

La malattia di Alzheimer. Aspetti biologici e psicologici.

di Armando Gregorini, Mariastella Colomba,
Maria Pellegrini, Vincenzo Alfano, Fulvio Palma

Introduzione

L'aumento della vita media nei paesi industrializzati ha determinato un incremento della popolazione anziana e, di conseguenza, portato alla ribalta problematiche legate alla terza età come la perdita di autonomia, la minore efficienza fisica e mentale e la malattia.

Un fenomeno tipico della senescenza è il declino cognitivo: con il passare degli anni si assiste ad una graduale riduzione della funzionalità intellettiva e a cambiamenti specifici che si verificano a livello cerebrale. A questo processo, che fa parte del normale ciclo di vita di un individuo, si può aggiungere un deterioramento cognitivo-funzionale patologico: la demenza. Descritta per la prima volta da Aulo Cornelio Celso nel 20 d.C. per indicare una alterazione dell'intelligenza e del comportamento, ha, nel corso dei secoli, subito un progressivo affinamento diagnostico senza tuttavia allontanarsi troppo dall'originale definizione. Fino alla metà del ventesimo secolo la demenza è stata considerata un inevitabile processo legato all'invecchiamento. Successivamente, la conoscenza sempre più approfondita delle caratteristiche anatomo-funzionali del cervello ha reso possibile distinguere il quadro demenziale dai normali processi legati alla senescenza. La demenza, espressione di complesse modificazioni a livello della funzionalità cognitiva e del comportamento, è dovuta all'interazione di molteplici difetti neuropsicologici ed è caratterizzata da un andamento progressivamente peggiorativo che determina una marcata e graduale compromissione nella capacità del soggetto di svolgere le normali attività lavorative e di vita quotidiana¹. Alla sua genesi contribuirebbe l'interazione di molteplici fattori di varia natura: genetici, biologici, ambientali. I sintomi cognitivi caratteristici del quadro clinico demenziale sono a carico delle principali funzioni mentali superiori (Tab. 1). Tra quelli non cognitivi in-

Presentato dall'Istituto di Psicologia.

¹ H. Spinnler, *Nozioni introduttive allo studio neuropsicologico del decadimento demenziale*, «Clinica» 4, 1985, pp. 63-76.

Tab. 1 - I sintomi cognitivi della demenza

DISTURBI DELLA MEMORIA	Deficit della memoria a breve termine Deficit della memoria a lungo termine (difficoltà nell'apprendimento di nuove informazioni, deficit nella memoria episodica, amnesia retrograda)
DISTURBI SPAZIALI	Disorientamento temporo-spaziale Deficit visuospatiali
DISTURBI DEL MOVIMENTO	Aprassia (perdita o menomazione della capacità di eseguire movimenti coordinati complessi senza menomazione dei muscoli o dei sensi)
DISTURBI DEL LINGUAGGIO	Afasia (riduzione globale della capacità linguistica) Alessia (incapacità di comprendere ciò che viene letto) Agrafia (incapacità nello scrivere)
DISTURBI DEL SISTEMA DEI NUMERI	Acalculia (mancanza o perdita della capacità di compiere calcoli matematici)
DEFICIT DEL RICONOSCIMENTO	Agnosia (disturbo del riconoscimento di determinate categorie di stimoli visivi)
DISTURBI DEL RAGIONAMENTO	Deficit del ragionamento astratto, di logica e di giudizio

vece, si annoverano disturbi dell'attività psicomotoria e neurovegetativi, agitazione, alterazioni dell'umore e della personalità, ansia e psicosi.

Molte sono le patologie che legano la loro sintomatologia a forme di demenza più o meno gravi – come per esempio il Morbo di Pick², la sindrome di Parkinson³, la Corea di Huntington⁴, la Demenza Vascolare⁵ – e tra queste un ruolo dominante spetta sicuramente alla Malattia di Alzheimer.

Questa patologia prende il nome da Alois Alzheimer, il neurologo tedesco che la descrisse per la prima volta nel 1907⁶. È una demenza corticale che colpisce, principalmente, le funzioni intellettive che hanno il loro

² D.W. Dickson, *Neuropathology of Pick's disease*, «Neurology» 56 (11 Suppl. 4), 2001, pp. S16-20.

³ C.W. Olanow, W.G. Tatton, *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*, «Ann. Rev. Neurosci.» 22, 1999, pp. 123-144.

⁴ P. Hogarth, *Huntington's disease: a decade beyond gene discovery*, «Curr. Neurol. Neurosci. Res.» 3 (4), 2003, pp. 279-284.

⁵ J. Quinn, *Vascular dementia*, «J. Am. Med. Dir. Assoc.» 4 (6 Suppl.), 2003, pp. S155-161.

⁶ L. Jarvik, H. Greenson (Translated by), *Alois Alzheimer (1907). About a peculiar disease of the cerebral cortex*, «Alzheimer Dis. Assoc. Disord.» 1 (1), 1987, pp. 3-8.

substrato neuronale nella corteccia, ha un andamento irreversibilmente progressivo e conduce ad uno stato vegetativo che culmina nella morte; attualmente rappresenta la forma di demenza più comune, con una incidenza che oscilla tra il 50 e il 70% di tutti i pazienti dementi. La patologia si manifesta principalmente nella forma ad esordio tardivo che colpisce i soggetti con più di sessanta anni di età. Tuttavia è nota, seppure in percentuali minime, anche una forma ad esordio precoce che sembra avere una chiara origine genetica.

