

INDICE

- **PREMESSA** pag. 2
- **LE DEMENZE** pag. 5
- **LA MALATTIA DI ALZHEIMER** pag. 13
- **LA SINDROME PARKINSONIANA** pag. 26
- **LA MALATTIA DI PARKINSON** pag. 29
- **RICONOSCIMENTO DEI SINTOMI PRECOCI
DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE
DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA
GENERALE** pag. 42
- **BIBLIOGRAFIA** pag. 60

PREMESSA

Il quadro delle malattie neurodegenerative rappresenta un vasto numero di malattie neurologiche a lenta evoluzione spesso legate ad una patogenesi genetica e caratterizzate da una progressiva degenerazione di sistemi neuroassiali con incremento di morte cellulare per apoptosi che coinvolge vari sistemi cellulari. Questa perdita neuronale può portare ad una sintomatologia che interessa il Sistema Nervoso Centrale (SNC), quello periferico ed il muscolo.

L'invecchiamento della popolazione ed il miglioramento della diagnosi neurofisiologica e di neuroimaging fanno sì che tali malattie abbiano una sempre maggiore rilevanza epidemiologica, rappresentando patologie croniche.

Accanto a forme più conosciute come le Demenze e la Malattia di Parkinson, esistono numerose forme con incidenza più bassa che rientrano nell'ambito delle malattie rare e che hanno per oltre il 50% un interessamento neurologico.

Già il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2011-2013 includeva i pazienti affetti da malattie neurologiche degenerative e invalidanti tra quelli ad alto grado di tutela, in quanto rappresentano un problema di grande rilevanza medica e

sociale in termini di gravissima disabilità, di devastante impatto psicologico e operativo sulle famiglie e per i costi complessivi.

Uno studio condotto dall'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) e dallo European Brain Council (EBC) stima che il costo globale delle malattie del sistema nervoso in Europa sia stato di 798 miliardi di euro per il 2010 rispetto ai 386 miliardi stimati per il 2004, quindi con un incremento del 107%. Il numero stimato di persone affette dalle principali malattie neurologiche in Italia e in Europa secondo i quaderni del ministero della salute pubblicato nel 2010 è il seguente.

Patologie	n° casi per milione di abitanti					
	Italia	Europa				
Cefalea	15,1	152,81				
Ictus	1,07	8,24				
Demenza	0,81	6,34				
Disturbi dell'età evolutiva	0,62	5,93				
Epilessia	0,27	2,64				
Malattia di Parkinson	0,24	1,25				
Sclerosi Multipla	0,05	0,54				

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed ECNP indicano che nel 2020 avremo in Europa circa 80 milioni di pazienti affetti da un 'disorder of the brain'.

Le malattie del sistema nervoso che richiedono l'intervento dello specialista neurologo mostrano un'incidenza del 7,5% l'anno e una prevalenza del 30%;

questo significa che un Medico di Medicina Generale (MMG) che dovesse seguire una coorte di 1.000 pazienti vedrà circa 50 nuovi pazienti neurologici acuti l'anno e circa 300 pazienti affetti da malattie del sistema nervoso di tipo subacuto-cronico l'anno.

L'analisi dei dati in Italia indica che la prevalenza dei disturbi nervosi aumenta nella fasce di età anziane con uno svantaggio del sesso femminile a partire dai 45-54 anni, con un divario massimo intorno ai 75 anni con prevalenza di 14% nelle donne e 8% negli uomini.

Data la frequenza, l'impatto sociale e la possibilità di inquadramento iniziale nello studio di medicina generale in questa tesi verranno trattate unicamente il gruppo delle patologie 'Demenza' e la Malattia di Parkinson (MP).

LE DEMENZE

• INTRODUZIONE ALLE DEMENZE

Le Demenze rappresentano una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale ed hanno un impatto notevole in termini socio-sanitari sia per il crescente numero di famiglie che ne sono drammaticamente coinvolte, sia per la necessità di una qualificata rete integrata di servizi sanitari e socio-assistenziali finalizzata alla corretta diagnosi e gestione.

Le demenze comprendono un insieme di malattie ad andamento progressivo caratterizzate dall'alterazione delle funzioni cognitive tali da determinare la significativa riduzione delle abilità funzionali.

La demenza si distingue dall'olofrenia, dovuta al mancato sviluppo delle abilità cognitive durante l'età evolutiva, essa va distinta anche dallo stato confusionale, che si riferisce ad una disfunzione cognitiva globale, acuta e potenzialmente reversibile, non secondaria a malattie neurodegenerative.

Nella definizione generica di demenza rientrano diverse malattie, alcune classificabili come demenze 'primarie' ed altre definite 'secondarie'.

Le demenze primarie includono le forme di demenza dovute ad una degenerazione primitiva delle strutture cerebrali ed in cui il deterioramento

cognitivo rappresenta l'aspetto caratterizzante del quadro clinico e si dividono a loro volta in degenerative ed in corso di altre malattie degenerative.

Le demenze primarie degenerative sono: la Malattia di Alzheimer (DA), la Demenza Frontotemporale/Malattia di Pick (FTD) e la Demenza a corpi di Lewy.

Le demenze in corso di altre malattie degenerative sono: la Paralisi Sopranucleare Progressiva(PSP), la Degenerazione Corticobasale(DCB), la Corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

Con il termine di demenze secondarie invece si fa riferimento a tutte quelle demenze che hanno come causa un altro processo patologico, e vengono suddivise in base alla causa scatenante in demenze vascolari, infiammatorie, disendocrine, dismetaboliche, tossiche, carenziali, autoimmuni, da idrocefalo normoteso e da processi espansivi intracranici.

Sebbene il termine demenza venga utilizzato per definire una condizione irreversibile e progressiva, è necessario sottolineare che esistono alcune sindromi demenziali secondarie potenzialmente reversibili che vanno riconosciute tempestivamente perché parzialmente trattabili.

Da un punto di vista clinico le demenze primarie si classificano in forme corticali e sottocorticali, in base alla specifica localizzazione del danno anatomico e del corrispondente profilo neuropsicologico.

Le demenze corticali sono caratterizzate da un quadro neuropsicologico di precipua compromissione delle funzioni cognitive così dette strumentali quali memoria, linguaggio, prassie, gnosis. Le demenze sottocorticali, caratterizzate dall'interessamento delle strutture sottocorticali quali gangli della base, talamo, mesencefalo e delle connessioni cortico-sottocorticali, presentano un quadro neuropsicologico a prevalente espressione disesecutiva, con rallentamento ideativo, apatia e depressione dell'umore.

Oltre ai sintomi cognitivi caratterizzanti, le sindromi demenziali si associano frequentemente a sintomi neuropsichiatrici inclusi aggressività, agitazione, depressione, alterazioni della condotta alimentare, disinibizione, apatia, allucinazioni e deliri. Essi sono riconosciuti come Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) secondo la definizione dell'International Psychogeriatric Association.

Alcuni BPSD sono presenti fin dalle fasi più precoci della sindrome demenziale e possono non avere una relazione con la gravità del disturbo cognitivo, inoltre sono causa di distress per i familiari dei soggetti affetti da demenza e rappresentano i più comuni moventi d'istituzionalizzazione di questi pazienti.

Numerosi studi epidemiologici internazionali confermano le stime secondo cui nel 2020 il numero dei soggetti affetti da demenza nel mondo arriverà ad oltre

48 milioni e raggiungerà, nel 2040, il numero di 81,1,milioni di individui secondo il Ministero della salute.

La demenza è una condizione che interessa dall'1 al 5% della popolazione sopra i 65 anni, con una prevalenza che raddoppia poi ogni quattro anni, giungendo quindi ad una percentuale di circa del 30% all'età di 80 anni.

La prevalenza media nel mondo è stimata del 3,5% con un'incidenza media annua di 7,5 casi per 1.000 individui; i dati di incidenza sono strettamente correlati all'aspettativa di vita dei singoli paesi variando da un minimo di 3,5 casi annui per 1.000 persone in Africa ad un massimo di 10.5 casi annui per 1.000 individui nel Nord America.

In Italia la prevalenza stimata di tutte le sindromi demenziali è di circa 1.000.000 di soggetti.

• **LE DEMENZE PRIMARIE NON ALZHEIMER**

Con il termine demenze non Alzheimer si fa riferimento a tutte quelle cause di demenza primaria che non appartengono al quadro nosografico della Malattia di Alzheimer. Vediamo di seguito i quadri più importanti e frequenti.

- **DEMENZA FRONTOTEMPORALE (FTD) E MALATTIA DI PICK**

La Malattia di Pick è un termine usato per descrivere le alterazioni patologiche nella demenza frontotemporale comprese grave atrofia, perdita neuronale, gliosi e presenza di neuroni anomali (cellule di Pick) che contengono inclusioni (corpi di Pick).

Con il termine di demenza frontotemporale si fa riferimento a tre sindromi cliniche principali: la variante comportamentale (bvFTD), l'afasia progressiva non fluente (PNFA) e la demenza semantica (SD). La FTD è la seconda causa di demenza in età pre-senile. La prevalenza è approssimativamente di 15 per 100.000 individui mentre l'incidenza varia da 2,2 a 8,9 per 100.000 per anno in rapporto all'età di esordio. L'età media dell'esordio è nella sesta decade con un range 30-90 anni; la familiarità è frequente.

