

# Alzheimer

Paolo Nichelli

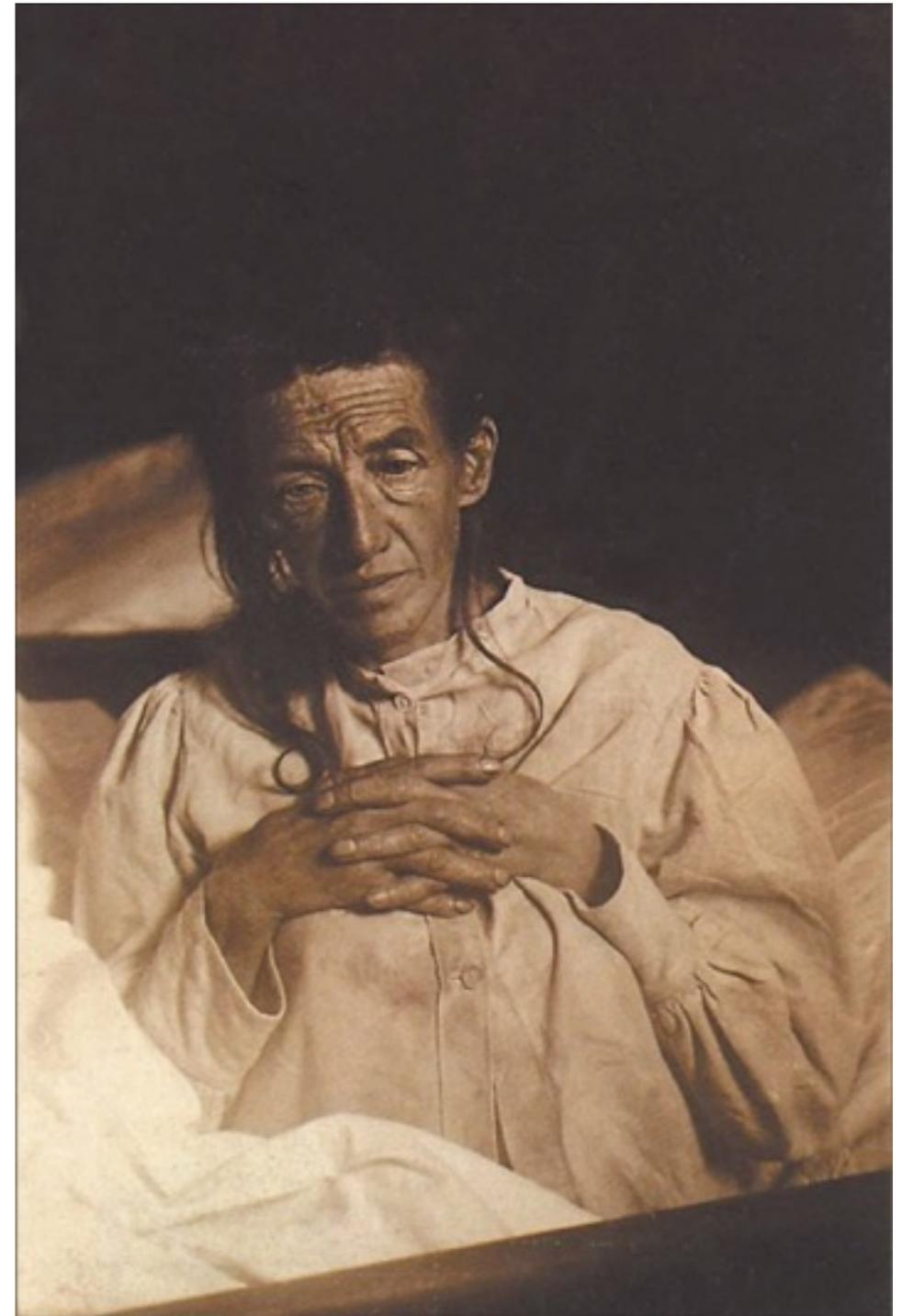
# Sommario

- La storia
- La patogenesi
- La diagnosi
- La terapia
- La prevenzione

**La storia**

# Auguste Deter

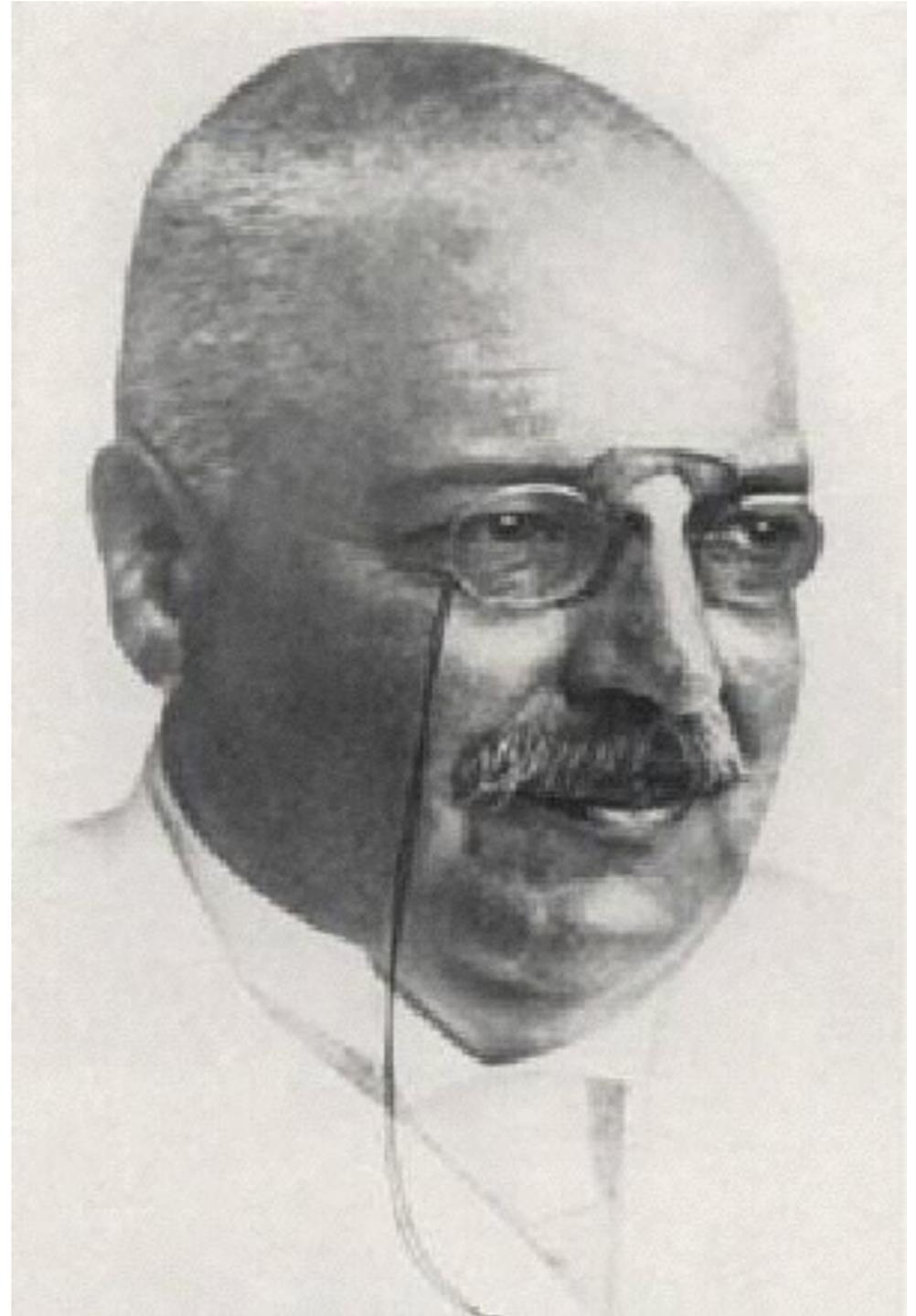
- ◆ All'età di 40 anni comincia a presentare memoria, pensieri deliranti, agitazione
- ◆ Nel 1901 la visita Alois Alzheimer
- ◆ Le chiede: "Scriva il suo nome"
- ◆ Ripete: "Mi sono persa"



(1850-1906)

# Alois Alzheimer

- ◆ Studia medicina a Berlino (Virchow)
- ◆ Assistente di Emil Sioli e Franz Nissl (terapia del colloquio)
- ◆ 1897 studia il “delirium acutum”
- ◆ 1901 si trasferisce a Monaco (Emil Krepelin)
- ◆ Nel 1901 visita Auguste D
- ◆ Nel 1910 Krepelin pubblica il trattato di Psichiatria nel quale definisce la demenza descritta da Alzheimer con il suo nome



(1864-1915)

# Le annotazioni di Alois Alzheimer nella cartella clinica di Auguste Deter

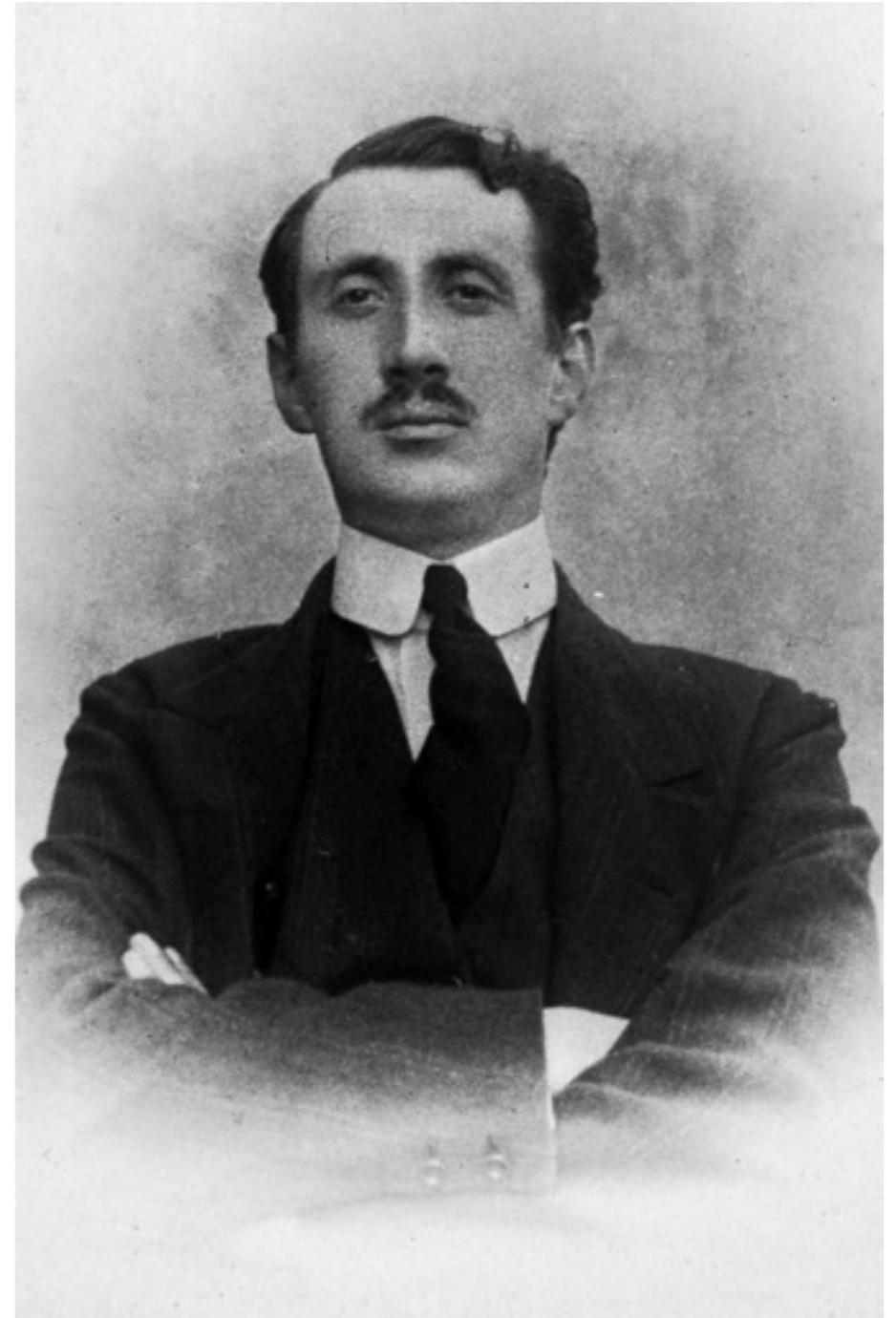
*Come si chiama? Auguste. Qual è il suo cognome? Auguste. Qual è il nome di suo marito? (esita) Credo...Auguste. Suo marito? Sì, così. Quanti anni ha? 51. Dove vive? Oh, lei è stato in quel posto! E' sposata? Oh... sono così confusa. Dove si trova ora? Qui e ovunque, qui e ora, non deve pensare male di me. Dove si trova in questo momento? Noi vivremo là. Dov'è il suo letto? Dove deve essere.*

**Dopo aver mangiato carne e cavolfiori**

*Cosa sta mangiando? Spinaci (mentre mastica carne). Cosa sta mangiando? Prima patate e poi rafano. Scriva un 5. Scrive "Una donna". Scriva un "8"  
Scriva "Auguste" e scrivendo ripete continuamente "mi sono persa, per così dire"*

# Gaetano Perusini

- ◆ Nato a Udine
- ◆ Studia a Pisa e poi a Roma (da Mingazzini)
- ◆ Amico di Ugo Cerletti
- ◆ A Monaco (assistente di Alzheimer)
- ◆ Utilizza la colorazione cromo-argentica di Golgi
- ◆ Approfondisce il caso di Auguste D e descrive altri 3 casi simili (di cui due senili)
- ◆ Muore in guerra



(1879-1915)

Fritz Lotmar,

Stefan Rosental

Allers

Alois Alzheimer

Nicolás Achucarro

Friedrich Heinrich Lewy



Adele Grombach

Ugo Cerletti

Francesco Bonfiglio

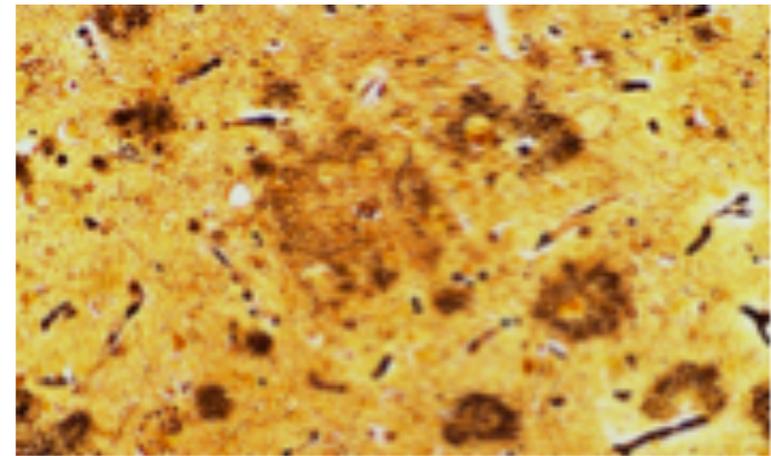
Gaetano Perusini

# La patogenesi

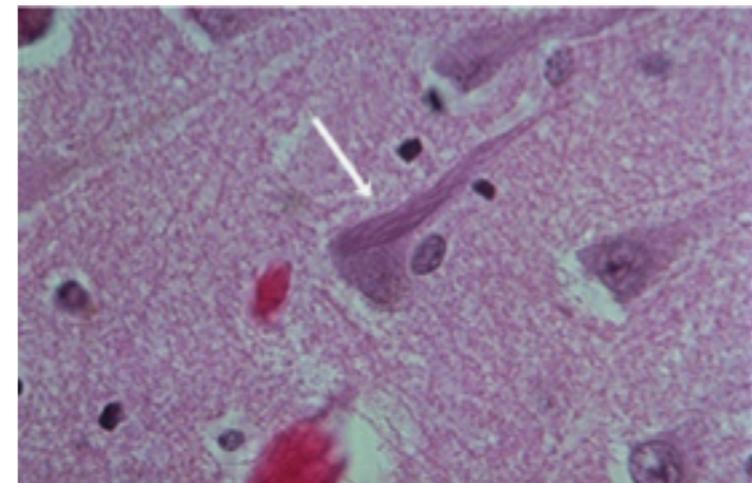
# Placche e grovigli: il marchio dell'Alzheimer

Nel cervello dei pazienti con malattia di Alzheimer si trovano in grande abbondanza due anomalie:

- **le placche di beta-amiloide**: depositi densi di peptidi che si accumulano all'esterno e attorno alle cellule nervose
- **I grovigli neurofibrillari**: fibre contorte formate da proteina tau che si accumulano all'interno dei neuroni

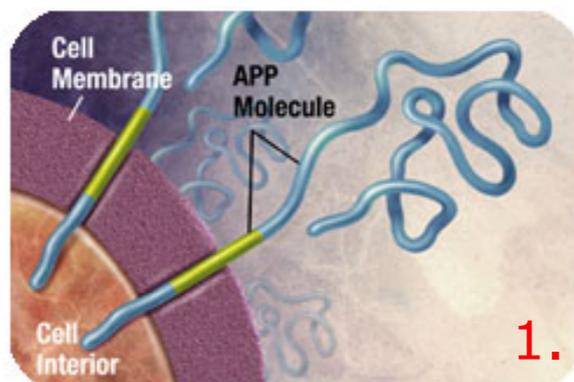


placca di beta-amiloide

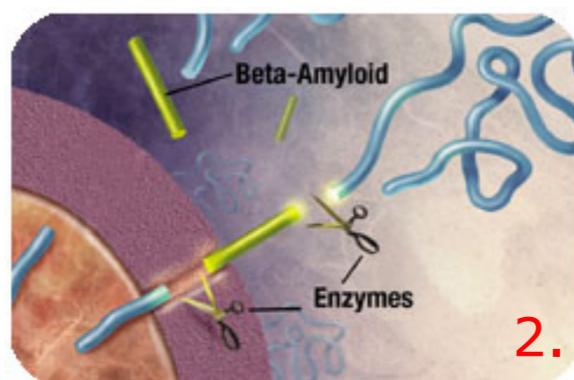


groviglio neurofibrillare

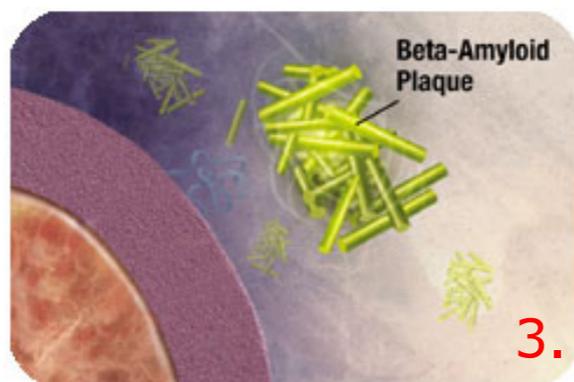
# La formazione delle placche di amiloide



