology* 2006; 66:523.
8. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, et al. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64:1755.
9. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, et al. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5:45.
10. Morriss RK, Rovner BW, Folstein MF, German PS. Delusions in newly admitted residents of nursing homes. *Am J Psychiatry* 1990; 147:299.
11. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62:1601.
12. Gallagher-Thompson D, Brooks JO 3rd, Bliwise D, et al. The relations among caregiver stress, "sundowning" symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:807.
13. Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med* 2013; 173:293.
14. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep* 2014; 37:177.
15. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:176.
16. Ozkan B, Wilkins K, Muralee S, Tampi RR. Pharmacotherapy for inappropriate sexual behaviors in dementia: a systematic review of literature. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23:344.
17. Prakash R, Pathak A, Munda S, Bagati D. Quetiapine effective in treatment of inappropriate sexual behavior of lewy body disease with predominant frontal lobe signs. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24:136.
18. Anneser JM, Jox RJ, Borasio GD. Inappropriate sexual behaviour in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8:189.
19. Black B, Muralee S, Tampi RR. Inappropriate sexual behaviors in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18:155.

20. Guay DR. Inappropriate sexual behaviors in cognitively impaired older individuals. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6:269.
21. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for dementia: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 138:925.
22. Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138:927.
23. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1450.
24. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269:2386-91. Copyright 1993, American Medical Association
25. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43:411.
26. Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: A meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:231.
27. Slachevsky, A; Dubois, B. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 61(7): 1104-1107, 2004
28. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, et al. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol* 2006; 63:218.
29. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: Association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13:83.
30. Mizrahi R, Starkstein SE, Jorge R, Robinson RG. Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:573.
31. Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* 2007; 64:1140.
32. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement* 2017; 13:870.
33. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: Early age at onset AD spectrum. *Neurology* 2009; 73:1571.
34. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004; 63:1168.
35. Whitwell JL, Jack CR Jr, Kantarci K, et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging* 2007; 28:1051.
36. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76:1006.
37. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, et al. Survival in Alzheimer disease: A multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology* 2008; 71:1489.
38. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:501.
39. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344:1111.



40. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, et al. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4:16.
41. Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143
42. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:263.
43. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9:689
44. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54:S4.
45. Sharp SI, Aarsland D, Day S, et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:661.
46. Hébert R, Lindsay J, Verreault R, et al. Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000; 31:1487.
47. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:239.
48. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61:705.
49. Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, et al. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health* 2010; 14:386.
50. Xu WL, Atti AR, Gatz M, et al. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 2011; 76:1568.
51. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, et al. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011; 171:333.
52. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316.
53. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433.
54. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; 62:912.
55. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32:632.
56. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65:1863.
57. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89:88.
58. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113.22 del 1
59. Strong C, Anderton BH, Perry RH, et al. Abnormally phosphorylated tau protein in senile dementia of Lewy body type and Alzheimer disease: evidence that the disorders are distinct. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9:218.

60. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67:1605.
61. Lopez OL, Wisniewski S, Hamilton RL, et al. Predictors of progression in patients with AD and Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1774.
62. Graff-Radford J, Aakre J, Savica R, et al. Duration and Pathologic Correlates of Lewy Body Disease. *JAMA Neurol* 2017; 74:310.
63. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60:387.
64. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008; 70:1017.
65. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837.
66. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16:66.
67. Hussain MW, Camicioli R. Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease as Predictors of Dementia. *Can J Neurol Sci* 2018; 45:97.
68. Lin YQ, Chen SD. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2018; 44:38.
69. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83:1253.
70. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239.
71. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:365.
72. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009; 72:1121.
73. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1689.
74. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol* 2005; 62:925.
75. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57:480.
76. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64:830.
77. Pijnenburg YA, Mulder JL, van Swieten JC, et al. Diagnostic accuracy of consensus diagnostic criteria for frontotemporal dementia in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:157.
78. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134:2456.
79. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21:S14.
80. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology* 2011; 77:2034.

81. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76:1006.
82. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302:627.
83. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2017; 357:j2709.
84. Kane RL, Bulter M, Fink HA, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia: Comparative effectiveness review No. 188. AHRQ Pub. No. 17-EHC008-EF, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2017.
85. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390:2673.
86. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med* 2010; 153:176.
87. Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018; 168:52.
88. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 205:436.
89. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2015.
90. Clark ME, Lipe AW, Bilbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs* 1998; 24:10.
91. Gerdner LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:49.
92. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:361.
93. van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5:CD003477.
94. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD005562.
95. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD006489.
96. Pellfolk TJ, Gustafson Y, Bucht G, Karlsson S. Effects of a restraint minimization program on staff knowledge, attitudes, and practice: a cluster randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:62.
97. Evans LK, Strumpf NE, Allen-Taylor SL, et al. A clinical trial to reduce restraints in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:675.
98. Testad I, Aasland AM, Aarsland D. The effect of staff training on the use of restraint in dementia: a single-blind randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:587.
99. Kuske B, Luck T, Hanns S, et al. Training in dementia care: a cluster-randomized controlled trial of a training program for nursing home staff in Germany. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:295.
100. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11:710.

101. Possin KL, Merrilees JJ, Dulaney S, et al. Effect of Collaborative Dementia Care via Telephone and Internet on Quality of Life, Caregiver Well-being, and Health Care Use: The Care Ecosystem Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2019.
102. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1116.
103. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210.
104. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148:379.
105. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1154.
106. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331:321.
107. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001191.
108. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD005593.
109. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD001190.
110. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004746.
111. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169:557.
112. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363:2105.
113. Schneider LS. AD2000: donepezil in Alzheimer's disease. *Lancet* 2004; 363:2100.
114. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:310.
115. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893.
116. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14:1171.
117. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:613.
118. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1590.
119. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367:1057.

120. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69:459.
121. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:39.
122. Wilcock G, Howe I, Coles H, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20:777.
123. Ancoli-Israel S, Amatniek J, Ascher S, et al. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19:240.
124. Bullock R, Bergman H, Touchon J, et al. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:483.
125. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1317.
126. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:1497.
127. Cui CC, Sun Y, Wang XY, et al. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e16091.
128. Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333.
129. Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63:49.
130. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893.
131. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14:1171.
132. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0183586.
133. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003154.
134. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry* 2016; 173:543.
135. Kompendium dei farmaci Svizzeri
136. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294:1934-95 del 8
137. Drugs to treat autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 4:S103.
138. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 62:1804.
139. Drachman DA, Swearer JM. Driving and Alzheimer's disease: the risk of crashes. *Neurology* 1993; 43:2448.

- 140 Guo Z, Wills P, Viitanen M, et al. Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:887.
141. Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. Oral feeding options for people with dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:463.
142. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007209.
143. D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med* 2008; 168:357.
144. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, et al. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med* 2010; 170:1102.
145. Dufour AB, Shaffer ML, D'Agata EM, et al. Survival After Suspected Urinary Tract Infection in Individuals with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:2472.
146. Loeb M, Carusone SC, Goeree R, et al. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2503.
147. Goldfeld KS, Hamel MB, Mitchell SL. The cost-effectiveness of the decision to hospitalize nursing home residents with advanced dementia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:640

Questa linea guida è stata redatta sulla base delle linee guida dell'associazione delle reti di medici mediX Svizzera, di volta in volta aggiornate e riviste da mediXticino.

Ultimo aggiornamento: settembre 2021.

© linee guida mediXticino (di FAMedNET SA)

**Editore:**

Dr.ssa med. Greta Giardelli

**Redazione** (responsabile):

Dr. med. Sandro Bonetti

**Autori:**

Dr. med. Sandro Bonetti

Dr.ssa med. Greta Giardelli

Questa linea guida è stata creata con finalità scientifiche e in modo indipendente dai medici della rete, in particolare senza influenze esterne di terzi appartenenti a gruppi finanziari, assicurativi, industriali o altri di interesse economico.

Le Linee guida mediXticino contengono raccomandazioni terapeutiche per specifiche situazioni di trattamento. Ogni paziente, tuttavia, deve essere trattato in base alle sue circostanze individuali valutate personalmente dal medico curante, che è l'unico responsabile a riguardo.

Le linee guida mediXticino sono sviluppate e verificate con impegno e cura a titolo divulgativo e di formazione interna; la società FAMedNET SA, che gestisce mediXticino, declina del resto ogni responsabilità per correttezza ed esaustività.

**Tutte le linee guida di mediXticino** sono consultabili **su Internet all'indirizzo** [www.medix-ticino.ch](http://www.medix-ticino.ch)

Si prega di inviare feedback a: [segretariato@medix-ticino.ch](mailto:segretariato@medix-ticino.ch)