Epidemiologia

L'epidemiologia della malattia di Alzheimer è quasi esclusivamente determinata dall'invecchiamento della popolazione⁷. I fattori di rischio sono molteplici e di natura diversa⁸:

– Età: circa una persona su venti tra gli ultra 65enni è affetta dalla patologia. Tuttavia, nonostante una maggiore probabilità di esordio della malattia con il progredire dell'età, la vecchiaia, di per sé, non può essere considerata una causa.

– Sesso: la sindrome tende a manifestarsi con una maggiore incidenza nelle donne, che d'altra parte mediamente hanno una aspettativa di vita più lunga. Su queste basi, si può affermare che, a parità di durata di vita, il numero dei soggetti affetti è uguale in entrambi i sessi.

– Traumi cranici: diversi studi suggeriscono la presenza di un rischio maggiore di sviluppare la demenza in soggetti che hanno subito traumi cranici di varia natura; il rischio aumenta se la persona che subisce il trauma ha più di 50 anni e se perde conoscenza dopo l'evento traumatico.

– Fattori genetici: è stata dimostrata l'esistenza di una forma familiare della demenza di Alzheimer ad esordio precoce tra i 35 e i 60 anni. Nella forma familiare la malattia segue un'eredità autosomica dominante: il cinquanta per cento dei figli di un genitore malato erediterà la malattia manifestandone i sintomi. Questa forma è, comunque, molto rara: la malattia si presenta principalmente nella forma non familiare.

– Infine, un nutrito insieme di fattori è costituito da quelli ambianta-

⁷ K. Sadik, G. Wilcock, *The increasing burden of Alzheimer disease*, «Alzheimer Dis. Assoc. Disord.» 17 (Suppl. 3), 2003, pp. 75-79.

⁸ L.J. Launer, K. Andersen, M.E. Dewey, L. Letenneur, A. Ott, L.A. Amaducci, C. Brayne, J.R.M. Copeland, J.F. Dartigues, P. Kragh-Sorensen, A. Lobo, J.M. Martinez-Lage, T. Stijnen, A. Hofman, and the EURODEM Incidence Research Group and Work Groups, *Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses*. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia*, «Neurology» 52 (1), 1999, pp. 78-84.

li, principalmente legati allo stile di vita del soggetto. Molti studi si sono concentrati sugli effetti che il grado di istruzione e la stimolazione fisica ed intellettuale potrebbero avere sul rischio di sviluppare l'Alzheimer: secondo alcuni autori un alto livello di attività cognitiva rappresenterebbe una difesa contro il deterioramento mentale. Secondo altri, invece, un fattore di protezione deriverebbe dalla complessa interazione tra livello culturale, attività lavorativa e disponibilità economica dell'individuo⁹. Numerosi studi suggeriscono che il mantenersi attivi, sia fisicamente che intellettualmente, durante la media e tarda età adulta riduca il declino cognitivo; contrariamente, la mancanza di attività sarebbe collegata ad un accresciuto rischio di sviluppare l'Alzheimer; tuttavia, ciò che ancora non è chiaro è se la patologia sia la causa o la conseguenza dell'inattività.

Eziologia

I progressi compiuti dalla ricerca negli ultimi due decenni sono stati notevoli e tuttavia, ancora, non si conoscono con certezza le cause responsabili della malattia.

Numerosi studi in ambito genetico hanno evidenziato il ruolo svolto da particolari geni nello sviluppo della malattia¹⁰. Fino ad ora, sono quattro i geni il cui coinvolgimento nella genesi della malattia di Alzheimer è stato provato con certezza¹¹: a) il gene, localizzato sul cromosoma 21, che codifica per la 'proteina precursore dell'amiloide' (APP); b) i due geni, rispettivamente localizzati sui cromosomi 14 e 1, che codificano per le proteine dette 'preseniline' (PS1 e PS2); c) il gene che codifica per l'apolipoproteina E (ApoE) sul cromosoma 19. Mutazioni, estremamente rare, a carico dei primi tre geni sono direttamente responsabili della forma familiare ad esordio precoce¹². Il gene che codifica per ApoE, rappresenta, invece, un fattore di suscettibilità per il rischio di insorgenza della malattia. ApoE, caratterizzato da polimorfismo, è presente all'interno della popolazione in tre forme diverse: E2, E3, E4. Ogni individuo può possedere due delle tre forme alternative – alleli – del gene, tuttavia l'allele E4

⁹ F.F. Youssef, J.I. Addae, *Learning may provide neuroprotection against dementia*, «West Indian Med. J.» 51 (3), 2002, pp. 143-147.

¹⁰ L. Bertram, R.E. Tanzi, *Dancing in the dark? The status of late-onset Alzheimer's disease genetics*, «J. Mol. Neurosci.» 17, 2001, pp. 127-136.

¹¹ A.M. Saunders, *Gene identification in Alzheimer's disease*, «Pharmacogenomics» 2 (3), 2001, pp. 239-249.

¹² E. Rogaeva, *The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease*, «Neuromolecular Med.» 2, 2002, pp. 33-42.

è quello presente con maggiore frequenza nei soggetti affetti da Alzheimer. In questo senso, si può affermare che avere nel proprio patrimonio genetico l'allele E4 rappresenterebbe un rischio maggiore di sviluppare la patologia¹³. Recentemente, numerose ricerche sono state finalizzate all'individuazione di ulteriori geni coinvolti: nuovi candidati sono stati localizzati sui cromosomi 9, 10¹⁴ e 12¹⁵.

Oltre all'indagine genetica, sono stati analizzati anche i processi che normalmente avvengono nella cellula nervosa per valutare se e come la loro alterazione potesse promuovere una neurodegenerazione e quindi la demenza¹⁶. In questo ambito, una particolare attenzione è stata rivolta ai neurotrasmettitori, sostanze chimiche che consentono la comunicazione tra le cellule nervose. Nel paziente, la ridotta comunicazione osservata tra i neuroni potrebbe essere la conseguenza di un'insufficiente sintesi o liberazione dei neurotrasmettitori a livello presinaptico.