1. La proteina precursore dell'amiloide (APP) si attacca alla membrana delle cellule nervose



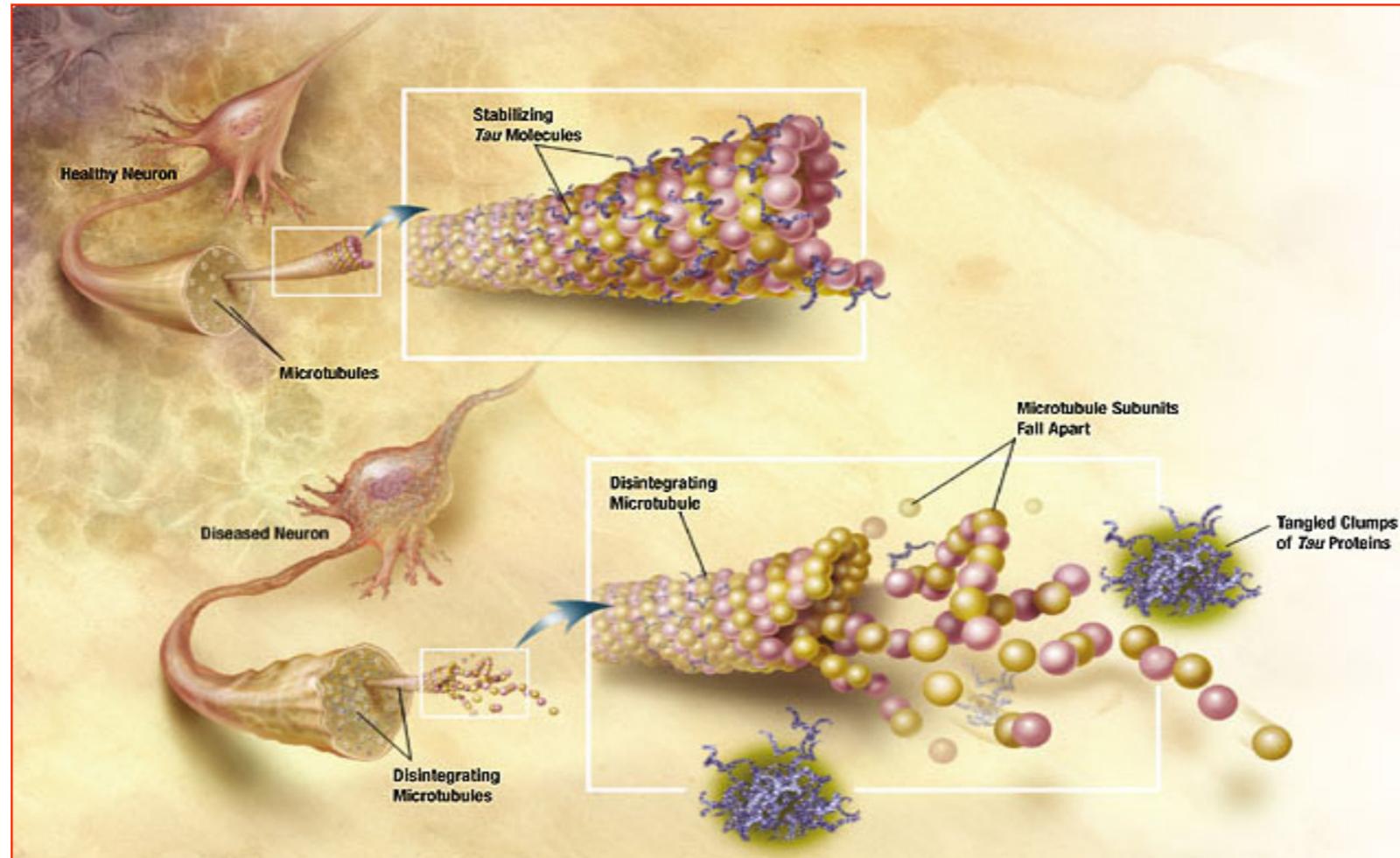
2. Gli enzimi tagliano APP in frammenti peptidici. Fra questi c'è anche la beta-amiloide



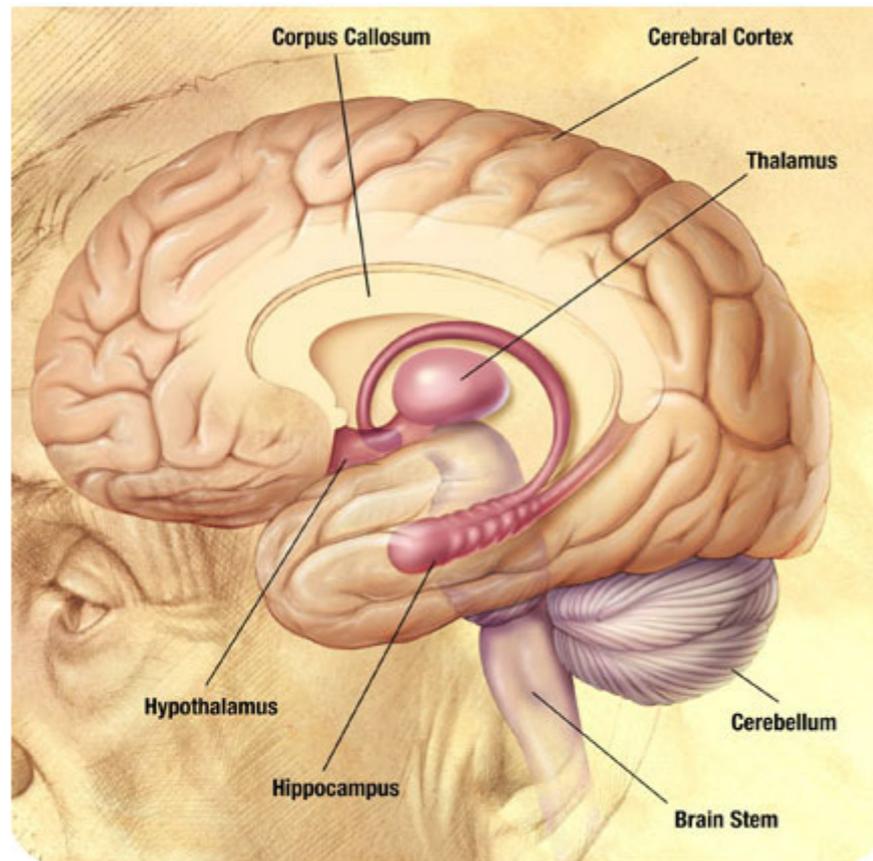
3. I frammenti di beta amiloide si aggregano formando le placche di beta-amiloide

Nella malattia di Alzheimer l'accumularsi delle placche altera il lavoro dei neuroni. Ciò avviene inizialmente a carico dei neuroni dell'ippocampo e di alcune regioni della corteccia cerebrale

# La formazione dei grovigli neurofibrillari

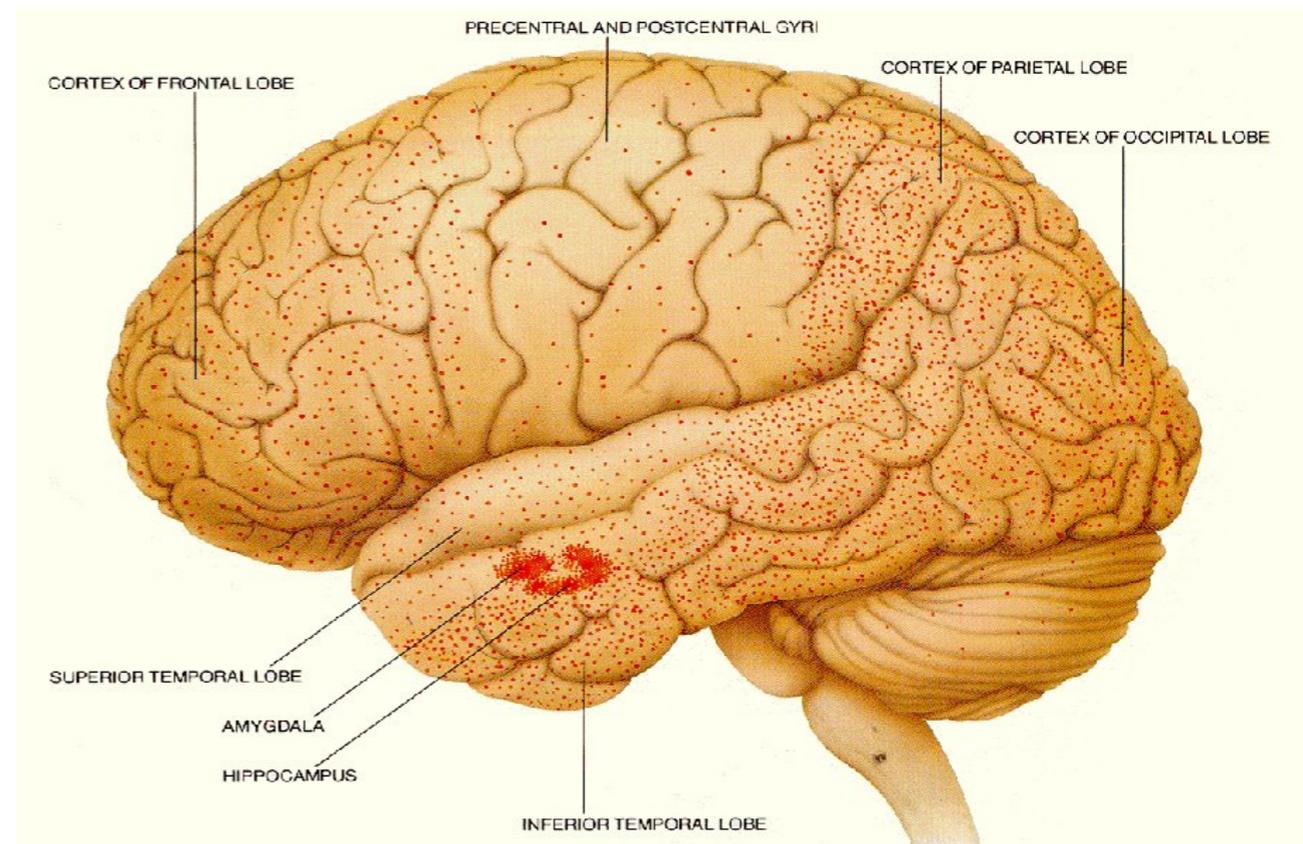


I neuroni hanno una struttura di supporto interna, i microtubuli. La proteina *tau* stabilizza i microtubuli. Nella malattia di Alzheimer la proteina *tau* si modifica e tende ad aggregarsi formando i grovigli neurofibrillari. I microtuboli si disintegrano. Il neurone muore.

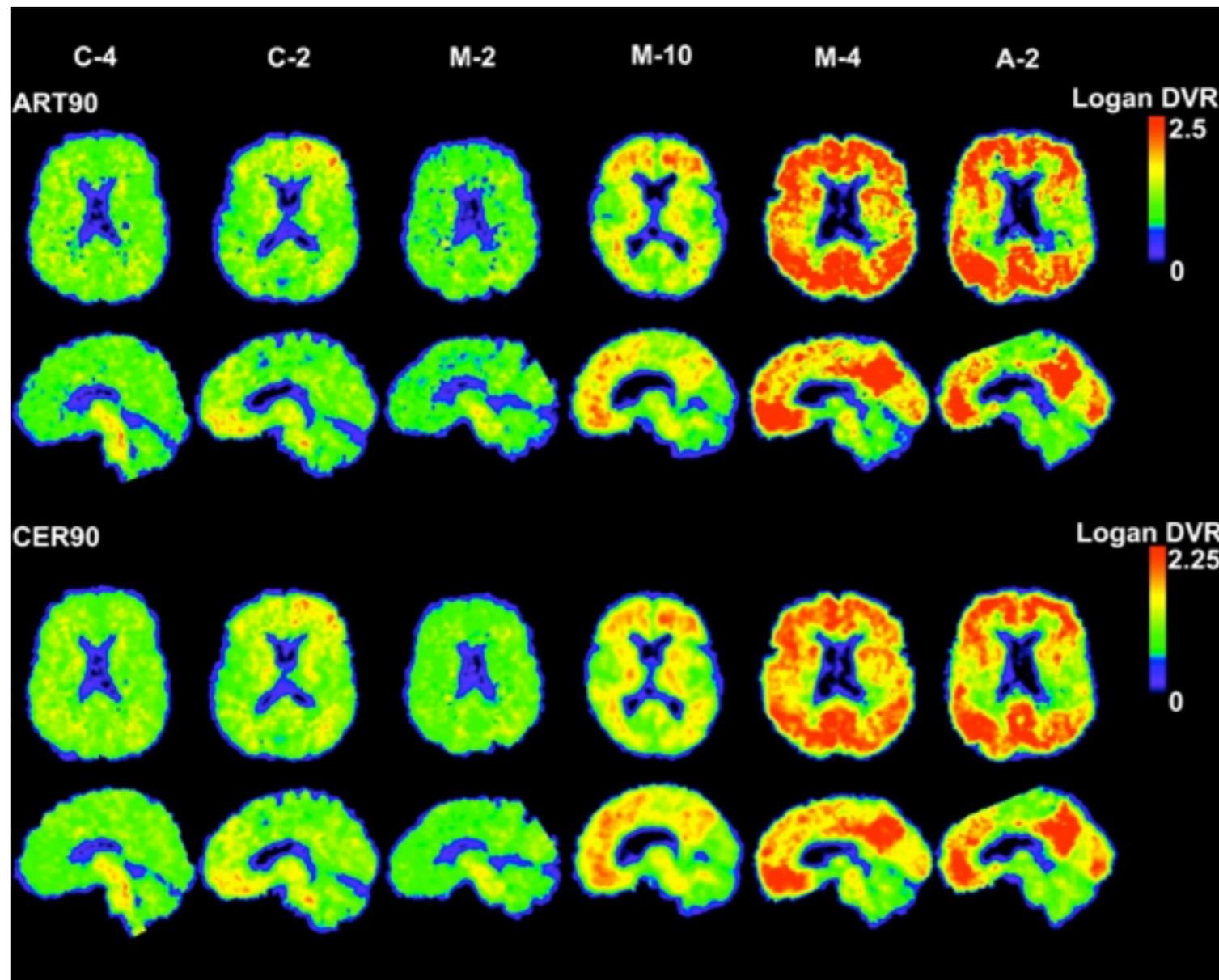


L'ippocampo è la regione dove le memorie a breve termine sono trasformate in memorie a lungo termine

Le placche di amiloide si depositano inizialmente nella regione temporo-mesiale e nella corteccia associativa TPO



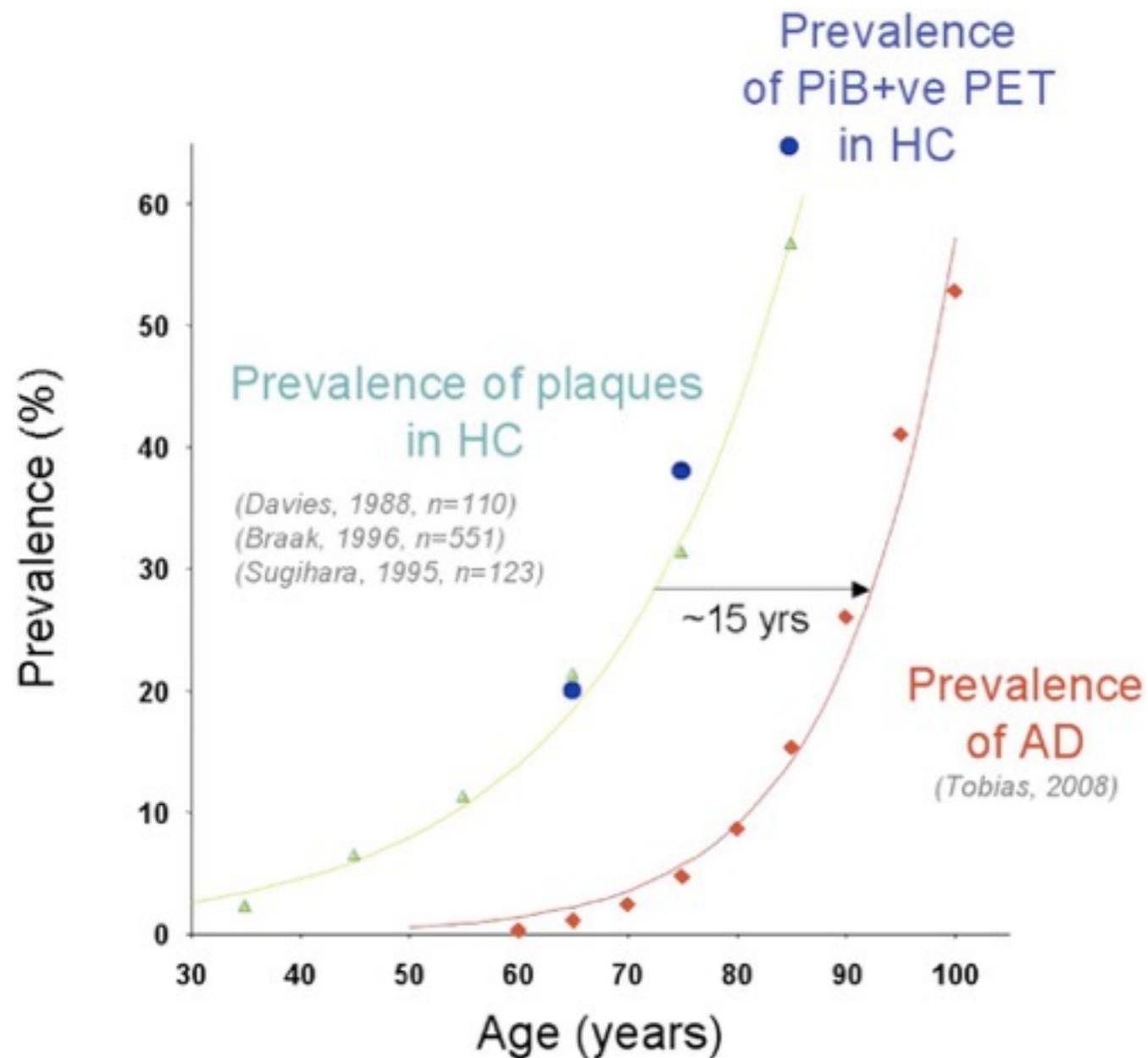
# PET cerebrale con PIB compound



C4 un controllo giovane  
C2 controllo con accenno a deposito di amiloide  
M2- MCI negativo  
M10- MCI con livelli intermedi di depositi di amiloide  
M4 - MCI con depositi di amiloide tipici di AD  
A2 : paziente con malattia di Alzheimer