La variante comportamentale della FTD (bvFTD) è caratterizzata da precoci cambiamenti del comportamento e della personalità. I disturbi comportamentali all'esordio spaziano dall'apatia alla disinibizione in particolare ipersessualità ed iperfagia, alle alterazioni della personalità, impulsività, irritabilità, comportamenti rituali o manierismi. Il paziente è inconsapevole dei disturbi comportamentali di cui è affetto (anosognosia) e spesso è affetto da disturbi psicopatologici quali la depressione o il disturbo bipolare. In seguito il paziente inizia a manifestare i disturbi cognitivi (facile distraibilità, difficoltà nel pianificare, programmare, eseguire le abituali attività professionali) identificabili in una sindrome disesecutiva. Compiono anche

distrurbi del linguaggio come la perdita precoce della capacità di pianificare il discorso e tali disturbi si aggravano fino al mutismo completo. Spesso sono presenti l'aprassia ideativa ed ideomotoria che determinano gravi difficoltà ad operare nella quotidianità. La memoria autobiografica e le funzioni visuo-spaziali sono relativamente indenni. Possono essere presenti segni extrapiramidali e in rari casi può coesistere la malattia del motoneurone.

Il quadro clinico dell'afasia progressiva non fluente (PNFA) è caratterizzato da significativa riduzione della produzione del linguaggio che tende ad essere agrammatico e telegrafico. È frequentemente presente aprassia del linguaggio (disturbo motorio del linguaggio caratterizzato da disintegrazione fonetica). Con il peggioramento del disturbo possono comparire alterazioni comportamentali.

Per quanto riguarda la demenza semantica (SD), il termine è riservato ad una sindrome clinica caratterizzata da linguaggio fluente con perdita delle conoscenze concettuali di parole ed oggetti e deficit di comprensione. Sono frequenti errori tipo anomia (incapacità a denominare un oggetto pur riconoscendolo).

- **LA DEMENZA A CORPI DI LEWY (DLB)**

La demenza a corpi di Lewy è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla deposizione dei corpi di Lewy nelle aree neocorticali e nel sistema

limbico, e da un punto di vista clinico da un decadimento cognitivo, allucinazioni visive precoci e parkinsonismo. Poiché la demenza compare nella fase avanzata della Malattia di Parkinson si pone un problema di diagnosi differenziale; per convenzione operativa è stata proposta la regola del primo anno, ovvero una diagnosi di DLB si applicherebbe a quei soggetti che sviluppano la sindrome demenziale prima e non oltre l'anno dell'esordio dei sintomi parkinsoniani; la diagnosi invece di demenza associata alla malattia di Parkinson (PDD) a quelli che sviluppano la demenza tardivamente e comunque dopo almeno un anno dall'insorgenza dei sintomi motori.

Studi epidemiologici dimostrano che la DLB, dopo la malattia di Alzheimer è la seconda più comune forma di demenza degenerativa nella popolazione anziana, essendo responsabile del 22% di tutti i casi di demenza. La DLB generalmente si presenta nella tarda età adulta tra i 60 e i 90.

La DLB realizza una sindrome demenziale, essenzialmente sottocorticale, associata a specifici deficit corticali. Generalmente la malattia esordisce con episodi ricorrenti di confusione su sfondo di deterioramento cognitivo progressivamente ingravescente.

I deficit neuropsicologici comprendono gravi disturbi dell'attenzione, del richiamo della memoria, delle funzioni esecutive e visuo-spaziali. Un aspetto tipico è la presenza di fluttuazioni cognitive che possono durare minuti, ore o giorni. Oltre al disturbo cognitivo, sono presenti allucinazioni, parkinsonismo,

alterazioni del sonno e disfunzioni autonome. Le allucinazioni sono presenti nel 33% dei pazienti all'esordio e coinvolgono principalmente il canale sensoriale visivo, sono dettagliate, spesso ad esordio notturno e ricorrenti. I pazienti riferiscono immagini animate vivide, colorate, tridimensionali e generalmente mute. Spesso sono presenti disturbi dell'umore, con una sintomatologia depressiva che tende a manifestarsi in modo fluttuante con periodi di relativo benessere alternati a periodi di grave depressione tali da determinare soprattutto nella fasi iniziali di malattia, tentativi di suicidio.

Per quanto riguarda la prognosi la durata media di sopravvivenza dall'esordio di malattia è circa 7,3 anni.

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (AD) prende il nome dal neurologo tedesco che per primo descrisse il caso della signora Augustine ai primi del '900. Il primo però a descriverne il quadro anatomopatologico fu un suo allievo, l'italiano Gaetano Perusini.

La AD rappresenta il paradigma delle demenze degenerative corticali. È caratterizzata da uno specifico quadro anatomopatologico che include la presenza di tre elementi: le placche senili extracellulari, l'angiomiopatia amiloidea depositata nelle arteriole cerebrali e la presenza di grovigli neurofibrillari intracellulari nel tessuto cerebrale.

Il quadro morfologico della AD è caratterizzato da degenerazione neuronale e sinaptica con perdita di spine dendritiche con progressiva atrofia corticale. Nelle fasi iniziali di malattia, essendo certe popolazioni neuronali più vulnerabili alla tossicità dell'amiloide e dei grovigli neurofibrillari, si osserva atrofia cerebrale soprattutto a carico delle aree temporali mesiali, in particolare ippocampo ed amigdala, per poi diffondersi in maniera simmetrica alla corteccia cerebrale dei due emisferi.

Da un punto di vista biochimico, la trasmissione colinergica risulta significativamente ridotta nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nelle

proiezioni ascendenti a partenza tronco encefalica, ma oltre al deficit colinergico, si instaura anche progressivamente quello noradrenergico e serotoninergico.

- **EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

La Malattia di Alzheimer-Perusini (AD) è la forma più comune di demenza (60%).

In Italia si stima che circa 500.000 individui siano affetti da AD, con un tasso di incidenza di 70casi/anno/100.000 abitanti. Nella popolazione oltre gli 80 anni, la prevalenza è stimata essere superiore al 25%.

Fattori di rischio per AD accertati sono: l'età, la familiarità ed il polimorfismo del gene dell'apolipoproteinaE (APOE, cromosoma 19), una proteina plasmatica che opera da carrier per il colesterolo. L'APOE è un gene polimorfico con tre varianti alleliche: E2, E3, E4; l'allele E4 sia in eterozigosi che in omozigosi aumenta il rischio rispettivamente da due a quattro volte, mentre l'allele E2 sembra ridurre il rischio di ammalarsi si AD.

Fattori che sembrano interagire con la predisposizione genetica sono il sesso femminile, una bassa concentrazione di colesterolo HDL, la presenza di malattia cerebrovascolare, la bassa scolarità ed una ridotta attività fisica.

Un altro gene identificato recentemente è il gene SORL1 che codifica per una proteina che agevola il recycling della proteina APP verso gli endosomi di

riciclaggio e ne evita il trasporto nei 'late endosomes' al cui interno prevalgono la beta e gamma secretasi. Mutazioni del gene SORL1 provocano una ridotta attività della proteina con un aumento del peptide AlfaBeta e possono essere responsabili del 10-20% dei casi di Alzheimer familiare ad insorgenza tardiva.

Gli individui che ereditano una forma mutata di Alfa 2 microglobulina presentano un rischio maggiore di sviluppare la DA; il meccanismo non è chiaro ma potrebbe avere a che fare con il suo ruolo di proteina 'scavenger' o con il legame alla proteina correlata con il recettore delle lipoproteine (LRP), anch'essa legata all'apolipoproteinaE.

Alcuni studi hanno rilevato che, quando si verifica una perdita di coscienza dovuta ad un significativo trauma cranico, l'insorgenza della DA diventa più probabile. Uno studio in particolare suggerisce che il trauma cranico di una certa consistenza possa accelerare l'insorgenza di DA da 5 a 7 anni.

Tutti gli individui affetti da sindrome di Down svilupperanno una patologia del tipo DA se vivono sufficientemente a lungo.

Da un precedente studio tedesco di una coorte di anziani con più di 75 anni era emersa una significativa associazione tra utilizzo di inibitori di pompa protonica (PPI) e demenza incidente. Per confermare questa associazione è stato eseguito uno studio osservazionale di coorte prospettico sulla base del principale sistema assicurativo e previdenziale tedesco dal 2004 al 2011.

L'esposizione a PPI è stata associata ad un significativo aumento del rischio di demenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine; l'analisi per principio attivo ha rivelato che il rischio era simile per omeprazolo e pantoprazolo e più pronunciato per esomeprazolo.

In termini di effetti protettivi ci sono evidenze, anche se non confermate, che l'uso prolungato di farmaci antinfiammatori non steroidei e la dieta ricca di acidi grassi omega3 contribuiscano a ridurre il rischio di AD.

Alcuni studi hanno suggerito che la Malattia di Alzheimer è clinicamente riscontrabile ad uno stadio più avanzato nei pazienti che presentano un alto livello di istruzione, confrontati con pazienti del basso livello. È stato ipotizzato che gli individui che presentano un alto livello di istruzione, in particolare coloro che hanno avuto uno sviluppo mentale precoce, possano disporre di una maggiore riserva cognitiva rispetto ad individui che presentano un basso livello.

Recentemente sono stati individuati tre geni, altamente penetranti, coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer e responsabili di forme a trasmissione autosomica dominante con esordio precoce prima dei 65 anni: la proteina precursore dell'amiloide (APP, cromosoma 21), la presenilina 1 (PSEN1, cromosoma 14) e la presenilina 2 (PSEN2, cromosoma 1). Questi geni sono coinvolti nel processamento della proteina precursore dell'amiloide. Le

mutazioni genetiche a trasmissione mendeliana spiegano però solo il 5% del numero totale dei casi di AD.

- **CRITERI DIAGNOSTICI**

Uno dei capitoli che ha subito una revisione sostanziale nel passaggio dal Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali DSM IV al DSM V è quello precedentemente denominato “Delirium, Demenza, Disturbi Amnesici e altri Disturbi Cognitivi”. Il DSM V ha ribattezzato questo capitolo “Disturbi Neurocognitivi”.

