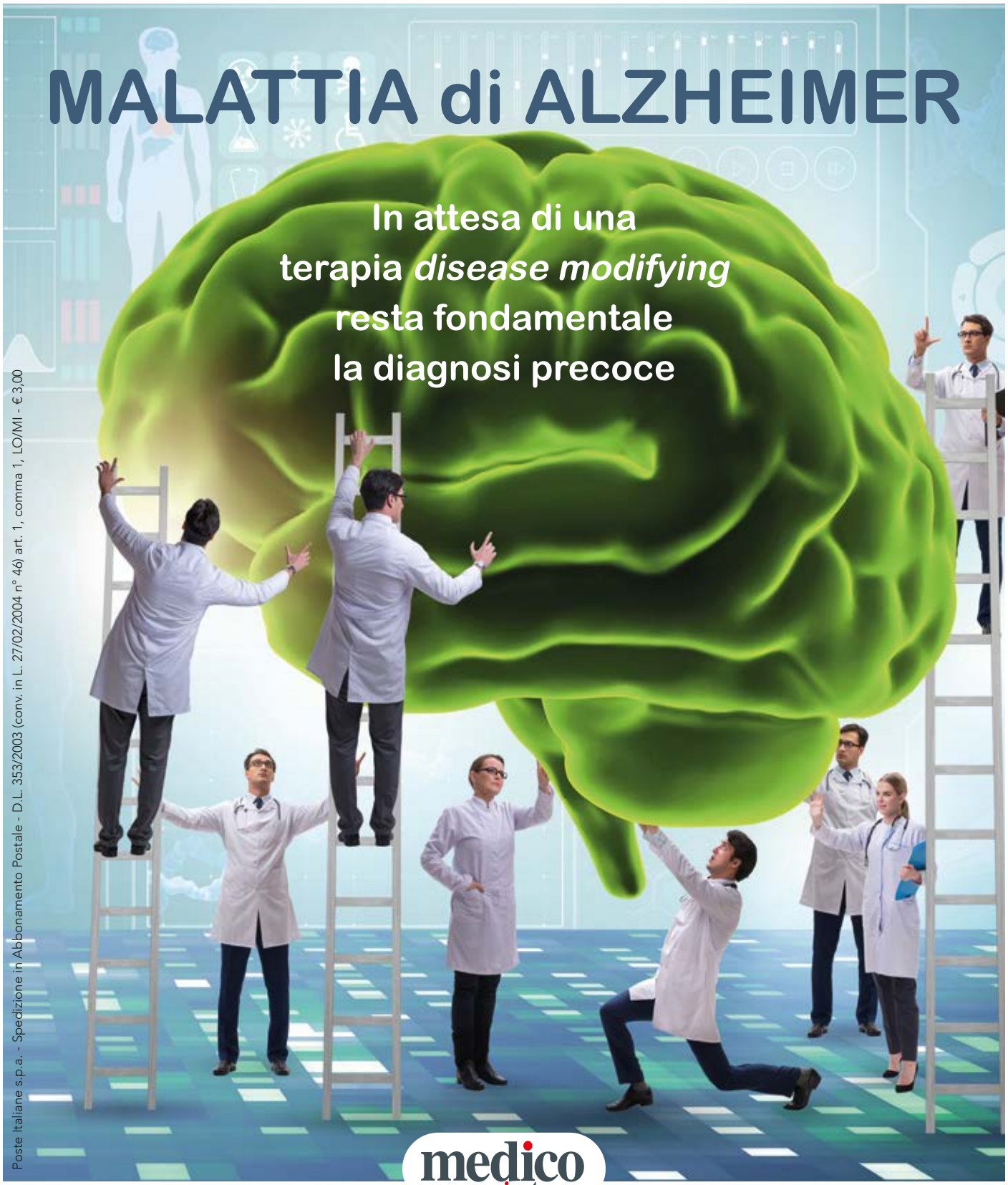
la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVII ~ NUMERO 1.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

MALATTIA di ALZHEIMER

In attesa di una terapia *disease modifying* resta fondamentale la diagnosi precoce



Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

medico e paziente

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

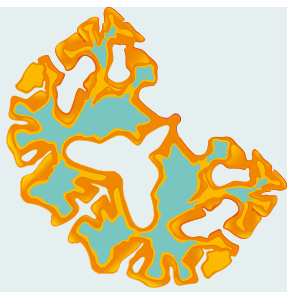
CARTA DI CREDITO
Collegandosi ai siti
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

RUBRICHE

27
News dalla letteratura

ARTICOLI

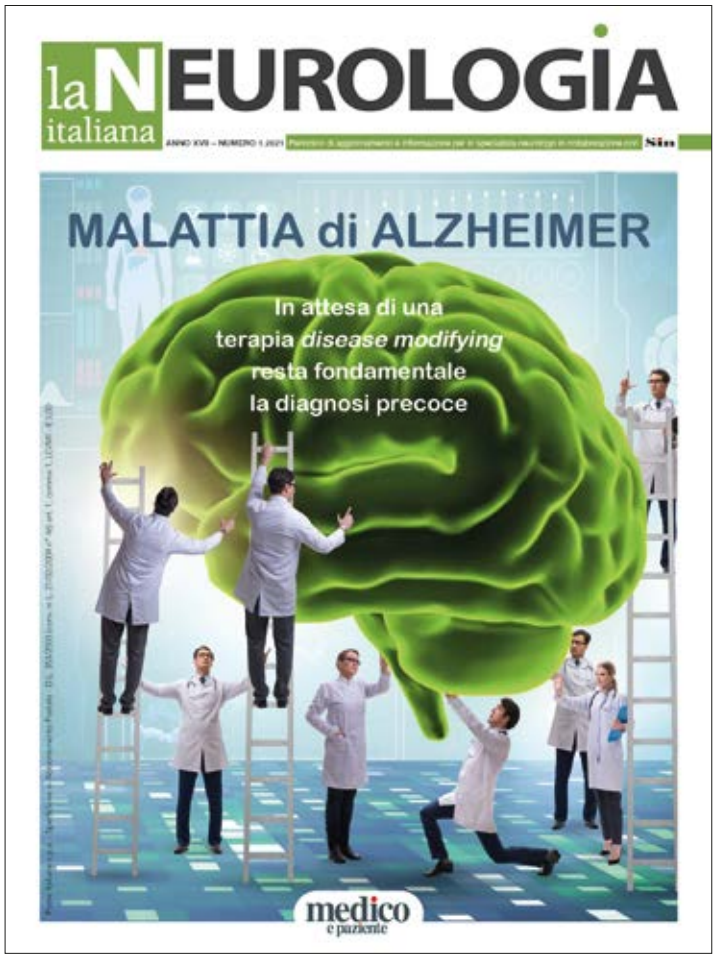


5
MALATTIA DI ALZHEIMER
L'importanza di una diagnosi precoce e corretta, nell'attesa di una disease modifying therapy
STEFANO F. CAPPA

6
LA PATOGENESI
STEFANO GOVONI

13
ASPETTI DIAGNOSTICI
ALFREDO COSTA
MATTEO COTTA RAMUSINO
GIULIA PERINI
CHIARA CERAMI

22
LA TERAPIA
ELENA SINFORIANI
MARICA BARBIERI
SARA BERNINI
MARTA PICASCIA



29
LA MEDICINA NARRATIVA
UN'OPPORTUNITÀ PER MIGLIORARE LA GESTIONE DELL'EMICRANIA
Un maggiore coinvolgimento del paziente (ma anche del medico) attraverso la medicina narrativa potrebbe essere la leva di un approccio volto a migliorare la qualità di vita
MARIA CLARA TONINI, MARIA GIULIA MARINI

33
IN RICORDO DI CARLO LISOTTO

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVII – NUMERO 1.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVII - n. 1 - 2021

MP e edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Marica Barbieri, Sara Bernini, Stefano F. Cappa, Chiara Cerami, Bruno Colombo, Alfredo Costa, Stefano Govoni, Maria Giulia Marini, Giulia Perini, Marta Picascia, Matteo Cotta Ramusino, Elena Sinforiani, Maria Clara Tonini, Giorgio Zanchin

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

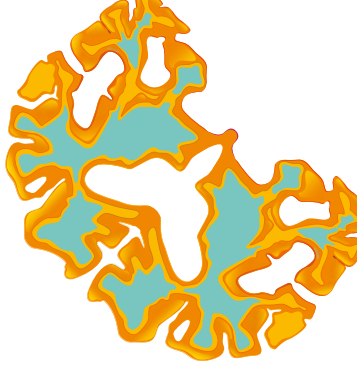
Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp**
   n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**:
   Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista



MALATTIA DI ALZHEIMER

L'importanza di una diagnosi precoce e corretta, nell'attesa di una *disease modifying therapy*

In questo momento, "fare il punto" sulla **malattia di Alzheimer***, ovvero una delle patologie neurologiche a più elevata prevalenza nella pratica clinica del neurologo, ma anche del geriatra, non è un'impresa facile. A tutti è noto l'enorme investimento di ricerca in questo ambito negli ultimi decenni, sollecitato da considerazioni epidemiologiche (invecchiamento della popolazione nei paesi ricchi, allungamento dell'aspettativa di vita nei paesi a reddito medio e basso) e dalle sconfortanti limitazioni nella risposta terapeutica a un'emergenza planetaria. Siamo attualmente in una fase di attesa, con la speranza che la situazione cambi grazie alla possibilità di avere finalmente a disposizione* **terapie che siano in grado di modificare l'andamento della malattia***. La presenza di qualche segnale positivo ci rende ottimisti, ma anche consapevoli che la partita è ben lungi dall'essere conclusa. Gli articoli qui raccolti hanno l'ambizione di descrivere proprio questa situazione, caratterizzata da una vasta accumulazione di nuove conoscenze, e dall'attesa di nuove risposte sulle strade da seguire. Lo studio dei meccanismi patogenetici, che ha ormai superato lo schematismo scolastico che contrapponeva il ruolo della beta amiloide a quello della tau, ha ovviamente un ruolo centrale nello sviluppo di strategie terapeutiche che tengano conto della natura multifattoriale dei processi coinvolti. Sicuramente un punto fermo è quello della* **necessità di una diagnosi precoce e precisa, dove il ruolo dei biomarcatori assume importanza centrale, ma non deve far scordare l'importanza della clinica.** *A questo proposito non va mai giustificato un atteggiamento rinunciatario, che porti a trascurare la diagnosi sulla base del pessimismo terapeutico. Tutti vorremmo la "pallottola magica", e se mai arriverà saremo ovviamente sul campo, al lavoro per consentire un accesso equo e sostenibile a chi se ne potrà giovare. Va però sottolineato che in ogni caso* **molto si può fare per ciascun paziente, e si può fare meglio a fronte di una diagnosi corretta in fase iniziale di malattia***. In particolare, l'attenzione verso i trattamenti sintomatici e gli interventi non farmacologici può avere un impatto importante sulla qualità di vita del paziente e dei famigliari. Si tratta di aspetti della pratica clinica che fanno sicuramente parte del bagaglio culturale di qualsiasi neurologo, ma che vale sempre la pena sottolineare.*

Stefano F. Cappa[1,2]
1. Istituto Universitario Studi Superiori (IUSS), Pavia;
2. Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C. Mondino, Pavia

IN BREVE

• Il meccanismo patogenetico che sottende la malattia di Alzheimer è molto complesso e non ancora del tutto compreso. Se fino a qualche tempo fa l'attenzione era maggiormente concentrata sull'accumulo di beta amiloide e Tau, le ricerche recenti hanno messo in evidenza nuovi elementi che contribuiscono a rendere il quadro patogenetico della malattia ancora più complesso e meno lineare. Identificare e chiarire le relazioni tra tutti i fattori coinvolti sarà uno degli obiettivi della ricerca futura.

L'AUTORE

Stefano Govoni

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia

SYNOPSIS DEMENZE

La patogenesi della malattia di Alzheimer

NUOVE PROSPETTIVE

Nonostante il fatto che nel passato qualcuno abbia cercato qualche determinante comune alle varie forme di demenza neurodegenerativa, per esempio Cummings [1] indicò quale elemento condiviso l'accumulo di proteine in conformazione aberrante in grado di generare aggregati proteici disfunzionali, personalmente sono convinto che le differenti forme di demenza presentino alterazioni così diverse le une dalle altre da non rendere possibile definire una via comune e ancora più una causa comune: sono differenti i geni, le proteine, le aree cerebrali, le funzioni coinvolte. È emblematico il fatto che, relativamente ai farmaci, le molecole approvate riguardino la sola malattia di Alzheimer. Eventualmente si può parlare di alcuni meccanismi di neurodegenerazione che possono essere condivisi da più malattie. Tutto questo implica che nella ricerca serva una grande attenzione verso una diagnostica che sia sempre più specifica e precisa.

⊙ LA MALATTIA DI ALZHEIMER COME ESEMPIO DELLE INDAGINI SULLA PATOGENESI DELLE DEMENZE

Gli studi di Alois Alzheimer e di Gaetano Perusini, neuropatologo, descrissero oltre che la sintomatologia della malattia anche le alterazioni neuropatologiche del cervello ad essa associate. Tali alterazioni sono costituite da placche senili, amiloidee, costituite da materiale diffuso all'esterno dei neuroni e da gomitoli neurofibrillari costituiti da materiale denso in forma fibrillare depositato all'interno dei neuroni. Passarono molti anni e solo a partire dal 1974 circa studi di neurochimica dimostrarono che nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer vi sono difetti a carico della neurotrasmissione colinergica (diminuita) e di quella glutamatergica (disregolata); a queste, più recentemente, si sono aggiunti nuovi dati su altri neurotrasmettitori tra cui, degni di nota, quelli sulla dopamina [2]. Vennero anche analizzate le placche amiloidee e i gomitoli neurofibrillari. Fu trovato che le placche amiloidi erano costituite da una proteina, chiamata beta amiloide, aggregata in forma fibrillare e che i grovigli neurofibrillari erano costituiti da un'altra proteina, chiamata proteina Tau, anch'essa in forma fibrillare. In realtà il quadro neurochimico della malattia è assai più complesso e ancora non compiutamente descritto e comprendente alterazioni di numerose vie di signalling intracellulare [3].