L'osservazione che i soggetti affetti da sindrome di Down tendono con maggiore probabilità a sviluppare la malattia di Alzheimer e la presenza di alcune somiglianze nei quadri neurodegenerativi delle due patologie hanno stimolato la ricerca di meccanismi comuni¹⁷.

Infine, la condivisione di fattori di rischio ed una frequente sovrapposizione dei quadri clinici hanno indotto ad approfondire i rapporti tra demenza vascolare ed Alzheimer. Tra le varie ipotesi, una delle più importanti ed attuali considera la malattia di Alzheimer una patologia essenzialmente vascolare¹⁸.

¹³ F. Richard, P. Amouyel, *Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease*, «Eur. J. Pharmacol.» 412 (1), 2001, pp. 1-12. C. Holmes, *Genotype and phenotype in Alzheimer's Disease*, «Br. J. Psychiatry» 180, 2002, pp. 131-134.

¹⁴ M.A. Pericak-Vance, J. Grubber, L.R. Bailey, D. Hedges, S. West, L. Santoro, B. Kemmerer, J.L. Hall, A.M. Saunders, A.D. Roses, G.W. Small, W.K. Scott, P.M. Conneally, J.M. Vance, J.L. Haimes, *Identification of novel genes in late-onset Alzheimer's Disease*, «Exp. Gerontol.» 35 (9-10), 2000, pp. 1343-1352.

¹⁵ A. Myers, P. Holmans, H. Marshall, J. Kwon, D. Meyer, D. Ramic, S. Shears, J. Booth, W.F. DeVrieze, R. Crook, M. Hamshere, R. Abraham, N. Tunstall, F. Rice, S. Carty, S. Lillystone, P. Kenoe, V. Rudrasingham, L. Jones, S. Lovestone, J. Perez-Tur, J. Williams, M.J. Owen, J. Hardy, A.M. Goate, *Susceptibility Locus for Alzheimer's Disease on Chromosome 10*, «Science» 290, 2000, pp. 2304-2305. R.E. Tanzi, L. Bertram, *New frontiers in Alzheimer's disease genetics*, «Neuron» 32, 2001, pp. 181-184.

¹⁶ R.B. Maccioni, J.P. Munoz, L. Barbeito, *The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders*, «Arch. Med. Res.» 32, 2001, pp. 367-381.

¹⁷ O. Isacson, H. Seo, L. Lin, D. Albeck, A.C. Granholm, *Alzheimer's Disease and Down's Syndrome: roles of APP, trophic factors and Ach*, «Trends Neurosci.» 25 (2), 2002, pp. 79-84.

¹⁸ G. Aliev, *Is non-genetic Alzheimer's disease a vascular disorder with neurodegenerative consequences?*, «J. Alzheimers Dis.» 4, 2002, pp. 513-516. J.C. De La Torre, *Alzheimer's disease: how does it start?*, «J. Alzheimers Dis.» 4, 2002, pp. 497-512.

Diagnosi

La diagnosi della sindrome di Alzheimer ha il suo problema centrale nella precocità, che, se realizzata, permetterebbe un intervento tempestivo e più efficace sulle cause e sulla progressione della malattia. La patologia ha un esordio insidioso che rende estremamente difficile individuarla prima di due o tre anni dalla sua comparsa. Infatti, le numerose manifestazioni comportamentali associate alla sindrome, che potrebbero rappresentare sintomi premonitori, sono sovrapponibili a quadri fisiologici e/o clinici propri dell'età avanzata o di altre patologie a base organica. Il quadro neuropsicologico della malattia è estremamente complesso e comporta una compromissione variabile a carico di tutte le funzioni cognitive superiori¹⁹:

– Disturbi della memoria: la funzione cognitiva più precocemente e gravemente danneggiata è la memoria. I deficit di memoria – sia della memoria a breve sia di quella a lungo termine – rappresentano un tratto essenziale della patologia e la loro individuazione costituisce un importante elemento diagnostico. Nonostante questo, però, va ricordato che alterazioni di tipo amnesico sono presenti nella maggior parte dei quadri demenziali e, quindi, tali deficit non possono, da soli, essere impiegati per una diagnosi differenziale. La 'smemoratezza' – intesa come perdita graduale e definitiva dell'informazione – è l'elemento fondamentale della fase di esordio della malattia e caratterizza la quotidianità del paziente compromettendo gradualmente la sua capacità di svolgere le attività abituali. Essa si presenta con una frequenza ed una gravità molto più elevate rispetto agli episodi di dimenticanza che si verificano normalmente nella persona anziana. Inoltre, in questa fase, il deficit di memoria è molto più marcato in confronto a quelli a carico di altre funzioni e può costituire l'unico disturbo cognitivo apparente. Sono proprio questi improvvisi e frequenti vuoti di memoria che spingono il paziente o i suoi familiari a chiedere una consulenza medica. La memoria semantica (l'insieme di informazioni e conoscenze acquisite) risulta fortemente alterata; ad esempio, il malato non è più in grado di utilizzare in modo appropriato determinati oggetti perché non si ricorda a cosa servono²⁰. L'alterazione/menomazione della memoria a lungo termine ha ripercussioni anche sulla memoria procedurale (che consente al soggetto di eseguire in modo stereotipato una sequenza di azioni a partire da uno stimolo specifico). Il paziente può non essere più in grado di guidare la macchina perché non sa cosa deve fare per accen-

¹⁹ G. Denes, L. Pizzamiglio, *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi*, Bologna, Zanichelli Editore 1996².