*(Lopresti at al, 2005)*

# I depositi di amiloide valutati con PIB e all'autopsia precedono la demenza di 15 a



(Rowe, CC et al. 2010)

## Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease

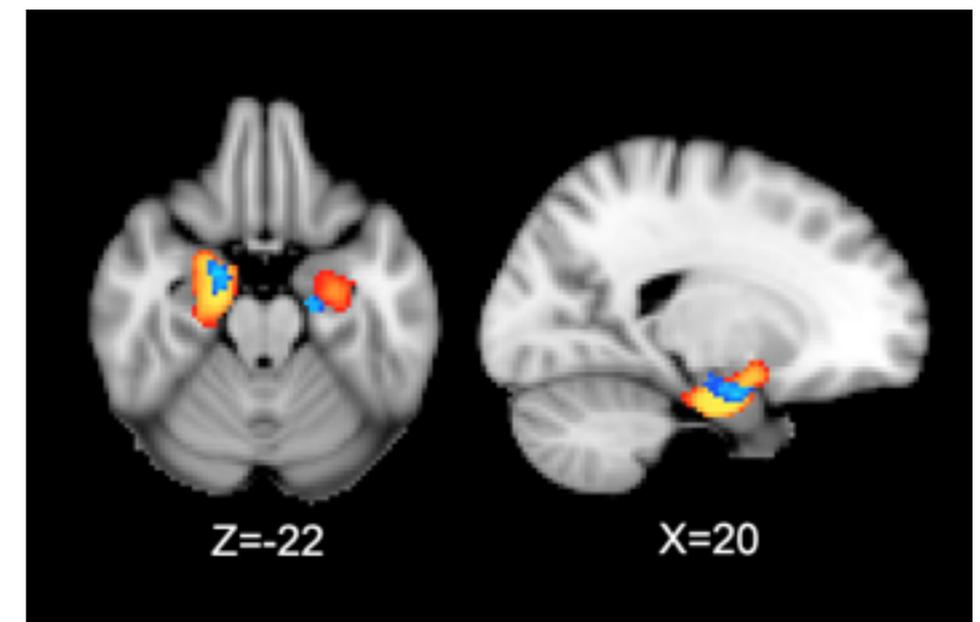
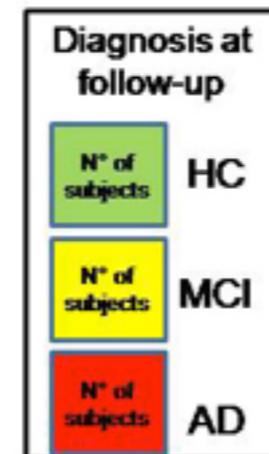
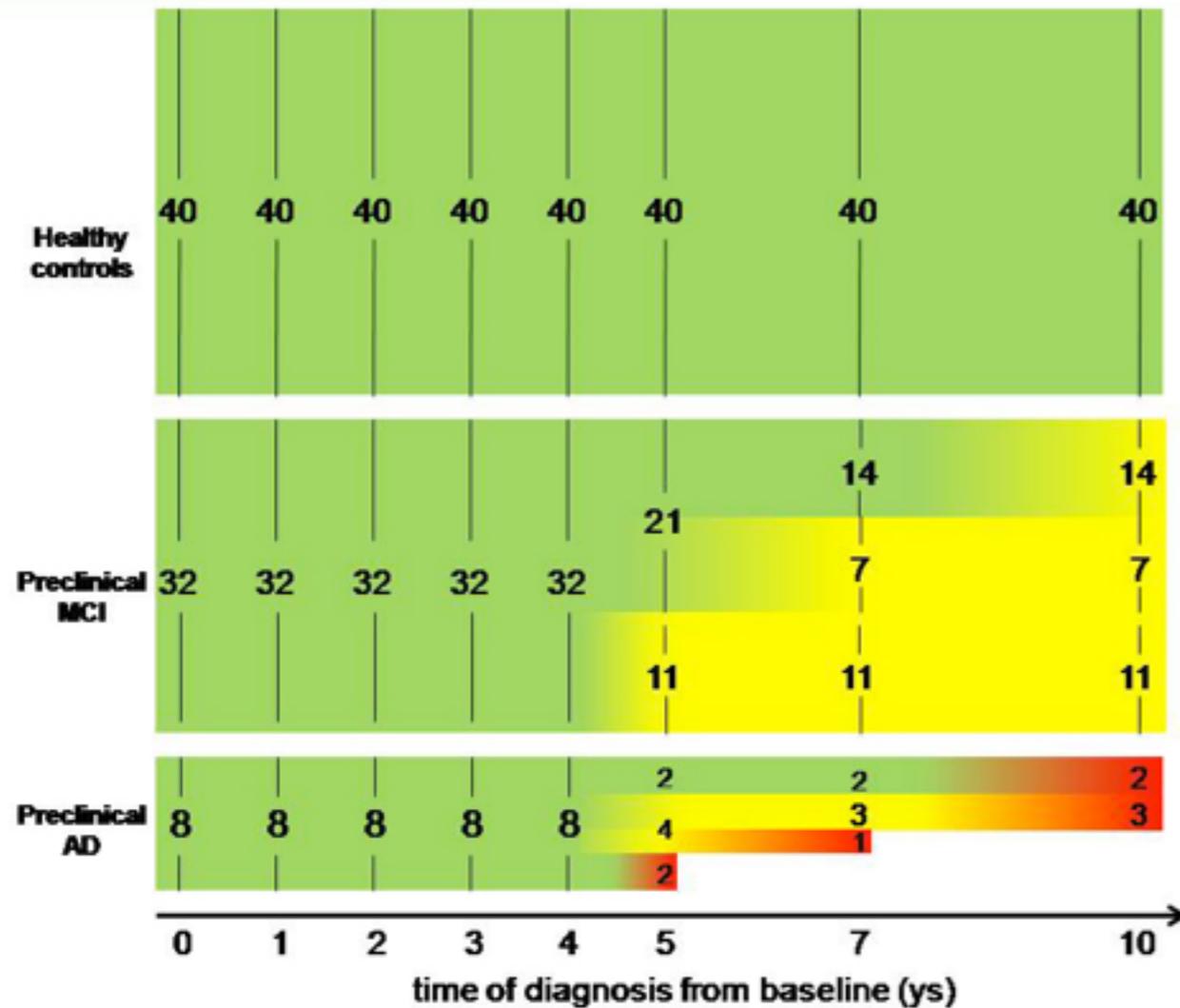
Manuela Tondelli<sup>a</sup>, Gordon K. Wilcock<sup>b</sup>, Paolo Nichelli<sup>a</sup>, Celeste A. De Jager<sup>b</sup>,  
Mark Jenkinson<sup>c</sup>, Giovanna Zamboni<sup>b,c,\*</sup>

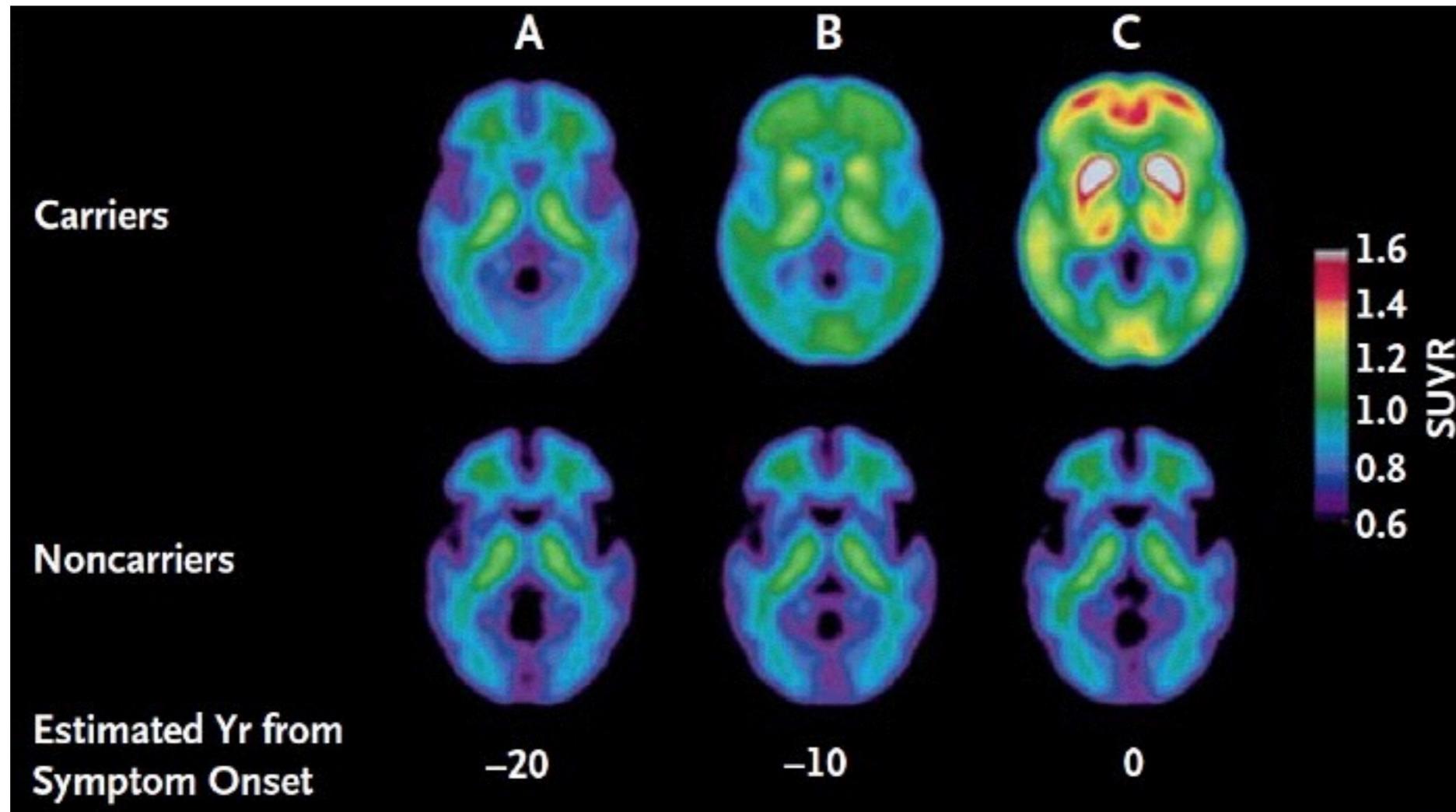
<sup>a</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>b</sup> Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA), Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

<sup>c</sup> FMRIB Centre, University of Oxford, Oxford, UK

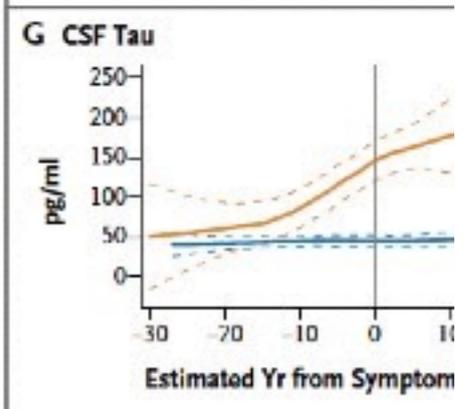
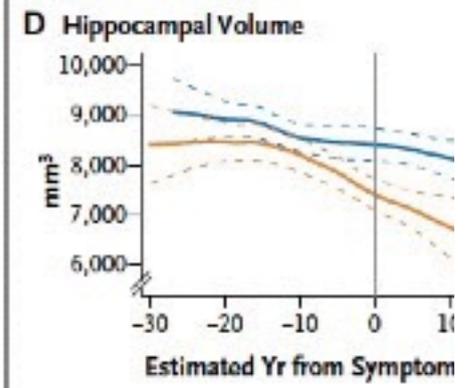
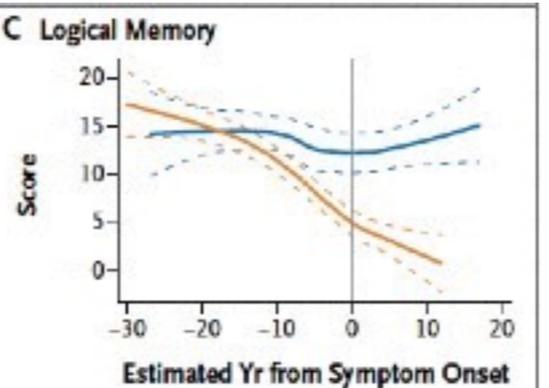
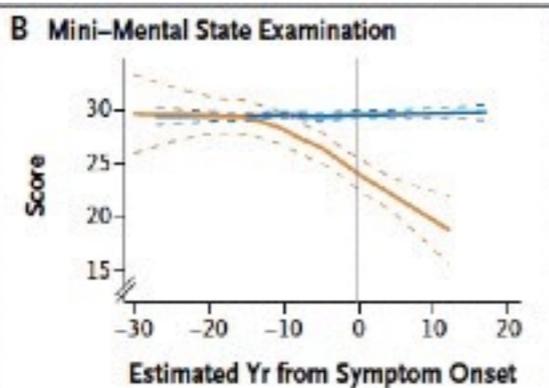
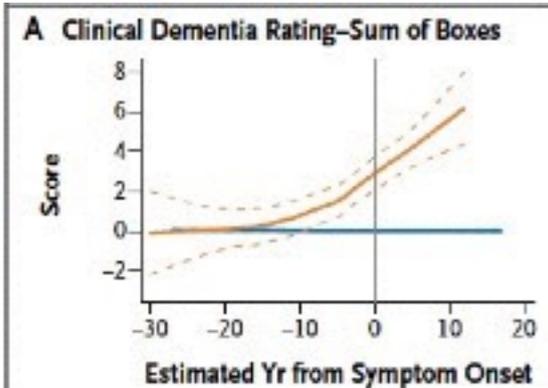
Received 22 February 2011; received in revised form 12 May 2011; accepted 25 May 2011



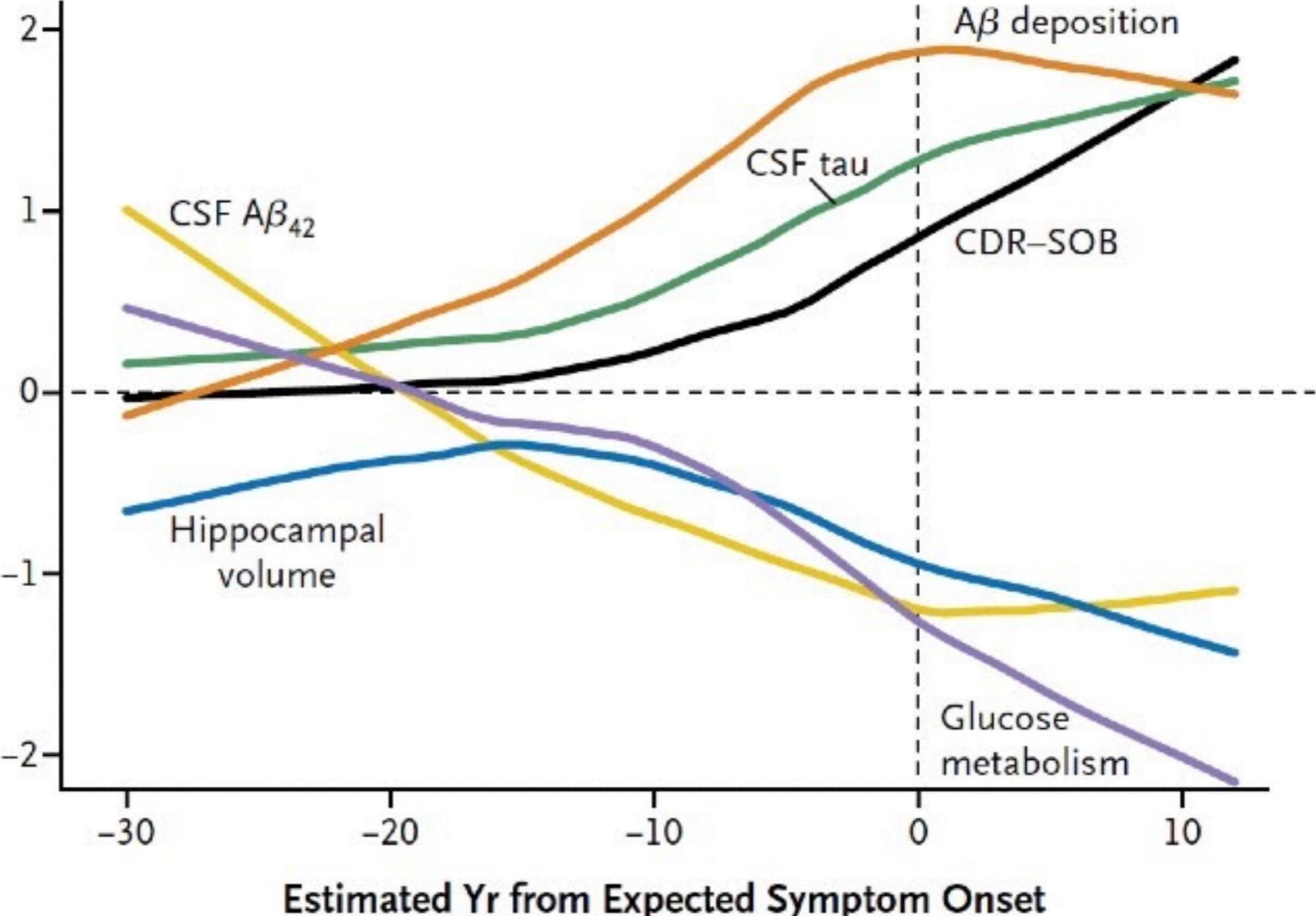


PET con marcatore dell'amiloide in soggetti con Alzheimer autosomico dominante nella famiglia