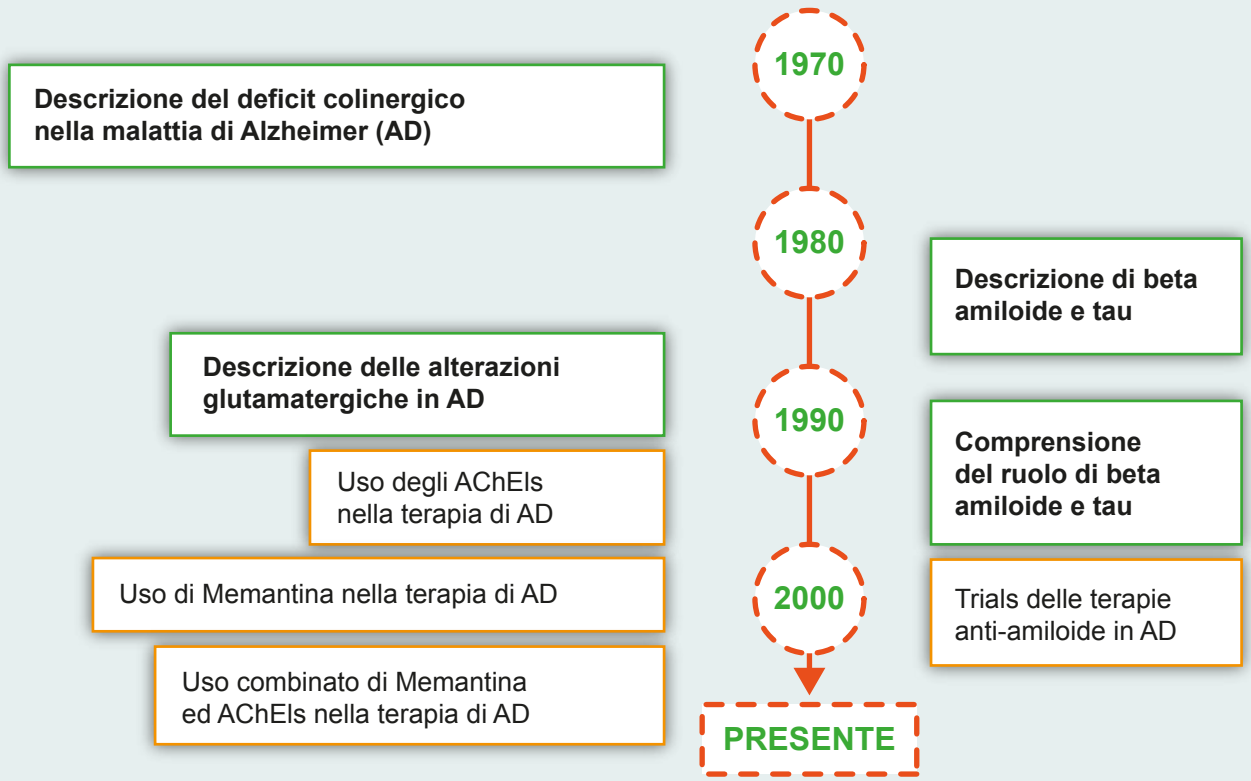
Come emerge da quanto appena scritto, gli studi sulla patogenesi della malattia di Alzheimer hanno conosciuto diversi periodi di sviluppo, in parte legati alle teorie e alle tecniche dominanti nei diversi tempi a partire dalla metà degli anni '70 ad oggi; tale andamento è riassunto in modo molto semplificato in **FIGURA 1** ed è servito per lo

sviluppo dei farmaci attualmente utilizzati. In una prima fase hanno prevalso gli studi di neurochimica classica su acetilcolina e glutammato seguiti poi, a partire dalla prima metà degli anni '80, da quelli su beta amiloide e Tau affiancati da indagini sul contributo dello stress ossidativo, sulla neuroinfiammazione, sul coinvolgimento neurovascolare senza che mai si arrivasse alla ricomposizione di un quadro di insieme condiviso e temporalmente organizzato. Cercherò di fare il punto su alcuni di questi aspetti con considerazioni del tutto personali, anche se basate su un'esperienza di ricerca diretta di circa trenta anni sui meccanismi alla base della malattia di Alzheimer.

⊙ IL RUOLO DI BETA AMILOIDE

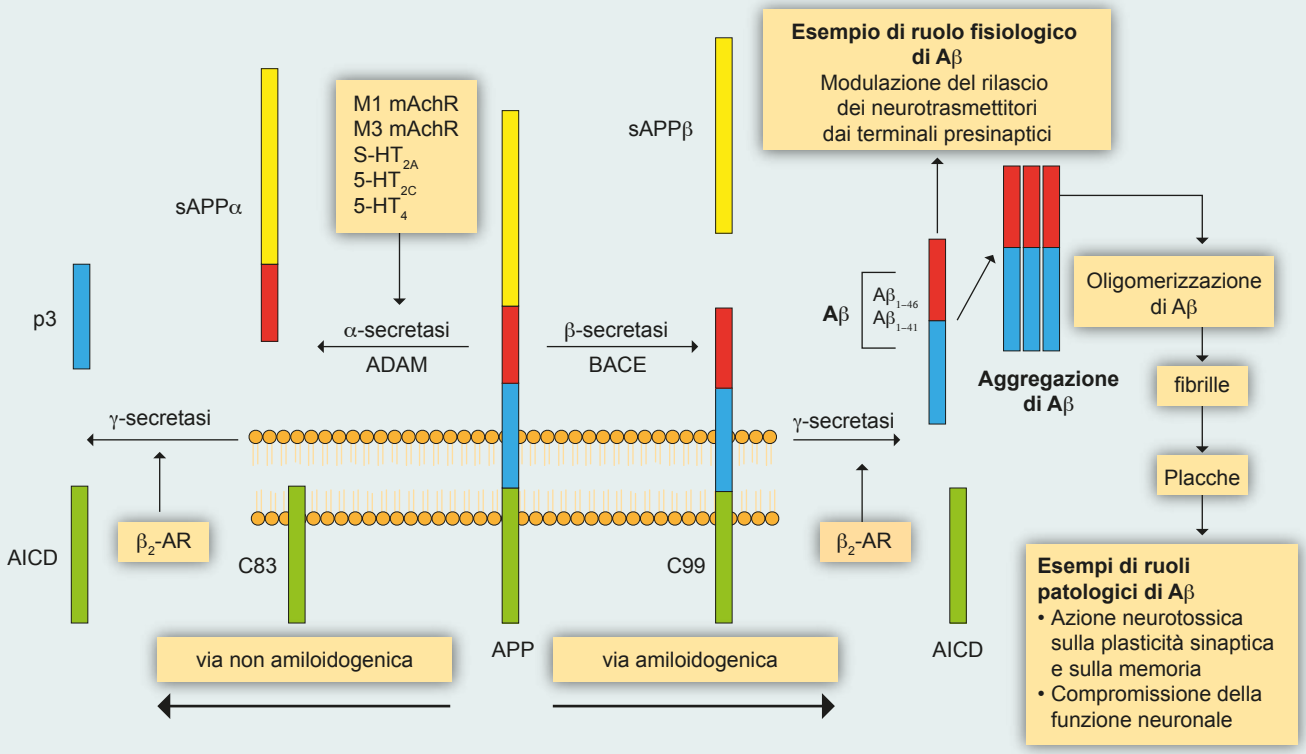
Vale la pena di ricordare alcune brevi informazioni su beta amiloide. Si tenga presente che gli studi su questa proteina che si accumula nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer dominano da oltre 30 anni il campo e sono numerosissimi; sono anche disponibili numerose rassegne (si veda per esempio [4,5]). Beta amiloide fu isolata nella prima metà degli anni '80 da Glenner e Wong [6] e la sua natura fu determinata essere quella di un peptide di una quarantina di aminoacidi. Presto fu chiaro che il peptide derivava da un precursore ad elevato peso molecolare e che esisteva un metabolismo complesso basato su varie attività enzimatiche, successivamente tutte identificate, regolabili da vari meccanismi di signaling intra- e intercellulare che davano origine a diversi frammenti aventi varie attività biologiche diversificate [7] **(FIGURA 2 a pagina 8)**. Nel 2000

FIGURA 1 Sviluppo temporale delle ricerche sulla malattia di Alzheimer



La figura mostra lo sviluppo temporale delle principali ricerche sulla malattia di Alzheimer a partire dalla metà degli anni '70 del secolo scorso. I farmaci sviluppati per il trattamento di questa condizione partono dalle osservazioni neurochimiche sulle alterazioni della neurotrasmissione colinergica e glutamatergica. Sulla destra della linea dello sviluppo temporale sono ricordati gli studi che a partire dalla caratterizzazione neuropatologica hanno portato alla identificazione della natura chimica del costituente delle placche senili, beta amiloide, e dei gomitoli neurofibrillari, proteina Tau. Anche in questo caso sono state sviluppate diverse strategie terapeutiche dirette principalmente contro beta-amiloide e basate sull'uso di anticorpi anti-amiloide o di inibitori degli enzimi proteolitici che generano beta amiloide a partire dal suo precursore. Tuttavia, a oggi (marzo 2021), nessun farmaco basato su tali strategie è stato definitivamente approvato. Accanto a questi, che sono gli sviluppi principali, sono stati descritti numerosi altri approcci farmacologici e non farmacologici.

FIGURA 2 Metabolismo del precursore di beta-amiloide e funzioni dei prodotti biologici da esso generati



Lo schema illustra per grandi linee il metabolismo amiloidogenico e non amiloidogenico del precursore di beta amiloide (APP). Beta amiloide (Aβ) viene generata per taglio enzimatico da parte di γ- e β-secretasi. Aβ può svolgere funzioni fisiologiche nel cervello, tra cui il controllo del rilascio di alcuni neurotrasmettitori; quando la sua produzione deraglia e se ne produce troppa o la sua clearance è insufficiente vengono ad essere perse le funzioni fisiologiche e compaiono azioni che hanno un significato patogenetico nella malattia. Aβ si può aggregare (processo di oligomerizzazione) in oligomeri neurotossici e infine strutturarsi sotto forma di depositi extracellulari di fibrille insolubili. Alcuni frammenti del precursore (AICD) controllano la trascrizione di proteine intracellulari. Il taglio enzimatico di APP da parte di α-secretasi produce altre specie molecolari con altre attività biologiche

Fonte: modificata da Buoso E et al., 2010[7] e Lanni C et al., 2019[14]

noi stessi proponemmo l'esistenza di una "farmacologia" del metabolismo del precursore di beta amiloide [8]. La situazione di questa proteina ubiquitaria, è bene sottolinearlo, rispondeva ad alcuni criteri generali che spesso si incontrano in biologia: l'esistenza di un precursore ad elevato peso molecolare che da origine a più prodotti biologicamente attivi, un metabolismo che può essere indirizzato in modo differente nei vari tessuti e nelle varie condizioni e l'esistenza di tessuti/tipi cellulari nei quali si assiste a un accumulo di uno o più dei prodotti del metabolismo (nel caso di beta amiloide depositi extracellulari del peptide organizzato in forma fibrillare nel cervello). A mano a mano che si accumulavano queste conoscenze ci si sarebbe dovuti accorgere che un metabolismo di tale complessità andava bene compreso e studiato nei suoi risvolti proprio mentre molti puntavano il dito su amiloide quale causa importante della demenza di Alzheimer e si esplorava la possibilità di agire con farmaci antiamiloide. L'ipotesi amiloidogenica della malattia di Alzheimer di fatto ha molti passaggi sostenuti da osservazioni su forme ereditarie della malattia, in modelli animali e cellulari, ma non è riuscita a generare farmaci che avessero un impatto clinico importante; lo indicano le vicende dei vari anticorpi monoclonali e il recente fallimento degli inibitori dell'enzima beta secretasi, la cui sperimentazione è stata sospesa per mancato miglioramento/peggioramento dei pazienti [9]. Voglio riportare la nostra stessa esperienza a livello preclinico. In tempi ormai lontani, nel 2008, in modelli animali in

vivo e in sinaptosomi in vitro fummo tra i primi a proporre che concentrazioni non neurotossiche di amiloide nella sua forma monomerica solubile potessero influenzare l'attività sinaptica [10,11]. Curiosamente i primi dati che pubblicammo riguardavano un'influenza di beta amiloide su dopamina, trasmettitore che venne poi molto riconsiderato nell'ambito degli studi sulla malattia di Alzheimer [2]. Nel tempo gli studi su questo aspetto delle attività di amiloide sono stati ampliati, riassunti in alcune rassegne [12-14] di cui voglio sottolineare qui di seguito un aspetto. In particolare mi sembra interessante sottolineare, almeno a livello teorico, la possibilità che alcuni deragliamenti di beta amiloide possano disorganizzare l'attività sinaptica, prima di indurre o partecipare ai meccanismi di degenerazione delle sinapsi; si tratta di un meccanismo da considerare sotto vari punti di vista. Un'analisi recente propone un'ipotesi di lavoro che vede queste azioni di amiloide come potenzialmente collegate a eventi precoci durante la malattia, soprattutto manifestazioni prodromiche costituite da sintomi comportamentali (che vanno a costituire il Mild Behavioural Impairment, MBI) [15]). Questa notazione potrebbe suggerire una partecipazione funzionale di beta amiloide a fasi precoci piuttosto che tardive della malattia: su queste alterazioni si potrebbe intervenire con farmaci che riallineino l'attività di amiloide, presumibilmente nella sua struttura monomerica, o modifichino l'attività dei trasmettitori coinvolti piuttosto che esercitare una azione direttamente antiamiloide, soprattutto se non selettivi per una delle diverse specie molecolari o forme di aggregazione. Inoltre, misure che mobilizzino amiloide dalla placca, come sembrano fare alcuni anticorpi monoclonali, andrebbero studiate più approfonditamente per essere certi che il peptide mobilizzato dai depositi fibrillari non eserciti altre azioni funzionali negative o non si rilocalizzi in altri tessuti, ad esempio endoteli vascolari, producendo danni o disfunzioni a tali livelli [16] come suggeriscono anche i pannelli degli effetti collaterali di alcuni anticorpi monoclonali che indicano la possibilità dello svilupparsi di angiopatia amiloide. In ogni caso, e al di là delle controversie, l'approvazione di una disease modifying therapy basata su una strategia anti-amiloide, ancorché di contenuta efficacia clinica, è ancora perseguita; un tale approccio avrebbe il valore di proof of concept almeno per un sottoinsieme di pazienti e avrebbe importanti conseguenze in termini di incremento delle richieste per una diagnosi precoce e accurata, una domanda, non negativa, ma che va prevista e governata [17]. Soprattutto serve caratterizzare meglio la dimensione temporale dell'intervento e quali siano i determinanti (caratteristiche del paziente, momento e durata del trattamento) della migliore risposta.