²⁰ R. Barbarotto, E. Capitani, H. Spinnler, C. Trivelli, *Slowly progressive semantic impairment with category specificity*, «Neurocase» 1, 1998, pp. 107-119.

derla. Anche la memoria autobiografica viene inesorabilmente colpita: nel malato può manifestarsi precocemente ed in modo marcato una incapacità a ricordare il vissuto trascorso, fino alla completa dimenticanza della propria vita e dei propri cari.

– I disturbi del linguaggio si manifestano a partire dalle fasi iniziali della malattia e si caratterizzano come un difetto nella comunicazione interpersonale dovuto alla incapacità di utilizzare intenzionalmente i codici convenzionali sia nella comunicazione orale sia in quella scritta. Inizialmente sono molto frequenti le anomalie di varia natura: le più comuni riguardano nomi di persone e di oggetti di vita quotidiana. Il progredire della patologia determina l'accentuazione di tali deficit accompagnata da impoverimento lessicale, riduzione del linguaggio spontaneo, difficoltà di lettura e scrittura.

– Aprassie: i disturbi della prassia associati alla malattia di Alzheimer sono molteplici e di natura diversa. L'aprassia ideo-motoria, cioè l'incapacità del soggetto di tradurre la sequenza motoria che ha in mente nel corretto programma motorio, è poco frequente. Quando si manifesta, però, è abbastanza grave ed evidente; ad esempio il paziente può mostrare notevoli difficoltà nello svolgimento di semplici attività di vita quotidiana come usare le posate. L'aprassia ideativa – l'impossibilità di rappresentare mentalmente il gesto o la sequenza motoria da compiere – è invece piuttosto frequente all'inizio della patologia. Disturbi che presentano una componente prassica sono spesso rilevabili verso il terzo o quarto anno della malattia: il paziente non sbaglia la manipolazione di un oggetto, ma la sequenza e le modalità di impiego del medesimo. Molti pazienti presentano un'aprassia dell'abbigliamento; il malato non è più in grado di vestirsi da solo per due ragioni: non ricorda più la giusta sequenza degli indumenti da indossare e ha difficoltà a far coincidere spazialmente la posizione dell'arto con quella dell'indumento. In questo ultimo caso il deficit è legato all'orientamento e alla cognizione spaziale.

– Agnosie: i malati di Alzheimer mostrano un difetto piuttosto palese di riconoscimento di stimoli comuni, in modo particolare quando impiegano la vista. Il disturbo in genere si manifesta come incapacità di riconoscere i volti (prosopoagnosia) e i segni grafici convenzionali (alesia agnosica). La prosopoagnosia può essere grave al punto che, in una fase tardiva della patologia, il soggetto non è più in grado di riconoscersi guardandosi allo specchio.

– Disturbi dell'attenzione: il paziente mostra, fin dall'esordio della malattia, una marcata difficoltà a focalizzare l'attenzione su un compito e, poi, a mantenerla fino alla fine delle operazioni per svolgerlo. Con l'evolvere della condizione patologica non è più in grado di compiere alcuna azione intenzionale e può dare solo risposte riflesse agli stimoli ambientali.

– Disturbi del pensiero: il malato manifesta alterazioni nella capacità

di giudizio e difficoltà nel ragionamento astratto e logico. Già durante le fasi iniziali del deterioramento mentale sono particolarmente evidenti errori nel riconoscimento dei numeri e l'incapacità di compiere calcoli, anche molto semplici.

– Componenti psichiatriche: la presenza di una sintomatologia psichiatrica rilevante è assai rara durante le fasi precoci della malattia in cui invece solitamente sono presenti abulia o apatia. Sporadicamente possono presentarsi allucinazioni o deliri. Il quadro psicotico più caratteristico è quello depressivo, all'interno del quale è possibile individuare due componenti di diversa natura: endogena ed esogena. La prima, riconducibile al deterioramento neurostrutturale, è quella prevalente; la seconda è strettamente legata alla coscienza della malattia. La predominanza della componente endogena è un elemento importante per la diagnosi differenziale nei confronti della depressione, prevalentemente esogena, che colpisce frequentemente l'anziano. Un altro aspetto psichiatrico assai comune, in particolare nelle fasi di esordio, è la nevrosi ansiosa reattiva che si manifesta ai primi episodi di incompetenza funzionale; essa è spesso associata con l'esaltazione dei tratti pre-morbose tipici della personalità dell'individuo. Comuni sono i rapidi ed improvvisi cambiamenti di umore che si verificano senza un'apparente ragione. Infine, si possono evidenziare modificazioni piuttosto marcate della personalità. L'aggressività verso gli altri e verso sé stessi, l'irritabilità, l'agitazione; la disinibizione sessuale; la messa in atto di comportamenti alimentari patologici ed i disturbi dell'attività psicomotoria (vagabondaggio, afinalismo, affaccendamento) rappresentano segni comportamentali tipici della malattia.