Ha un forte impatto dottrinale e sociale la rinuncia al termine Demenza che comunque non viene in assoluto abbandonato. Gli autori osservano che, anche se il termine demenza sia il termine consueto per riferirsi alle demenze degenerative che colpiscono l’anziano, il termine disturbo neurocognitivo possa essere preferito per quelle condizioni che colpiscono gli individui più giovani; non si può inoltre non considerare che il termine demenza abbia acquistato nel linguaggio comune una valenza stigmatizzante.

Disturbo neurocognitivo è certamente espressione più rispettosa e politicamente corretta.

Secondo il DSM V quindi distinguiamo un Disturbo neurocognitivo maggiore e uno minore.

Per rientrare nella diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore bisogna presentare:

1. evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:
 - Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive;
 - Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
2. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es. necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci).
3. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
4. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare inoltre se è presente o meno alterazione comportamentale e se nel caso fosse presente, descriverla.

Specificare inoltre la gravità attuale.

Per quanto riguarda invece il disturbo neurocognitivo lieve:

1. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:

-Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive;

-Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

2. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci sono conservate, ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).

3. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.

4. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per esempio, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare anche qui se è presente alterazione comportamentale.

Disturbo neurocognitivo maggiore o lieve dovuto a malattia di Alzheimer :

A. Sono soddisfatti i criteri per il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve.

B. C'è esordio insidioso e graduale progressione del danno in uno o più domini cognitivi (per il disturbo neurocognitivo maggiore, almeno due domini devono essere compromessi).

C. Sono soddisfatti i criteri per la malattia di Alzheimer, sia probabile sia possibile, come segue per il disturbo neurocognitivo maggiore:

Una probabile malattia di Alzheimer è diagnosticata se è presente uno dei seguenti; altrimenti, deve essere diagnosticata una possibile malattia di Alzheimer.

1. Evidenza di una mutazione genetica causativa della malattia di Alzheimer dall'anamnesi familiare o da test genetici.

2. Sono presenti tutti e tre i seguenti:

2a. Chiara evidenza di declino della memoria e dell'apprendimento e di almeno un altro dominio cognitivo (basato sull'anamnesi dettagliata o su test neuropsicologici seriali).

2b. Declino costantemente progressivo e graduale nella cognizione, senza plateau estesi.

2c. Nessuna evidenza di eziologia mista (cioè assenza di altre malattie neurodegenerative o cerebrovascolari, o di un'altra malattia neurologica, mentale o sistemica che possa contribuire al declino cognitivo).

- **PRESENTAZIONE CLINICA**

La Malattia di Alzheimer (AD) presenta due picchi uno precoce e uno tardivo. Le forme ad esordio precoce o presenile sono meno frequenti (5%) e generalmente sono familiari a trasmissione mendeliana dominante; l'AD ad esordio tardivo o senile, generalmente dopo i 65 anni, è di gran lunga la forma più frequente ed è a carattere sporadico seppure si ritiene esistano fattori genetici di suscettibilità.

L'esordio dei sintomi clinici è di solito insidioso ed il quadro clinico si arricchisce nella progressione della malattia, includendo disturbi cognitivi, comportamentali, declino funzionale e segni neurologici quali segni extrapiramidali, disturbi della marcia, riflessi primitivi di prensione e succhiamento, crisi epilettiche e mioclonie.

I sintomi cognitivi sono sintomi primari, rappresentano la diretta conseguenza del processo morboso cerebrale ed includono:

- deficit della memoria: compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni o di richiamare informazioni precedentemente apprese;
- afasia: disturbo del linguaggio, caratterizzato da perdita della capacità di esprimersi, di scrivere o di comprendere il linguaggio scritto o parlato;
- aprassia: compromissione della capacità di eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità;

-agnosia: incapacità a riconoscere o identificare oggetti, in assenza di deficit sensoriali;

-deficit del pensiero astratto e della capacità di critica con difficoltà di pianificare, organizzare, fare ragionamenti astratti.

I sintomi non cognitivi sono i sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD). Sono sintomi secondari, cioè espressione del tentativo di adattamento del soggetto ai sintomi cognitivi ed al deficit di funzionamento che ne consegue.

Vengono definiti come un gruppo eterogeneo di sintomi da alterazione della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento, che si osservano frequentemente in pazienti con demenza.

Di solito i sintomi non cognitivi che compaiono più precocemente sono quelli legati alla sfera affettiva (ansia, preoccupazione eccessiva, tristezza), mentre negli stadi avanzati della demenza diventano più frequenti i disturbi del comportamento, del pensiero e quelli percettivi (agitazione, erronei riconoscimenti, deliri).

In particolare nella demenza di Alzheimer i più importanti disturbi non cognitivi sono :

-*Depressione* (38%): inversamente correlata alla gravità dell'AD;

-*Apatia* (72%): è la mancanza d'iniziativa, di motivazione e d'interesse per le attività quotidiane, distacco affettivo, imperturbabilità di fronte ad un qualsiasi stimolo;

- Ansia* (48%): libera o associata a fobie, come l'idrofobia delle fasi avanzate; di norma si esprime con eccessiva preoccupazione per il proprio stato di salute o paura immotivata di restare senza risorse economiche (comportamenti esageratamente parsimoniosi, pseudocollezionismo) o di restare soli;
- S.di Godot*: richiesta continua di informazioni su un evento futuro;
- Irritabilità* (42%), *irrequietezza*, *agitazione psicomotoria* (torcersi le mani, cantilenare) ed *aggressività*;
- Labilità emotiva*: rapida fluttuazione del tono dell'umore e facilità eccessiva a passare dalla commozione improvvisa all'immediato ripristino dell'umore di base;
- Agitazione* (60% correlata con la gravità dell'AD): è definita come un'attività fisica o verbale/vocale inappropriata, non conseguente ai bisogni o alla confusione della persona;
- Aggressività* verbale e/o fisica, quale attacchi fisici, minacce, distruzione intenzionale di oggetti, reazioni catastrofiche;
- Wandering* (38%): comportamento motorio aberrante, affaccendamento finalistico;
- Deliri* (22%): sono poco strutturati, generalmente traggono spunto da uno stimolo esterno. Si tratta di deliri di nocumento, di abbandono, di latrocinio, di persecuzione;
- Sindrome di Capgras*: convinzione che una persona familiare sia stata rimpiazzata da una copia esatta;

- Sindrome di Fregoli*: falso riconoscimento di soggetti familiari in persone che invece sono estranee;
- Delirio d'intermetamorfosi*: convinzione che persone note si tramutano fisicamente e psicologicamente in altri soggetti;
- Delirio di sosia soggettivo*: idea che un proprio sosia agisca in modo indipendente da sé;
- Allucinazioni (10%)*: sono soprattutto visive (30%): genitori deceduti, intrusi, animali;
- Misidentificazioni*;
- Phantom boarder*: presenza di estranei (fantasmi) che vivono nella propria casa;
- Picture sign*: la televisione come “vissuto concreto” con cui il paziente si misura ed interagisce;
- Fenomeno del sundowning*: caratterizzato dal peggioramento della sintomatologia al tramontare del sole e comunque in tutte le situazioni di passaggio da una buona illuminazione ambientale ad una illuminazione scarsa. E' legato ad alterata percezione ambientale che provoca aumento della confusione fino a generare illusioni e allucinazioni. Determina ansia, agitazione e aggressività, attività motoria e verbale (vagabondaggio, urla), oppositività e reazioni catastrofiche;
- Disturbi del sonno*: caratterizzati da inversione del ritmo sonno-veglia, agitazione notturna, insonnia e frammentazione del sonno;

-Disturbi della sfera sessuale: riduzione-assenza del desiderio sessuale nei quadri depressivi; ipersessualità, anche con comportamenti socialmente inopportuni, nei quadri di euforia (8%), disinibizione (36%);

-Disturbi dell'alimentazione: voracità, iperfagia, variazioni nelle preferenze alimentari, tendenza ad ingerire sostanze non commestibili.

LA SINDROME PARKINSONIANA

- **INTRODUZIONE ALLA SINDROME PARKINSONIANA**

Si definisce sindrome parkinsoniana la combinazione di almeno due dei seguenti sintomi/segni cardinali: *tremore, rigidità, bradicinesia ed instabilità posturale*.

Il *tremore*, generalmente riferito dal paziente, può comparire a riposo, può presentarsi nell'assunzione di alcune posture (tremore posturale) e più raramente durante i movimenti degli arti superiori (tremore intenzionale).

La *rigidità* può essere avvertita dal paziente come una sensazione di tensione muscolare fino al dolore, essa si valuta clinicamente come l'aumentata resistenza alla mobilizzazione passiva degli arti (rigidità segmentaria) o del capo (rigidità assiale).

La *bradicinesia* si manifesta come riduzione d'ampiezza e/o velocità del movimento in assenza di riduzione della forza, molto spesso il paziente la riferisce come debolezza muscolare.

L'instabilità posturale, sintomo che viene generalmente riferito dal paziente come problema di equilibrio, può associarsi a storia di cadute.

La sindrome parkinsoniana è espressione clinica di molte malattie neurologiche causate da diverse eziologie e con diversi meccanismi patogenetici.

Per convenzione didattica distinguiamo Parkinsonismi primari, su base neurodegenerativa, dai parkinsonismi secondari o sintomatici.

A loro volta i Parkinsonismi primari comprendono la Malattia di Parkinson (MP) definita idiopatica, i Parkinsonismi genetici e i Parkinsonismi Plus o Atipici.