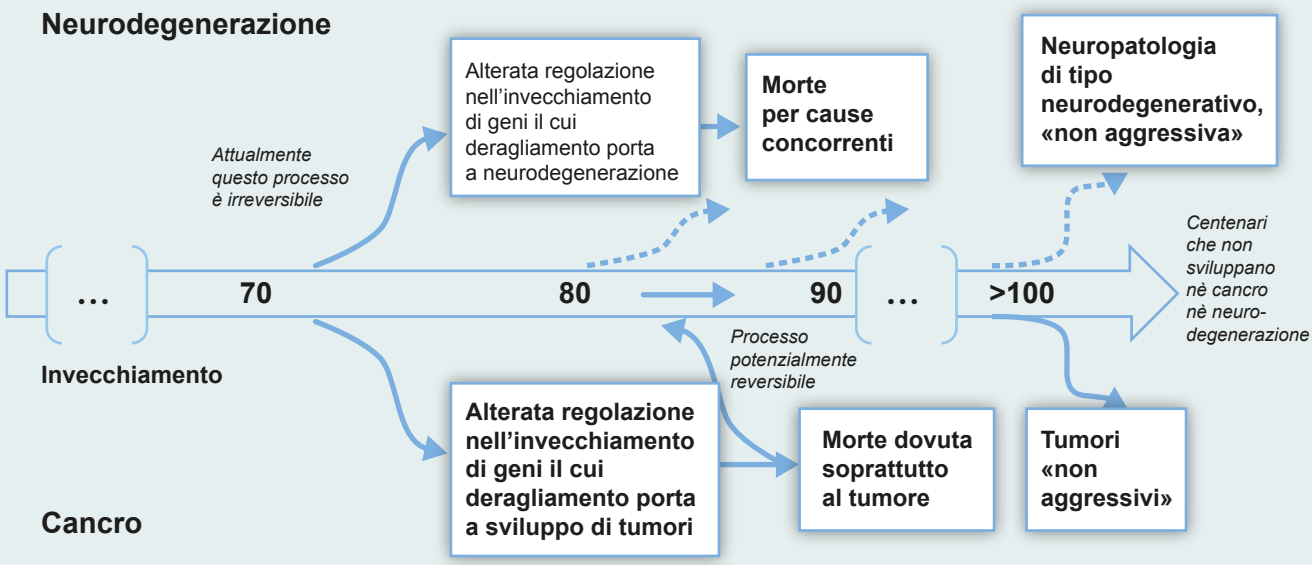
> **"A partire dagli anni '70 gli studi e le ricerche sulla malattia di Alzheimer hanno conosciuto diversi periodi di sviluppo"**

⊙ LA STORIA ALTALENANTE DI TAU

Le ipotesi sulle alterazioni della proteina Tau nascono contestualmente a quelle su beta amiloide. Per qualche tempo gli studi hanno seguito un binario parallelo, poi, a lungo, ha prevalso l'ipotesi sul ruolo della proteina amiloide con una maggiore intensità di ricerca rispetto a Tau. Ora Tau ha riconquistato un maggior share anche in conseguenza del sostanziale fallimento clinico delle strategie anti-amiloide e il rivolgersi dell'attenzione dei ricercatori ad altri meccanismi (per una discussione di questi aspetti si veda [9,16,18]). Funzione fisiologica di Tau è quella di stabilizzare i microtubuli: l'affinità di Tau per i microtubuli dipende da diversi fattori, tra cui l'isoforma considerata e lo stato di fosforilazione. Nella malattia di Alzheimer, nei gomitoli neurofibrillari, Tau si organizza in filamenti elicoidali appaiati in uno stato di iperfosforilazione. Tali strutture comprendono una miscela delle isoforme della proteina con domini di legame ai microtubuli contenenti 3 o 4 sequenze ripetitive simili (3R-tau, 4R-tau). In altre patologie neurodegenerative basate su un deragliamento di Tau (ad es. paralisi sopranucleare progressiva, varianti della demenza frontotemporale), come poco sopra ricordato, i depositi di Tau sono differenti da quelli tipici della malattia di Alzheimer, di qui la possibilità di individuare marcatori con diverse specificità, utili alla diagnosi differenziale [19,20].

Attualmente sono a disposizione della ricerca traccianti per l'esame di Tau mediante PET (quelli per beta amiloide sono disponibili da più tempo) e sono in sperimentazione diverse molecole da impiegare nella terapia della malattia di Alzheimer che hanno come bersaglio Tau [21]. Inoltre, è stato recentemente pubblicato un articolo che indica come sia possibile misurare i valori plasmatici di Tau e come questi siano informativi sul rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer [19]. L'iniziale diffidenza su Tau, legata al fatto che, come già ricordato, sono molte le condizioni che possono far variare il contenuto liquorale di Tau e sono associate alla deposizione di questa proteina nei neuroni, è in parte stata superata discriminando meglio tra le varie isoforme della proteina. In particolare, in questa ottica alcuni dei traccianti sviluppati hanno la capacità di riconoscere e differenziare la malattia di Alzheimer rispetto ad altre demenze neurodegenerative basate sulla identificazione differenziale delle diverse forme di Tau; un

FIGURA 3 Rapporto inverso tra cancro e malattia di Alzheimer: un'ipotesi di lavoro sui meccanismi sottesi



La figura illustra l'ipotesi secondo cui nel corso dell'invecchiamento vi potrebbe essere un deragliamento di alcuni sistemi di controllo che possono portare sia allo sviluppo di cancro sia allo sviluppo di forme neurodegenerative. L'indirizzamento verso uno dei due percorsi preclude l'altro. Non è una triste scelta tra due eventi altrettanto drammatici: ci sono individui che arrivano alla fine della vita avendo mantenuto un equilibrio senza mai deragliare. Lo studio della regolazione temporale dei geni e dei processi coinvolti permetterà di acquisire nuove conoscenze sulla patogenesi di alcune forme degenerative come la malattia di Alzheimer, oggetto di queste osservazioni. Una delle possibili ipotesi di lavoro riguarda Pin 1, una isomerasi che si pone al crocevia sia della proliferazione cellulare sia del metabolismo delle due proteine coinvolte nella malattia di Alzheimer: la proteina Tau e beta amiloide

Fonte: modificata da Lanni C et al., 2021[27]

tracciante, [18F] RO948, ha mostrato di avere un'elevata specificità per la Tau associata alla malattia di Alzheimer e quindi di essere utile nella diagnosi differenziale di questa demenza [19]. In uno studio effettuato confrontando dati PET con la presenza di patologia Tau all'autopsia, Fleisher et al. [22] utilizzando [18F] Flortaucipir hanno osservato un pattern di deposizione di Tau tipico per la malattia di Alzheimer, in grado quindi di indirizzare verso una diagnosi neuropatologica di AD. Viene anche suggerita la possibilità di utilizzare tale tracciante per seguire gli effetti delle terapie anti-Tau [22, si veda anche il commento in [23].
Di interesse anche lo sviluppo di un marcatore plasmatico relativo a Tau fosforilata, con la possibilità addirittura di commercializzare questo test rivolgendosi direttamente al consumatore come avviene per test più comuni quali la misura della glicemia, un aspetto che apre la discussione sugli aspetti commerciali ed etici di un tale approccio [24].
Gli studi effettuati valutando contestualmente sia beta amiloide sia Tau illustrano come la determinazione di entrambi sia più informativa sul potenziale ruolo delle due proteine nella patogenesi della malattia. Un'osservazione di grande interesse è quella fatta da Hoenig et al. [25], che hanno esaminato e confrontato la deposizione di Tau e di beta amiloide tramite PET in soggetti super agers (SA), cioè con un invecchiamento favorevole con funzioni cognitive particolarmente ben preservate, rispetto a persone invecchiate normalmente (normal ager, NA) e a individui affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI). Il gruppo dei SA mostrava una certa resistenza alla deposizione delle due proteine, con minore presenza di gomitoli neurofibrillari e placche amiloidee: l'invecchiamento normale era associato con la presenza di gomitoli neurofibrillari, ma poche placche amiloidee, mentre il gruppo MCI presentava evidenze della presenza di entrambe le proteinopatie.
È interessante segnalare in questo contesto un recente articolo [26] che mostra come le alterazioni dallo spessore della corteccia, indice di atrofia corticale, siano simili ma non identiche nelle forme familiari di malattia di Alzheimer rispetto alle forme sporadiche ad esordio tardivo. Le differenze osservate nelle due condizioni trovano riscontro nelle differenze dei pattern di patologia a carico di Tau rispetto ad amiloide. La patologia Tau e l'atrofia corticale

sono meglio associate con i lobi temporale, occipitale, parietale e frontale dei pazienti con forme di malattia di Alzheimer sporadica a esordio tardivo.

⊙ ALCUNI NUOVI ATTORI CHE ASPIRANO A UN RUOLO NELLA PATOGENESI

Oltre a beta amiloide e Tau si sono recentemente aggiunti altri elementi che contribuiscono a rendere il quadro della patogenesi della malattia di Alzheimer più complesso e meno lineare di quanto le originarie teorie sulla genesi di specie tossiche per i neuroni (gli oligomeri di beta amiloide o proteina Tau iperfosforilata) non facessero pensare. Un ruolo interessante, ad esempio, è quello di Pin 1. Pin 1 emerge da ricerche originariamente volte a indagare le possibili basi molecolari della relazione inversa tra malattia di Alzheimer e cancro [27], condizione nella quale è possibile ipotizzare che il deragliamento di Pin 1 a un certo punto della vita o l'esistenza di suoi polimorfismi che ne condizionino l'espressione possa orientare l'organismo verso alcuni tipi di forme cancerose piuttosto che verso una neurodegenerazione irreversibile (si veda la **FIGURA 3** per il contesto di riferimento). Sarebbe qui troppo lungo riesaminare l'intero costrutto teorico; è da notare che l'osservazione fa nascere una lunga serie di domande, per lo più senza risposta, tra cui: quali sono i determinanti del deragliamento in una o nell'altra direzione? Come interviene il fattore tempo? Come mai chi ha sviluppato un tumore (o più di uno) ed è sopravvissuto è meno prono a sviluppare la malattia di Alzheimer? Come influenzare con farmaci tali processi? Come mai molti individui mantengono l'equilibrio fino alle età più avanzate e non sviluppano né cancro né malattia di Alzheimer? Che cosa accade in altre demenze?

A livello meccanicistico, la peptidil-prolil-isomerasi Pin 1 è un enzima che catalizza l'isomerizzazione del legame peptidico all'interno di una sequenza fosforilata serina-prolina o treonina-prolina regolando così la funzione delle proteine substrato, una sorta di interruttore molecolare che dipende dallo stato di fosforilazione del suo substrato e dal contesto biologico nel quale lavora. Nei tumori un'eccessiva attività di Pin-1 favorisce la proliferazione. Nel sistema nervoso avrebbe un ruolo nei processi associati all'invecchiamento e alla neurodegenerazione con effetti che sono contesto-dipendenti e cioè non uniformi e non unidirezionali nelle diverse condizioni. Nel caso della malattia di Alzheimer, Pin 1 potrebbe assolvere una funzione neuroprotettiva correggendo la conformazione e la funzione di Tau fosforilata e promuovendo il metabolismo non amiloidogenico del precursore di beta amiloide, riducendo la produzione di quest'ultima. Dati su pazienti sono in accordo con una visione di questo tipo (per una rassegna si veda [27,28].

Sempre in relazione a Pin 1 alcuni dati suggeriscono che potrebbe essere un buon candidato a controllare attività che sono all'interfaccia tra neurone ed endotelio vascolare e quindi partecipare a quei processi vascolari che aggravano e portano alla piena espressione clinica le forme degenerative, aspetti vascolari anche recentemente rivalutati [29].

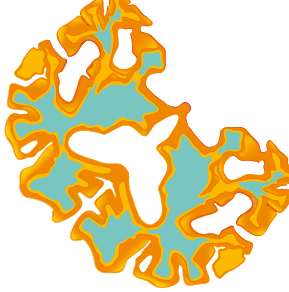
⊙ RIFLESSIONI CONCLUSIVE

Dalle considerazioni fatte appare chiaro come ci si debba muovere da una visione di vecchia impostazione orientata a trovare una causa unica verso un approccio che tenga in considerazione il fatto che gli organismi lavorano come sistemi interdipendenti e presentano alterazioni molto significative nel tempo, per cui nello studio della biologia di un sistema serve anche descriverne e comprenderne le traiettorie temporali. I nuovi studi modificano anche i riferimenti utili per il disegno di nuovi farmaci: lo si può apprezzare osservando come l'analisi delle nuove molecole in sviluppo negli ultimi cinque anni mostri un progressivo indirizzamento verso bersagli multipli comprendenti processi nei domini della neuroinfiammazione, della protezione della sinapsi e del neurone, nell'azione su fattori vascolari, su neurogenesi ed eventi epigenetici. Questo ventaglio di bersagli riflette l'ampliamento degli studi di patogenesi e porterà al disegno di nuove modalità di intervento, personalizzate, che richiederanno, probabilmente, anche un'organizzazione gerarchica e ben scandita nel tempo dei trattamenti che saranno adottati.

Bibliografia

1. Cummings JL. *Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases, Ann*.Neurol.;54:147-154.
2. D'Amelio M, Serra L, Bozzali M. *Ventral Tegmental Area in Prodromal Alzheimer's Disease: Bridging the Gap between Mice and Humans*. J Alzheimers Dis 2018; 63: 181-183.
3. Engin AB, Engin A. *Alzheimer's Disease and Protein Kinases*. Adv Exp Med Biol. 2021; 1275: 285-321.
4. Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. *The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation*. Lab Invest. 2019; 99: 958-970.
5. Guo Y, Wang Q, Chen S, Xu C. *Functions of amyloid precursor protein in metabolic diseases*. Metabolism. 2021; 115: 154454
6. Glenner GG, Wong CW. *Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein*. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120: 885-90.
7. Buoso E, Lanni C, Schettini G, Govoni S, Racchi M. *Beta-Amyloid precursor protein metabolism: focus on the functions and degradation of its intracellular domain*.