Ci sono almeno due approcci teorici esplicativi del deterioramento mentale che caratterizza la malattia di Alzheimer: il modello biologico e quello neuropsicologico. Il modello biologico interpreta la demenza come una conseguenza dell'inefficienza organica del sistema nervoso. Alzheimer⁶ ipotizzò che la demenza fosse da ricondurre al progressivo deterioramento neuronale che si verifica in modo omogeneo su tutta la corteccia; il danno alle funzioni corticali superiori sarebbe proporzionale al grado di compromissione delle sottostanti strutture. Il quadro comportamentale derivato sarebbe così essenzialmente omogeneo nei diversi soggetti. Tale ipotesi è stata recentemente confermata dai risultati di uno studio su soggetti che incontravano i criteri diagnostici per la malattia di Alzheimer, ma che presentavano danni solo ad alcune delle funzioni cognitive²¹. I ricercatori hanno evidenziato come la degenerazione cognitiva non fosse il risultato

²¹ T.A. Salthouse, J.T. Becker, *Independent effects of Alzheimer's disease on neuropsychological functioning*, «Neuropsychology» 12 (2), 1998, pp. 242-252.

degli effetti prodotti da lesioni focali indipendenti, ma che piuttosto fosse causata da un unico fattore comune responsabile del danno a carico delle varie funzioni. Su questa base, si potrebbe affermare che anche i pazienti che differiscono nell'espressione di alcuni aspetti della patologia, condividono con tutti gli altri malati una compromissione cognitiva globale.

Il modello neuropsicologico, invece, prende in considerazione l'aspetto comportamentale del quadro clinico. Due sono le principali teorie. La prima identifica in un deficit delle funzioni localizzate nelle aree pre-frontali il difetto primario della demenza. Il danno attentivo sarebbe il primo a prodursi ed avrebbe come conseguenza alterazioni a carico dei processi cognitivi in cui l'attenzione è coinvolta. La seconda teoria, al contrario, individua il nucleo dell'indementimento nel danno a carico delle funzioni strumentali posteriori. Il quadro demenziale si svilupperebbe a partire da deficit selettivi di funzioni specifiche (ad esempio la memoria). Becker ha proposto una sintesi delle due teorie²² individuando nella convergenza tra un difetto amnesico (strumentale) e uno attentivo (funzionale) il centro del quadro comportamentale demenziale.

In ogni caso, non si deve dimenticare che una parte piuttosto consistente delle alterazioni comportamentali associate alla malattia di Alzheimer dipende dal danno semantico: la perdita di significati sarebbe certamente un grave impedimento a realizzare un'efficienza comportamentale.

In conclusione, le varie teorie potrebbero essere considerate come un continuum nella descrizione clinica della malattia: infatti, l'ipotesi più accreditata sarebbe quella di un iniziale danno strumentale seguito da una perdita semantica e da un danno attentivo.

Di fronte alla difficoltà di rilevare i sintomi comportamentali premonitori, l'unica diagnosi efficace, e purtroppo tardiva, resta allo stato attuale quella rivolta all'analisi delle modificazioni neuroanatomiche e neurobiologiche associate alla malattia:

– Atrofia cerebrale. La riduzione graduale del numero delle cellule nervose è molto più rilevante di quella che si verifica nel normale processo di invecchiamento e porta ad una notevole riduzione del peso del cervello.

– Placche senili: lesioni extracellulari che si accumulano attorno alla cellula nervosa e presentano una forma approssimativamente sferica e una dimensione variabile. Sono particolarmente numerose nella sostanza grigia della corteccia e nell'ippocampo. Da sole non possono essere considerate un tratto distintivo della malattia in quanto presenti anche nel cervello di

²² J.T. Becker, *Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease*, «J. Clin. Exp. Neuropsychol.» 10 (6), 1988, pp. 739-753.

anziani senza deficit funzionali; tuttavia, sono molto più numerose e grandi nei soggetti affetti da Alzheimer.

- Grovigli neurofibrillari: lesioni intracellulari che si sviluppano all'interno dei neuroni e che persistono anche dopo il deterioramento del neurone in cui si sono originati. Come le placche senili, i grovigli sono stati individuati sia nei soggetti sani sia in quelli affetti da altre patologie neurodegenerative. La caratteristica propria della malattia di Alzheimer è la localizzazione dei grovigli nell'ippocampo e nelle sue strutture afferenti ed efferenti. Questa particolare distribuzione anatomica spiegherebbe il precoce e grave deficit della memoria.

In prospettiva, uno degli strumenti diagnostici più affidabili è rappresentato da una valutazione anatomica tramite le tecniche di neuroimmagini. La risonanza magnetica per immagini (RMI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) potrebbero essere impiegate per individuare i soggetti a rischio prima dell'insorgenza della malattia²³. Una delle regioni cerebrali più studiate è la formazione temporo-ippocampale in cui si verificano i cambiamenti precoci più caratteristici. In molteplici studi si è tentato di associare i profili ottenuti con le tecniche di neuroimmagine a test per la valutazione neuropsicologica, in modo da generare un sistema diagnostico integrato²⁴. Un esempio di questo approccio proviene dall'attività scientifica di K. Zakzanis²⁵ che ha raggiunto risultati apprezzabili nell'impiego della meta-analisi per la valutazione della sensibilità delle misure neuropsicologiche, strutturali e fisiologiche nei confronti del sistema temporo-ippocampale in pazienti affetti da sindrome di Alzheimer. Queste tecniche, ancora sperimentali, potrebbero rappresentare una nuova frontiera per la diagnosi precoce dei soggetti a rischio. Ciò nonostante, a fronte di tutta la tecnologia e dei mezzi impiegati, resta la triste considerazione che attualmente una diagnosi definitiva può essere effettuata solo post-mortem attraverso l'esame autoptico.