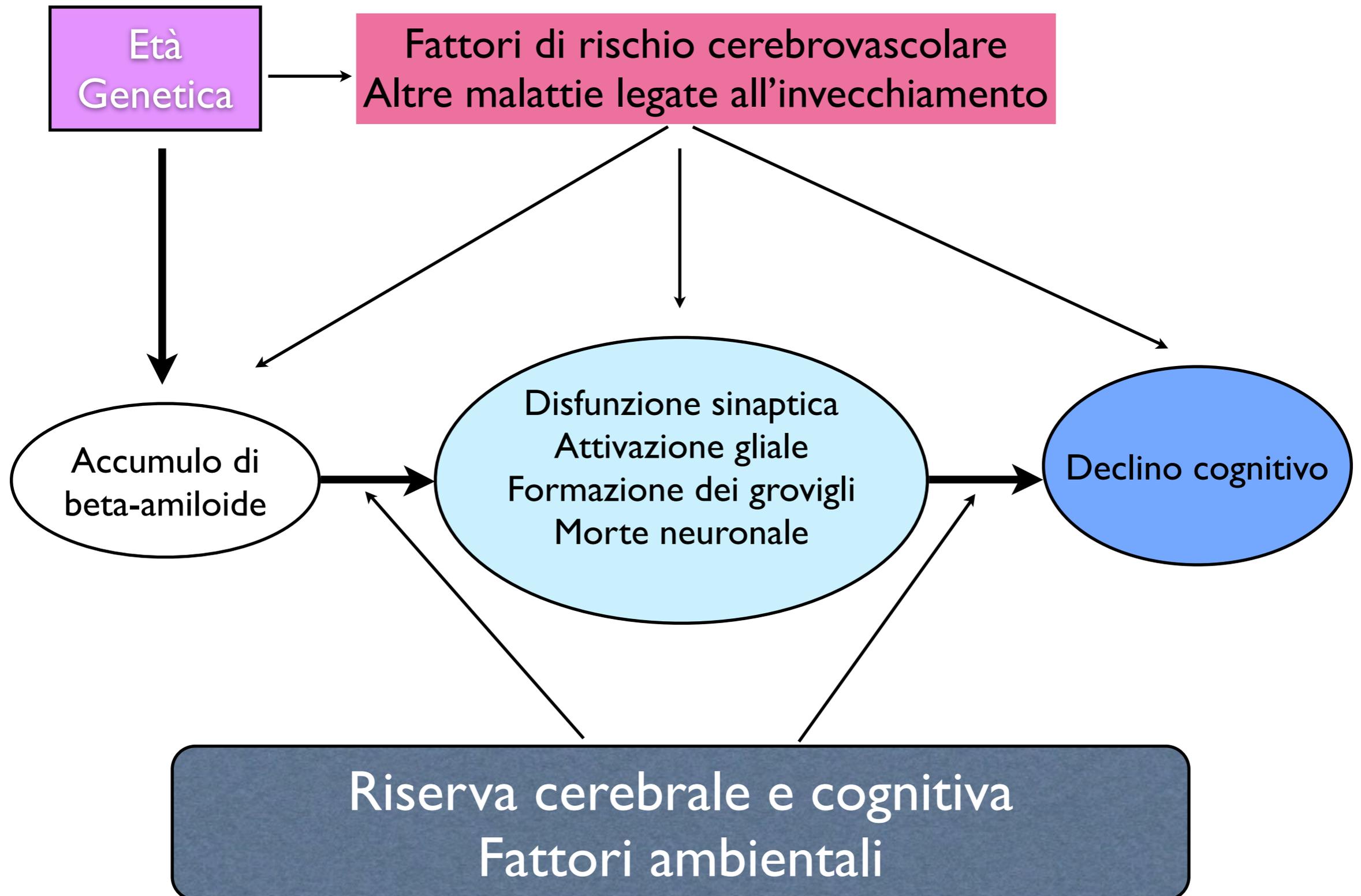
*(Bateman et al NEJM, 2102)*



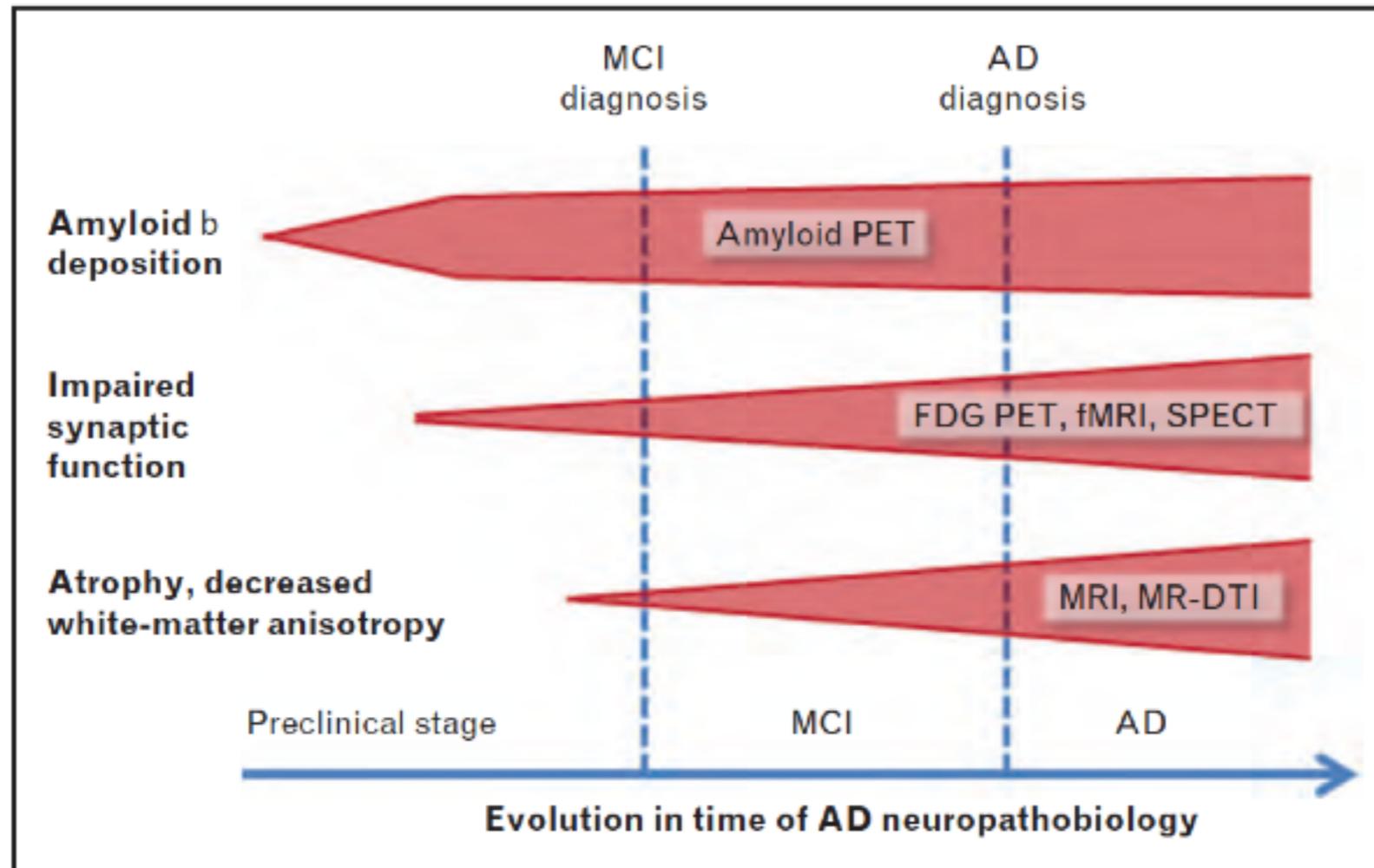
Standardized Difference



*(Bateman et al NEJM, 2102)*



# Tecniche di neuroimaging



# La diagnosi

Queste conoscenze stanno cambiando la diagnosi di demenza, di demenza di Alzheimer, di MCI.

Si introduce la categoria di AD prodromico



Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:  
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's  
Association workgroups on diagnostic guidelines  
for Alzheimer's disease

Reisa A. Sperling<sup>a,\*</sup>, Paul S. Aisen<sup>b</sup>, Laurel A. Beckett<sup>c</sup>, David A. Bennett<sup>d</sup>, Suzanne Craft<sup>e</sup>,  
Anne M. Fagan<sup>f</sup>, Takeshi Iwatsubo<sup>g</sup>, Clifford R. Jack, Jr.<sup>h</sup>, Jeffrey Kaye<sup>i</sup>, Thomas J. Montine<sup>j</sup>,  
Denise C. Park<sup>k</sup>, Eric M. Reiman<sup>l</sup>, Christopher C. Rowe<sup>m</sup>, Eric Siemers<sup>n</sup>, Yaakov Stern<sup>o</sup>,  
Kristine Yaffe<sup>p</sup>, Maria C. Carrillo<sup>q</sup>, Bill Thies<sup>q</sup>, Marcelle Morrison-Bogorad<sup>r</sup>, Molly V. Wagster<sup>r</sup>,  
Creighton H. Phelps<sup>r</sup>



The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:  
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's  
Association workgroups on diagnostic guidelines for  
Alzheimer's disease

Marilyn S. Albert<sup>a,\*</sup>, Steven T. DeKosky<sup>b,c</sup>, Dennis Dickson<sup>d</sup>, Bruno Dubois<sup>e</sup>,  
Howard H. Feldman<sup>f</sup>, Nick C. Fox<sup>g</sup>, Anthony Gamst<sup>h</sup>, David M. Holtzman<sup>i,j</sup>, William J. Jagust<sup>k</sup>,  
Ronald C. Petersen<sup>l</sup>, Peter J. Snyder<sup>m,n</sup>, Maria C. Carrillo<sup>o</sup>, Bill Thies<sup>o</sup>, Creighton H. Phelps<sup>p</sup>



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

Guy M. McKhann<sup>a,b,\*</sup>, David S. Knopman<sup>c</sup>, Howard Chertkow<sup>d,e</sup>, Bradley T. Hyman<sup>f</sup>,  
Clifford R. Jack, Jr.<sup>g</sup>, Claudia H. Kawas<sup>h,i,j</sup>, William E. Klunk<sup>k</sup>, Walter J. Koroshetz<sup>l</sup>,  
Jennifer J. Manly<sup>m,n,o</sup>, Richard Mayeux<sup>m,n,o</sup>, Richard C. Mohs<sup>p</sup>, John C. Morris<sup>q</sup>,  
Martin N. Rossor<sup>r</sup>, Philip Scheltens<sup>s</sup>, Maria C. Carrillo<sup>t</sup>, Bill Thies<sup>t</sup>, Sandra Weintraub<sup>u,v</sup>,  
Creighton H. Phelps<sup>w</sup>

# La diagnosi di demenza

Sintomi cognitivi e/o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

- Interferiscono con le ADL
- Si accompagnano a un declino del livello di prestazioni e di funzionamento precedente
- Non possono essere spiegati da “delirium” o da disturbi psichiatrici
- Il deficit cognitivo è rilevato e diagnosticato con una combinazione di:
  - Anamnesi (dal paziente e da un informatore al corrente della situazione)
  - Valutazione cognitiva obiettiva (+/- val. neuropsicologica)

*(McKhann GM et al, 2011)*

# Ambiti (domini)

Almeno 2 dei seguenti domini comportamentali o cognitivi

- Deficit di apprendimento e di memoria di nuove informazioni
- Deficit di ragionamento, pianificazione, decisione
- Deficit visuospatiale o aprassici
- Deficit delle funzioni linguistiche
- Alterazioni della personalità e del comportamento, fra le quali
  - insolite variazioni dell'umore come nell'agitazione, deficit di motivazione, iniziativa, apatia, ritiro sociale, perdita di interesse per le attività svolte in precedenza, comportamenti ossessivi o compulsivi, comportamenti socialmente inaccettabili

La differenziazione demenza/MCI si basa sulla compromissione delle ADL

# Probabile demenza di Alz

Soddisfa i criteri per la diagnosi di demenza

- Inizio insidioso (mesi/anni)
- Andamento ingravescente
  - Presentazione amnestica
  - Presentazione non-amnestica
    - Linguaggio
    - Visuospaziale
    - Disfunzione esecutiva

La diagnosi di AD non deve essere posta:

- in presenza di una malattia cerebrovascolare temporalmente concomitante o di infarti multipli ed estesi o di un grave carico di interessamento della SB
- caratteristiche principali di demenza da corpi Lewy
- caratteristiche di una delle forme della FTLD (comportamentale, PPA, SD)
- altre malattie neurologiche o non neurologiche in grado di spiegare il quadro clinico

# Probabile demenza di Alz con accresciuto livello di certezza

- Con declino documentato
- In portatore di mutazione genetica causativa (APP, PSN1, PSN2)

# Possibile demenza di Alz.

- Decorso atipico o storia clinica non sufficientemente dettagliata
- Presentazione mista (con m. cerebrovascolare, con elementi della demenza da LB, altre comorbidità che potrebbero avere effetti sul s. cognitivo)

# L'uso dei biomarker

- marcatori della deposizione di amiloide
  - $A\beta_{42}$  nel liquor
  - PET con marcatori dell'amiloide (PIB, Florbetapir)
- marcatori del danno neuronale
  - T-Tau e P-Tau nel liquor
  - $^{18}F$ FDG PET
  - RM: Atrofia medio-temporale e medio parietale

# Diagnosi di AD demenza

Categoria diagnostica	Probabilità basata sui biomarker di un'eziologia Alzh.	A $\beta$ (PET o liquor)	Deg. neuronale (Tau nel liquor, FDG-PET, MRI)
Demenza di Alz probabile in base a criteri clinici	non rileva	non disponibile, contraddittoria o indeterminata	non disponibile, contraddittoria o indeterminata
Demenza di Alz probabile con documentazione del processo fisiopatologico	intermedia	Non disponibile o indeterminata	positiva
	intermedia	positiva	non disponibile o indeterminata
	alta	positiva	positivo
Dem. di Alz possibile (pres. atipica). Criteri clinici	non rileva	non disponibile, contraddittoria o indeterminata	non disponibile, contraddittoria o indeterminata
Dem. di Alz possibile con documentazione del processo fisiopatologico	Alta, ma non esclude una seconda eziologia	positiva	positiva
Demenza prob. NON da Alzh	Molto bassa	negativa	negativa

# Criteria fondamentali per la diagnosi di MCI

- Preoccupazione per una modificazione delle capacità cognitive (dal paziente, da un persona informata, dal medico)
- Deficit in un o più domini cognitivi
- Mantenimento dell'indipendenza funzionale (salvo lievi problemi nei compiti più complessi)
- Non demenza

# Valutazione eziologica del MCI

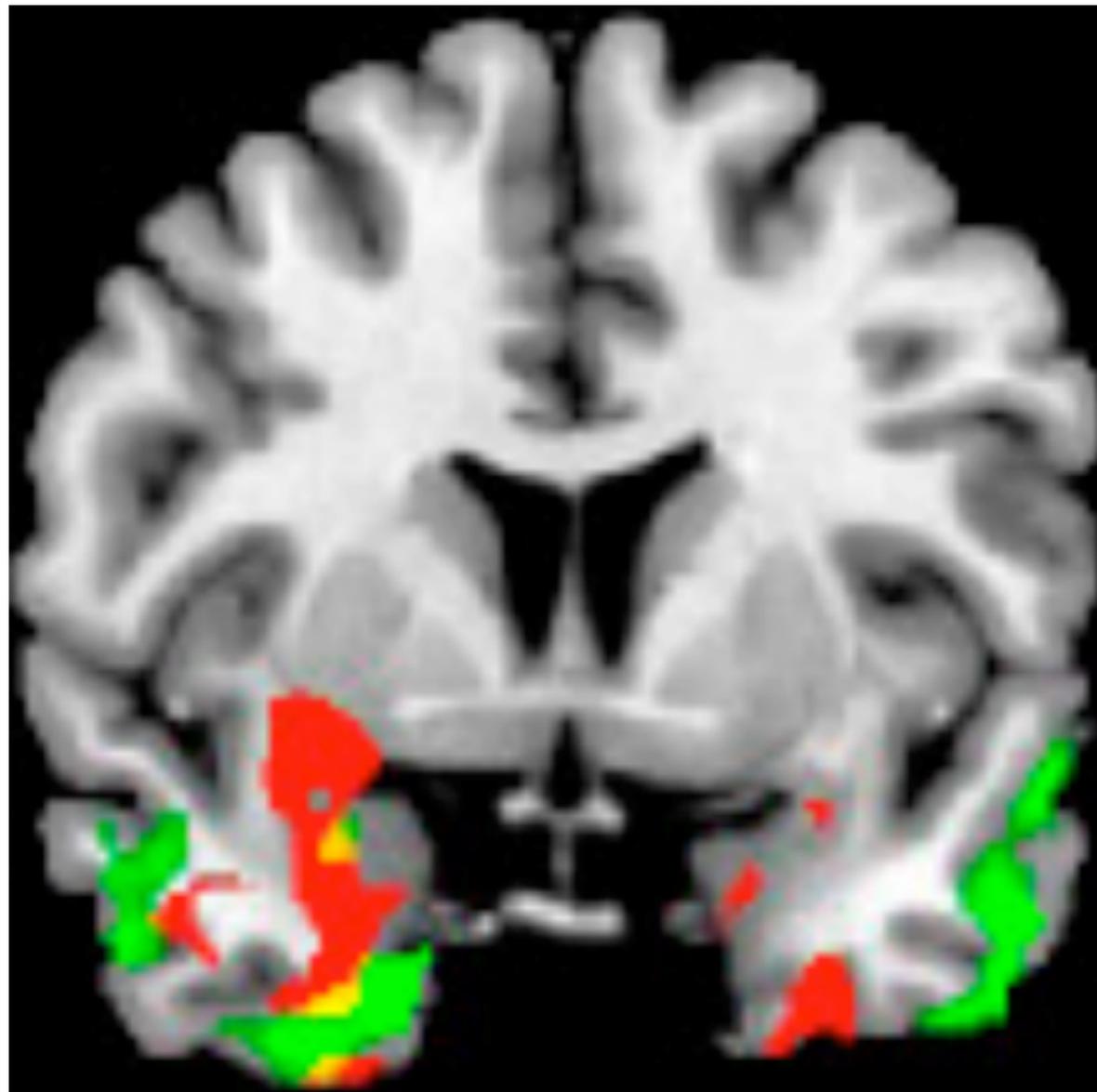
- Indagare per la presenza di eventuali fattori genetici
- Indagare eventuali cause vascolari, traumatiche, internistiche di declino cognitivo
- Fornire evidenza di progressione del declino cognitivo
- Ricercare i marker neuropsicologici, neuroradiologici e i biomarker caratteristici di AD

# Marker neuropsicologici

- Fluenza semantica e rapporto fluenza semantica/fluenza fonemica
- Free cued and selective reminding test (FCSRT)