Pharmacol Res. 2010; 62: 308-17. doi: 10.1016/j.phrs.2010.05.002.
8. Racchi M, Govoni S. *Rationalizing a pharmacological intervention on the amyloid precursor protein metabolism*. Trends Pharmacol Sci. 1999; 20: 418-23.
9. Panza F, Lozupone M, Watling M, Imbimbo BP. *Do BACE inhibitor failures in Alzheimer patients challenge the amyloid hypothesis of the disease? Expert Rev Neurother*. 2019; 19: 599-602.
10. Preda S, Govoni S, Lanni C, Racchi M, Mura E, Grilli M, Marchi M. *Acute beta-amyloid administration disrupts the cholinergic control of dopamine release in the nucleus accumbens*. Neuropsychopharmacology. 2008 Apr; 3: 1062-70.
11. Mura E, Preda S, Govoni S, Lanni C, Trabace L, Grilli M, Lagomarsino F, Pittaluga A, Marchi M. *Specific neuromodulatory actions of amyloid-beta on dopamine release in rat nucleus accumbens and caudate putamen*. J Alzheimers Dis 2010; 19: 1041-53.
12. Govoni S, Mura E, Preda S, Racchi M, Lanni C, Grilli M, Zappettini S, Salamone A, Olivero G, Pittaluga A, Marchi M. *Dangerous liaisons between beta- amyloid and cholinergic neurotransmission*. Curr Pharm Des 2014; 20: 2525-38.
13. Fagiani F, Lanni C, Racchi M, Pascale A, Govoni S. *Amyloid-β and Synaptic Vesicle Dynamics: A Cacophonic Orchestra*. J Alzheimers Dis. 2019; 72: 1-14.
14. Lanni C, Fagiani F, Racchi M, Preda S, Pascale A, Grilli M, Allegri N, Govoni S. *Beta-amyloid short- and long-term synaptic entanglement*. Pharmacol Res. 2019; 139: 243-260.
15. Fagiani F, Lanni C, Racchi M, Govoni S. *(Dys)regulation ofSynaptic Activity and NeurotransmitterRelease byβ-Amyloid: A Look Beyond Alzheimer's Disease Pathogenesis*. Front. Mol. Neurosci 2021. 14:635880. doi: 10.3389/fnmol.2021.635880.
16. Loureiro JC, Pais MV, Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza OV, de Souza LC. *Passive antiamyloid immunotherapy for Alzheimer's disease*. Curr Opin Psychiatry. 2020; 33: 284-291.
17. Musiek ES, Morris JC. *Possible Consequences of the Approval of a Disease-Modifying Therapy for Alzheimer Disease*. JAMA Neurol. 2021; 78: 141–142.
18. Steinman J, Sun HS, Feng ZP. *Microvascular Alterations in Alzheimer's Disease*. Front Cell Neurosci. 2021; 14: 618986.
19. Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, Santillo A, Borroni E, Klein G, Ohlsson T, Jögi J, Palmqvist S, Mattsson-Carlgren N, Strandberg O, Stomrud E, Hansson O. *Diagnostic Performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease From Other Neurodegenerative Disorders*. JAMA Neurol. 2020; 77: 955-965.
20. Hall S, Janelidze S, Londos E, Leuzy A, Stomrud E, Dage JL, Hansson O. *Plasma Phospho-Tau Identifies Alzheimer's Co-Pathology in Patients with Lewy Body Disease*. Mov Disord. 2020 Dec 7. doi: 10.1002/mds.28370.
21. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. *Alzheimer's disease drug development pipeline:2020*. Alzheimer's Dement. 2020; 6: 1–29.
22. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr et al. *A 16 Study Investigators*. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. JAMA Neurol. 2020; 77: 829-839.
23. Jagust WJ. *Imaging Tau Pathology-The Next Step*. JAMA Neurol. 2020; 77: 796-797.
24. Largent EA, Wexler A, Karlawish J. *The Future Is P-Tau-Anticipating Direct-to-Consumer Alzheimer Disease Blood Tests*. JAMA Neurol. 2021 Jan 4. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4835.
25. Hoenig MC, Willscheid N, Bischof GN, van Eimeren T, Drzezga A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Assessment of Tau Tangles and Amyloid-β Plaques Among Super Agers Using PET Imaging*. JAMA Netw Open. 2020; 3: e2028337.
26. Dincer A, Gordon BA, Hari-Raj A et al. *Dominantly Inherited Alzheimer Network DIAN*. Comparing cortical signatures of atrophy between late-onset and autosomal dominant Alzheimer disease. Neuroimage Clin. 2020; 28: 102491.
27. Lanni C, Masi M, Racchi M, Govoni S. *Cancer and Alzheimer's disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways*. Mol Psychiatry. 2021; 26: 280-295.
28. Fagiani F, Govoni S, Racchi M, Lanni C. *The Peptidyl-prolyl Isomerase Pin1 in Neuronal Signaling: from Neurodevelopment to Neurodegeneration*. Mol Neurobiol. 2021; 58: 1062-1073.
29. Iadecola C. *Revisiting atherosclerosis and dementia*. Nat Neurosci. 2020 Jun; 23(6): 691-692.



IN BREVE

• Nel corso degli ultimi anni, gli aspetti diagnostici legati alla malattia di Alzheimer hanno acquisito un ruolo di primo piano, tanto che oggi rappresentano uno degli ambiti più dinamici della ricerca in Neurologia.

• Un corretto inquadramento diagnostico presuppone l'accurata valutazione clinica del paziente, alla quale vanno affiancati esami diagnostico-strumentali basati sulla valutazione di biomarcatori nel liquido cerebrospinale e di neuroimaging.

GLI AUTORI

Alfredo Costa[1,2], Matteo Cotta Ramusino[2], Giulia Perini[2], Chiara Cerami[2,3]

1. Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia
2. Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C. Mondino, Pavia
3. Istituto Universitario Studi Superiori (IUSS), Pavia

SYNOPSIS DEMENZE

La malattia di Alzheimer

ASPETTI DIAGNOSTICI

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease, AD) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che interessa nel 95% dei casi individui oltre i 65 anni, e che porta al decesso in media nell'arco di 10 anni, benché si stia da tempo assistendo ad un allungamento della sopravvivenza, legato al miglioramento delle terapie sintomatiche e alla maggiore attenzione rivolta alle complicanze della malattia. Il capitolo della diagnosi di AD, sostanzialmente invariato dai primi anni '80, ha conosciuto negli ultimi anni una ripresa dell'interesse scientifico e clinico sulla base di acquisizioni via via crescenti, e rappresenta oggi uno degli ambiti di ricerca di maggior sviluppo della Neurologia.

⊙ I QUADRI CLINICI DI AD

La diagnosi di AD non può ovviamente prescindere dal quadro clinico del paziente (dati anamnestici, fenotipo). La presentazione **classica** dell'AD è caratterizzata da un precoce e significativo disturbo della memoria episodica, con evidenza di una sindrome amnestica di tipo ippocampale. Essa consiste in particolare in un difetto nel *recall* (richiamo) che non migliora significativamente o non si normalizza con il *cueing* (suggerimento semantico); ad esempio, il Free and Cued Recall Test (FCRT), che valuta proprio questi aspetti, è uno strumento che sembra in grado di distinguere, in modo sensibile e specifico, il difetto nei processi di codifica ed apprendimento dell'AD da quello presente in altre condizioni fisiologiche o patologiche, quali invecchiamento cerebrale, depressione maggiore, demenza fronto-temporale e demenze sottocorticali (1). Al disturbo di memoria si associa di solito, da subito o in tempi successivi, l'interessamento di altri domini cognitivi: deficit di memoria semantica, sequenziale impoverimento delle funzioni attentive ed esecutive, del linguaggio, dell'orientamento, delle abilità visuo-spaziali e della prassia. Il coinvolgimento di questi domini cognitivi è coerente con l'estensione delle lesioni patognomoniche della malattia dalle regioni ippocampale e meso-limbica a quelle neocorticali. La graduale comparsa di un deficit multisettoriale determina una progressiva compromissione della capacità di adempiere alle attività abituali della vita quotidiana, riducendo l'autonomia individuale e rendendo necessaria l'assistenza da parte dei caregiver. Alterazioni della condotta, comportamenti sessuali inappropriati, disturbi dell'umore, allucinazioni, manifestazioni dispercettive, anomalie dell'ideazione fino al delirio, agitazione ed aggressività (verbale o fisica), depressione o apatia, sono la principale fonte di carico per il caregiver, e un'importante causa di istituzionalizzazione di questi pazienti (2). Questi aspetti, riunificati nel termine BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia), sono riscontrabili tanto nei pazienti con disturbi cognitivi lievi (MCI) che in quelli con forme severe di demenza. Nelle fasi terminali, con la diffusione dell'atrofia cerebrale, insorgono anche alterazioni del movimento, difficoltà nella masticazione, disfagia, difficoltà nel mantenere la stazione eretta o il tronco; sono possibili crisi epilettiche, ipertono, mioclonie ed incontinenza sfinterica. Infine, il decesso avviene di solito a causa di patologie intercorrenti, in particolare infezioni

delle vie aeree, delle vie urinarie o sepsi a partenza da ulcere da decubito.
Nel 6-14% dei casi, tuttavia, la presentazione dell'AD differisce dalla forma amnestica classica, configurando una forma **atipica** (3). Ciascuna di queste forme si presenta spesso con una relativa conservazione della memoria e con un fenotipo clinico che dipende dalla sede topografica del danno cerebrale, come testimoniato dall'atrofia corticale e dalla riduzione dell'attività metabolica riscontrabili al neuroimaging. Le forme atipiche presentano generalmente un esordio più precoce dell'AD amnestica e si manifestano in tre forme principali: una variante posteriore, una logopenica e una comportamentale. La variante posteriore, caratterizzata appunto da atrofia corticale posteriore (PCA) (4), comprende una serie di segni e sintomi che configurano due sottotipi: uno occipito-temporale, con prevalente disturbo nel riconoscimento di oggetti, simboli, parole o volti, e un sottotipo biparietale, con prevalente disfunzione visuo-spaziale, con aspetti propri della sindrome di Gerstmann o Balint (aprassia o neglect). La *variante logopenica* di AD si presenta come afasia primaria progressiva (PPA) ad impronta logopenica, ovvero come un disturbo progressivo del richiamo di singoli vocaboli e della ripetizione di frasi, in un contesto di abilità semantiche e sintattiche conservate (5). Infine, la *variante frontale* di AD si presenta come una forma prevalentemente comportamentale, con apatia progressiva o disinibizione e stereotipie, o con prevalente alterazione delle funzioni esecutive (6). Uno studio clinico e patologico (7) condotto su pazienti con variante frontale di AD ha dimostrato che il riconoscimento di questa forma non è solo basato su elementi clinico-osservazionali, ma anche su evidenze neuropatologiche, in quanto questi soggetti presentano un maggior numero di lesioni caratteristiche (in particolare gomitoli neurofibrillari) a livello dei lobi frontali. Distinguere la variante comportamentale dell'AD da quella della degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) non è semplice, neanche con l'ausilio di batterie di test neuropsicologici validati. Nell'AD sembrano tuttavia prevalere disinibizione, irritabilità, agitazione, allucinazioni e deliri, mentre nella FTLD prevalgono modificazioni più profonde che alterano gradualmente personalità e carattere, oltre a un coinvolgimento significativo della critica e del problem solving (6). Evidenze neuropatologiche ottenute da pazienti con sindromi corticali focali progressive hanno dimostrato come la AD, definita da criteri anatomopatologici, possa presentarsi in modo alquanto variabile, con aspetti fenotipici atipici, diversi da quelli classicamente riconosciuti: atrofia corticale posteriore (100% AD), sindrome cortico-basale (50% AD), demenza fronto-temporale variante comportamentale (7,1% AD), afasia primaria non fluente (44,1% AD), afasia mista (71,4% AD), demenza semantica (10% AD) (8).
Il fenotipo clinico dell'AD può includere, oltre alle alterazioni cognitive, anche disturbi del movimento, per lo più di tipo extrapiramidale, in una percentuale variabile dal 20 al 50% (9). Si tratta generalmente di manifestazioni di grado lieve-moderato, non indotte dall'assunzione di farmaci antipsicotici (tipici o atipici); quelle più frequentemente riportate sono ipomimia, disartria e bradilalia, bradicinesia, rigidità, disturbi della marcia ed instabilità posturale. La presenza di disturbi del movimento sembra tuttavia giocare un ruolo in termini di sopravvivenza; è stato infatti osservato che i pazienti con un quadro di compromissione extrapiramidale e/o con evidenza di corpi di Lewy all'esame autoptico sono caratterizzati da un'aspettativa di vita dimezzata rispetto ai pazienti con soli disturbi cognitivi (10). Infine, in forme familiari di AD, legate ad esempio alla mutazione dei geni della presenilina 1 e 2 (PSEN 1 e 2), sono descritte altre manifestazioni, quali mioclonie, crisi epilettiche, atassia, paraparesi spastica, distonie.

⊙ I BIOMARCATORI

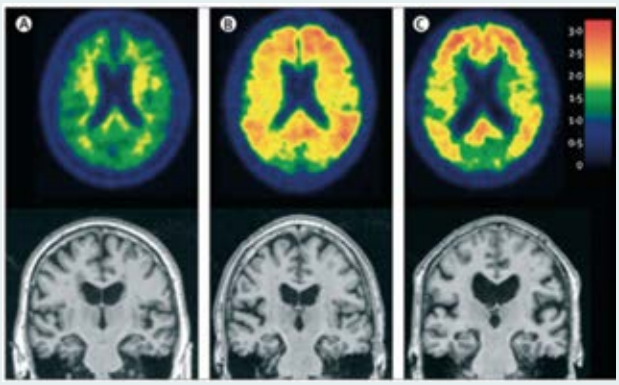
Gli aspetti clinici e le alterazioni del quadro cognitivo rilevabili ai test neuropsicologici sono ovviamente fondamentali ai fini dell'inquadramento diagnostico. I biomarker, o marcatori biologici, sono indicatori che riflettono le modificazioni metaboliche, citologiche o morfo-funzionali tissutali che avvengono nel corso del processo fisiopatologico di una data malattia. La loro utilità nella diagnostica, anche dell'AD, sta nel fatto che essi sono evidenziabili e misurabili in vivo, generalmente in modo non invasivo o mini-invasivo, e sono ripetibili.

Marcatori nel liquido cerebrospinale

Nel caso dell'AD, i livelli di $A\beta_{42}$, proteina tau totale (t-tau) e proteina tau fosforilata (p-tau) nel liquido cerebrospinale riflettono i processi metabolici che si verificano nel corso della "cascata" dell'amiloide, e sono quindi utili per la caratterizzazione delle fasi precliniche di malattia e per la formulazione di una diagnosi precoce. I livelli di $A\beta_{42}$ nei pazienti sono diminuiti e presentano una correlazione inversa con il carico di amiloide nell'encefalo: maggiore la deposizione e quindi il sequestro in placche senili, minore il livello di proteina solubile circolante nel liquor. I livelli di t-tau e p-tau sono invece aumentati, e correlano con la quantità di gomitoli neurofibrillari e con l'entità della neurodegenerazione. La misurazione di questi indici può essere utilizzata per discriminare i pazienti con AD da soggetti non dementi di pari età e da pazienti affetti da altre condizioni morbose, quali il disturbo depressivo maggiore e la malattia di Parkinson (11). I livelli di p-tau liquorale, in particolare, aiutano nella diagnosi differenziale tra AD e altre forme di demenza, ad esempio quella della malattia a corpi diffusi di Lewy. Tuttavia, il potenziale diagnostico dei biomarker liquorali non appare essere ottimale a causa di un'ampia sovrapposizione, come dimostrato all'esame autoptico, tra AD, malattia a corpi diffusi di Lewy e demenza vascolare; tale fenomeno preclude la possibilità di ottenere una