²³ C.R. Jr Jack, R.C. Petersen, Y. Xu, P.C. O'Brien, G.E. Smith, R.J. Ivnik, B.F. Boeve, E.G. Tangalos, E. Kokmen, *Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status and AD*, «Neurology» 55 (4), 2000, pp. 484-489. B.C. Dickerson, I. Goncharova, M.P. Sullivan, C. Forchetti, R.S. Wilson, D.A. Bennett, L.A. Beckett, L. de Toledo-Morrell, *MRI-Derived Entorhinal and Hippocampal Atrophy in Incipient and Very Mild Alzheimer's Disease*, «Neurobiol. Aging» 22 (5), 2001, pp. 747-754. A.T. Du, N. Schuff, D. Amend, M.P. Laakso, Y.Y. Hsu, W.J. Jagust, K. Yaffe, J.H. Kramer, B. Reed, D. Norman, H.C. Chui, M.W. Weiner, *Magnetic Resonance Imaging of the Entorhinal Cortex and Hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease*, «J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry» 71 (4), 2001, pp. 441-447.

²⁴ M.S. Albert, M.B. Moss, R. Tanzi, K. Jones, *Preclinical Prediction of AD Using Neuropsychological Tests*, «J. Int. Neuropsychol. Soc.» 7 (5), 2003, pp. 631-639.

²⁵ K.K. Zakzanis, *Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type*, «J. Clin. Exp. Neuropsychol.» 20 (2), 1998, pp. 259-269.

Prognosi

Il decorso della patologia è variabile nella sua progressione, e normalmente l'andamento clinico procede attraverso tre fasi:

– Alla prima si associano sintomi caratteristici quali lievi disturbi di memoria, disnomia, deficit di capacità di giudizio ed alterazioni comportamentali e del tono dell'umore.

– Nella seconda, si assiste ad un generale aggravamento dei deficit cognitivi, ad un disorientamento spazio-temporale e verso le persone, a gravi deficit di memoria, del linguaggio e visuo-spaziali, ad una progressiva perdita dell'autosufficienza che può manifestarsi come incapacità di curare la propria persona e con l'incontinenza.

– Nella terza ed ultima fase si verificano doppia incontinenza, sindrome da immobilizzazione, necessità di alimentazione per via parenterale, disidratazione e complicanze infettive. La morte normalmente sopraggiunge entro dieci anni dall'insorgenza della malattia.

Terapia

La terapia della malattia di Alzheimer si muove su due fronti: 1) approccio medico-farmacologico; 2) approccio psicologico e riabilitativo.

I farmaci sino ad ora impiegati nel trattamento della demenza sono farmaci essenzialmente sintomatici che, intervenendo sui numerosi sintomi, cercano di alleviarli senza però essere in grado di bloccare la progressione della malattia. In realtà, la speranza di una cura definitiva è di là da venire e resta legata ai progressi della ricerca, infatti l'individuazione delle basi molecolari e genetiche della malattia sembra l'unica strada per attuare un intervento preventivo e terapeutico mirato ad arrestarne il terribile decorso²⁶. In questo quadro, sicuramente il progetto più ambizioso è rappresentato dalla creazione di un vaccino in grado di proteggere dai processi che interferiscono con il metabolismo della cellula nervosa e ne provocano la degenerazione²⁷.

L'approccio terapeutico psicologico origina proprio dalla necessità di complementare la scarsa efficienza delle cure mediche convenzionali attraverso un intervento volto a lenire le progressivamente sempre più gravi

²⁶ T.E. Golde, *Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted?*, «J. Clin. Invest.» 111 (1), 2003, pp. 11-18.

²⁷ J.A. Nicoll, D. Wilkinson, C. Holmes, P. Steart, H. Markman, R.O. Weller, *Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid - β peptide: a case report*, «Nat. Med.» 9 (4), 2003, pp. 448-452.

compromissioni cognitive e funzionali del soggetto. È in questo ambito che negli ultimi anni sempre più spesso ci si è indirizzati verso una riabilitazione cognitiva e comportamentale del paziente²⁸; alle molteplici possibilità di intervento corrisponde un solo obiettivo: rallentare il declino cognitivo dell'individuo affetto e prolungare la sua autonomia attraverso il potenziamento delle abilità residue che ancora possiede. Il primo passo da compiere per organizzare un programma riabilitativo specifico è effettuare una valutazione neurologica, neuropsicologica, psico-comportamentale e socio-relazionale. La riabilitazione del demente richiede infatti un intervento in diverse aree: (1) cognitiva, con programmi specifici per le varie funzioni, ed in particolare la memoria; (2) comportamentale, per cercare di mantenere o ripristinare i comportamenti alterati dalla malattia, (3) delle abilità funzionali, per rieducare il soggetto alla corretta alimentazione, all'igiene e alla cura personale; (4) neuromotoria.

Nell'ottica di rallentare il decorso clinico della malattia di Alzheimer e permettere al paziente di mantenere una sua autonomia il più a lungo possibile, diventa cruciale ricorrere alle tecniche riabilitative durante le fasi iniziali della malattia quando il deterioramento non è ancora grave. Purtroppo però, la difficoltà di una diagnosi precoce comporta che la maggior parte degli interventi venga effettuata in una fase avanzata della patologia, in cui l'approccio non farmacologico può essere finalizzato esclusivamente a ridurre il danno, peraltro già notevole.

La riabilitazione psicologica si realizza attraverso due approcci distinti:

– L'approccio cognitivo prende in considerazione tutte le funzioni intellettive superiori allo scopo di rallentare la progressiva perdita di funzionalità e rafforzare le capacità residue del soggetto. In particolare, stimola la memoria, la funzione più precocemente e gravemente danneggiata. Il principio fondamentale su cui si basa questa forma di riabilitazione è che, contrariamente a quanto si credeva in passato, il paziente è ancora in grado di apprendere e formare nuovi collegamenti a livello nervoso (principio della riserva cerebrale)²⁹. La riabilitazione cognitiva si suddivide in tecniche di attivazione specifiche indirizzate soprattutto alla riabilitazione della funzione mnestica, ed in tecniche aspecifiche che intervengono sulla globalità della persona e quindi coinvolgono anche la dimensione affettiva, fornendo al paziente stimolazioni di tipo sensoriale; fra esse la terapia di

²⁸ O. Zanetti, T. Metitieri, *La riabilitazione cognitiva e cognitivo-comportamentale nel paziente demente*, in *Le Demenze*, a cura di M. Trabucchi, Torino, Utet Periodici 2002³, pp. 561-583.