Malattie che si manifestano con una Sindrome Parkinsoniana (e loro frequenza relativa)sono quindi:

-Malattia di Parkinson idiopatica 75-80%;

-Forme monogeniche di parkinsonismo 5-7% (PARK1-PARK16);

-Parkinsonismi atipici o plus 4%: Atrofia multi sistemica (MSA) Paralisi sopranucleare progressiva(PSP) Degenerazione corticobasale (CBD);

-Malattie erodegenerative rare:malattia di Huntington, malattia di Wilson,atassie spino cerebellari (SCA2-SCA3-SCA17) mutazioni che inducono distonia(DYT12);

-Parkinsonismi secondari 10%:vascolare, farmaco indotto, emiatrofia-emiparkinson,idrocefalo

normoteso, postipossico, postinfettivo, metabolico (epatopatia), da tossine, da rumore, psicogenico.

LA MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson (MP), che rappresenta più del 75% delle sindromi parkinsoniane, prende il nome dal medico inglese James Parkinson che nella celebre monografia intitolata 'An essay on the shaking palsy' del 1871, fornì la prima descrizione del quadro clinico.

La MP è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale a decorso cronico-progressivo, caratterizzata da un punto di vista anatomico-patologico dalla perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra e dalla presenza di inclusioni intracitoplasmatiche, note corpi di Lewy. Tuttavia, lo spettro delle alterazioni anatomico-patologiche riguarda anche l'interessamento di altri sistemi neuronali quali il noradrenergico, il colinergico e il serotoninergico.

- **EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

La Malattia di Parkinson (MP) è una delle più comuni cause di disabilità neurologica, colpendo l'1% della popolazione adulta sopra i 55 anni. L'età media di esordio è compresa tra i 50 e i 60 anni con una lieve predominanza del sesso maschile (1,25:1) ed una durata media di malattia di 15 anni.

Un'età d'esordio inferiore ai 40 è rara e suggerisce una causa genetica di Parkinsonismo.

Studi epidemiologici di comunità hanno indicato una prevalenza variabile da 57/100.000 abitanti in Cina a 360/100.000 negli USA. In Italia è riportata una prevalenza compresa tra 65,6 e 180/100.000 abitanti, negli studi che hanno utilizzato metodologie indirette, e 257/100.000 abitanti nell'unico studio porta a porta effettuato in Sicilia. Gli studi d'incidenza sono meno numerosi rispetto a quelli di prevalenza indicando tassi variabili tra 4,9 e 23,8 casi/anno/100.000 abitanti.

L'eziologia della MP idiopatica è ignota. Gli studi epidemiologici hanno consentito di identificare fattori di rischio come familiarità per MP, esposizione occupazionale ai pesticidi) e fattori protettivi, in particolare, esposizione a fumo di sigaretta e consumo di caffè.

L'importanza dei fattori ambientali nella patogenesi della MP è sostenuta dall'esperienza dell'MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), un analogo della meperidina utilizzato come droga d'abuso in grado di provocare una sindrome acinetico-rigida nell'uomo e negli animali da laboratorio.

L'MPTP, come l'erbicida paracua ed il pesticida rotenone, esplicano la loro azione neurotossica attraverso l'inibizione selettiva del complesso I della catena respiratoria mitocondriale, con aumento della produzione di ROS (Reactive Oxygen Species) che innescerebbero il processo apoptotico.

Studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione a pesticidi e l'insorgenza della malattia. È stato ipotizzato che anche le categorie professionali esposte a metalli pesanti come ferro, manganese, rame, piombo, alluminio e zinco abbiano un rischio aumentato di sviluppare MP.

Più difficile è spiegare il ruolo protettivo esercitato dal fumo di tabacco e dal consumo di caffè. Sono state evocate l'azione diretta della nicotina sul rilascio di dopamina, l'azione antiossidante del fumo contro la liberazione di radicali liberi, l'azione della caffeina sui recettori adenosinici dei GdB.

Maggiori informazioni su possibili meccanismi patogenetici responsabili della MP provengono dagli studi sulle forme monogeniche di parkinsonismo, grazie all'identificazione del ruolo delle proteine mutate sulla respirazione mitocondriale, sul trasporto assonale e sinaptico, sull'accumulo e rimozione di proteine cellulari.

Le conoscenze attuali consentono di ipotizzare che mutazioni in singoli geni maggiori siano responsabili solo di una quota minoritaria di MP e che nella maggioranza dei pazienti, specialmente con storia familiare negativa, la malattia sia causata da una complessa interazione di numerosi fattori sia genetici che ambientali, che interagiscono variamente tra loro fino al raggiungimento di una soglia di malattia.

Il substrato anatomico-patologico della MP è rappresentato dalla degenerazione dei neuroni della pars compacta della substantia nigra mesencefalica e della via dopaminergica nigrostriatale che da essa trae origine.

Attraverso l'analisi neuropatologica si è nel tempo identificato un processo neurodegenerativo che in realtà coinvolge in maniera diffusa tutto l'encefalo; risultano essere coinvolti nel processo il nucleo basale colinergico di Meynert che fornisce input colinergici alla corteccia cerebrale, neuroni ipotalamici, neuroni corticali (in particolar modo nel giro cingolato e nella corteccia entorinale) così come quelli del bulbo olfattorio e dei gangli del simpatico e del parasimpatico intestinale.

La substantia nigra mesencefalica è l'area in cui maggiormente si concentra la perdita neuronale. Tale area risulta essere la sede di partenza della via dopaminergica nigro-striatale. La dopamina, rilasciata a livello del nucleo striato modula l'attività neuronale del circuito dei nuclei della base che permette la regolazione e l'apprendimento di attività motorie, nonché di essenziali funzioni cognitive. La perdita di tali neuroni porta alla disregolazione dell'attività di controllo esercitata dai nuclei della base sull'attività motoria e alla comparsa dei sintomi di malattia quali la bradicinesia, l'ipertono muscolare e il tremore a riposo.

Secondo Braak la degenerazione avverrebbe secondo vari stadi che interessano progressivamente varie zone e che corrisponderebbero all'insorgenza e

avanzamento dei sintomi non motori (SNM); questa degenerazione partirebbe dal bulbo olfattorio, che potrebbe quindi spiegare l'anosmia come segno prodromico di malattia.

- **CRITERI DIAGNOSTICI**

La diagnosi di MP resta tutt'ora una diagnosi clinica dato che non abbiamo ancora oggi test diagnostici specifici e marcatori biologici inequivocabilmente associati alla malattia. La diagnosi differenziale è tra la MP idiopatica, i parkinsonismi secondari, i parkinsonismi atipici ed il tremore essenziale. Quest'ultimo non rientra tra le diagnosi di sindrome parkinsoniana, perché per definizione nel tremore essenziale, il tremore è l'unico sintomo rilevabile. Tuttavia, nella MP in fase molto iniziale, il tremore può essere il solo sintomo evidente sollevando incertezze diagnostiche.

La diagnosi di MP è attualmente formulata in base alla verifica dei criteri clinici ed anatomopatologici proposti dalla United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank che identificano tre livelli nel processo diagnostico: il riconoscimento dei sintomi motori cardinali di sindrome parkinsoniana, assenza dei segni di esclusione e presenza dei criteri di supporto per diagnosi di MP idiopatica.

I criteri di inclusione sono la presenza di bradicinesia e almeno uno tra: rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale.

Criteri di esclusione comprendono invece: storia di ictus ripetuti, storia di ripetuti traumi cranici, storia di chiara encefalite, crisi oculogire, trattamento neurolettico all'esordio dei sintomi, più di un parente affetto, remissione sostenuta, manifestazioni strettamente unilaterali dopo 3 anni, paralisi sopranucleare dello sguardo, segni cerebellari, precoce coinvolgimento autonomo severo, precoce demenza severa con disturbi di memoria, linguaggio, prassia, segno di Babinski, presenza di tumore cerebrale o di idrocefalo, risposta negativa a dosi elevate di Ldopa, esposizione a sostanze neurotossiche.

Criteri di supporto invece sono :insorgenza unilaterale, tremore a riposo all'esordio, disordine progressivo, asimmetria persistente a carico del lato colpito all'esordio, eccellente risposta alla Ldopa, corea severa Ldopa indotta, risposta alla Ldopa per un minimo di 5 anni, decorso clinico di minimo 10anni.

Possiamo quindi distinguere una MP:

Possibile	-presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (uno dei quali tremore o bradicinesia); -assenza di sintomi atipici; -documentata risposta all'uso di L-Dopa o Dopaminoagonisti (o mancanza di un adeguato tentativo terapeutico)
Probabile	-presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali; -assenza di sintomi atipici per almeno 3 anni; -documentata risposta all'uso di L-Dopa o Dopamino-agonisti.
Definita	-presenza di tutti i criteri per la diagnosi di probabilità; -conferma autoptica.

Diversi marcatori sono stati proposti per lo studio dei terminali dopaminergici striatali. Quelli di più comune impiego sono la F(18)-fluorodopa impiegata negli studi PET, e I(123)beta-CIT impiegato negli studi SPECT. La F18fluorodopa, analogo della Ldopa, viene captata dalle terminazioni dopaminergiche striatali e successivamente metabolizzata a F18-fluorodopamina. Il I123-FP-CIT/SPECT, analogo della cocaina, lega il trasportatore della dopamina (DAT) a livello della terminazione dopaminergica nigrostriatale. Nei pazienti affetti da sindrome parkinsoniana su base neurodegenerativa, entrambe le metodiche evidenziano la riduzione della captazione del tracciante più evidente a livello dello striato contro laterale al lato corporeo maggiormente colpito.

Nei soggetti normali lo striato è ben rappresentato bilateralmente. Queste metodiche evidenziano il danno della via nigrostriatale, ma non sono in grado di definire la patologia causale, pertanto sono utili nella diagnosi differenziale del tremore essenziale dove le vie nigrostriatali sono integre, ma non sono in grado di distinguere le diverse forme di parkinsonismo, inclusa la MP.