specificità e una sensibilità del 100%. I biomarker liquorali sembrano invece possedere un elevato valore predittivo nell'identificare le forme prodromiche (prodromal AD) tra i soggetti con MCI. La combinazione di tutti e tre gli indicatori (t-tau, p-tau e $A\beta_{42}$) mostra inoltre una sensibilità del 95% nel riconoscere i prodromal AD e nel predire la velocità di progressione verso l'AD conclamata (12).
Con il termine di AD preclinico si fa riferimento, invece, ad individui cognitivamente integri portatori di un'iniziale patologia tipo AD, ma non abbastanza severa da esprimersi con disturbi cognitivi. Uno studio di popolazione (13) ha evidenziato una significativa riduzione dei livelli liquorali di $A\beta_{42}$ in soggetti anziani cognitivamente normali che hanno successivamente sviluppato AD; inoltre, in questi stessi soggetti, il rapporto $A\beta_{42}$/tau si è rivelato un forte predittore di declino cognitivo nei successivi due anni di osservazione. Livelli elevati di tau si ritrovano invece in individui che presentano già un declino cognitivo, MCI o demenza, e correlano in parte con il grado di atrofia corticale cerebrale (14). Queste osservazioni suggeriscono che l'aggregazione e deposizione di Aβ sono associate con la fase preclinica della malattia, mentre le modificazioni nei livelli di tau liquorale e l'atrofia cerebrale sono eventi successivi, che si verificano in coincidenza o appena prima dell'inizio del declino cognitivo.
Ai fini dell'impiego di questi marcatori nella diagnosi di AD, va considerato che un fenotipo suggestivo di malattia (sindrome amnestica del tipo ippocampale) cui si accompagni una semplice riduzione dei livelli liquorali di amiloide non può essere considerato specifico di AD, poiché il dato può riscontrarsi in diverse altre condizioni neurodegenerative (ad es. LBD, angiopatia amiloide). Analogamente, una sindrome amnestica suggestiva di AD, con isolato riscontro di aumento della tau liquorale, non è sufficiente per una definizione diagnostica, potendosi osservare anche in forme cliniche più rare come ad esempio presentazioni atipiche di FTLD. L'indicazione più diffusamente riconosciuta oggi nella comunità scientifica è pertanto quella di considerare, ai fini della diagnosi di AD, la combinazione nel liquor di entrambe le alterazioni (beta-amiloide e tau).
Molte altre variabili liquorali sono state indagate negli anni con possibile valore di biomarcatori, ma con risultati non conclusivi. BACE1 può essere misurata nel liquor, e la sua concentrazione ed attività sono aumentate in AD, specialmente in casi prodromici (15). L'impiego di anticorpi monoclonali nei dosaggi ELISA ha permesso di rilevare alti livelli di oligomeri di Aβ (16), che sembrano associarsi ad inibizione della long-term potentiation (LTP) a livello ippocampale e quindi al disturbo della memoria. $A\beta_{40}$ è l'isoforma di Aβ più abbondante nel liquor, anche se non vi è alcuna significativa modificazione dei suoi livelli liquorali in AD, né alcuna correlazione con il carico di amiloide. Tuttavia è osservabile una riduzione del rapporto $A\beta_{42}$/ $A\beta_{40}$ che è più pronunciata della riduzione della sola $A\beta_{42}$ (17). Altri peptidi Aβ, troncati in siti carbossi-terminali ($A\beta_{37}$, $A\beta_{38}$ e $A\beta_{39}$) sono stati identificati: il riscontro di livelli aumentati di questi peptidi e il loro rapporto con $A\beta_{42}$ potrebbero, secondo alcuni autori, incrementare l'accuratezza diagnostica dei biomarker comunemente usati (18).

FIGURA 1



PET-amiloide con PIB in vari stadi di AD: A) soggetto cognitivamente integro che non mostra accumulo di beta-amiloide alla PET con PIB né atrofia alla RM. B) soggetto cognitivamente integro senza evidenza di atrofia alla RM, ma con significativa deposizione di Aβ alla PET . C) paziente con demenza e diagnosi di AD con uno studio PET positivo per amiloide e atrofia alla RM
Fonte: Jack CR et al., 2010[19]

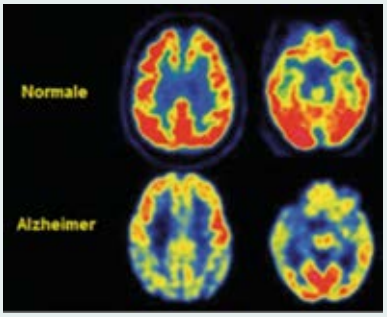
Marcatori di neuroimaging

Il primo tracciante specifico per l'amiloide ad essere sviluppato è stato il PIB (Pittsburgh Compound B), un derivato ^{11}C del colorante istologico tioflavina-T. Esso si lega selettivamente alla forma fibrillare dell'Aβ sia nel parenchima che nei vasi cerebrali, e correla direttamente con la presenza di placche neuritiche all'autopsia e inversamente con i livelli liquorali di $A\beta_{42}$. Bassi livelli di $A\beta_{42}$ sono stati tuttavia riscontrati anche in individui PIB-negativi (14). Ciò può essere spiegato con l'aggregazione di Aβ in placche diffuse (PIB-negative) o con l'accumulo di oligomeri di Aβ nel parenchima cerebrale prima che abbia luogo la deposizione di Aβ fibrillare (PIB-positiva). Florbetaben, florbetapir e flutemetamol sono sonde marcate con ^{18}F che possiedono caratteristiche di legame simili al PIB, ma con emivita più lunga.
Nell'AD si osserva un aumento della captazione corticale globale e regionale **(FIGURA 1)**, in particolare nel cingolo, e nella corteccia, temporale, frontale e parietale. Circa l'85-90% dei casi diagnosticati come demenza di AD presenta una PET positiva per accumulo di amiloide. Inoltre, circa il 90% degli MCI positivi alla PET progredisce

a demenza franca tipo AD durante il follow up. Anche vari traccianti tau-specifici sono stati sviluppati negli ultimi anni: tra questi, il THK5117 ha mostrato un'alta affinità e selettività di legame con la patologia tau. L'alta ritenzione del tracciante in pazienti con AD ha permesso un'eccellente distinzione dai soggetti sani dove la captazione è bassa (19). Inoltre la ritenzione del tracciante ripercorre in vivo la diffusione temporale della taupatia, così come messo in evidenza dagli studi autoptici di Braak (20). Pazienti con prodromal AD o con demenza da AD mostrano una distribuzione di THK5117 diffusa alle aree isocorticali, oltre a quelle limbiche, senza che vi sia una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Sembra quindi che la propagazione isocorticale della patologia tau preceda lo sviluppo di demenza e sia di entità maggiore nei soggetti con demenza rispetto ai prodromal AD. La captazione striatale di THK5117 è stata osservata sia in controlli sani che in soggetti affetti; tuttavia la localizzazione del tracciante a livello del putamen ha consentito una buona discriminazione tra i due gruppi. I pattern di distribuzione corticali e sottocorticali di THK5117 consentono di distinguere i soggetti con MCI o demenza da AD da individui affetti da altre taupatie (21), benché manchi una correlazione topografica tra sindrome clinica e distribuzione cerebrale di tau.

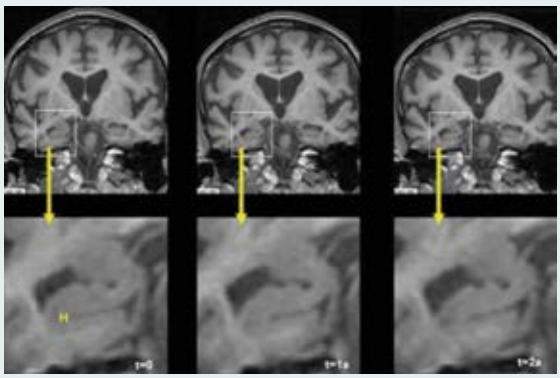
Il [^{18}F]fluorodesossiglucosio è un tracciante che fornisce una misura del consumo regionale di glucosio da parte del tessuto cerebrale, e quindi una misura diretta della sua attività metabolica. Misurando in campioni autoptici di cervello di babbuino i livelli di sinaptofisina, una proteina contenuta nelle vescicole sinaptiche, è stato possibile stabilire una correlazione positiva tra il consumo di glucosio e l'attività sinaptica dei neuroni glutammatergici (22). Nel contesto dell'AD, una diminuita captazione di FDG indica una funzionalità sinaptica ridotta. I pazienti con AD mostrano un tipico pattern di ridotta captazione in corrispondenza delle regioni temporo-parietali laterali, nel cingolo posteriore e precuneo, oltre che dell'ippocampo e della corteccia temporo-mesiale (23) **(FIGURA 2)**. Un interessamento bilaterale asimmetrico è comune negli stadi precoci, mentre nelle fasi avanzate si può osservare un coinvolgimento delle aree associative prefrontali e infine delle aree corticali primarie. Le regioni inizialmente interessate dall'ipometabolismo sono anatomicamente e funzionalmente interconnesse e formano parte del "default mode network" (DMN), una rete di aree cerebrali maggiormente attive durante il riposo (resting state) che vanno incontro a riduzione dell'attività (deattivazione) quando il cervello è chiamato ad eseguire dei compiti. Queste aree svolgerebbero un'attività "di fondo" destinata ad un lavoro mentale principalmente introspettivo e di elaborazione di piani, progetti ed azioni (24). Studi con PET-FDG hanno evidenziato un differente coinvolgimento di specifici network in ciascuna variante clinica di AD (25). Nella PCA, ad esempio, si è osservato un maggior coinvolgimento delle regioni occipitale laterale e temporale postero-inferiore (aree visive associative), mentre nella variante logopenica l'ipometabolismo è prevalente nella corteccia temporo-parietale sinistra (area del linguaggio). Pazienti con variante frontale di AD presentano invece una significativa riduzione del metabolismo nelle regioni orbito-frontali e fronto-mesiali bilateralmente, pattern che li distingue sia da quelli con altre forme di AD, che da quelli affetti da FTD, nei quali si riscontra una ridotta captazione di FDG anche nelle aree frontali laterale e superiore (26). L'atrofia cerebrale progressiva è un aspetto caratteristico della neurodegenerazione che può essere evidenziato in vivo con la risonanza magnetica (RM) strutturale. Il maggiore contributo all'atrofia è dato dalla perdita neuronale e dendritica; i volumi in RM mostrano infatti una stretta correlazione con la conta neuronale all'autopsia (27). L'AD è caratterizzata da un esordio insidioso dell'atrofia, che dapprima si manifesta nel lobo temporale mesiale **(FIGURA 3)**. La corteccia entorinale è tipicamente la prima sede colpita, seguita a breve latenza da ippocampo, amigdala e paraippocampo (28). Altre strutture vengono poi coinvolte, dal cingolo posteriore alla neocorteccia temporale e alle altre aree associative, in genere con un pattern simmetrico. Questa sequenza di progressione riflette molto bene gli stadi di diffusione della patologia tau a livello istopatologico, descritti da Braak. In una significativa minoranza di casi di AD il pattern di atrofia concorda con il fenotipo clinico (atrofia temporale sinistra nella variante logopenica e atrofia occipitale nella PCA). Risulta sempre più chiaro che al momento della diagnosi di AD l'atrofia sia già instaurata: studi longitudinali di RM su pazienti inizialmente asintomatici che in seguito hanno

FIGURA 2



Immagini FDG-PET di un soggetto normale di controllo e di un paziente con AD. Si apprezza un quadro di severo ipometabolismo (regioni corticali in giallo e blu) nella corteccia associativa e limbica (lobi parietale postero-mediale e laterale, e temporale laterale e mediale)
Fonte: Johnson KA et al., 2012[23]

FIGURA 3



Sezioni RM coronali T1-pesate di un soggetto con diagnosi autoptica di AD che mostrano la progressione dell'atrofia ippocampale (H) dal momento dei primi sintomi cognitivi (a sinistra) e ad intervalli di un anno fino alla diagnosi clinica (a destra).
Fonte: Johnson KA et al., 2012[23]

sviluppato AD hanno osservato volumi ippocampali già ridotti di circa il 10% tre anni prima della diagnosi (29). Misure volumetriche del tessuto cerebrale mostrano una forte correlazione tra il grado di atrofia e la severità del decadimento cognitivo lungo tutto lo spettro di malattia, dalla fase asintomatica alla demenza conclamata. Distinguere i soggetti con MCI che evolveranno verso l'AD da quelli che rimarranno in una condizione stazionaria è un compito difficile: l'atrofia temporo-mesiale è un significativo predittore di progressione, con sensibilità e specificità del 50-70% (30). L'atrofia ippocampale tende ad essere più severa in AD rispetto ad altre forme di demenza, anche se è un reperto riscontrabile anche nella malattia a corpi diffusi di Lewy e nella demenza vascolare. Anche nella demenza fronto-temporale si può osservare una riduzione volumetrica della regione ippocampale, ma a differenza dell'AD l'atrofia è più pronunciata a sede anteriore ed è asimmetrica, con tassi di progressione più ampi (31). I vantaggi dell'impiego della RM rispetto ad altre tecniche di imaging molecolare sono la sua disponibilità sul territorio, la sicurezza per il paziente e il minor costo.
Un modello di progressione temporale dei biomarker molto noto agli addetti ai lavori è stato proposto da Jack e Holtzman (32) per meglio comprendere l'evoluzione della patologia e poter impiegare efficacemente questi indicatori nel percorso diagnostico. Nell'AD sporadica sono comunemente presenti alterazioni neurodegenerative correlate all'invecchiamento fisiologico, a patologie non-AD o ad entrambi. Benché numerose evidenze identifichino nella deposizione di amiloide il core o primum movens del processo fisiopatologico dell'AD, altri dati supportano l'idea che il declino cognitivo e i marcatori di neurodegenerazione possano precedere quell'evento. Studi autoptici hanno infatti dimostrato, in primo luogo, che la maggior parte della popolazione generale presenta un certo grado di taupatia temporo-mesiale in assenza di placche di amiloide, lasciando supporre che ciò valga anche per molti individui che eventualmente sviluppano AD (33). Inoltre, è stato osservato in studi longitudinali come la RM strutturale e la PET-FDG (marcatori di neurodegenerazione) possano modificarsi precocemente in soggetti in età avanzata, prima che si possa evidenziare la deposizione di amiloide (34). Ciò dimostra che entrambi i modelli fisiopatologici che prevedono come primo evento la deposizione di amiloide oppure la neurodegenerazione sono plausibili nella fase preclinica di AD. La neurodegenerazione tau-dipendente ed età-correlata interessa quindi inizialmente il tronco encefalico e la regione temporale mesiale; i livelli dei rispettivi biomarker (tau liquorale, RM e PET-FDG) possono risultare già alterati o cadere al di sotto della soglia di significatività. Segue la deposizione di amiloide, che si diffonde indipendentemente alle aree associative neocorticali. L'amiloidosi può successivamente trasformare la taupatia temporo-mesiale lentamente progressiva in un processo aggressivo, inducendone la diffusione verso la neocorteccia. A questo punto, uno o più biomarker di neurodegenerazione si alterano, e i sintomi clinici seguono questo andamento, con un declino cognitivo tanto più severo quanto più diffusi sono il processo patologico e l'atrofia corticale.