TEST	MCI (n=25)	CONTROLLI (n=25)
MMSE	28,24 ± 1,23	28,68 ± 1,52
Denominazione	19,36 ± 0,70	19,40 ± 0,50
Test dei gettoni	32,33 ± 1,95	33,00 ± 1,04
Fluenza fonemica	31,12 ± 7,65	32,32 ± 8,90
Fluenza semantica	35,32 ± 7,31	42,72 ± 6,51
Span di cifre (in avanti)	5,43 ± 0,85	5,75 ± 1,07
Test di Corsi	4,25 ± 0,66	4,50 ± 0,50
Apprendimento di coppie associate	8,94 ± 2,40	11,65 ± 3,56
Figura di Rey (riev. immediata)	31,98 ± 3,31	32,97 ± 2,10
Figura di Rey (riev. ritardata)	13,70 ± 4,45	19,79 ± 6,82
Matrici progressive di Raven	32,32 ± 3,60	32,47 ± 2,74
Cancellazione di cifre	51,39 ± 5,17	51,20 ± 7,26
Stroop (errori interferenza)	0,45 ± 0,80	0,25 ± 0,60
Stroop (tempo interferenza)	27,54 ± 24,81	19,84 ± 10,17
Apprendimento spaziale supra-span	20,04 ± 6,73	23,68 ± 3,57

*(Venneri et al, in stampa)*

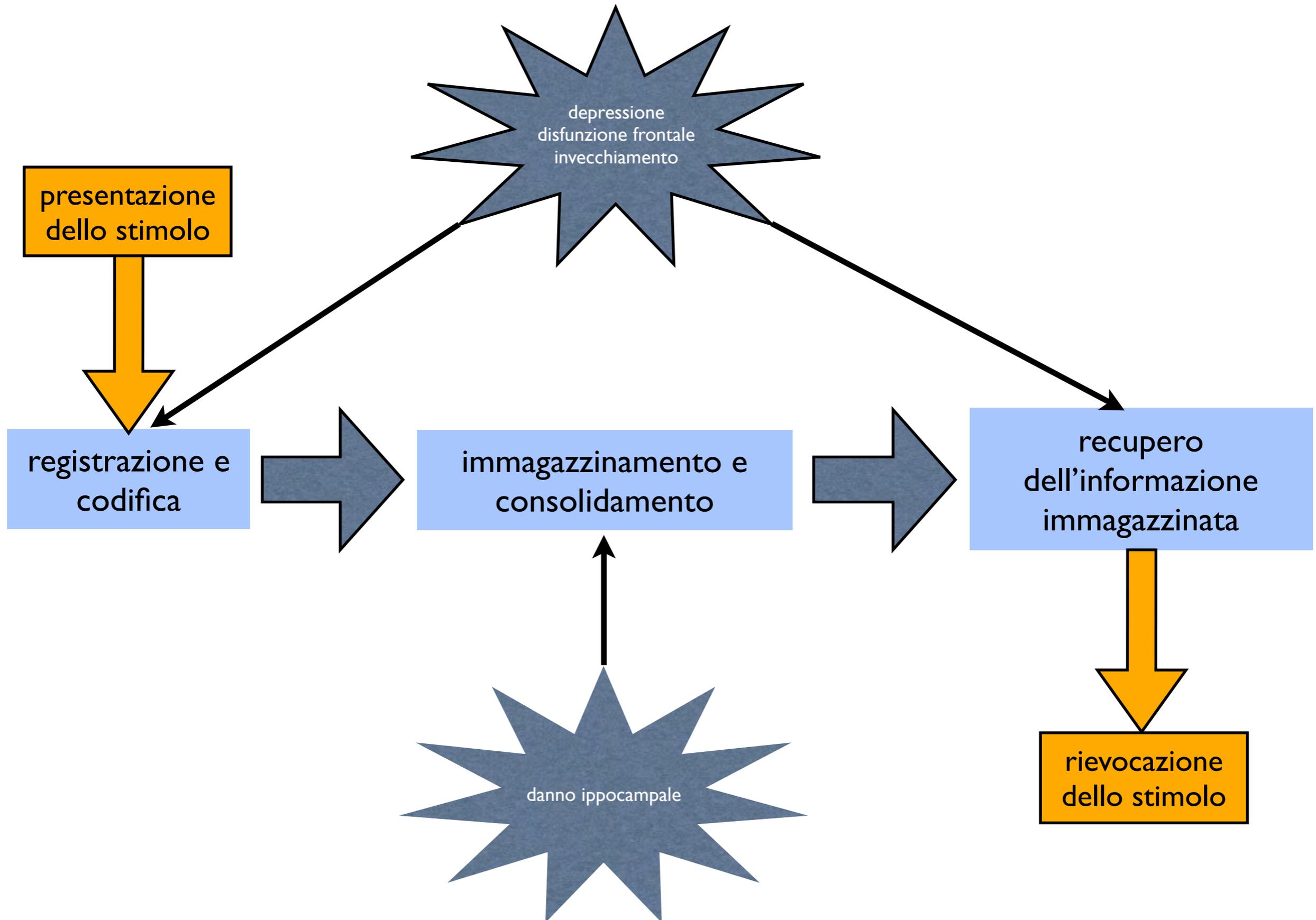


Are di correlazione fra apprendimento di coppie associate (rosso) e fluenza semantica

*(Venneri et al, in stampa)*

**Free cued and selective reminding test (FCSRT)**

# STADI DELLA MEMORIA EPISODICA A LT



Utilizzando test di memoria che eliminano l'influenza delle difficoltà di codifica e facilitano il recupero delle informazioni per mezzo di suggerimenti semantici è possibile identificare i deficit di memoria caratteristici della fase di immagazzinamento e consolidamento della traccia mnestica tipici del danno della regione temporo-mesiale (ippocampo, corteccia peririnale e entorinale)

# Free and Cued Selective Reminding Test



fase di studio

Mi indichi e mi dica come si chiama l'ortaggio,... l'animale feroce,... il mobile,... l'attrezzo da lavoro

# Free and Cued Selective Reminding Test

Quale era l'ortaggio che le ho mostrato?  
l'animale feroce?  
il mobile?  
l'attrezzo da lavoro?

rievocazione  
immediata guidata

*se il S. non riesce a rievocare tutti gli item viene nuovamente mostrata la scheda con le 4 figure e viene nuovamente chiesto al S. di denominare l'item.*

# Free and Cued Selective Reminding Test

La procedura viene ripetuta con altre 2 schede per un totale di 12 item

Questa procedura garantisce che tutti gli item siano stati codificati e immediatamente rievocati con un suggerimento semantico (rievocazione guidata o “cued recall”)

# Free and Cued Selective Reminding Test

## Rievocazione immediata

3 prove di rievocazione dei 12 item, per ciascuna:

- rievocazione libera (in 2 minuti)
  - rievocazione dopo suggerimento semantico di ogni item non rievocato (“mi dica il nome dell’animale selvaggio”)
- Punteggio 0-36 (riev. libera e riev. totale)

Fase di memoria

Ciascuna prova di rievocazione è preceduta da un compito interferente non semantico (contare all'indietro)

Rievocazione ritardata (dopo 30 m in cui il S è impegnato in compiti non verbali)

come sopra

(Frasson et al, Neurol Sci 2011)

In caso di un deficit di rievocazione libera

suggerimento semantico

La rievocazione si normalizza?

si

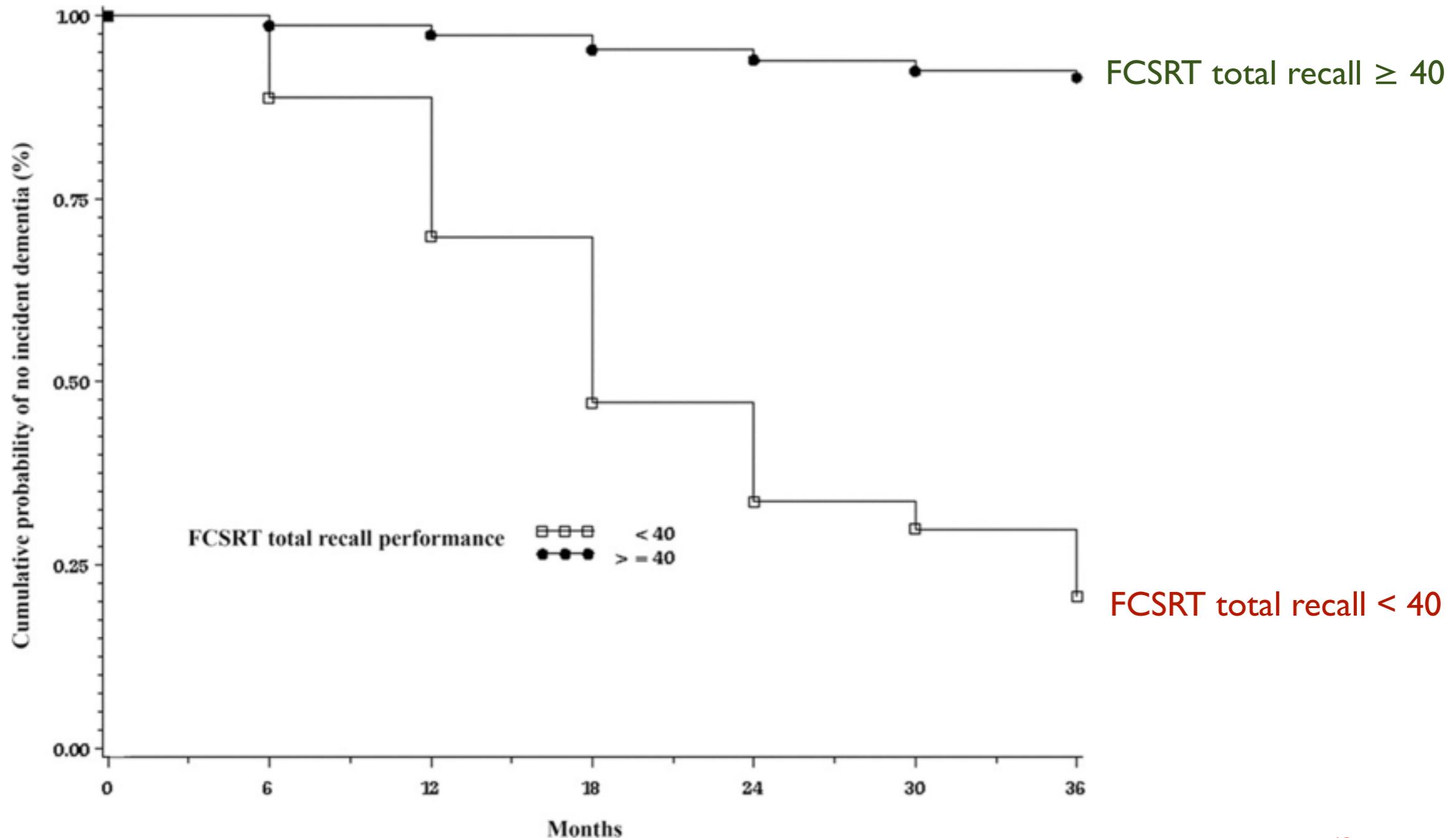
no

depressione  
disfunzione del lobo frontale  
demenza sottocorticale  
invecchiamento  
farmaci

malattia di Alzheimer

rievocazione totale =  
rievocazione libera +  
rievocazione con  
suggerimento semantico

# Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meyer per lo sviluppo di demenza di Alzheimer nei pazienti con MCI con o senza sindrome amnesica del lobo temporale



(Sarazin et al. 2007)

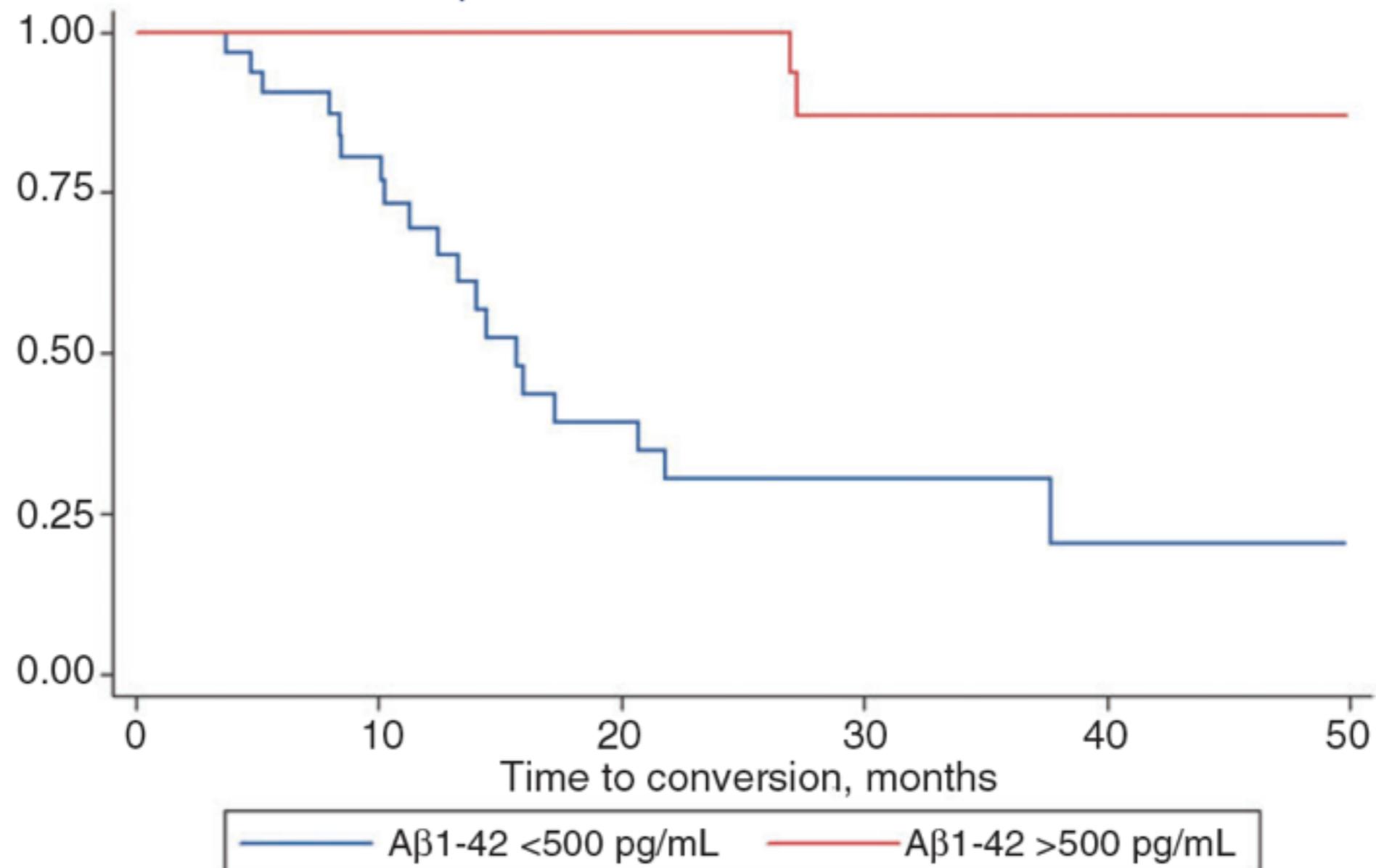
# Marcatori biochimici

- Nel liquor:
  - dosaggio Abeta42 nel liquor (diminuito nei pazienti)
  - Proteina Tau (aumentata nei pazienti)
  - Proteina Tau fosforilata (aumentata nei pazienti)
- Tomografia ad emissione di positroni (visualizzazione dell'amiloide):
  - PIT compound
  - Florbetapir

Manuela Tondelli\*, Roberta Bedin, Annalisa Chiari, Maria Angela Molinari,  
Guendalina Bonifacio, Nicoletta Lelli, Tommaso Trenti and Paolo Nichelli

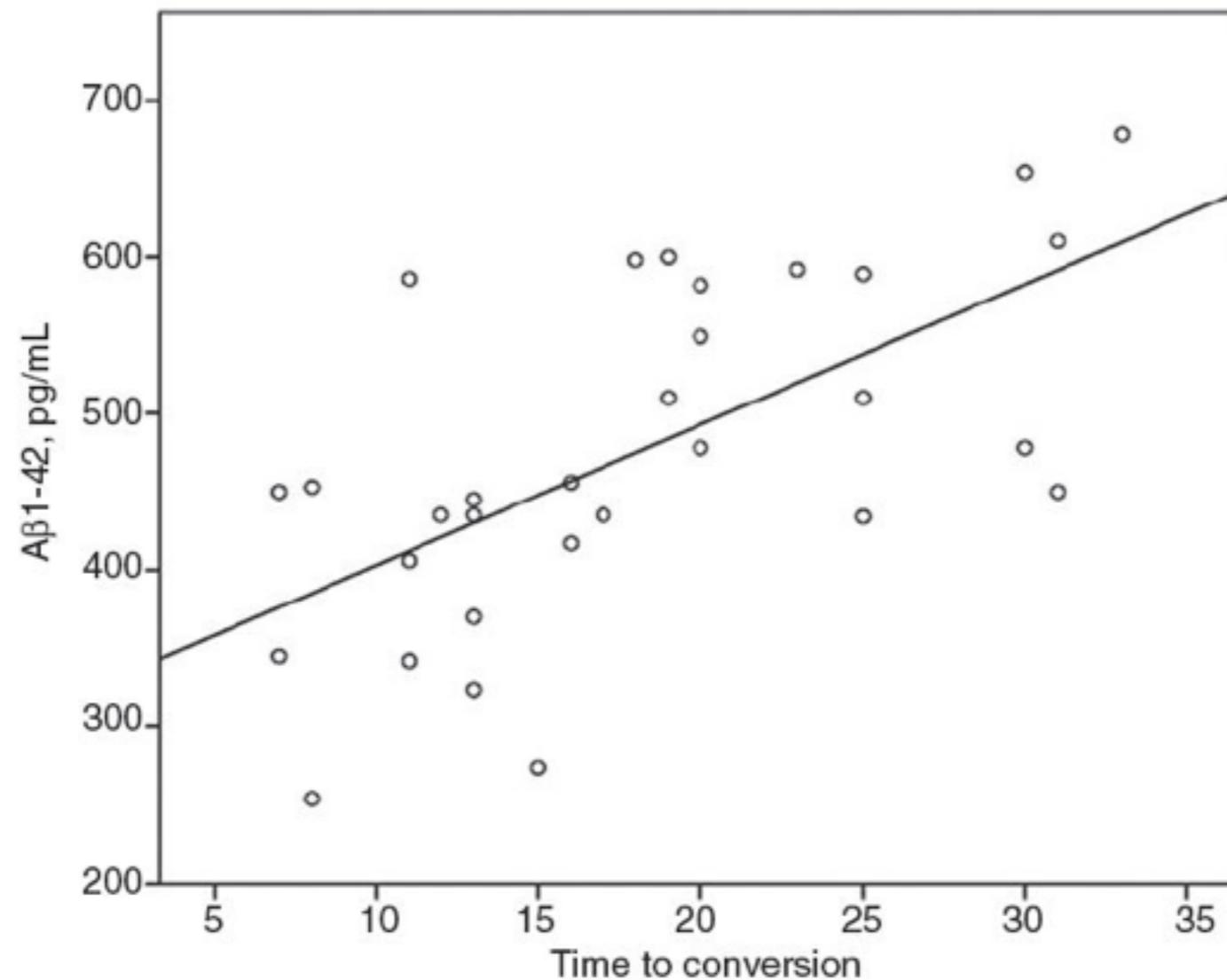
## Role of cerebrospinal fluid biomarkers to predict conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a clinical cohort study