- **PRESENTAZIONE CLINICA**

Il quadro clinico della MP è caratterizzato dalla presenza di bradicinesia, rigidità, tremore a riposo ed instabilità posturale.

Questi sintomi non devono essere necessariamente tutti presenti, e possono variare nel corso della malattia anche relativamente all'azione dei farmaci antiparkinsoniani.

Si distingue una forma tremorigena, quando il sintomo tremore prevale sugli altri sintomi, una forma acinetico-rigida quando la rigidità e la bradicinesia prevalgono sul tremore, ed una forma bilanciata.

Tipicamente i sintomi motori fanno la loro comparsa ad un solo arto, possono rimanere confinati ad un emilato (emiparkinson) e quindi diffondere nel tempo contro lateralmente. I sintomi assiali quali la postura flessa in avanti (campocormia) e l'instabilità posturale possono comparire precocemente, ma generalmente si aggravano nel tempo, si possono accompagnare a cadute e in fase terminale possono costringere il paziente alla sedia.

L'acinesia-bradicinesia rappresenta il core clinico della MP. L'acinesia è la difficoltà ad iniziare un movimento mentre la bradicinesia o lentezza nei movimenti si definisce come la riduzione di ampiezza e velocità del movimento stesso. Sono manifestazioni della bradicinesia: la riduzione della mimica facciale con rarità dell'ammicciamento, l'eloquio ipofonico e monotono, la micrografia, la perdita dei movimenti spontanei automatici. Risultano particolarmente difficoltosi per il paziente i movimenti sequenziali, quali i movimenti alternati di prono-supinazione della mano, ed i compiti motori complessi come allacciarsi i bottoni della camicia.

I movimenti automatici, quali le sincinesie pendolari della marcia, appaiono ridotti o aboliti. La deambulazione a piccoli passi è caratterizzata da un avvio difficoltoso, da una riduzione della velocità e della lunghezza del passo.

A distanza di alcuni anni dall'inizio della malattia si può osservare la comparsa del fenomeno del freezing che consiste nella difficoltà ad iniziare la marcia o a cambiare repentinamente la direzione; il paziente riferisce tipicamente di sentire i piedi incollati al suolo, soprattutto nel passaggio in punti stretti o sotto l'arco di una porta. In contrapposizione al fenomeno del freezing il paziente può presentare un'accelerazione improvvisa della marcia (ipercinesia paradossa o festinazione) per una liberazione paradossa degli automatismi della marcia.

La rigidità (ipertono plastico) si caratterizza per l'aumentata resistenza alla mobilizzazione passiva di un segmento corporeo e può essere evidenziata sia a livello degli arti che dei muscoli assiali del tronco e del collo.

La rigidità è in gran parte responsabile della postura camptocormica tipica del paziente parkinsoniano caratterizzata da una flessione variabile del capo, del tronco e degli arti. L'aumentata resistenza alla mobilizzazione passiva può essere costante durante i movimenti di flesso-estensione (rigidità cerea o a tubo di piombo), ovvero manifestarsi a scatti con piccoli e ritmici cedimenti dell'ipertono muscolare durante la mobilizzazione passiva (fenomeno della troclea o ruota dentata).

Il tremore è spesso il sintomo più precoce della MP presente all'esordio nel 70% dei pazienti. Si manifesta inizialmente ad una mano con caratteristici movimenti alternati del pollice sulle altre dita (a contar monete); resta generalmente localizzato all'arto superiore per qualche anno per poi estendersi all'arto inferiore omolaterale e successivamente può interessare gli arti contro laterali.

Più raramente colpisce la mandibola, le labbra e la lingua. Il tremore parkinsoniano è un tipico tremore a riposo con una frequenza di 4-7 Hz; si attenua o scompare con l'inizio di un movimento volontario e riemerge con la postura a riposo; scompare durante il sonno, mentre aumenta generalmente con l'ansia e con la pressione emotiva.

L'instabilità posturale è l'ultimo dei sintomi motori cardinali a manifestarsi ed è quello che contribuisce maggiormente al peggioramento del grado di disabilità del paziente con le minori possibilità di un intervento terapeutico efficace. La comparsa dell'instabilità posturale, espressione di una difficoltà e successivamente dell'impossibilità ad effettuare rapidi aggiustamenti posturali in risposta a sollecitazioni dinamiche, riduce notevolmente l'autonomia funzionale del paziente e lo espone al rischio di cadute frequenti con elevata incidenza di fratture ossee e secondario allettamento.

Per il passato la MP è stata considerata essenzialmente un disordine motorio, infatti nella sua descrizione originale James Parkinson scriveva : 'i sensi e

l'intelletto sono integri'. Tuttavia, negli ultimi anni, è cresciuta molto l'attenzione verso i sintomi non motori della malattia, che hanno un impatto significativo sulla disabilità e sulla qualità di vita dei pazienti, non meno dei sintomi motori.

Questi sono espressione dell'interessamento di strutture diverse dalla substantia nigra e che comprendono i sintomi sensitivi, autonomi, psichiatrici e cognitivi. È dimostrato che alcuni sintomi non motori (stipsi, depressione, disturbi del sonno, alterazioni dell'olfatto o della visione dei colori) possono precedere la comparsa dei sintomi motori anche di molti anni.

Generalmente i sintomi non motori sono molto frequenti, condizionano negativamente la vita del paziente ed influenzano in maniera determinante la prognosi soprattutto nelle fasi avanzate di malattia.

Dividendoli per categoria ritroviamo:

-*Sintomi neuropsichiatrici*: depressione, ansia, attacchi di panico, anedonia, apatia, disfunzioni cognitive, demenza, allucinazioni, illusioni e deliri;

-*Disordini del sonno*: sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici delle gambe, disturbo comportamentale della fase REM, eccessiva sonnolenza diurna, insonnia;

-*Disturbi autonomici*: disturbi urinari (urgenza minzionale, nicturia, pollachiuria), sudorazione, ipotensione ortostatica, disfunzione erettile;

-*Sintomi gastrointestinali*: scialorrea, ageusia, disfagia, nausea, vomito costipazione;

-*Sintomi sensitivi*: dolore, parestesie, deficit dell'olfatto, disturbi visivi (discromatopsia).

Le allucinazioni, prevalentemente visive, sono facilitate dal trattamento farmacologico e sono espressione della progressione di malattia e rappresentano un fattore di rischio per sviluppare demenza.

Il deterioramento cognitivo che riguarda alcune funzioni (attenzione, funzione esecutiva, funzione visuospatiale e memoria), è un altro fattore di rischio di sviluppare demenza in fase avanzata della malattia.

La demenza, tipicamente sottocorticale, non compare in tutti i pazienti, ma studi epidemiologici hanno indicato una prevalenza cumulativa di circa l'80%.

La depressione del tono dell'umore è presente in circa il 40% dei pazienti ed è il fattore che maggiormente determina una scarsa qualità della vita così come misurata da scale specifiche.

I disturbi del sonno sono presenti in circa il 30% dei pazienti e si caratterizzano per frequenti risvegli notturni o per franche parasonnie, la più frequente delle quali è il disturbo comportamentale della fase REM del sonno (RBD) con episodi notturni di movimenti violenti degli arti, a volte pericolosi per il

partner e per il paziente, accompagnati da urla e da sogni agitati (come un violento litigio).

RICONOSCIMENTO DEI SINTOMI PRECOCI DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

- **IL DETERIORAMENTO COGNITIVO**

La vita media della popolazione italiana è andata aumentando negli ultimi decenni e paradossalmente in un paese a bassa natalità come il nostro, quello che è da tutti considerato come un indice positivo della qualità di un sistema sociale, sta diventando fonte di squilibri e gravi problemi, in particolare per il sistema sanitario nazionale.

Abbiamo già potuto analizzare gli aumenti della patologie neurodegenerative e più in generale croniche durante gli ultimi decenni, ma quello che abbiamo meno analizzato è però il ruolo centrale del medico di medicina generale in questi ambiti.

Facendo un paragone con le aziende, nella valutazione del sistema di qualità gioca un ruolo fondamentale il 'know how', cioè l'esperienza e la preparazione delle professionalità che la compongono.

Sicuramente il 'know how' dei medici di medicina generale sui problemi di questo tipo è alto ma male sfruttato e male integrato, infatti il medico di medicina generale viene poco valorizzato nella sua capacità di individuare i problemi, di elaborare piani terapeutico-assistenziali adatti alla situazione

clinica e familiare del malato e di controllarne l'efficacia riadattandoli ai cambiamenti di situazioni.

Nei programmi di assistenza domiciliare, il medico di medicina generale, viene valutato quasi esclusivamente in base alla frequenza con cui si reca al domicilio del paziente, con un tale spreco di energie e risorse, da rendere in certi periodi impossibile da conciliare tale attività con la normale routine ambulatoriale. Nella maggioranza dei casi non viene neppure interpellato per una valutazione del piano assistenziale e si trova a dover lavorare a fianco di professionalità che hanno una preparazione esclusivamente ospedaliera, che non conoscono le metodiche e gli approcci con il malato della medicina generale e con le quali fatica a rapportarsi.

È quindi necessario un nuovo modello operativo di assistenza sul territorio rivalutando il ruolo dirigenziale del medico di medicina generale ed introducendo un nuovo approccio e un nuovo linguaggio.

Appare quindi chiaro come per avere un ruolo di centralità bisogna fare in modo tale da strutturare gli accessi ambulatoriali così da essere predisposti a cogliere anche le più piccole modificazioni sia comportamentali che motorie per poter innescare quel dubbio diagnostico che ci porterà poi ad approfondire il paziente ed eventualmente poi ad indirizzarlo verso una diagnosi; se poi valutiamo che gli sforzi della ricerca da ormai qualche anno, sono volti verso la conoscenza di quei meccanismi che innescano i processi neurodegenerativi e verso metodiche farmacologiche e non, che possano modificare l'andamento

della malattia, allora diventa un obbligo morale e professionale quello di una diagnosi precoce perché potrà permettere non solo una cura ma soprattutto la salvaguardia dei sistemi neuronali che ad oggi vengono inesorabilmente persi.