⊙ RECENTI SVILUPPI NELLA DIAGNOSI DI AD

La diagnosi di demenza è basata sui criteri del Diagnostic and Statistical Manual Disorders (DSM-V) che richiedono la presenza di un disturbo della memoria e di almeno un altro dominio cognitivo, entrambi di entità tale da interferire con il funzionamento sociale, lavorativo o con le attività della vita quotidiana. I primi criteri diagnostici per l'AD, i criteri NINCDS-ADRDA (35), codificati da McKhann e colleghi nel 1984, distinguevano tre forme cliniche (Alzheimer probabile, possibile e definito), sulla base di un concetto probabilistico. La presenza di un peggioramento progressivo della memoria e di un'altra funzione cognitiva, l'esordio tra i 40 e i 90 anni (più spesso oltre i 65 anni), l'assenza di alterazioni di coscienza e di altri disordini sistemici o cerebrali in grado di giustificare il decadimento, definiva l'AD probabile. In presenza di eventuali atipie nella storia naturale della malattia (esordio, presentazione clinica o decorso) oppure dei disordini in grado di produrre demenza, la diagnosi di AD doveva essere considerata solo possibile. La certezza della diagnosi (AD definita) era invece garantita solo dall'esame istopatologico e dalla presenza delle lesioni caratteristiche (gomitoli neurofibrillari e placche senili). Tale approccio

clinico-neuropatologico, e l'assenza, in quegli anni, di criteri clinici e biologici per il riconoscimento delle altre demenze, ha mostrato di possedere una bassa specificità diagnostica per AD (23-88%) (36). Molte altre forme, quali la demenza fronto-temporale, la degenerazione corticobasale (CBD), la demenza a corpi di Lewy e la demenza vascolare, potevano infatti soddisfare i criteri di NINCDS-ADRDA. Nel corso degli ultimi 15 anni, la maggiore precisione nella definizione istopatologica, la migliore comprensione dei processi fisiopatologici sottesi alla malattia, e la disponibilità in vivo dei biomarker di patologia hanno permesso una migliore caratterizzazione della storia naturale di malattia e hanno promosso ripetuti tentativi di revisione diagnostica e nosografica. Il primo di questi, effettuato dall'International Working Group (IWG) nel 2007, ha rappresentato un approccio realmente innovativo nel considerare l'AD come entità nosografica clinico-biologica (37). Basato sia sulle evidenze biologiche (biomarcatori) che sulle caratteristiche fenotipiche dei pazienti, esso ha consentito di ampliare il continnum clinico dell'AD da una fase prodromica ad una di demenza conclamata. In pratica, in base ai criteri proposti, l'AD poteva essere riconosciuta in vivo, indipendentemente dal grado di compromissione cognitiva, in presenza di un fenotipo clinico tipico (disturbo della memoria episodica con andamento progressivo in almeno 6 mesi e sindrome amnestica ippocampale, con deficit di rievocazione non corretto dal cueing,) e della presenza di almeno un biomarker (atrofia temporo-mesiale, livelli di Aβ o tau liquorali alterati, positività alla PET per amiloide o PET-FDG). Da questo approccio sono scaturite due importanti conseguenze: 1) l'esclusione del concetto di AD possibile, incompatibile con i nuovi criteri altamente specifici per AD, e 2) l'estensione della diagnosi allo stato prodromico, definito come MCI amnesico con evidenza neurobiologica di malattia. Il punto di forza di questi criteri è sembrato risiedere nella loro applicabilità a tutti gli stadi di malattia lungo il suo continuum. Sono tuttavia successivamente emersi i limiti di questa visione, quali il non aver preso in considerazione le forme atipiche o miste di AD e l'aver attribuito lo stesso peso a tutti i biomarker. Negli anni successivi, sono stati quindi compiuti importanti avanzamenti, frutto dell'acquisizione di nuove conoscenze fisiopatologiche. L'osservazione di marker di patologia AD in assenza di sintomi clinici ha portato ad includere nella diagnosi anche stadi preclinici, quali lo "stato asintomatico a rischio di AD" (soggetti asintomatici con prime lesioni cerebrali patologiche) e l'"AD presintomatico" (soggetti asintomatici portatori di note mutazioni autosomiche dominanti associate allo sviluppo inesorabile di AD). I biomarker sono stati inoltre distinti in due categorie, ovvero quelli fisiopatologici (livelli di Aβ, t-tau e p-tau nel liquor, e captazione di PIB alla PET) e topografici (ipometabolismo nelle regioni temporo-parietali alla PET con FDG e atrofia temporo-mesiale alla RM strutturale). I biomarker fisiopatologici supportano la presenza della sottostante patologia AD (core di malattia), mentre quelli topografici possono essere d'aiuto nel caratterizzare il fenotipo clinico e nel quantificare e monitorare la progressione della malattia. Lo stesso linguaggio scientifico è stato successivamente rivisto dai medesimi autori nel 2010 (38), con l'introduzione di definizioni innovative ("a new lexicon") per gli stadi preclinici e asintomatici della malattia. Sono nati così i paradigmi di "soggetto asintomatico a rischio" per i soggetti in cui sono presenti biomarcatori di patologia amiloidea, e "presintomatici" per quei soggetti portatori di mutazioni geniche note dell'AD.

> **"La positività per amiloide e tau non esprime con sufficiente certezza la presenza di una patologia tipo Alzheimer"**

Il 2011 ha poi segnato un'ulteriore tappa dell'evoluzione della diagnosi di AD, con i criteri del National Institute of Aging (NIA) e l'Alzheimer Association (AA) (criteri NIA-AA) che hanno definito 3 diversi stadi preclinici, in base alla presenza nel paziente di alterazioni espressione dei meccanismi fisiopatologici in sequenza, ovvero la deposizione di amiloide, l'aumento dei livelli di proteina tau con la successiva neurodegerazione, e poi il graduale sviluppo di deficit cognitivi (39). Nel 2014, una nuova iniziativa dell'IWG, sostanziata da nuove e più convincenti acquisizioni, ha poi proposto come requisiti nell'ambito del sistema diagnostico la presenza di un quadro tipico di demenza da AD dal punto di vista clinico, e di un biomarcatore di tipo fisiopatologico compatibile con patologia AD-like (40). I due sistemi sono stati successivamente rivisti nel 2016, nell'ambito di un tentativo di consenso sulla diagnosi preclinica di malattia, basata sia sull'evidenza di patologia amiloidea in vivo che sulla positività di tau nei casi di elevato rischio di progressione verso un quadro clinico di demenza tipo AD (41).

Attuali controversie

Nel 2018, il NIA e l'AA hanno proposto un sistema diagnostico, essenzialmente destinato a scopi di ricerca, denominato ATN (amyloid, tau, neurodegeneration) (42). Questo sistema, da applicarsi sia nella fase asintomatica che in quella sintomatica della malattia, riflette la tendenza a spostare l'approccio diagnostico da un piano clinico-biologico ad uno meramente biologico, non prendendo in considerazione, cioè, il quadro cognitivo del paziente (integrità, MCI o demenza). In base a questa versione del sistema NIA-AA, tuttavia, la diagnosi rimane basata

esclusivamente sulla presenza di biomarcatori, in base alla condizione ATN. In questo contesto, quindi, pur in assenza di deficit cognitivi, lo status A+T+ corrisponde alla diagnosi di "malattia" di Alzheimer, mentre i pazienti caratterizzati da una condizione A+T- vengono definiti come "portatori" di patologia tipo Alzheimer nell'ambito di un continnum di malattia. Questo tipo di approccio ha tuttavia generato un diffuso dibattito fra gli addetti ai lavori, e sono state avanzate giustificate riserve su una definizione puramente biologica dell'AD, la quale finirebbe così con il ricomprendere al suo interno aspetti clinici assai diversi, dal soggetto cognitivamente integro al paziente con demenza di grado severo. Una prima limitazione a questo approccio, ad esempio, emerge dalla ripetuta osservazione negli studi, che il riscontro di una positività per proteine amiloide e tau in soggetti cognitivamente integri non possiede valore predittivo assoluto nei confronti della comparsa di disturbi (43). Questi soggetti non sono infatti destinati ad un inevitabile declino cognitivo, a fronte di stime di rischio di demenza lungo l'arco della vita del 12-42% (44), ma potrebbero essere considerati come "a rischio di progressione", con un successivo andamento clinico sia complessivamente stabile per lungo tempo, sia tendenzialmente progressivo verso una forma prodromica e/o una demenza. Questi due pattern evolutivi andrebbero poi separati in base alla presenza di fattori preventivi o di compenso (ad esempio, tra gli altri, la riserva cognitiva e i fattori genetici), che possono modulare il livello di rischio agendo di concerto con le alterazioni neuropatologiche. Un'altra argomentazione che si può addurre contro un sistema diagnostico centrato sulle pure evidenze biologiche è quella per cui definire un paziente come affetto da AD solo sulla base dei biomarcatori può creare confusione nei casi di comorbidità. La positività per amiloide e tau non esprime infatti con sufficiente certezza la presenza di una patologia tipo AD, potendosi riscontrare anche in altre malattie neurodegenerative, ad esempio spesso nella malattia a corpi diffusi di Lewy (45), per non parlare dei soggetti cognitivamente integri di età più avanzata (46). Esistono poi quadri di patologia più rari, come la *argyrophilic grain disease* (AGD), la *taupatia non-AD*, e la *limbic-predominant TDP-43 related encephalopathy* (LATE), che presentano tutte fenotipi clinici simil-AD, ma per i quali non sono al momento disponibili biomarcatori di malattia. Infine, un ulteriore elemento a sfavore di un approccio diagnostico esclusivamente biologico è che esso è inadeguato e fuorviante nel caso di soggetti di età molto avanzata, nei quali di fatto la presenza di disturbi cognitivi e patologie età-correlate rappresenta quasi la regola. Un quadro riassuntivo dell'evoluzione dei requisiti per la diagnosi di AD è presentato in **TABELLA 1**.

Un possibile avanzamento del sistema diagnostico potrebbe tener conto anche di altre considerazioni. Nei soggetti asintomatici ad esempio, potrebbero essere proposti livelli diversi di rischio sulla base del loro profilo di biomarcatori, sia fisiopatologici (PET per amiloide, livelli liquorali di beta-amiloide), sia topografici (atrofia ippocampale alla RM, ipometabolismo alla FDG-PET). Il livello di rischio potrebbe poi essere ulteriormente affinato sulla base di informazioni relative all'età, alla comorbidità, allo status ApoE, e ad altri fattori. Numerose altre osservazioni, inerenti i valori di cut-off dei biomarcatori liquorali, lo scarso valore predittivo dei dati biologici – anche in relazione agli elevati costi - nei confronti dell'evoluzione clinica, e alcune riserve di carattere etico, suggeriscono come la diagnosi basata unicamente sui dati biologici in un soggetto asintomatico (ma anche, secondo le più recenti revisioni

TABELLA 1 Evoluzione dei requisiti per la diagnosi di AD, attraverso le proposte dei vari gruppi di lavoro

GRUPPI DI LAVORO (Anno)	NINCDS 1984	IWG 2007	IWG 2010	NIA-AA 2011	IWG 2014	NIA-AA 2018
REQUISITI CLINICI	Deficit in due domini cognitivi	Sindrome amnestica del tipo ippocampale	- Sindrome amnestica del tipo ippocampale - Forme atipiche (PCA, logopenica, frontale/ comportamentale)	- MCI (amnestico o non amnestico) - Demenza	-Sindrome amnestica del tipo ippocampale -Forme atipiche (PCA, logopenica, frontale/ comportamentale)	NESSUNO
REQUISITI BIOLOGICI	NESSUNO	- Biomarcatori LCS - Atrofia alla RM - Ipometabolismo alla FDG-PET - Positività alla PET amiloide	- Marcatori fisiopatologici (LCS, PET amiloide)	- Marcatori di amiloide (amiloide in LCS, PET amiloide) - Marcatori di neurodegenerazione (tau e p-tau in LCS, RM, FDG-PET)	- Amiloide in LCS oppure positività alla PET amiloide	- Marcatori di amiloide (LCS, PET) e marcatori di tau (LCS, PET)

Note: NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; IWG, International Working Group; NIA-AA, National Institute of Aging - Alzheimer Association.

Cochrane, in un paziente con MCI) possa essere utilizzata in casi specifici per scopi di ricerca, ma non possa essere considerata attendibile nel setting clinico. Per gli stessi motivi, l'approccio clinico-biologico (presenza di fenotipo clinico + evidenza biologica di patologia AD) sembra essere, al momento, quello che può guidare il clinico ad una diagnosi più accurata e ad una migliore definizione di casi in cui l'AD rappresenta una patologia comorbida.

Bibliografia

1. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs RC, Heyman A. *Detection of anormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures*. Arch Neurol 1991; 48: 278-281.
2. Deardorff WJ, Grossberg GT. *Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia*. Handb Clin Neurol. 2019; 165: 5-32.
3. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH et al. A*typical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases*. Brain 2000; 123: 484-498.
4. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM et al. *Posterior cortical atrophy.* Lancet Neurol 2012; 8: 451-464.
5. Henry ML, Gorno-Tempini ML. *The logopenic variant of primary progressive aphasia.* Curr Opin Neurol 2010; 23: 633-637.
6. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. *Clinico-pathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia.* Neurology 2013; 80: 561-568.
7. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. *Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease.* Arch Neurol 1999; 56: 1233-1239.
8. Alladi S, Xuereb J, Bak T et al. *Focal cortical presentations of Alzheimer's disease*. Brain 2007; 130: 2636-2645.
9. Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V et al. *Extrapyramidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: prevalence and correlation with the first symptom.* Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2001; 16(5): 268-278.
10. Haan MN, Jagust WJ, Galasko D et al. *Effect of extrapyramidal signs and Lewy bodies on survival in patients with Alzheimer disease.* Arch Neurol 2002; 59: 588-593.
11. Ashton NJ, Leuzy A, Karikari TK et al. *The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; Mar 6. doi: 10.1007/s00259-021-05253-y.
12. Snider BJ, Fagan AM, Roe C et al. *Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type.* Arch Neurol 2009; 66: 638–645.
13. Fagan AM, Roe CM, Xiong C et al. *Cerebrospinal fluid tau/b-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults.* Arch Neurol 2007;64: 343–349.
14. Fagan AM, Mintun MA, Shah AR et al. *Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: Implications for future clinical trials of Alzheimer's disease.* EMBO Mol Med 2009;1: 371–380.
15. Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O et al. *Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease*. Arch Neurol 2008; 65: 1102–1107.
16. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T et al. *High-molecular-weight beta-amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients.* FASEB J 2010; 24: 2716–2726.
17. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P et al. *Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Ab42/Ab40 ratio in patients with mild cognitive impairment.* Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23: 316–320.
18. Schoonenboom NS, Mulder C, Van Kamp GJ et al. *Amyloid 38, 40, and 42 species in cerebrospinal fluid: More of the same?* Ann Neurol 2005; 58: 139–142.
19. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. *Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade.* Lancet Neurol. 2010; 9(1): 119-128.
20. Braak H, Braak E. *Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections*. Brain Pathol. 1991; 1(3): 213-216.
21. Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I et al. *Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43(9): 1686–1699.
22. Rocher AB, Chapon F, Blaizot X et al. *Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons.* NeuroImage 2003; 20(3): 1894-1898.
23. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA et al. *Brain imaging in Alzheimer disease.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(4): a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
24. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. *A default mode of brain function.* Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 676–682.
25. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C et al. *Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease.* Brain. 2013 Mar; 136(3): 844-558.
26. Woodward MC, Rowe CC, Jones G et al. *Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET.* J Alzheimers Dis. 2015; 44(1): 233-242.
27. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD et al. *Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study*. Neurology 2004; 58: 1476–1482.
28. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T et al. *MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD.* Neurology 2002; 58: 1188–1196.
29. Chan D, Janssen JC,Whitwell JL et al. *Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: Longitudinal MRI study.* Lancet 2003; 362: 1121–1122.
30. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM et al. *Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia.* Arch Neurol 2007; 64: 108–115.
31. Chan D, Fox NC, Jenkins R et al. *Rates of global and*

regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. Neurology. 2001; 57(10): 1756-1763.
32. Jack CR, Holtzman DM. *Biomarker modeling of Alzheimer's disease.* Neuron 2013; 80(6): 1347-1358.
33. Braak H, Braak E. *Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories.* Neurobiol Aging. 1997; 18: 351–357.
34. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD et al. *Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity.* Neurology. 2013; 81(20): 1732-1740.
35. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* Neurology. 1984; 34(7): 939-944.
36. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ et al. *Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66(2): 184-188.
37. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.* Lancet Neurol. 2007; 6(8): 734-746.
38. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. *Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon.* Lancet Neurol 2010; 9: 1118–1127.
39. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* Alzheimers Dement 2011; 7: 280–292.
40. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.* Lancet Neurol. 2014; 13(6): 614-629.
41. Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al. *A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers.* Neurology. 2016; 87: 539–547.
42 Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.* Alzheimer's Dement 2018; 14: 535–562.
43. Yu JT, Li JQ, Suckling J et al. *Frequency and longitudinal clinical outcomes of Alzheimer's AT(N) biomarker profiles: A longitudinal study.* Alzheimer's Dement 2019; 15: 1208–1217.
44. Brookmeyer R, Abdalla N. *Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease.* Alzheimer's Dement 2018; 14: 981–988.
45. Robinson JL, Lee EB, Xie SX et al. *Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated.* Brain 2018; 141: 2181–2193.
46. Boyle PA, Yang J, Yu L et al. *Varied effects of age-related neuropathologies on the trajectory of late life cognitive decline.* Brain 2017; 140: 804–812.