²⁹ E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, *Principi di Neuroscienze*, Milano, Casa Editrice Ambrosiana 2003.

orientamento alla realtà (ROT)³⁰ e la terapia di validazione³¹. Obiettivo della ROT è orientare il soggetto attraverso una ripetuta stimolazione multimodale che miri a rinforzare le informazioni riguardanti le coordinate spazio-temporali e la sua vita, affinché questi possa tornare ad interagire con il mondo, uscendo dall'isolamento in cui la malattia lo ha relegato.

La terapia di validazione sottolinea l'importanza di instaurare un rapporto di empatia con il paziente, basato sul rispetto della sua condizione e della realtà in cui vive. Si fonda sul principio che ogni comportamento contiene in sé una logica e un significato che è necessario comprendere. Inoltre, presuppone che il comportamento di una persona anziana sia il frutto di una serie di cambiamenti fisici, psicologici e sociali verificatisi nel corso della sua vita. Questa terapia è applicabile a pazienti con un decadimento mentale moderato o severo e può essere calibrata in relazione allo stadio della malattia. Non ci sono, ancora, studi che dimostrino con certezza assoluta l'efficacia di queste tecniche, tuttavia esse sono già state utilizzate in diversi trial con risultati incoraggianti³². Infine, la stimolazione cognitiva può avvenire senza l'impiego di tecniche specifiche ma, in modo informale, durante il corso della giornata, come nel caso della stimolazione del linguaggio e delle emozioni³³.

- L'approccio comportamentale interviene sui comportamenti disadattivi del soggetto allo scopo di contrastarli e di potenziare quelli positivi. Può essere utilizzato con malati le cui autonomia e abilità risultano gravemente compromesse. La riabilitazione comportamentale è oggi ampiamente applicata, sebbene non ci siano studi scientifici che ne dimostrino l'efficacia. In realtà, all'interno di questo tipo di approccio, spesso l'aspetto cognitivo e quello comportamentale non possono essere disgiunti, come nel caso della terapia occupazionale³⁴ e della musicoterapia.

³⁰ O. Zanetti, M. Oriani, C. Geroldi, G. Binetti, G.B. Frisoni, G. Di Giovanni, L.P. De Vreese, *Predictors of cognitive improvement after reality orientation in Alzheimer's disease*, «Age Ageing» 31 (3), 2002, pp. 193-196.

³¹ N. Feil, *The validation breakthrough: simple techniques for communicating with people with Alzheimer's type dementia*, Baltimore, P. Brookes Publishers 1993. R.B. Crouch, *The validation therapy approach to the management of dementia*, «Asian J. Occup. Ther.» 1, 2001, pp. 22-25.

³² A. Spector, L. Thorgrimsen, B. Woods, L. Royan, S. Davies, M. Butterworth, M. Orrell, *Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial*, «Br. J. Psychiatry» 183, 2003, pp. 248-254.

³³ M. Boccardi, *La riabilitazione cognitiva e comportamentale nella demenza: un approccio pratico per le RSA*, Brescia, Laboratorio di Epidemiologia e Neuroimaging e UO Alzheimer - IRCCS San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli Editore 2002, pp. 1-117.

³⁴ B.M. Petrucci, *Terapia Occupazionale in età senile*, in Gerontologia e Geriatria, a cura di F. Cavazzuti, Milano, Casa Editrice Ambrosiana 1992. B.M. Petrucci, *La tera-*

pia³⁵. L'intervento occupazionale comporta una stimolazione aspecifica il cui obiettivo principale è conservare il più a lungo possibile l'autonomia funzionale del soggetto malato. Pur essendo considerata di tipo comportamentale, la terapia occupazionale interviene, anche, sulla dimensione cognitivo-funzionale e su quella sociale del paziente demente. Il principio di base è che l'inattività conduca alla perdita della funzione; spesso il soggetto pur essendo ancora in grado di compiere semplici attività di vita quotidiana legate, ad esempio, alla cura personale, non le svolge, non solo a causa dei deficit di memoria e di orientamento temporo-spaziale ma anche perché c'è qualcun altro che le svolge al suo posto, allo scopo di velocizzare i tempi. L'impiego della musica è una delle più recenti prospettive per la riabilitazione di soggetti con disabilità. La musica è una fonte di stimolazione sensoriale, emozionale e cognitiva: l'utilizzo di un linguaggio non verbale fatto di suoni, ritmi e movimenti è un potente mezzo di comunicazione³⁶. Il vasto impiego della musica in soggetti gravemente compromessi da un punto di vista cognitivo, è reso possibile dal fatto che essa è una funzione pre-verbale, ed a volte non-verbale del cervello e, quindi, essendo elaborata da strutture diverse, si può conservare meglio nelle fasi avanzate del deterioramento cerebrale. In aggiunta, le molteplici componenti della musica – ritmo, melodia, timbro – sono in grado di attivare parti differenti del cervello. Alcuni studi avrebbero anche evidenziato che la musica è l'unica fonte di stimolazione capace di suscitare una risposta in soggetti allo stadio finale della demenza³⁷.