Kaplan-Meier survival estimates



Manuela Tondelli\*, Roberta Bedin, Annalisa Chiari, Maria Angela Molinari,  
Guendalina Bonifacio, Nicoletta Lelli, Tommaso Trenti and Paolo Nichelli

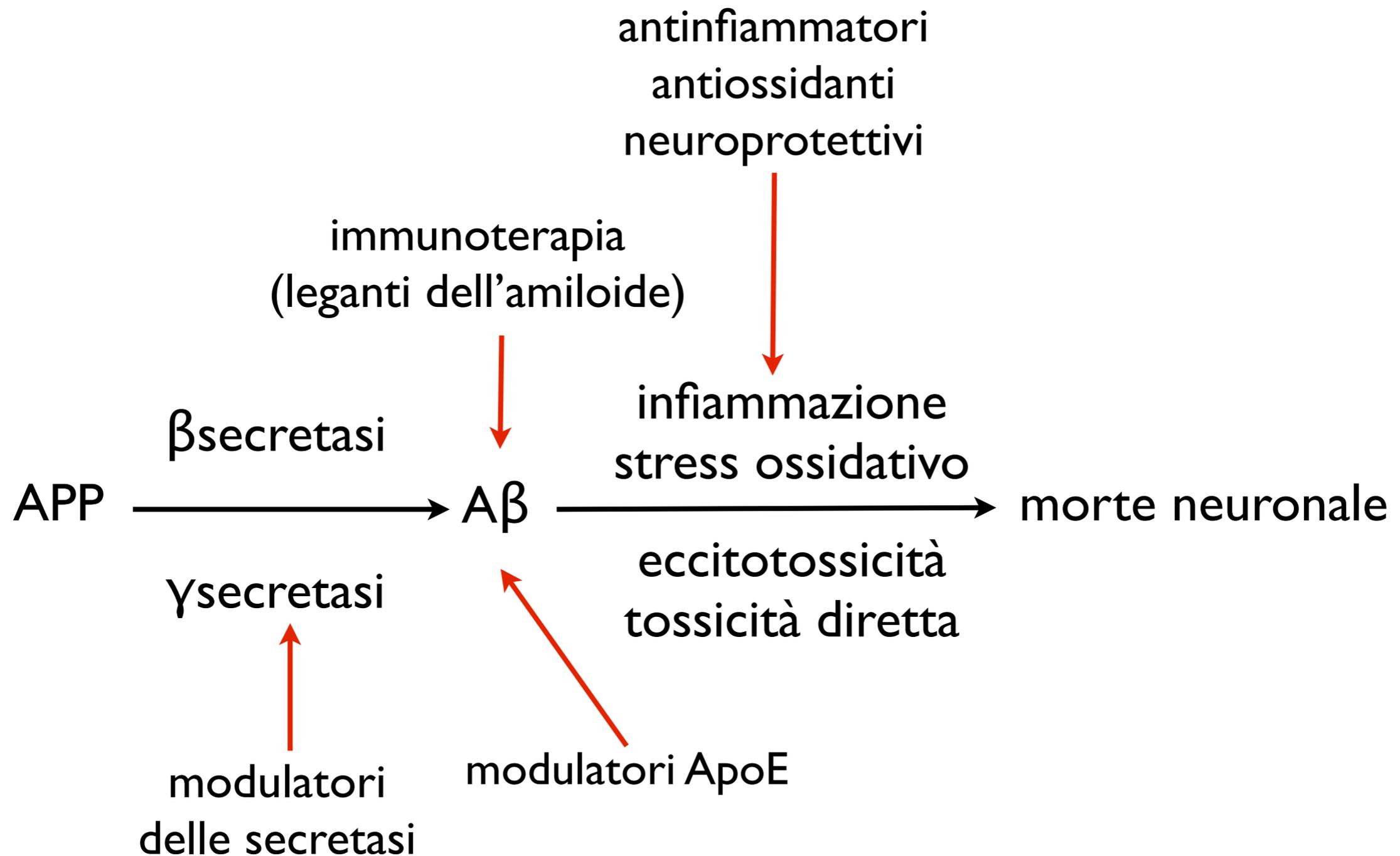
## Role of cerebrospinal fluid biomarkers to predict conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a clinical cohort study



# La terapia

**Cosa si può fare per  
contrastare i meccanismi alla  
base della malattia di Alzheimer?**

# Strategie per modificare il decorso di AD

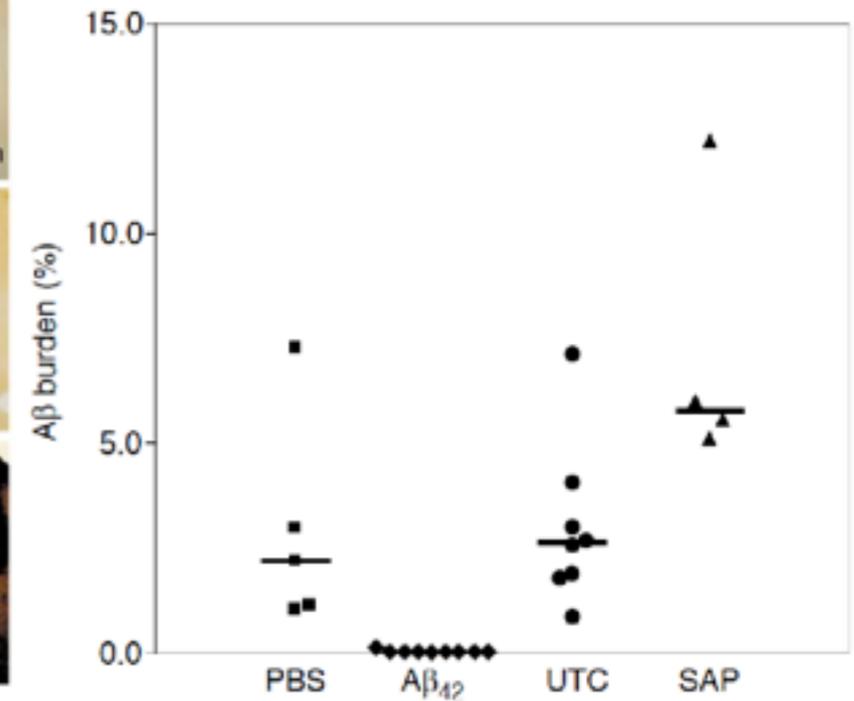
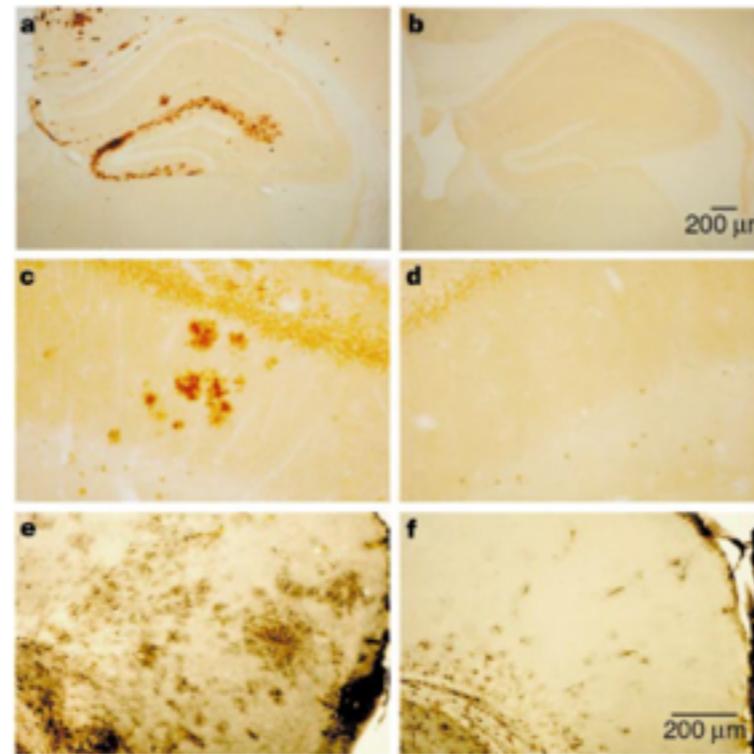


## Immunization with amyloid- $\beta$ attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse

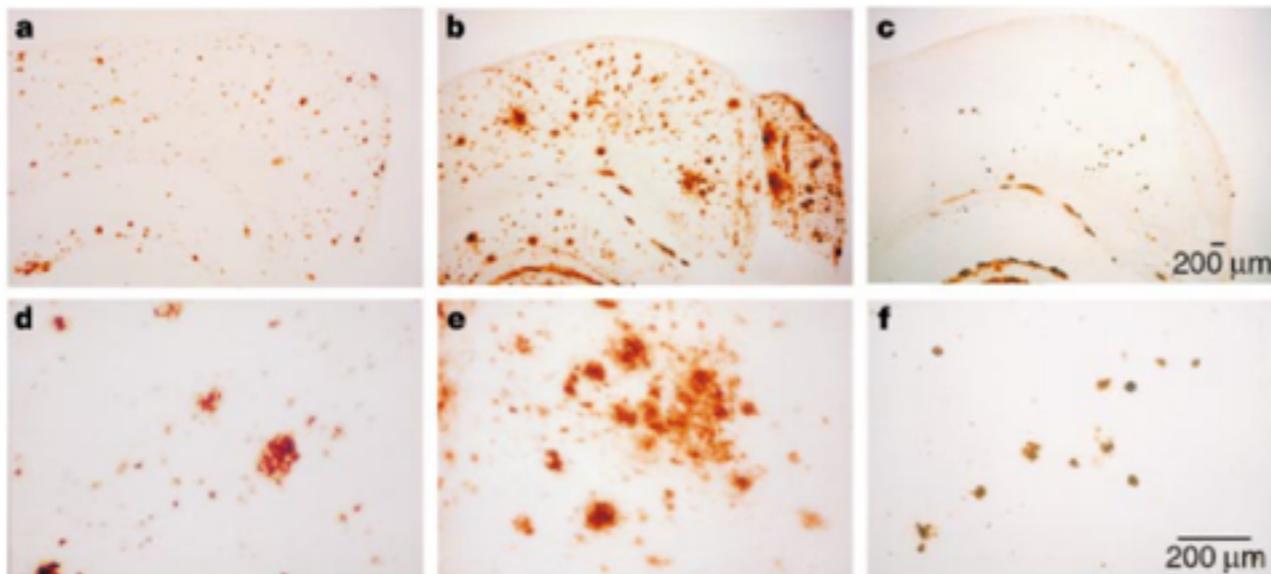
Dale Schenk, Robin Barbour, Whitney Dunn, Grace Gordon, Henry Grajeda, Teresa Guido, Kang Hu, Jiping Huang, Kelly Johnson-Wood, Karen Khan, Dora Kholodenko, Mike Lee, Zhenmei Liao, Ivan Lieberburg, Ruth Motter, Linda Mutter, Ferdie Soriano, George Shopp, Nicki Vasquez, Christopher Vandeventer, Shannan Walker, Mark Wogulis, Ted Yednock, Dora Games & Peter Seubert

Elian Pharmaceuticals, 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, USA

NATURE | VOL 400 | 8 JULY 1999 | www.nature.com



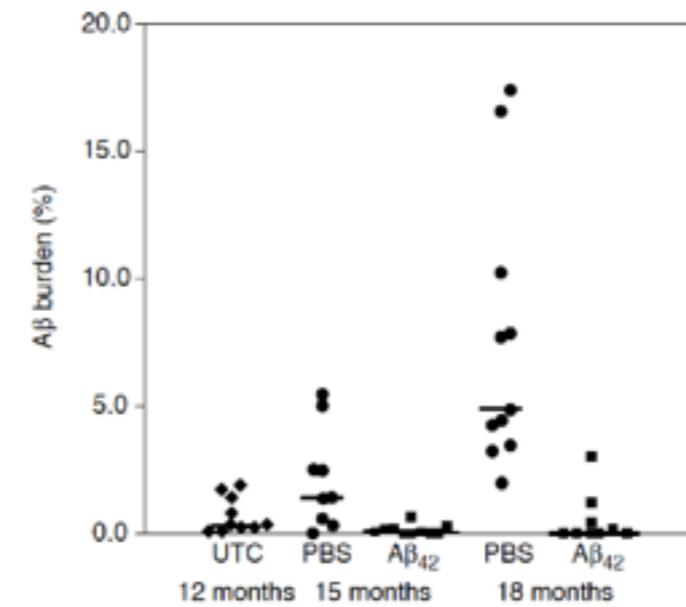
Topi immunizzati a 6 settimane



a 12 mesi non trattati

a 18 mesi non trattati

a 18 mesi trattati



Topi immunizzati a 11 mesi

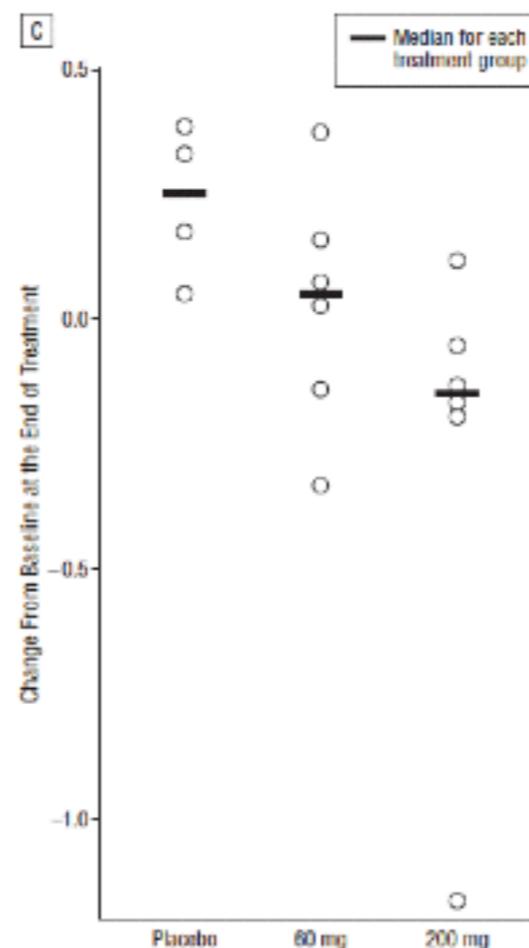
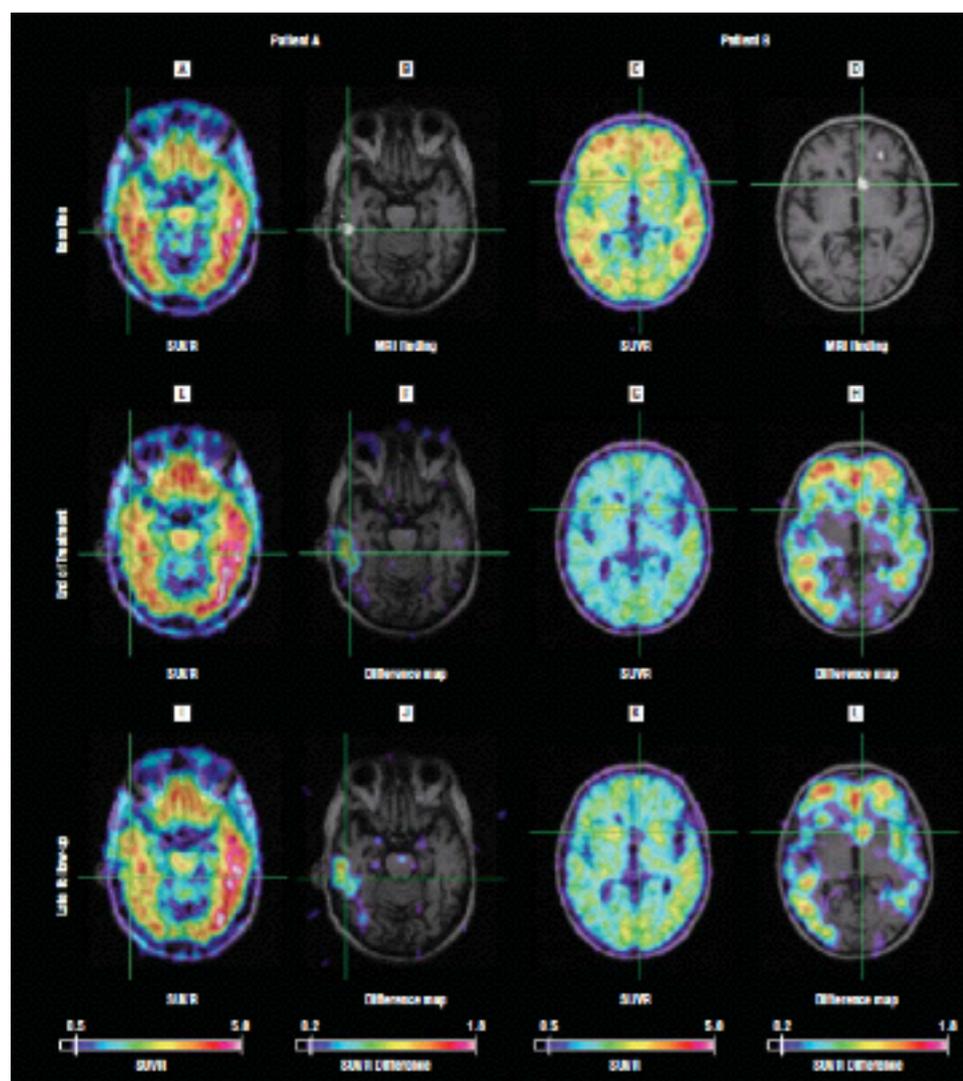
(Shenk et al., 1999)

# AN 1792 nell'uomo

- La sperimentazione fu interrotta dopo alcuni casi di meningoencefalite
- t-Tau diminuita nel liquor dei “responder”
- Lieve, ma significativo vantaggio in alcuni test neuropsicologici (Gilman et al, 2005)
- Terapia cominciata troppo tardi?