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi ai siti
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

IN BREVE

• Attualmente gli unici farmaci riconosciuti per il trattamento della malattia di Alzheimer sono di tipo sintomatico e includono gli inibitori delle colinesterasi e la memantina. In attesa di avere a disposizione molecole che agiscano sulle cause della malattia, l'intervento terapeutico dovrebbe essere personalizzato sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, e delle comorbilità eventualmente presenti, e prevede l'associazione di un trattamento farmacologico con differenti interventi riabilitativi e comportamentali al fine di migliorarne la qualità di vita

GLI AUTORI

Elena Sinforiani
Marica Barbieri
Sara Bernini
Marta Picascia

Centro Ricerca Demenze
IRCCS Fondazione C. Mondino
Pavia

SYNOPSIS DEMENZE

La malattia di Alzheimer

LA TERAPIA

Preliminarmente, è necessario precisare che la terapia farmacologica per le demenze è in realtà la terapia per la malattia di Alzheimer (AD), per la quale gli unici farmaci attualmente riconosciuti sono farmaci sintomatici, e cioè gli inibitori delle colinesterasi (donepezil, rivastigmina e galantamina) e la memantina, mentre non vi è fino ad ora nessun trattamento farmacologico approvato per le demenze non-AD.

⊙ TERAPIA FARMACOLOGICA

Inibitori delle colinesterasi (ChEIs)

I ChEIs agiscono riducendo la degradazione di acetilcolina a livello cerebrale mediante l'inibizione dell'attività dell'enzima acetilcolinesterasi; questo comporta un aumento nello spazio intersinaptico della quantità di acetilcolina che può quindi legarsi ai recettori specifici. Sono considerati i farmaci di prima scelta ed esiste ormai una vastissima letteratura che ne conferma gli effetti positivi nei confronti del placebo (1-3); l'efficacia è comunque modesta, inoltre la percentuale di pazienti che rispondono alla terapia è ridotta, non raggiungendo il 50%, e non è possibile identificare chi risponderà al trattamento prima di iniziare il trattamento stesso. Una volta confermata la diagnosi, l'indicazione è quella di cominciare la terapia il più presto possibile per poter avere maggiori risultati. Gli ChEIs sono generalmente ben tollerati; i più frequenti effetti collaterali sono rappresentati da disturbi gastrointestinali (nausea, anoressia, vomito, diarrea), mentre l'attività sul sistema nervoso autonomo può causare bradicardia, ipotensione ma anche ipertensione, broncocostrizione, aumento delle secrezioni salivari, oculari e polmonari; le principali controindicazioni all'utilizzo sono costituite da alterazioni cardiologiche (blocco completo di branca sinistro, malattia del nodo del seno) e pneumologiche (asma bronchiale). Non sembra esservi una prevalenza di una molecola rispetto alle altre in termini di efficacia; donepezil ha tuttavia un miglior profilo di tollerabilità rispetto a rivastigmina e galantamina. Dal 2008 rivastigmina è disponibile anche nella formulazione transdermica giornaliera, che ha notevolmente ridotto la comparsa di effetti collaterali di tipo gastrointestinale a parità di efficacia; possono tuttavia comparire eruzioni cutanee e prurito in sede di applicazione del cerotto come conseguenza di fenomeni di progressiva sensibilizzazione. Dati prevalentemente da studi in aperto suggeriscono che pazienti che non tollerano o non mostrano effetti terapeutici dall'assunzione di un farmaco possono tollerare o rispondere positivamente agli altri due.

Memantina

La memantina, un antagonista non competitivo del recettore N-metil-D-aspartato, possiede un'attività inibitoria sull'eccitotossicità nel corso della stimolazione cronica glutaminergica e consente una normale trasmissione glutaminergica in condizioni fisiologiche. Le indicazioni sono per AD in fase moderata-severa, mentre assente sembra essere l'efficacia nelle fasi più lievi (1-4); può

essere comunque considerata il farmaco di prima scelta per quei pazienti che non tollerano gli ChEIs o presentano controindicazioni assolute al loro utilizzo. Il profilo di tollerabilità e sicurezza è buono; gli effetti indesiderati più comuni (5-10% dei casi) sono sonnolenza, vertigini, ipertensione, dispnea, stipsi e cefalea. Poiché la memantina viene escreta principalmente per via renale, particolare cautela va osservata in caso di infezioni /patologie delle vie urinarie, in quanto può verificarsi una riduzione della clearance del farmaco con un possibile aumento degli effetti collaterali.

Vi sono dati positivi a favore dell'uso combinato di memantina e ChEIs. Le linee guida EFNS 2015 suggeriscono l'utilizzo di entrambi i famaci anziché i soli ChEIs nell'AD moderato-severo (5), benché la forza della raccomandazione sia debole. Dati più recenti confermano questa indicazione riportando una stabilizzazione cognitiva nel medio termine in una buona percentuale di pazienti (6).

Sono stati inoltre riportati effetti terapeutici dei ChEIs e di memantina anche sui disturbi comportamentali. Riguardo i ChEIs, è stato infatti ipotizzato un possibile ruolo del deficit colinergico anche nella genesi dei disturbi comportamentali, in particolare per alcuni quali agitazione, apatia, disinibizione, comportamento motorio aberrante. Gli effetti sono comunque molto modesti, non vi è accordo né su quali sintomi rispondano meglio né su quale molecola sia più efficace; un minor consumo di neurolettici come indice indiretto di maggiore efficacia è stato segnalato in pazienti trattati con rivastigmina rispetto a quelli trattati con donepezil (7).

ChEIs e memantina sono stati utilizzati anche nella demenza a corpi di Lewy e nel Parkinson-demenza con un miglioramento della memoria e dell'attenzione (8,9); rivastigmina in particolare è l'unico ChEIs che ha ottenuto l'approvazione della FDA per il Parkinson-demenza, con un effetto positivo anche sui disturbi comportamentali (10).

Altri farmaci

Altri farmaci quali antinfiammatori non steroidei, estrogeni e statine sono stati suggeriti avere un potenziale effetto nell'AD, senza tuttavia ottenere risultati significativi. In particolare per quanto riguarda gli estrogeni, studi epidemiologici retrospettivi o trasversali degli anni '80 avevano evidenziato una riduzione del rischio di AD nelle donne che avevano fatto uso di estrogeni nel periodo post-menopausale; fra i possibili meccanismi ipotizzati rientrano un aumento dell'attività colinergica, una stimolazione della rigenerazione neuronale soprattutto a livello dell'ippocampo e una regolazione della funzione sinaptica. I risultati del Women's Health Initiative Memory Study pubblicati nel 2003 e una successiva revisione dopo 10 anni avevano confutato tali dati, riportando anzi un aumento del rischio di disturbi cognitivi; anche studi farmacologici randomizzati con estrogeni in donne con AD non avevano fornito risultati significativi. Più recentemente questi dati sono stati riconsiderati e sembra confermarsi come il momento di somministrazione degli estrogeni abbia un ruolo importante; è stata infatti ipotizzata una possibile "finestra terapeutica", ossia un lasso temporale molto vicino alla menopausa in cui l'assunzione di estrogeni potrebbe avere un effetto protettivo, mentre una somministrazione a menopausa avanzata potrebbe invece determinare un peggioramento cognitivo (11).

Anche altri tentativi terapeutici con neurotrofici o neuroprotettori quali piracetam, selegilina, nicergolina ecc. non hanno dato risultati di rilievo. Infine, studi di popolazione hanno evidenziato come un deficit di vitamina B12 e folati possa essere associato a un declino cognitivo e a depressione in particolare per quanto riguarda l'acido folico. I dati clinici non sono consistenti anche per quanto riguarda la vitamina D (12); se ne raccomanda comunque l'apporto, in quanto sostanze frequentemente deficitarie nell'anziano (13).

Nuovi farmaci e prospettive future

Poiché dal 2003 dopo la memantina nessuna nuova molecola è stata approvata per la terapia dell'AD, la ricerca si è indirizzata a identificare nuovi farmaci "disease modifying", cioè in grado di modificare il decorso della malattia e addirittura prevenire o dilazionarne l'esordio (1-3, 14, 15,16). Due sono le vie seguite: una prende in considerazione la beta-amiloide e l'altra la proteina tau, ossia le due proteine principalmente implicate nella patogenesi dell'AD. L'attenzione si è inizialmente focalizzata sulla via amiloidea, con tre possibili meccanismi di azione: riduzione della produzione di Aβ-42 (inibizione dell'attività di α- e β-secretasi, potenziamento dell'attività di α-secretasi); riduzione del carico amiloideo a livello della placca (inibizione dell'aggregazione, utilizzo di molecole interferenti con metalli quali ferro, rame e zinco); facilitazione della clearance dell'amiloide tramite l'immunizzazione attiva e passiva. L'AN1792 è stato il primo prodotto di immunoterapia attiva che utilizzava un frammento di aminoacido (Aβ42) come immunogeno; lo studio in pazienti con AD lieve-moderato in fase II è stato tuttavia interrotto nel 2002 per la comparsa di meningoencefalite in un piccolo sottogruppo. Sperimentazioni successive hanno quindi utilizzato agenti più specifici dotati di una minore attivazione dei linfociti T. Per quanto riguarda l'immunizzazione passiva, molecole inizialmente molto promettenti (bapineuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato mirato alla sequenza N-terminale di Aβ; solanezumab, anticorpo monoclonale sviluppato contro le forme monomeriche solubili di Aß e diretto alla regione media di Aβ; gantenerumab) hanno poi fallito; fra i possibili effetti collaterali è stata segnalata la comparsa di alterazioni alla RM encefalo a carico della sostanza bianca, le cosiddette Amyloid-Related Imaging

TABELLA 1 Principali tipi di intervento non farmacologico

Esercizio fisico e riabilitazione motoria
Riabilitazione cognitiva Riabilitazione cognitiva Stimolazione cognitiva (Reality Orientation Therapy - ROT, Validation Therapy – VT, Reminiscence Therapy –RT)
Terapia occupazionale e interventi sulle attività quotidiane (modifiche ambientali, ausili compensatori, strategie di problem-solving, formazione del caregiver)
Intervento psicologico
Interventi complementari (aromaterapia, musicoterapia, arte-terapia, massaggio e sfioramento)
Nuove tecnologie (realtà virtuale, Serious Games)
Elettrostimolazione

Abnormalities (ARIA). A marzo 2019 due trial (EMERGE ed ENGAGE) con aducanumab, anticorpo monoclonale con azione selettiva sulle forme aggregate di β amiloide, cioè oligomeri solubili e fibrille insolubili, sono stati interrotti in seguito a una valutazione di futilità a una analisi ad interim. Una successiva rivalutazione su dati più numerosi raccolti su più pazienti, che sembrerebbero aver dimostrato l'efficacia del farmaco nel migliorare la cognizione se assunto per un tempo più lungo e a dosi elevate, ha riaperto la questione e si è ancora in attesa di un parere della FDA sulla possibile immissione sul mercato della molecola. Particolarmente attesi i risultati dello studio di fase III attualmente in corso con un altro anticorpo monoclonale, lecanemab (BAN2401), in quanto condotto su un numero più elevato di pazienti e in fase più precoce rispetto agli studi EMERGE ed ENGAGE. Infine, è notizia recentissima di una sperimentazione in corso di fase II su 272 pazienti con donanemab, anticorpo monoclonale contro N3pG-beta amiloide, in cui vengono segnalati risultati promettenti su stato cognitivo e funzionalità nel quotidiano.

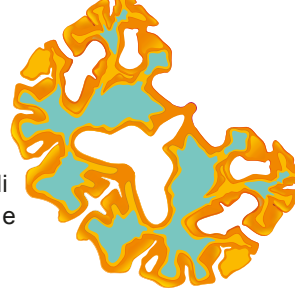
Le possibili strategie anti-tau includono la prevenzione dell'iperfosforilazione e aggregazione della proteina, la stabilizzazione dei microtubuli e la facilitazione della clearance mediante immunizzazione attiva e passiva; non si hanno dati certi in quanto le sperimentazioni iniziate più tardi rispetto agli studi aventi come obiettivo la via amiloidea sono ancora per lo più in una fase iniziale, ma in particolare per quanto riguarda l'immunizzazione passiva sembrano esservi sufficienti basi di sicurezza e tollerabilità.

Va considerato come la maggior parte dei tentativi terapeutici sopraesposti non abbia dato risultati significativi e alcuni non sono arrivati neppure alla pubblicazione; questo ha portato i ricercatori ad interrogarsi sulla correttezza dell'impostazione. Molti sono infatti gli aspetti da considerare: tempi di intervento, dosaggi, durata del trattamento, complessità dell'organizzazione anatomica e funzionale del cervello, variabilità individuale delle manifestazioni cliniche della malattia, possibilità che i vari farmaci possano agire su una funzione, ma non su altre o comunque in tempi diversi (17). Non possiamo inoltre escludere che gli obiettivi e gli strumenti fino a ora utilizzati non siano sufficientemente mirati e sensibili. La ricerca tuttavia prosegue in varie direzioni e al momento sono in corso oltre 90 studi in diverse fasi di sviluppo e di cui si aspettano i risultati (14-16). Come sottolineato nell'editoriale del gennaio 2021 su *Lancet Neurology*, considerato il pesante carico che la malattia impone a pazienti e familiari, vi è la necessità pressante di poter accedere in tempi brevi a nuovi farmaci, velocizzando quindi l'iter burocratico, senza tuttavia venir meno al rigore scientifico e alla sicurezza dei pazienti.