Ruolo sicuramente di primaria importanza è assunto dall'anamnesi in modo da poter identificare i soggetti con fattori di rischio conclamati quali l'età, la familiarità, l'esposizione a tossici o farmaci.

Questi pazienti dovrebbero essere attentamente valutati in sede di prima visita e poi successivamente in modo periodico.

Nella fase preclinica della demenza una notevole percentuale di pazienti manifesta sintomi depressivi e dati recenti di letteratura indicano che di tutti i pazienti con demenza iniziale, il 67% soffriva anche di un certo grado di depressione e che la maggior parte di questi aveva una storia precedente di sindrome depressiva.

Per converso, la depressione può, soprattutto nel paziente anziano, manifestarsi fino dalle fasi iniziali con deficit cognitivi, che possono regredire in seguito al trattamento antidepressivo; per cui l'intrecciarsi della sintomatologia può rendere complessa la diagnosi differenziale che si chiarisce monitorando il paziente nel tempo.

È per questo motivo che il medico di medicina generale (MMG) è l'unico che, conoscendo il profilo cognitivo/comportamentale dei suoi assistiti può identificare i segni clinici del decadimento cognitivo al loro insorgere, anche avvalendosi della segnalazione dei familiari. In più i MMG dovrebbero essere

formati a valutare sempre accuratamente, nei pazienti >50 anni, segni di deterioramento cognitivo attraverso la sintomatologia riferita dal paziente come amnesie anche solo soggettive e /o disturbi del comportamento e/o alterazioni funzionali.

Esistono prove scientifiche sull'utilità di effettuare tempestivamente, a livello delle cure primarie, una valutazione clinica e un colloquio mirato in tutte le situazioni in cui siano presenti segni di decadimento cognitivo o segnalazione da parte dei familiari. Per tale fine, il MMG si può avvalere di strumenti psicometrici semplici e soprattutto con l'obiettivo di raggiungere precocemente una diagnosi e quindi, la messa in atto di interventi terapeutici ed assistenziali potenzialmente utili.

Per prima cosa quando si rilevano delle alterazioni cognitivo/comportamentali, il MMG dovrebbe valutare la presenza di sintomi depressivi; per questo è consigliabile l'uso della 'Geriatric Depression Scale Short Form'.

GERIATRIC DEPRESSION SCALE SHORT FORM	SI	NO
è soddisfatto della sua vita?	0	1
ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	1	0
ritiene che la sua vita sia vuota?	1	0
si annoia spesso?	1	0
è di buon umore per la maggior parte del tempo?	0	1
teme che le stia per capitare qualcosa di brutto?	1	0
si sente felice per la maggior parte del tempo?	0	1
si sente spesso indifeso e abbandonato?	1	0
pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone?	1	0
pensa che sia bello stare al mondo, adesso?	0	1
si sente un po' inutile così come lei è o vive oggi?	1	0
si sente pieno di energie?	0	1
pensa di essere in una situazione priva di speranza?	1	0
pensa che gli altri stiano, per lo più meglio di lei?	1	0

Un punteggio tra 0 e 5 indica un soggetto normale, mentre superiore a 5 un soggetto depresso. In questo modo è possibile stabilire se è presente un disturbo del tono dell'umore che abbia già determinato un cambiamento della vita quotidiana del paziente.

Come questionario più specifico si può utilizzare il 'Symptoms of Dementia Screener', che viene utilizzato quando il familiare per primo riferisce di aver riscontrato un cambiamento nel paziente. È presente una lista completa delle alterazioni mnesiche e/o comportamentali e/o funzionali caratteristiche dell'esordio del deterioramento.

In particolare l'intervistato, se non è il paziente deve essere la persona identificata come referente principale; le domande sono da riferire ad un arco di tempo predefinito superiore a 3 mesi; la risposta è da considerarsi positiva se identifica un cambiamento rispetto al comportamento precedente.

SDS-SYMPTOMS OF DEMENTIA SCREENER MODIFICATO		
SINTOMI COMPORTAMENTALI	NO	SI
paziente anamnesticamente non depresso: è diventato triste, giù di morale, o piange e si dispera per futili motivi?	0	1
paziente anamnesticamente depresso: appare triste, giù di morale, o piange più spesso che in passato?	considerare il precedente	
ha perso interesse per le sue attività abituali, per esempio lettura o altri passatempi o andare in chiesa o altre attività sociali?	0	1
è diventato più irritabile, agitato o diffidente, oppure comincia a vedere o a sentire cose non reali?	0	1
SINTOMI COGNITIVI		
bisogna ricordargli di fare o ha bisogno di promemoria per fare cose come le faccende di casa, la spesa o prendere medicine?	0	1
ripete spesso le stesse cose o rivolge agli altri più volte la stessa domanda?	0	1
è più smemorato, cioè ha vuoti di memoria, per eventi recenti?	0	1
ha problemi nel trovare le parole che vuole dire, o nel finire un discorso, o ricordare il nome di persone o cose?	0	1
dimentica appuntamenti, ricorrenze familiari o festività?	0	1
SINTOMI FUNZIONALI		
comincia ad avere problemi nel fare calcoli, gestire il denaro o controllare i conti?	0	1
c'è qualche preoccupazione per il suo modo di guidare, per esempio tende a perdersi o a guidare in modo poco sicuro o pericoloso?	0	1
comincia ad aver bisogno di aiuto per mangiare, ad esempio nell'usare coltello e forchetta; o vestirsi, farsi il bagno o usare i servizi igienici?	0	1

Per ogni ambito viene calcolato un sub-totale ed infine sommato.

Un risultato pari a 0 risulta normale; pari ad 1 indica depressione e >2 indica presenza di deterioramento cognitivo che va integrato con un test psicometrico per confermare la diagnosi.

Il General Practitioner Assessment Of Cognition (GPCog) appare il più completo in quanto esamina sia lo stato cognitivo (sezione A-valutazione del paziente) che lo stato funzionale (sezione B- intervista al familiare/conoscente).

GENERAL PRACTITIONER ASSESSMENT OF COGNITION			
VALUTAZIONE DEL PAZIENTE- salvo indicazione contraria ,formulare ogni domanda una sola volta.			
RICHIAMO PRIMA FASE			
1-Ora le dirò un nome ed un indirizzo. Le chiedo di ripeterli subito dopo di me. 'MARIO ROSSI,VIA LIBERTÀ 42, PAVIA' (consentire al massimo 4 ripetizioni. Non si assegna punteggio ma si riportano il numero delle ripetizioni fatte).			
Dopo l'ultima ripetizione dire:' Ricordi questo nome ed indirizzo perché le chiederò di ripeterli fra pochi minuti'.			
ORIENTAMENTO TEMPORALE		CORRETTO	SBAGLIATO
2-Mi dica la data di oggi		1	0
FUNZIONALITÀ VISUOSPAZIALE- far disegnare un orologio.			
3-Per piacere, inserisca tutti i numeri delle ore(devono essere posizionati correttamente)		1	0
4- Per piacere, disegni le lancette in modo che segnino le 11:10		1	0
INFORMAZIONI			
5-Può raccontarmi un fatto di cronaca, una notizia riportata dai telegiornali o dai giornali in questa settimana?		1	0
RICHIAMO SECONDA FASE			
6-Mi può ripetere il nome e l'indirizzo che le avevo chiesto di ricordare?			
Mario		1	0
Rossi		1	0
Via Libertà		1	0
42		1	0

In base al punteggio riportato in questa sezione, il paziente potrà essere classificato nelle tre seguenti categorie:

- Punteggio 9/9 o 8/9 se il test dell'orologio è corretto e l'intervista al familiare riporterà punteggio di 6/6: 'Disturbo mnesico soggettivo' non rilevante rispetto alla normale condizione di vita del paziente. Interessa fino ad oltre il 50% dei pazienti, dei quali però il 7 % può evolvere verso una demenza preclinica ed è quindi consigliabile ripetere il test una volta all'anno.

Il MMG deve riservare particolare attenzione all'insorgenza di depressione in questi pazienti, anche nel caso fosse reattiva; questo indicherebbe un viraggio

verso una forma preclinica di deterioramento cognitivo, così come ai single che non hanno familiari che possano rilevare l'insorgenza di variazioni mnesiche, comportamentali e funzionali.

- Punteggio 5-8/9: 'Deterioramento cognitivo lieve'. Quando il paziente rientra in questo range di punteggio, è necessaria la somministrazione della sezione 'Intervista al familiare/conoscente' che guiderà il MMG nel dirimere la condizione del paziente. In base al punteggio ricavato da questa seconda parte che vedremo successivamente si possono venire a creare due condizioni: un punteggio di 4-6 che indica un probabile deterioramento cognitivo preclinico per cui si consiglia un monitoraggio semestrale del paziente mediante la ripetizione del test. Un punteggio di 3-0 che indica un probabile deterioramento cognitivo lieve per cui si consiglia un approfondimento diagnostico.
- Punteggio <5/9: 'Deterioramento cognitivo moderato/grave'. In questo caso specifico non è necessario somministrare la seconda parte del GPCog e si procede direttamente con l'approfondimento diagnostico.

Vediamo ora la seconda parte del GPCog.