# Sperimentazioni con anticorpi monoclonali in corso

- Solanezumab (nei pazienti con AD)
- Bapineuzumab (nei pazienti con AD): aumento di microemorragie cerebrali
- Gantenerumab (nei pazienti a rischio di sviluppare la malattia)



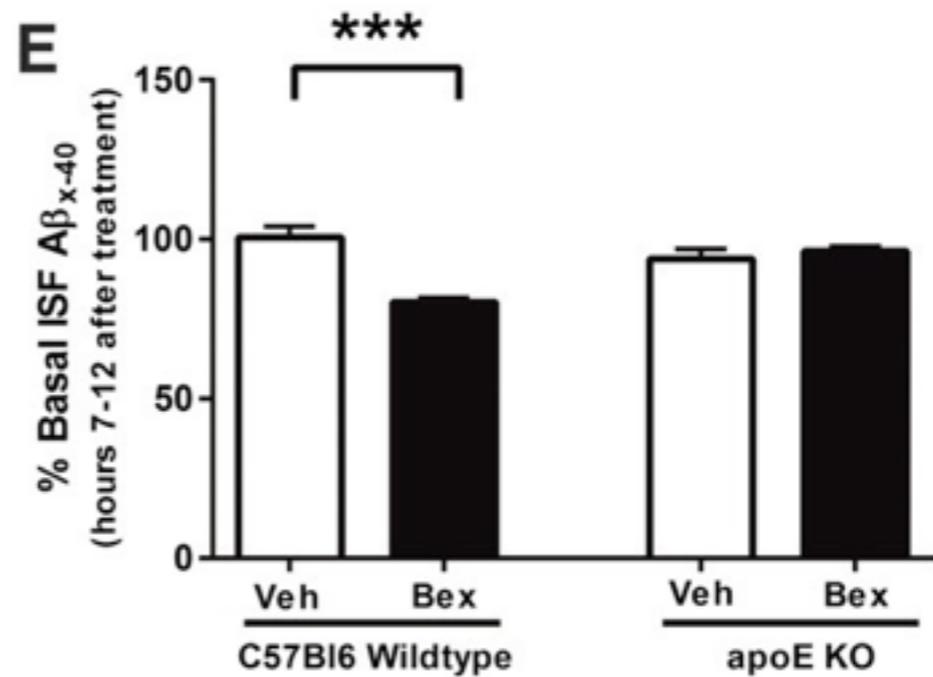
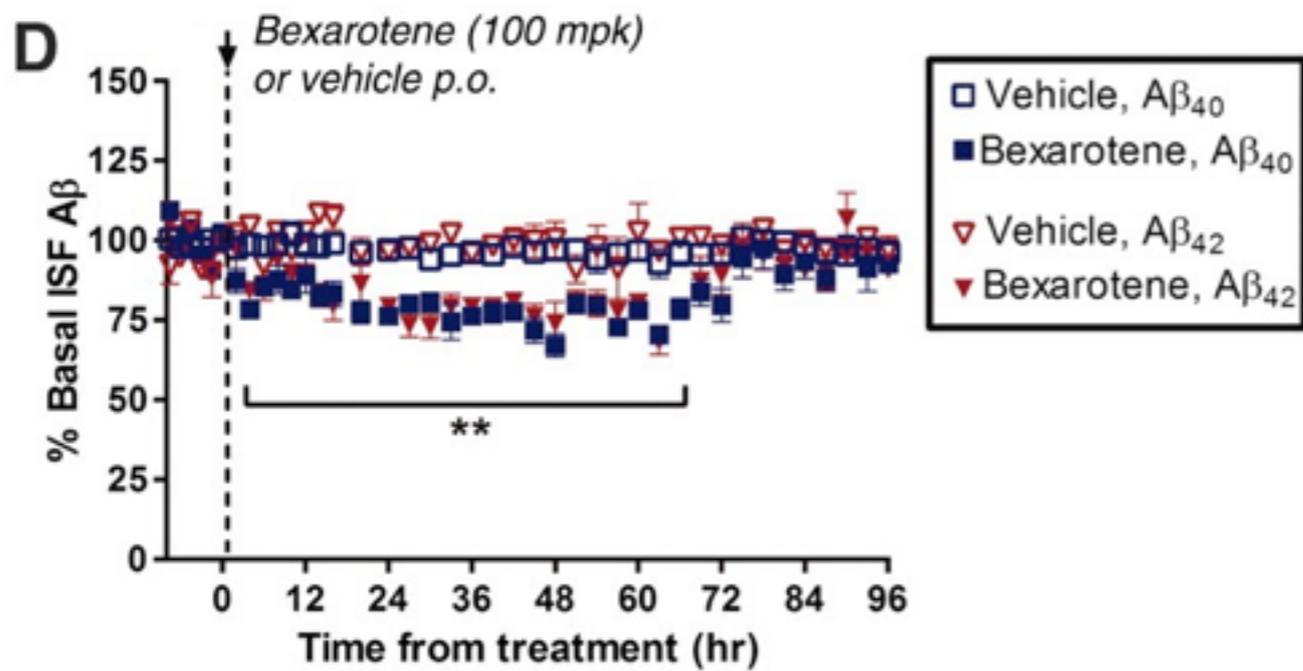
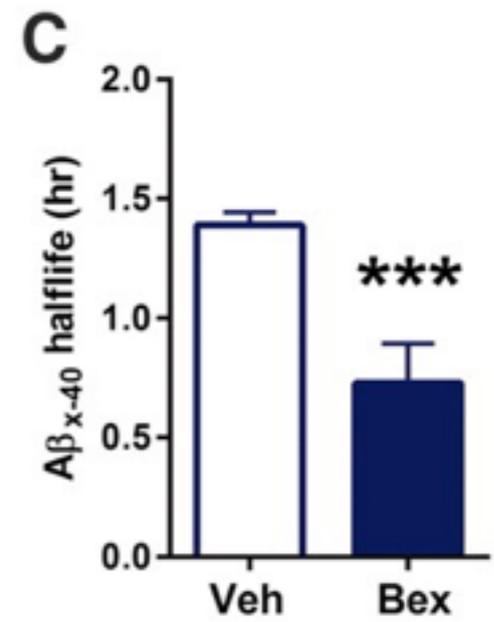
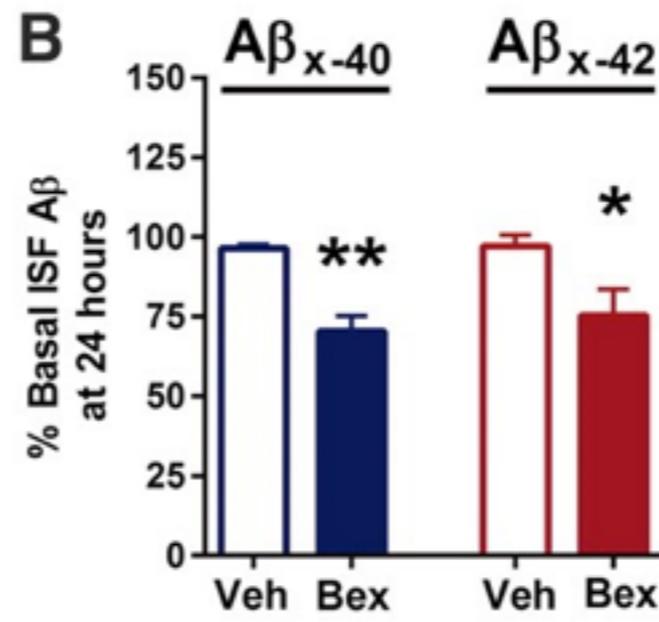
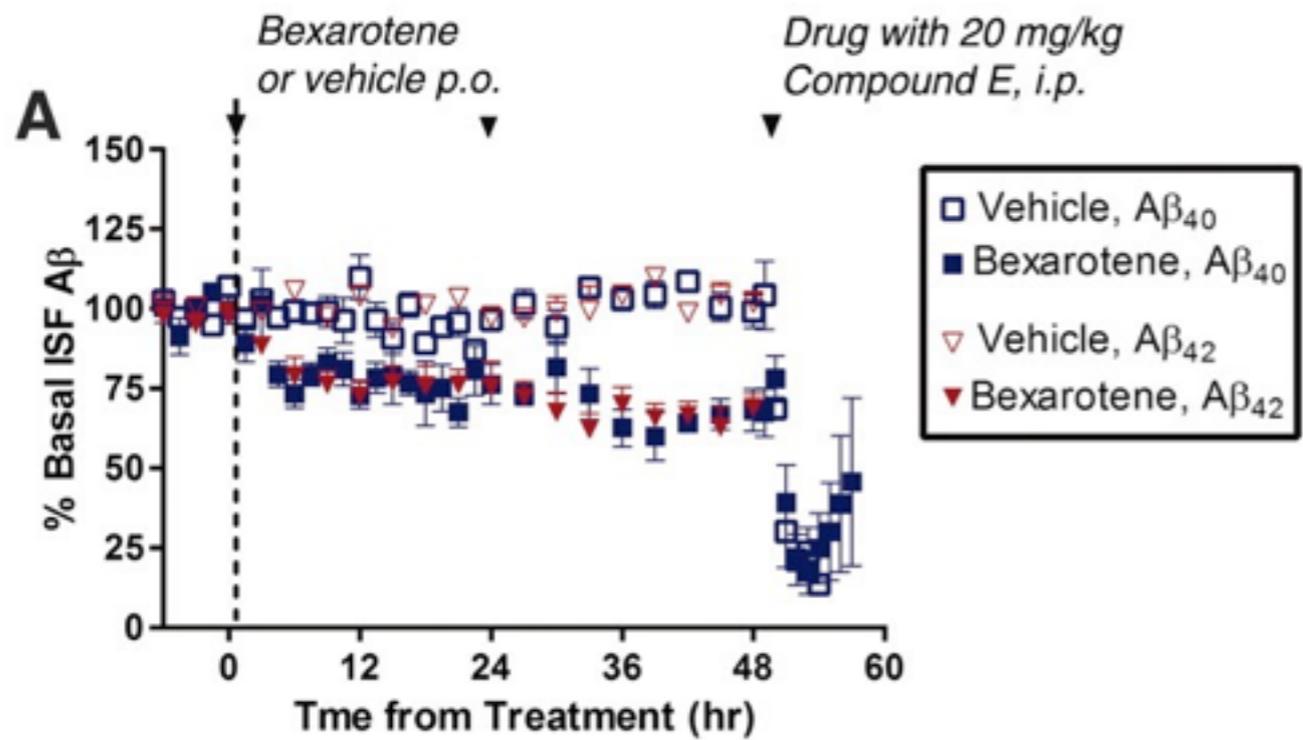
Gantenerumab rimuove le placche di Amiloide

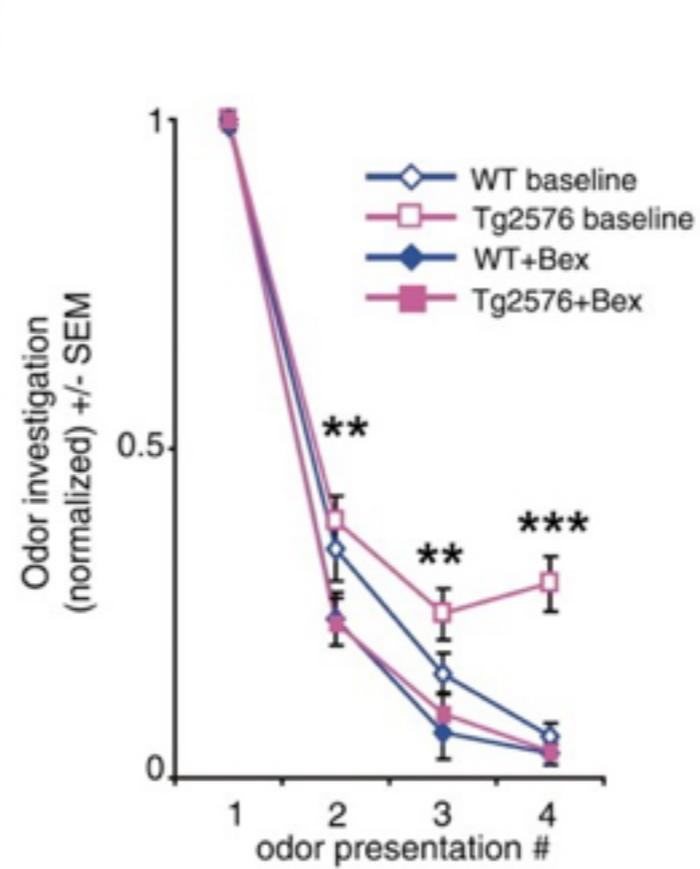
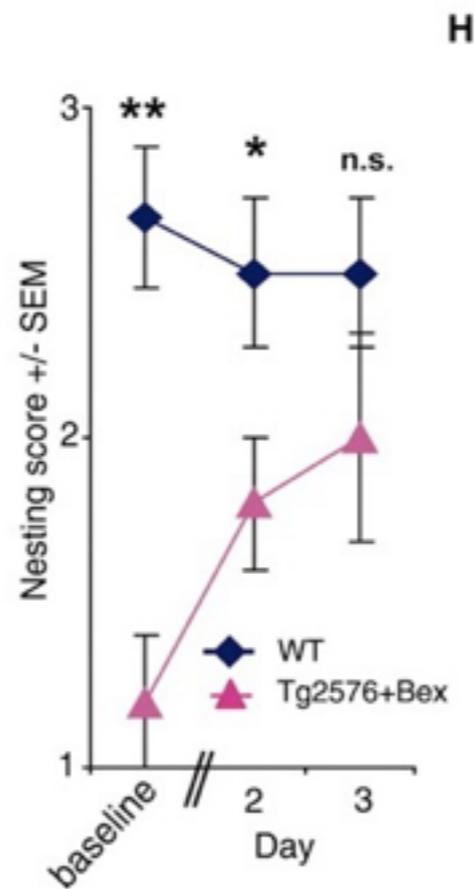
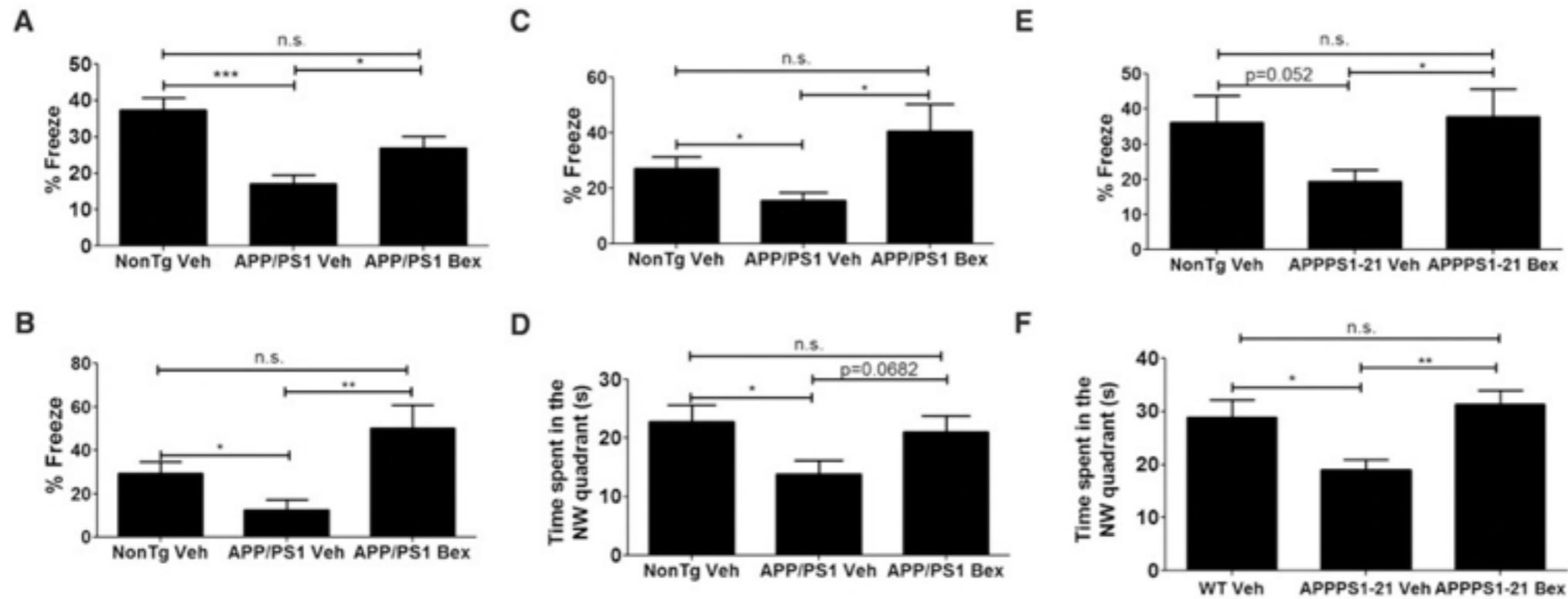
*(Ostrowitzki et al. Arch Neurol 2011)*