Su queste basi, sempre più sta emergendo l'esigenza di un approccio riabilitativo globale alla persona tramite una stimolazione multimodale. Dunque, la stimolazione cognitiva e comportamentale – che rivolge la sua attenzione alla memoria, al linguaggio, alle abilità esecutive, all'attenzione, all'orientamento e alle attività di vita quotidiana – rappresenta un elemento importante del processo riabilitativo ma da sola non è sufficiente a completare l'opera terapeutica e deve essere integrata con la stimolazione sensoriale, emozionale e motoria. Gli stimoli sensoriali più utilizzati riguardano l'organo visivo e quello tattile e possono essere applicati tramite l'esecuzione di semplici attività artistiche. Nei casi più gravi la stimolazio-

pia occupazionale nelle sindromi demenziali, «Notiziario della Federazione Alzheimer Italia» 24 (anno XI), 2003, pp. 4-5.

³⁵ W.L. Magee, J.W. Davidson, *The effect of music therapy on mood states in neurological patients – a pilot study*, «J. Music. Ther.» 39 (1), 2002, pp. 20-29.

³⁶ P. Dawson, L. Donna, K. Kline, *Enhancing the abilities of persons with Alzheimer's and related dementias: a nursing perspective*, New York, Springer Publishing 1993.

³⁷ W.L. Magee, *Singing my life, playing my self. Music Therapy in the treatment of chronic neurological illness*, in *Clinical Applications of Music Therapy in Developmental Disability, Paediatrics and Neurology*, T. Wigram, J. De Backer (Eds.), London, Jessica Kingsley Publications 1999, pp. 201-223.

ne sensoriale può essere l'unico modo di instaurare un rapporto con la persona malata e farla uscire dall'isolamento, permettendogli di manifestare le proprie emozioni. In questo senso, il tatto è un mezzo privilegiato di comunicazione non verbale: a seconda di come tocchiamo una persona trasmettiamo sensazioni differenti e suscitiamo sentimenti differenti; toccare qualcuno delicatamente sul volto o prendergli la mano trasmette calore, considerazione, affetto e suscita sentimenti positivi come la fiducia. La stimolazione emozionale si basa sulla capacità di indurre nel soggetto malato il riconoscimento e l'espressione di emozioni. La stimolazione motoria infine, comporta l'applicazione di esercizi di manipolazione e di coordinazione muscolare allo scopo, per quanto possibile, di far riappropriare il paziente del proprio corpo e trarre beneficio – fisico e mentale – dal movimento realizzato.

Conclusioni

I progressi compiuti nell'ambito dell'intervento sulla sindrome di Alzheimer sono stati rilevanti e numerosi. Ciò nonostante questa malattia rimane ancora un puzzle la cui soluzione sembra lontana. I quesiti cui rispondere riguardano l'eziologia, la diagnosi e la terapia. La difficoltà nell'individuare le cause scatenanti della malattia comporta, di conseguenza, una attenzione diagnostica limitata e tardiva che si accompagna ad una scarsa efficienza dei mezzi terapeutici: nella maggior parte dei casi si interviene quando i sintomi sono ormai evidenti e il processo neurodegenerativo ha già provocato danni permanenti ai tessuti colpiti. È evidente che l'immediata priorità è rappresentata dall'individuazione di strumenti neuromolecolari che permettano una diagnosi precoce ed un intervento terapeutico tempestivo. Le tecniche di neuroimmagine, da sole o associate a test indicativi di variabili neuropsicologiche, rappresentano al momento lo strumento più promettente in mano agli operatori sanitari. Contemporaneamente, i progressi continui della ricerca biomedica dovrebbero aprire nuove prospettive nella comprensione e nella terapia di questa patologia. In quest'ambito, diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che i cambiamenti più precoci che si verificano nei soggetti pre-Alzheimer, non sono quelli neurodegenerativi, ma quelli di natura vascolare. Partendo da queste considerazioni, un gruppo di studiosi americani²¹ ha suggerito che la malattia di Alzheimer sarebbe, fondamentalmente, una patologia vascolare. Questa considerazione sovvertirebbe l'ipotesi neurodegenerativa condivisa dalla maggior parte degli studiosi e aprirebbe la strada ad un approccio preventivo e terapeutico completamente differente rispetto a quello tradizionale. Tutti i fattori di rischio per il sistema vascolare – fumo, diabete, pressione sanguigna, colesterolo – diventerebbero automaticamente fattori di rischio per la sindrome di Alzheimer. Come per la maggior

parte delle patologie dell'era moderna, condurre un sano stile di vita potrebbe aiutare a prevenire anche questa malattia.

Negli ultimi decenni è emersa, sempre più forte, la necessità di intervenire sulla componente psicologico-comportamentale della sindrome. Il quadro clinico alzheimeriano è costituito da alterazioni a carico di tutte le principali funzioni cognitive superiori e da deficit del comportamento piuttosto marcati. Il declino cognitivo progressivo, ed irreversibile conduce, nelle fasi più avanzate della malattia, ad una quasi totale perdita di funzionalità da parte del soggetto che diventa completamente dipendente dal mondo esterno. Nonostante l'impossibilità di arrestare tale deterioramento, la riabilitazione cognitivo-comportamentale permetterebbe di potenziare le abilità residue del paziente, di mantenerlo autonomo il più a lungo possibile e di ridurre il carico assistenziale per il *caregiver*.

In conclusione va sottolineato che l'intervento riabilitativo, anche in fase avanzata di malattia, è sempre necessario, perché, pur essendo piccoli, i successi ottenuti sono comunque fondamentali. Sebbene la medicina rappresenti la risposta ultima al problema Alzheimer, tuttavia, non si può prescindere da un approccio globale, umano e psicologico, che nel paziente individui, prima che un soggetto in terapia, una persona la cui dignità e la cui sofferente natura vanno rispettate e curate.