GENERAL PRACTITIONER ASSESSMENT OF COGNITION		
INTERVISTA CON IL FAMILIARE/CONOSCENTE-chiedere rispetto a qualche anno fa i cambiamenti del proprio familiare/conoscente		
	NO	SI
ha più difficoltà a ricordare avvenimenti recenti?	0	1
ha più difficoltà a ricordare conversazioni a distanza di pochi giorni?	0	1
quando parla, ha più difficoltà a scegliere le parole giuste o tende a sbagliare le parole più spesso?	0	1
è meno capace di gestire denaro e questioni finanziarie ad esempio pagare conti, programmare le spese?	0	1
è meno capace di gestire ed assumere i suoi farmaci da solo/a?	0	1
richiede più assistenza per utilizzare i mezzi di trasporto sia privati che pubblici?	0	1

A questo punto in base ai punteggi ottenuti si deve valutare se inviare il paziente ad approfondimento diagnostico. Questo di solito viene effettuato presso le unità di valutazione Alzheimer o i centri per i disturbi cognitivi.

Per favorire la diagnosi differenziale e l'inquadramento delle comorbidità, il MMG può eseguire:

-TAC encefalo senza MDC che può rilevare atrofia cerebrale, lesioni cerebrali focali, idrocefalo normoteso o lesione ischemica cerebrale periventricolare. In particolare è bene ricordare che si stima che l'idrocefalo normoteso sia causa del 9-15% delle demenze e che bisogna diagnosticarlo visto che si tratta di una condizione reversibile;

-EEG per valutare la presenza di alterazioni elettriche primarie o secondarie che possano spiegare l'insorgenza del quadro di deterioramento;

-INDAGINI DI LABORATORIO quali un emocromo con formula, elettroliti sierici(sodio, potassio, calcio), glicemia, creatinina, azotemia, ALT, AST,

gammaGT, TSH, acido folico, vitamina B12. In casi individuali aggiungere i test sierologici per la sifilide, la ricerca di infezione da HIV e da Borrellia.

È infine di fondamentale importanza stampare la cartella clinica in cui sono riportate tutte le patologie del paziente, in particolare quelle psichiatriche, malattie del SNC anche infantili, traumi cranici ed il prospetto della terapia farmacologica.

- **LA SINDROME PARKINSONIANA**

In termini di sanità pubblica è ancora carente nel nostro paese l'idea di un governo clinico della Malattia di Parkinson (MP).

In questa logica generale il rapporto tra il neurologo esperto in disordini del movimento e il Medico di Medicina Generale (MMG) rappresenta uno snodo cruciale.

Nel VII report annuale 2010-2011 dei dati Health Search, l'istituto di ricerca della SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), la MP si colloca in terza posizione, fra 35 patologie oggetto di analisi, per numero di contatti/pazienti/anno; con un valore di 7,86 subito dopo le malattie ischemiche del cuore ed il Diabete Mellito tipo II.

Il MMG ha dunque il compito di acquisire e di mantenere una conoscenza appropriata delle caratteristiche cliniche della MP e delle condizioni di parkinsonismo.

Nelle fasi iniziali della malattia, la raccolta anamnestica mirata e l'esecuzione di un esame obiettivo neurologico sono finalizzati alla conferma del sospetto

diagnostico di sindrome parkinsoniana e al completamento della valutazione preliminare del caso, prima che il paziente venga inviato al neurologo esperto in disordini del movimento.

Secondo la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) i MMG mostrano moderata sensibilità (74%) e specificità (79%) di diagnosi, per cui generano un numero notevole di falsi negativi ; questo è il motivo per cui una volta sospettata la sindrome, il MMG dovrà inviare il paziente a consulto specialistico.

Un MMG con 1.500 assistiti deve attendersi 1-4 pazienti affetti in media all'anno.

Bisogna tener presente che le manifestazioni non motorie sono degli indicatori precoci di malattia subclinica e che in previsione di poter agire sulla prevenzione del danneggiamento dei neuroni dopaminergici è necessario effettuare una diagnosi quanto più tempestiva.

In base alla presentazione sintomatica abbiamo diverse fasi di malattia, per il medico di medicina generale che ha rapporti frequenti con i propri assistiti è di fondamentale importanza avere ben chiara la sintomatologia che cercheremo di analizzare di seguito.

Nella fase prodromica di malattia sono presenti sintomi non specifici che generalmente non orientano verso la diagnosi. Un esame neurologico accurato in questa fase può talora consentire la diagnosi, ma più spesso pone solo il

sospetto diagnostico, da confermare poi a distanza di mesi con un successivo controllo.

I sintomi prodromici più frequenti sono:

-Dolore alla spalla: in uno studio retrospettivo su 479 soggetti di cui 317 affetti da MP, viene riportato che nel 20% dei parkinsoniani con dolore alla spalla, il sintomo si era presentato precedentemente all'esordio dei sintomi motori. Non solo il dolore alla spalla, ma anche al bicipite brachiale o al piede può essere un sintomo di esordio e spesso risponde rapidamente alla terapia dopaminergica; quindi è necessario ipotizzare una sindrome parkinsoniana quando questi dolori non abbiano chiare spiegazioni tendendo a cronicizzare;

-Depressione: ha una prevalenza elevata, è una possibile manifestazione premotoria, giacché nel 30% dei casi precede l'esordio dei sintomi motori;

-Tremore: in uno studio su 6638 pazienti si è visto che la sensazione soggettiva di rigidità, tremore ed instabilità posturale in assenza di evidenza clinica, è associata ad un aumentato rischio di sviluppare successivamente una sindrome parkinsoniana e che quindi tale sintomatologia soggettiva possa rappresentare un difetto dopaminergico persino quando i test neurologici standardizzati non siano ancora in grado di dimostrarla. Tali soggetti andrebbero quindi sorvegliati dal punto di vista neurologico;

-Iposmia: sembra rappresentare un rischio di sviluppare MP entro due anni del 10%; anche la fantosmia e cioè le allucinazioni olfattive piacevoli e l'anosmia;

-Disturbi del sonno: l'eccessiva sonnolenza diurna sarebbe associata con un maggior rischio di sviluppare una sindrome parkinsoniana soprattutto se associata con altri sintomi. Invece il disturbo comportamentale in fase REM sembra avere un rischio del 50%; colpisce generalmente uomini tra i 50 e i 60 anni e può precedere di anni la diagnosi. Si tratta di manifestazioni di gioia ma soprattutto di terrore, con gesti violenti o anche piccole mioclonie, con linguaggio incomprensibile, talora con vere pantomime di colluttazioni. È sicuramente un sintomo molto sospetto che richiede una certa valutazione;

-Stipsi: la stipsi ostinata sembra rappresentare un fattore di rischio tre volte maggiore per MP. È il secondo sintomo, dopo la scialorrea, lamentato dai pazienti parkinsoniani e nel 45% di questi precede la sintomatologia motoria anche di 18 anni. Questo sintomo, essendo di per sé troppo aspecifico, assume significato solo se associato ad altri.

In sintesi possono essere considerati sintomi sospetti per fase prodromica o premotoria: una sindrome dolorosa persistente alla spalla o braccio o piede in assenza di cause ortopediche-traumatologiche, la presenza di anomalie comportamentali durante il sonno ed i sintomi soggettivi senza evidenza clinica. Per gli altri sintomi descritti è necessario che essi si presentino associati tra loro.

In ordine di frequenza, i sintomi che sono presenti nella fase di esordio di malattia sono: tremore, disturbo della marcia, rigidità, bradicinesia, mialgie,

ipodiadococinesia, disfagia, micrografia, depressione, disturbi del linguaggio, debolezza, scialorrea, riduzione del pendolamento degli arti e ipomimia.

Per la valutazione seriata nel tempo di un paziente con sindrome parkinsoniana viene utilizzata la versione promossa dalla Movement Disorder Society della MDS-UPDRS. Risulta essere una scala lunga da utilizzare nell'ambulatorio di medicina generale, ma può essere utile tenere a mente almeno la valutazione dei sintomi motori cardinali per avere la possibilità di riconoscerli correttamente.

Ricordiamo che questi sono:bradicinesia, rigidità, tremore a riposo ed instabilità posturale.

La bradicinesia può essere valutata come risultato globale di lentezza, esitazione, riduzione di ampiezza e povertà dei movimenti in generale, inclusa la diminuzione della gestualità e dell'accavallamento delle gambe. Questa valutazione si basa sull'impressione complessiva dell'esaminatore dopo aver osservato il paziente sia da seduto che nel modo di alzarsi e camminare.

GRAVITÀ	DESCRIZIONE	PUNTEGGIO
Normale	Nessun problema	0
Minimo	Lentezza globale e povertà di movimenti spontanei di entità minima	1
Lieve	Lieve lentezza e povertà nei movimenti spontanei	2
Moderato	Moderata lentezza globale e povertà di movimenti spontanei	3
Grave	Grave lentezza globale e povertà di movimenti spontanei	4

La rigidità invece, viene valutata nei movimenti passivi lenti delle articolazioni maggiori con il paziente in posizione rilassata e l'esaminatore che muove gli arti e il collo.

Se non è rilevata rigidità si può chiedere al paziente di effettuare delle manovre di attivazione come aprire e chiudere un pugno del lato non esaminato.

GRAVITÀ	DESCRIZIONE	PUNTEGGIO
Normale	Nessuna rigidità	0
Minimo	Si rileva rigidità solo con manovra di attivazione	1
Lieve	Si rileva rigidità senza manovra di attivazione ma si ottiene facilmente una mobilizzazione completa	2
Moderato	Si rileva rigidità senza manovra di attivazione; si ottiene con sforzo una mobilizzazione completa	3
Grave	Si rileva rigidità senza manovra di attivazione e non si ottiene una mobilizzazione completa	4

Per quanto riguarda il tremore la scala è molto specialistica e dettagliata ma in generale, è importante osservare la presenza di tremore posturale delle mani con il paziente con entrambe le braccia stese in avanti e i palmi delle mani rivolti verso il basso con le dita aperte; bisogna anche valutare il tremore cinetico con la prova indice naso e il tremore di labbra e mascella.