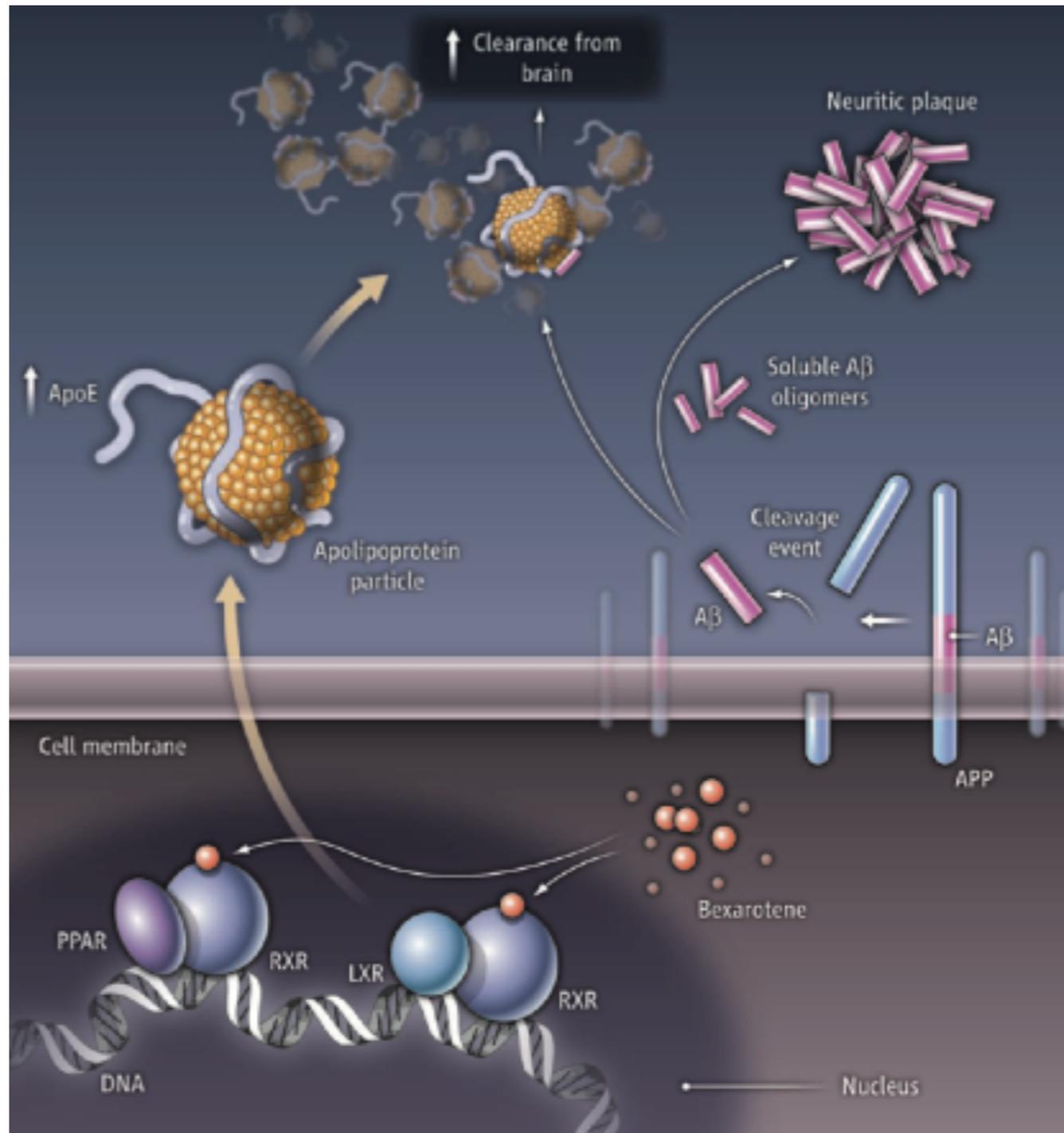
Tuttavia non è noto se ciò si traduca in un beneficio sulle facoltà cognitive

# Bexarotene

- Farmaco già approvato per la cura dei linfomi
- Aumenta l'espressione del principale veicolo di colesterolo nel cervello, la proteina ApoE (Apolipoprotein E).
- Stimola le cellule del sistema immunitario a 'mangiare' i depositi amiloidei nell'organo del sistema nervoso
- Migliora le prestazioni di un modello murino di Alzheimer nel giro di poche ore (del 50% dopo 72 ore)







Il Bexcarotene stimola i recettori nucleari a produrre ApoE aumentando la clearance di A $\beta$ . Nel modello murino di AD ciò si traduce in miglioramento cognitivo

*(Strittmatter 2012)*

# La prevenzione

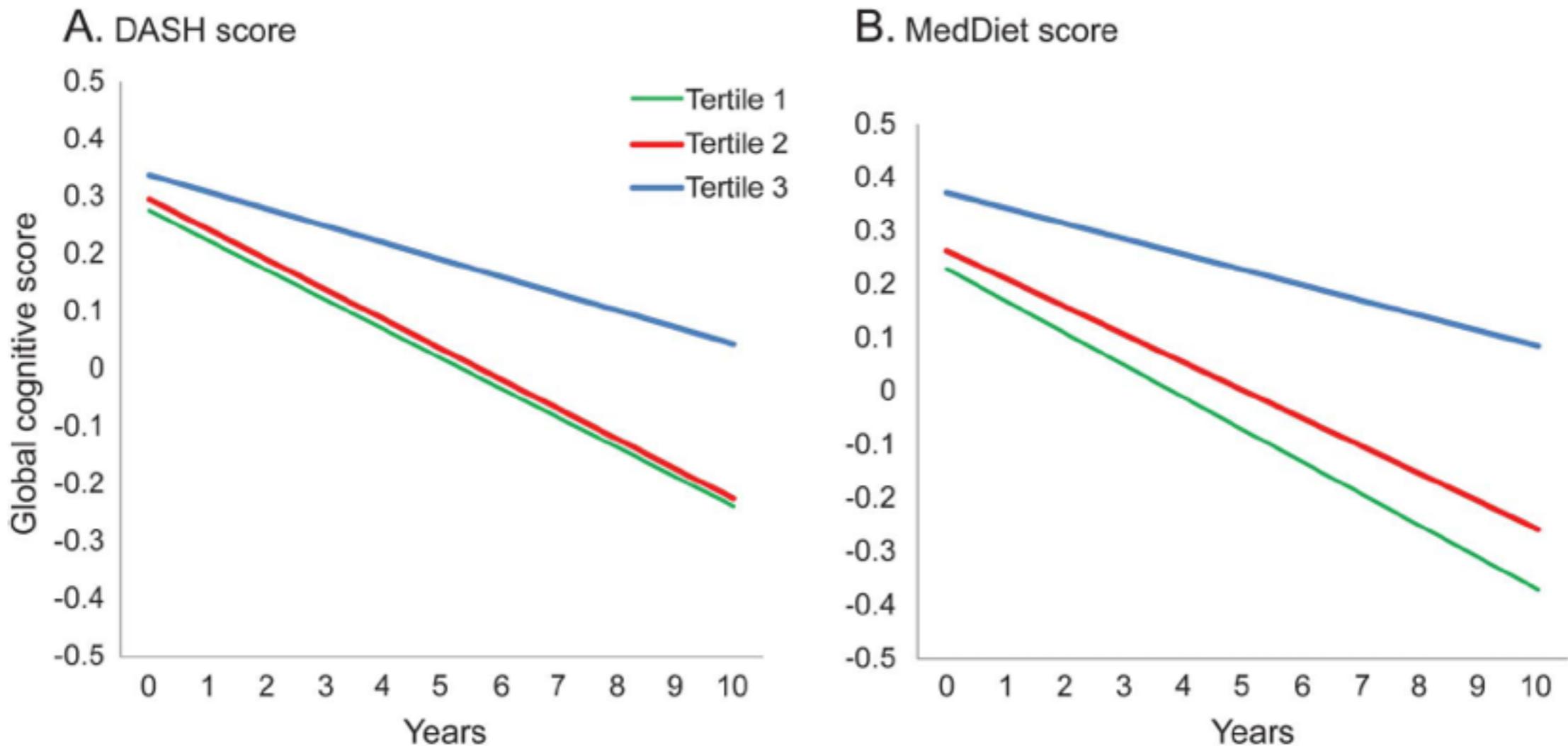
# Prevenzione

- Dieta
- Esercizio fisico
- Esercizio mentale

# Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons

Tangney C. et al., Neurology 2014

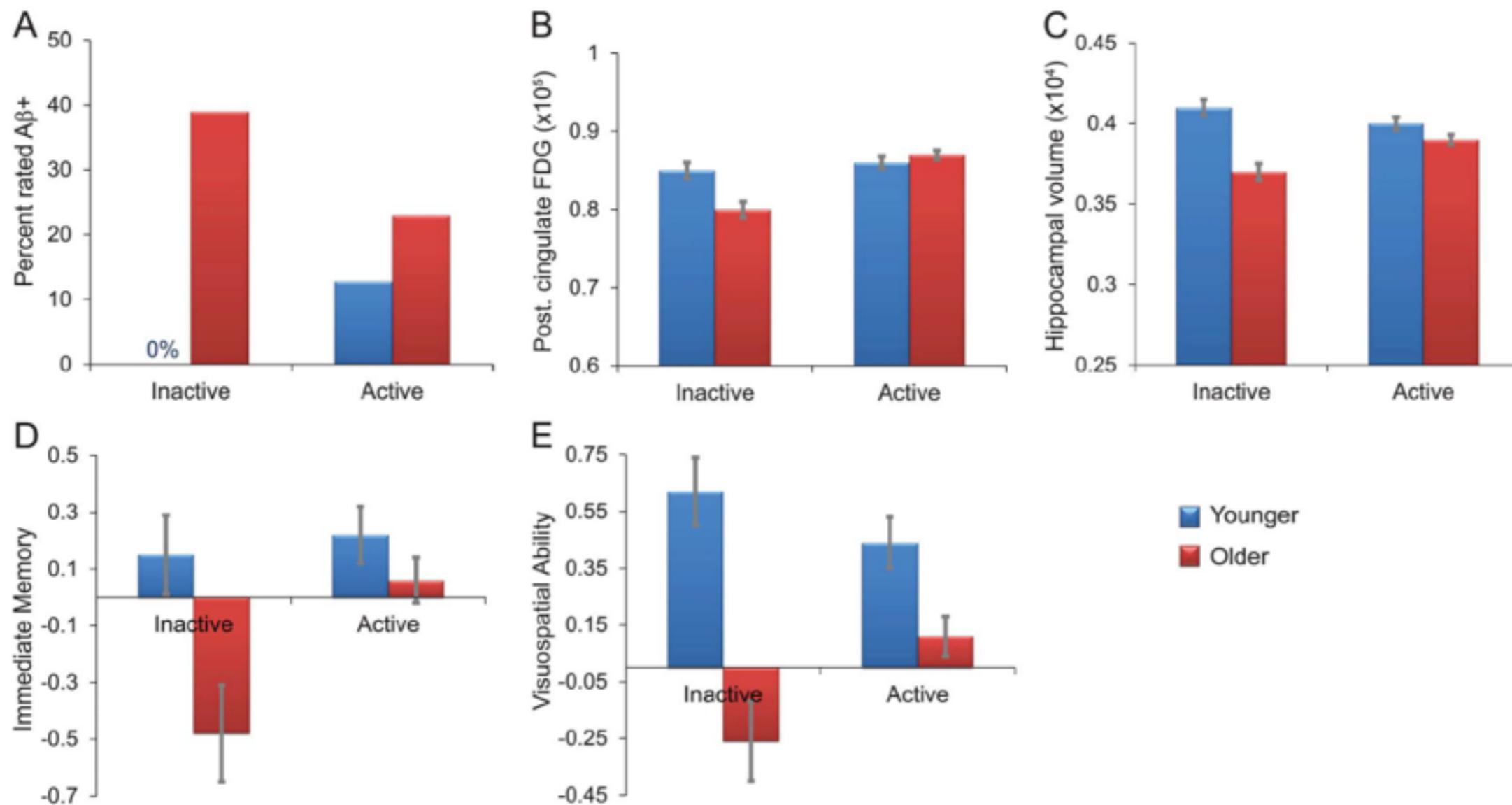
Cognitive change over time by DASH scores and MedDietScores



# Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD

Okonkwo O.C. et al. Neurology 2014

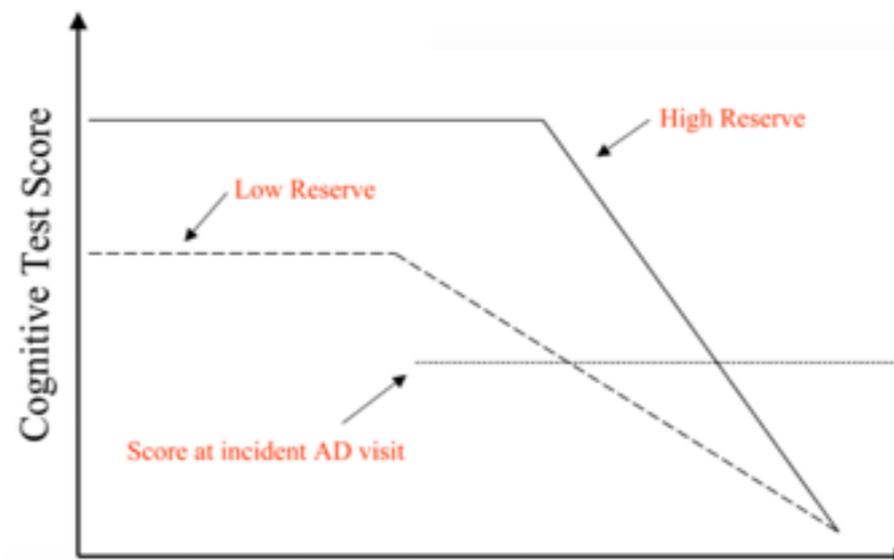
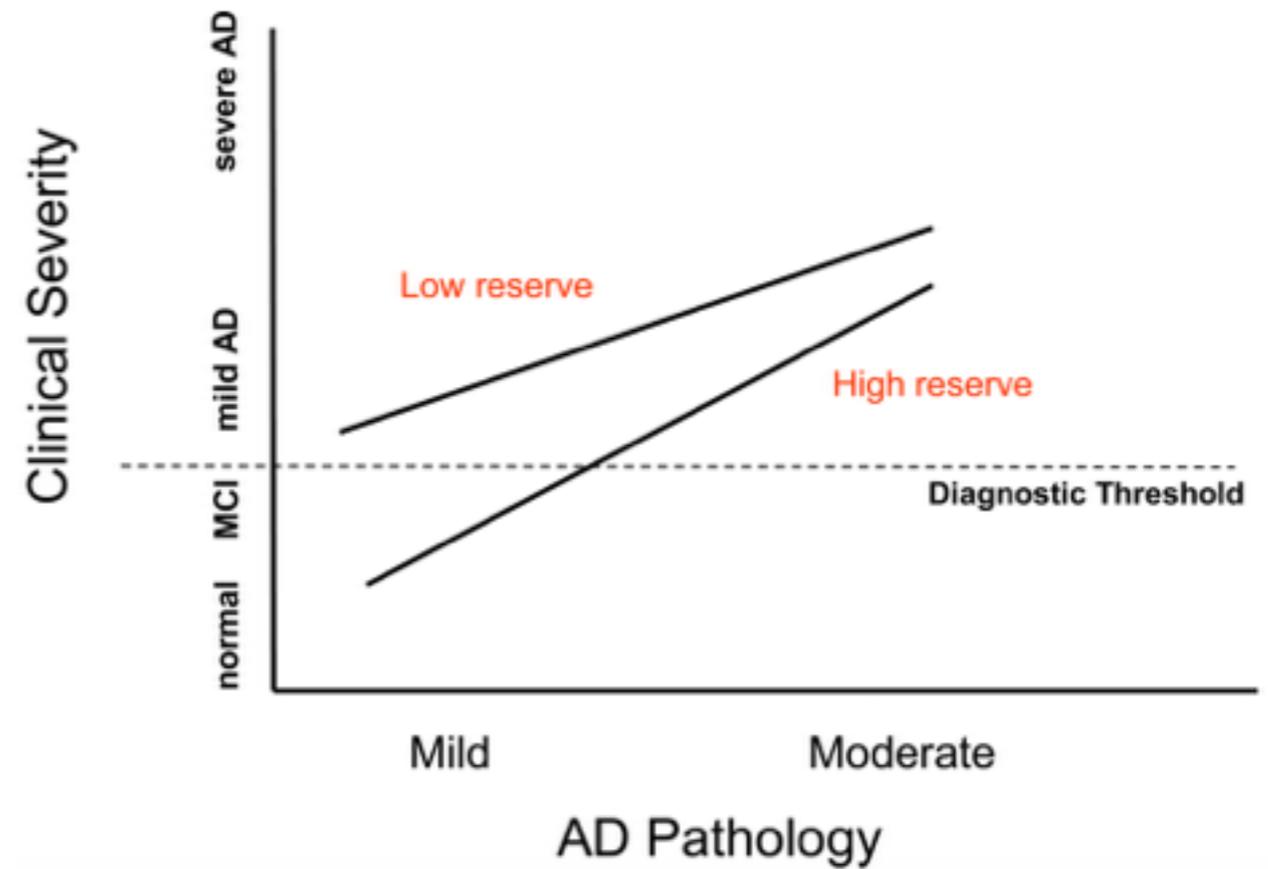
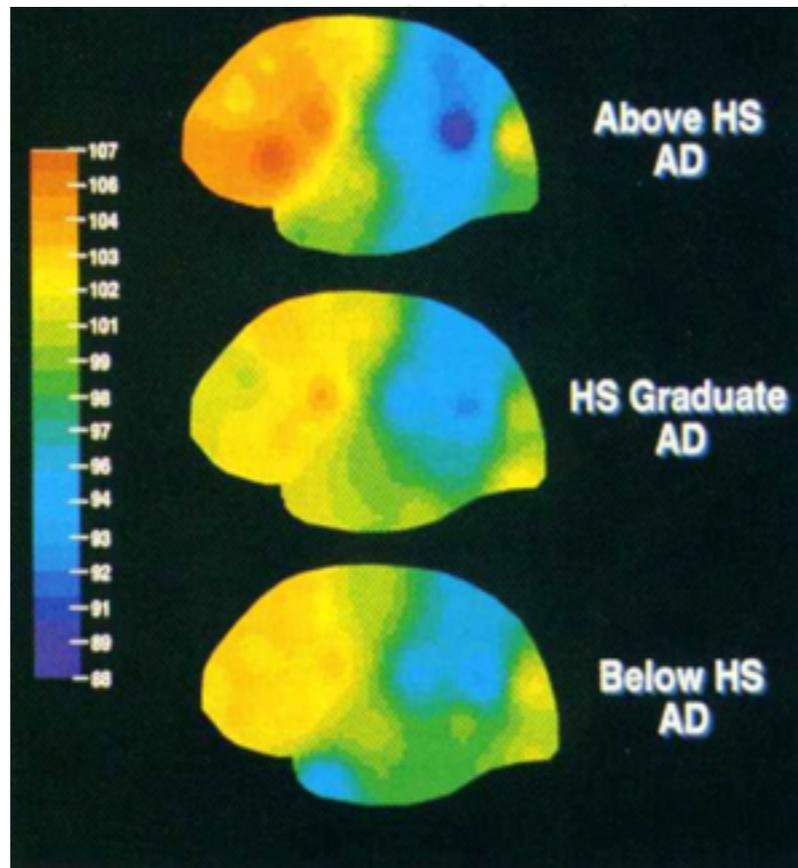
**Figure** Exercise engagement favorably alters age-associated biomarker alterations



# Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease

Yaakov Stern

Lancet Neurol 2012; 11: 1006-12



# Conclusione

- Esiste la possibilità di identificare le persone che sono ad alto rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer
- La diagnosi precoce può essere utile all'individuo e alla sua famiglia
- E' possibile che nei prossimi anni siano a disposizione terapie capaci di modificare il decorso della malattia di Alzheimer