È sempre possibile valutare la gravità del tremore da 0 a 4 per poterlo valutare nel tempo.

Ultimo segno cardinale da valutare è l'instabilità posturale.

Per verificarne la presenza ci si posiziona dietro al paziente e si spiega prima ciò che si sta per fare e soprattutto che gli è consentito fare un passo indietro per evitare di cadere.

A questo punto viene fatta una singola trazione dimostrativa sulle spalle, la seconda volta invece le spalle devono essere tirate indietro bruscamente; bisogna prendere nota del numero di passi effettuati per tornare in equilibrio.

Avremo quindi:

GRAVITÀ	DESCRIZIONE	PUNTEGGIO
Normale	Nessun problema, il recupero avviene con uno o due passi	0
Minimo	Dai 3 ai 5 passi, ma il paziente recupera senza aiuto	1
Lieve	Più di 5 passi, ma il paziente recupera senza aiuto	2
Moderato	Sta in piedi senza problemi di stabilità, ma la risposta posturale è assente; cade se non sorretto dall'esaminatore	3
Grave	Molto instabile, tende a perdere l'equilibrio spontaneamente o con solo una lieve pressione sulle spalle	4

A questo punto sarà possibile individuare un paziente come sospetto ed andrà quindi richiesta una visita neurologica presso un centro di riferimento per i disordini del movimento.

Riassumendo i compiti del MMG sono quindi :

- Conoscere i sintomi e i segni delle malattie neurodegenerative;
- Inquadrare i sintomi aspecifici e sfumati come prodromici/precoci di malattia e quindi selezionare i propri pazienti;

- Saper formulare un'adeguata anamnesi ed esame obiettivo neurologico;
- Saper formulare un primo sospetto diagnostico avvalendosi dell'uso di strumenti standardizzati;
- Consultare e collaborare con lo specialista per la conferma della diagnosi e per la scelta terapeutica;
- Gestire il follow-up.

BIBLIOGRAFIA

- Abou-Sleiman PM et al. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:207-219.
- Adler CH, Thorpy MJ et al. Aleep issue in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:S12-20.
- Alexopoulos G, Meyers B et al. The course of geriatric depression with 'reversible dementia': a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1693-1699.
- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental of Mental Disorders 5HT ED Arlington, VA:APA 2013.
- Ashford J et al. Should older adults be screened dor dementia? It is important to screen foe evidence of dementia! *Alzheimer's and dementia* 2007;2:75-80.
- Barone P, Antonini A et al. The PRIAMO study: a multi center assessment of non motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009;24:1641-1649.
- Barone P, Brunetti A et al. Sistema Nervoso- Patologie degenerative e disturbi del movimento. *Idelson-Gnocchi* 2012:235-251.
- Bianchetti A: L'interprestazione di una storia naturale di deficit cognitivo. Gruppo ricerca geriatrica. Brescia, associazione italiana psicogeriatra, Giugno 2010.
- Boockvar K, Shay K et al. (2008) The mental status vital sign. *J AM Geriatric Soc.*; 56:2358-9.
- Braak et al. Staging of brain phatology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Braak et al. Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-51.

- Brayne C, Fox C et al. (2007) Dementia screening in primary care: is it time? *Jama*; 298(20):2409-2411.
- Breitner JC, Gau BA et al. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial result of a co-twin control study. *Neurology*;44:227-232.
- Brodaty H, et al.(2002). The CPCog: a new screening test for dementia designed for general practice. *Journal of the American geriatric society*;50:530-534.
- Carbone G. Epidemiologia dei disturbi comportamentali nei diversi tipi di demenza. Corso di aggiornamento sulle demenze.
- Chaudhuri KR et al. Non motor symptoms of parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235-45.
- Chaudhuri KR, Healy DG et al. Non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
- Chene et al. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in china and the uk. *Br.J.Psychiatry* 2008;193:373-377.
- Colosimo C. La malattia di Parkinson e i disturbi del movimento. Seconda edizione, CIC Edizioni Internazionali 2005.
- Constipation in community-dwelling elders: prevalence and associated factors. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2012;39:640-5.
- Dementia 2010. Alzheimer's research trust. The stables, station road, great shelford, Cambridge 2010.
- Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ARDA criteria. *The lancet neurology*. 2007;8:734-746.
- Ehrt U, Bronnik K et al. Depressive symptoms profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:252-8.

- Eisensehr I, Linke R et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123:1155-60.
- Erro R, Picillo M et al. Non motor symptoms in early Parkinson's disease : a 2 year follow up study on previously entrated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:14-7.
- Evidence based mental health 2005;8:46 DOI:10.1136/EBMH.8.2.46.
- Farrer LA, Cupples LA et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein genotype and Alzheimer's disease. *JAMA* 1997;278: 1349-1356.
- Finkel SI, Burns A et al. Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD):a clinical and research update. *Int Psychogeriatrics* 2000;12(suppl1):9-14.
- Frienland RP. Epidemiology, education , ecology of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43(2): 246-249.
- Gao HM et al. Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:395-401.
- Gedye A, Beattie BL et al. Severe head injury hastens onset of Alzheimer's disease. *J AM Geriatric Soc.* 1989;37(10): 970-973.
- Gelb DJ et al. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9.
- Gromm W, Von Holt L et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia:A pharmacoepidemiological claims data analysis. *Jama Neurol.*2016 1;73(4):410-6.
- Gustavsson A, Svensson M et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur.Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-79.
- Haehner A, Boesveldt S et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease- A multi center study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:490-4.
- Holsinger T et al. Does this patient have dementia? *Jama* 2007;297:2391-404.

- Hort J et al. On behalf of the EFNS scientist panel of dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.X.
- Iliffe S et al. Dendron primary care studies group. Primary care and dementia: diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatric Psychiatry* 2009;24:895-901.
- Iranzo A, Molinuevo JL, et al. Rapid eye movement sleep behaviour disorder a san early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
- Istat. *Annuario statistico Italiano* 2013.
- Kawas C, Resnick S et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study on aging. *Neurology* 1997;48(6): 1517-1521.
- Klem J, Hope T et al. Natural History of aggressive behaviou in dementia:a review of the evidence. *Jama* 2005 Feb 2;293(5):596-608.
- Kuller LH. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *Jama Neurol.*2016 1;73(4): 379-381.
- Larssen T, Sjogren T et al. Senile dementia: a clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand.* 1963(suppl167):1-259.
- Leentjens AF, Van den Am, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414-8.
- Linee guida della federazione europea della società di neurologia e della United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank. Criteria for Parkinson's disease, March 2009.
- Linee guida LIMPE(Lega Italiana per la lotta contro la MP, le sindromi extrapiramidali e le demenze) 2002.
- Lopponen M et al. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care- a more active approach is needed. *Age and ageing* 2003;32:606-661.

- Martinez Martin P, Shapira AH et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in a International setting: study using non motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:623-29.
- Mayeux R, Ottman R et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45(3pt1): 555-557.
- Milne A et al.(2008). Screening for dementia in primary care:review of the use, efficacy and quality of measurea. *International Psychogeriatrics* 20, 911-926.
- Ministero della Salute-Quaderni del ministero della salute_Le stroke units n°3,2010.
- Mullol J, Alobid I et al. Furthering the under standing of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;6:2.
- Mundt JC, et al (2000). Lay person-based screening for early detection of Alzheimer's disease: development and validation of an instrument. *Journal of gerontology: psychological sciences*;vol.55B. n°3:163-170.
- National institute foe health and clinical excellence parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care 2006.
- Panza F et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *AM J Geriatr. Psychiatry* 2008;18:98-116.
- Percorso diagnostic-terapeutico-assistenziale della MP- regione piemonte 2010.
- Physician's Guide to Rare Disease, 1995.
- Pirani A et al. (2010). The validation of the Italian version of the GPCog (GPCog-IT): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *International Psychogeriatrics* (22)1:82-90.

- Reisberg B et al (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment as the pre-mild cognitive impairment stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* (20)1:1-16.
- Ricci G, Grosso P et al. I disturbi psicocomportamentali nella demenza: studio di un campione di soggetti anziani residenti in residenza sanitaria assistenziale. *G Gerontol* 2009;57:70-77.
- Rosness TA et al. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int.J.Geriatric Psychiatry* 2010.
- Royal Australian college of general practitioner guidelines. Care of patients with dementia in general practice. NSW department of health 2003.
- Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of parkinson's disease. A national guideline (number 113). January 2010:1-61.
- Shiba M, Bower JH et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord* 2000;15:669-77.
- Sindrome demenza-diagnosi e trattamento-linee guida-consiglio sanitario regionale-regione toscana 2005.
- Sistema nazionale per le linee guida- diagnosi e terapia della malattia di Parkinson-revisione dell'agosto 2013.
- Stamey W, Davidson A et al. Pain: a presentino symptom of Parkinson disease. *J.Clinic.Rheumatol* 2008;14:253-4.
- Steffens DC et al. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological medicine* 2008;38:163-175.
- The Canadian study of health and aging. Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology*.1994;44(11):2073-2080.
- Valkoa PO, Waldvogela D et al. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms,

depression and dopaminergic treatment. *European Journal of Neurology* 2010;17:1428-1436.

-Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011;26:1022-31.

-Wilson R et al (2010). Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology*(75):1070-1078.

-Winge K, Fowler CJ et al. Bladder dysfunction in Parkinsonism, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006;21:737-45.

-Zhang MY, Katzman R et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann.Neurol.*1990;27(4):428-437.

-Zoccolella A, Savarese M et al. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Medicine* 2011;15:41-50.