⊙ TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Alla luce degli scarsi risultati ottenuti in ambito farmacologico, l'interesse dei ricercatori si è rivolto a possibili strategie di intervento non farmacologico. Con questo termine si intende un ampio spettro di interventi diretti al paziente, al caregiver e all'ambiente in cui vive il soggetto, che prevedono l'utilizzo di differenti metodologie dalle più semplici (modifiche ambientali) alle più complesse quali nuove tecnologie come programmi computerizzati, realtà virtuale, automatizzazione domestica. Ovviamente, questi interventi non vanno a influenzare i meccanismi fisiopatologici sottostanti la malattia, che rimangono immodificati; l'obiettivo principale è un adattamento, mantenere cioè la funzione il più a lungo possibile e limitatamente al progredire della malattia, riducendo quindi nel contempo la disabilità e migliorando la qualità di vita del paziente e del caregiver. Nella **TABELLA 1** sono riassunti i principali tipi di intervento.

Per quanto riguarda la riabilitazione cognitiva, si distingue fra stimolazione e riabilitazione propriamente detta, dove con stimolazione si indica un approccio basato sull'offerta di attività piacevoli con l'obiettivo di produrre un'attivazione globale del pensiero, della memoria e dell'attenzione, di solito in un contesto di socialità come un piccolo gruppo, senza utilizzare specifiche modalità di tipo cognitivo, mentre con riabilitazione ci si riferisce a un intervento strutturato



e mirato su specifiche funzioni e che utilizza metodi basati su un costrutto teorico ben definito. Mentre vi è un accordo generale sull'efficacia della stimolazione cognitiva (18,19), i dati relativi alla riabilitazione cognitiva non sono del tutto univoci o comunque hanno una minore evidenza (20,21); è stato osservato che i potenziali benefici possono non essere emersi per problemi metodologici (limiti del disegno degli studi e misure di valutazione non sufficientemente sensibili) e viene in ogni caso sottolineata la necessità di proseguire nelle ricerche. Dati interessanti provengono da lavori che riportano un effetto positivo dell'associazione fra riabilitazione cognitiva ed esercizio fisico (22).

Il progresso tecnologico ha aperto nuove prospettive di intervento con un crescente interesse veicolato anche dall'industria informatica. La realtà virtuale permette al paziente di eseguire attività e compiti della vita reale in condizioni controllate con l'obiettivo non solo di training, ma anche di valutazione; in questo contesto promettenti ai fini riabilitativi appaiono i Serious Games, simulazioni interattive virtuali con l'apparenza di un gioco che riproducono situazioni reali altrimenti difficilmente riproducibili o anche scenari di fantasia (23).

Anche la telemedicina può trovare applicazione nel campo delle demenze soprattutto nel contesto della attuale pandemia COVID-19 a scopi sia valutativi sia riabilitativi; l'efficacia non sembra differire rispetto alla riabilitazione in presenza, anche se sono necessari ulteriori dati (24).

Le tecniche di stimolazione non invasiva (stimolazione transcranica a corrente diretta e stimolazione magnetica transcranica) hanno dimostrato possedere una sufficiente sicurezza; in particolare la TMS, oltre a considerarsi un ulteriore affidabile strumento per distinguere fra le diverse forme di demenza, se aggiunta al training cognitivo è in grado di potenziarne il miglioramento che si mantiene nel tempo (25,26). Da citare infine la possibilità, grazie al progresso tecnologico (intelligenza artificiale, robotica, domotica, miniaturizzazione dei sensori ecc.), di sviluppare nuovi dispositivi con l'obiettivo di aiutare pazienti e caregiver nella vita di tutti i giorni, aumentandone l'autonomia e il grado di sicurezza; le possibili applicazioni vanno dal controllo degli spostamenti in ambito domestico alla prevenzione delle cadute e al monitoraggio di sintomi comportamentali quali l'agitazione o il vagabondaggio.

Sebbene molti degli interventi sopraesposti siano promettenti, non esiste tuttavia al momento un'evidenza certa sui reali benefici clinici e soprattutto manca una stima dei costi-benefici; problemi metodologici comuni a tutti gli studi non farmacologici "practice-oriented" rendono infatti difficile un'analisi e un confronto delle diverse ricerche. Una review del 2017 (27) ha evidenziato una superiorità delle metodiche riabilitative basate su tecnologie informatiche rispetto a quelle tradizionali su cognitività e depressione, mentre non sembrano rilevarsi effetti significativi sulle attività della vita quotidiana. Sono necessari ulteriori studi prevedendo anche un'osservazione più prolungata nel tempo; soprattutto vi è la necessità di disegnare un costrutto teorico definito e condiviso per le future ricerche (28).

⊙ CONCLUSIONI

Si può quindi concludere che, alla luce della complessità della malattia, l'approccio terapeutico all'AD dovrebbe basarsi su un insieme di più interventi con diversi livelli di efficacia, variamente modulati in rapporto alle fasi di malattia e alle caratteristiche del paziente nel contesto di una medicina di precisione. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, in attesa di nuove molecole che vadano ad agire sulle cause, è necessario utilizzare i farmaci attualmente disponibili nel miglior modo possibile, mantenendo nel contempo un buono stato di salute generale e un soddisfacente controllo di comorbilità e fattori di rischio in particolare cardiovascolare. Oltre ai farmaci vanno poi considerate, in diverse combinazioni, tecniche comportamentali e adeguamenti ambientali, attività di riabilitazione/stimolazione cognitiva, modifiche dello stile di vita. Infine, la formazione e il sostegno ai familiari e caregiver sono di estrema importanza, sia per alleviare l'elevato carico fisico e psicologico di chi assiste il paziente sia perché il coinvolgimento diretto del caregiver nell'intervento riabilitativo può contribuire a ottenere risultati migliori e anche più duraturi nel tempo.

Bibliografia

1) Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. *Diagnosis and management of dementia: review.* JAMA 2019; 322:1589-99.

2) Breijyeh Z, Karaman R. *Comprehensive review on Alzheimer's Disease: causes and treatment.* Molecules 2020; 25:5789.

3) Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. *Current and future treatments in Alzheimer Disease: an update.* J Cent Nerv Syst Dis 2020; 12: 1-12.

4) Shane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. *Memantine for dementia.* Cochrane Database Syst Rev 2019 Mar 20; 3(3).

5) Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J, Laczó J, Molinuevo JL, O'Brien JT, Religa D, Scheltens P, Schott JM, Sorbi S. *EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease.* Eur J Neurol 2015; 22: 889-98.

6) Vaci N, Koychev I, Kim CH, Kormilitzin A, Liu Q, Lucas C, Dehghan A, Nenadic G, Nevado-Holgado A. *Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study.* Br J Psychiatry 2020; 27: 1-7.

7) Scharre DW, Vekeman F, Lefebvre P, Mody-Patel N, Kahler KH, Duh MS. *Use of antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine versus donepezil: a retrospective, parallel-cohort, hypothesis-generating study.* Drugs Aging 2010; 27: 903-13.
8) Aarsland D. *Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.* Parkinsonism Relat Disord 2016; 22 Suppl 1: S144-48.
9) Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. *Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis.* Exp Ther Med 2019; 17: 1611-24.
10) Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. *Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.* Cochrane Database Syst Rev 2012 Mar 14; (3).
11) Guo H, Liu M, Zhang L, Wang L, Hou W, Ma Y, Ma Y. *The critical period for neuroprotection by estrogen replacement therapy and the potential underlying mechanisms.* Curr Neuropharmacol 2020; 18: 485-500.
12) Du Y, Liang F, Zhang L, Liu J, Dou H. *Vitamin D supplement for prevention of Alzheimer's Disease: a systematic review and meta-analysis.* Am J Ther 2020 Dec 28; Publish Ahead of Print.
13) Kennedy DO. B *Vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy-a review.* Nutrients 2016; 8: 68.
14) Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020.* Alzheimers Dement (N Y). 2020; 16: 1-29.
15) Vaz M, Silvestre S. *Alzheimer's disease: Recent treatment strategies.* Eur J Pharmacol 2020; 15: 1-29.
16) Cummings J. *Drug development for psychotropic, cognitive-enhancing, and disease-modifying treatments for Alzheimer's Disease.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2021; 33: 3-13.
17) Husain M. *Alzheimer's disease: time to focus on the brain, not just molecules.* Brain 2017; 140; 251–53.
18) Woods B, Spector A, Orrell M, et al. *Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia.* Cochrane Database Syst Rev 2012(2):Cd005562
19) Carbone E, Gardini S, Pastore M, Piras F, Vincenzi M, Borella E. *Cognitive Stimulation Therapy (CST) for older adults with mild-to-moderate dementia in Italy: effects on cognitive functioning and on emotional and neuropsychiatric symptoms.* J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2021 Jan 13.
20) Clare L, Kudlicka A, Oyebode JR, et al. *Goal oriented cognitive rehabilitation for early stage Alzheimer's and related dementias: the GREAT RCT.* Health Technol Assess 2019; 23: 1-242.
21) Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. *Cognitive training for people with mild to moderate dementia.* Cochrane Database Syst Rev 2019 Mar 25; 3(3).
22) Gavelin HM, Dong C, Minkov R, Bahar-Fuchs A, Ellis KA, Lautenschlager NT, Mellow ML, Wade AT, Smith AE, Finke C, Krohn S, Lampit A. *Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.* Ageing Res Rev 2021; 26; 66.
23) Manera V, Ben-Sadoun G, Aalbers T, Agopyan H, Askenazy F, Benoit M, Bensamoun D, Bourgeois J, Bredin J, Bremond F, Crispim-Junior C, David R, De Schutter B, Ettore E, Fairchild J, Foulon P, Gazzaley A, Gros A, Hun S, Knoefel F, Olde Rikkert M, Phan Tran MK, Politis A, Rigaud AS, Sacco G, Serret S, Thümmler S, Welter ML, Robert P. *Recommendations for the use of Serious Games in neurodegenerative disorders: 2016 Delphi Panel.* Front Psychol 2017; 8: 1-10.
24) Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Gobbi E, Ferrari C, Binetti G, Cappa SF. *Cognitive telerehabilitation in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: A systematic review.* J Telemed Telecare 2019; 25: 67-79.
25) Benussi A, Grassi M, Palluzzi F, Koch G, Di Lazzaro V, Nardone R, Cantoni V, Dell'Era V, Premi E, Martorana A, di Lorenzo F, Bonnì S, Ranieri F, Capone F, Musumeci G, Cotelli MS, Padovani A, Borroni B. *Classification accuracy of Transcranial Magnetic Stimulation for the diagnosis of neurodegenerative dementias.* Ann Neurol 2020; 87: 394-404.
26) Bagattini C, Zanni M, Barocco F, Caffarra P, Brignani D, Miniussi C, Defanti CA. *Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment.* Brain Stimul 2020; 13: 1655-64.
27) Garcia-Casal JA, Loizeau A, Csipke E, Franco-Martin M, Perea-Bartoolmè MV, Orrel M. *Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis.* Aging & Mental Health 2017; 21: 454-67.
28) Sikkes SAM, Tang Y, Jutten RJ, Wesselman LMP, Turkstra LS, Brodaty H, Clare L, Cassidy-Eagle E, Cox KL, Chételat G, Dautricourt S, Dhana K, Dodge H, Dröes RM, Hampstead BM, Holland T, Lampit A, Laver K, Lutz A, Lautenschlager NT, McCurry SM, Meiland FJM, Morris MC, Mueller KD, Peters R, Ridel G, Spector A, van der Steen JT, Tamplin J, Thompson Z; ISTAART Non-pharmacological Interventions Professional Interest Area, Bahar-Fuchs A. *Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological recommendations.* Alzheimer's Dement 2021; 17: 255-70.

M.R. Barulli, M. Piccininni, G. Logroscino et al.

La versione italiana del TYM: una validazione in ambito clinico conferma il potere del test nell'identificare i soggetti con **disfunzione cognitiva** e nel discriminare differenti sottotipi di MCI

Frontiers in Psychology 2021
Jan 18; 11: 614920

● Un test di screening cognitivo è un primo, importante passo per la **valutazione del deterioramento cognitivo nel contesto delle cure primarie, secondarie e terziarie**. Di grande utilità si sono rivelati a questo scopo i test cognitivi brevi, che non richiedono più di 10 minuti e sono facili da somministrare. Il punteggio globale finale di questi test viene poi utilizzato per determinare quali individui hanno bisogno di una valutazione neuropsicologica più completa. Il Test Your Memory (TYM) è un test di screening cognitivo autosomministrato che richiede una supervisione minima, validato per lo screening della malattia di Alzheimer e di altre demenze. Tradotto in diverse lingue, il TYM è stato utilizzato in diversi contesti clinici e nel 2018 è stato raccomandato anche per l'uso in contesti non specialistici dal NICE britannico. Il TYM è stato progettato per soddisfare tre requisiti critici: richiedere un tempo minimo all'operatore per essere somministrato (circa due minuti); testare una gamma ragionevole di funzioni cognitive; essere sensibile nel rilevare forme anche lievi di malattia di Alzheimer. In quest'ultimo compito, si è dimostrato più efficace dei test di screening cognitivi più tradizionali, come il MMSE.
Maria Rosaria Barulli, dell'Università di Bari e colleghi di diversi istituti nazionali, hanno condotto questo studio per definire **la capacità di discriminazione della versione italiana del TYM (TYM-I) nel rilevare le disfunzioni cognitive in un contesto clinico e per descrivere quali sotto-test del TYM-I discriminano meglio tra la disfunzione cognitiva amnesica e quella non amnesica**. Il TYM-I è stato somministrato a 94 pazienti con MCI e 134 controlli sani. Una batteria estesa di test neuropsicologici formali è stata utilizzata per definire i sottotipi di MCI. Sono state condotte analisi ROC (Receiver Operating Characteristic) per trovare il cut-off ottimale e misurare la capacità di discriminazione del TYM-I nel rilevare il MCI. Il TYM-I aveva un'area sotto la curva di 0,85, simile a quella del MMSE (MMSE AUC = 0,83). Come cut-off ottimale per rilevare l'MCI, è stato individuato un punteggio TYM-I inferiore o uguale a 36. Il TYM-I ha mostrato la più alta capacità di discriminazione tra gli individui con più di 70 anni e un elevato livello di istruzione (AUC = 0,89). I sottotipi di MCI amnesici, rispetto ai pazienti MCI non amnesici, avevano prestazioni peggiori nei sottotest TYM-I di richiamo, orientamento e abilità visuospaziali. In conclusione, il TYM-I è un test di screening valido nell'individuazione di disfunzioni cognitive, facilmente eseguibile nella pratica clinica. I punteggi dei sottotest del TYM-I possono permettere di identificare i sottotipi di MCI amnesico e non amnesico.

D. Belvisi, A. Fabbrini, A. Berardelli et al.

Malattia di Parkinson, i parametri neurofisiologici potrebbero delinearsi marker promettenti per valutare i diversi sottotipi clinici di malattia e la progressione

Movement Disorders 2021; 36(2): 370-79

● In pazienti de novo, i sottotipi clinici della malattia di Parkinson (MP) sono associati a differenti pattern di disfunzione del sistema motorio, mentre non si osservano differenze nella funzione sensoriale e nei meccanismi di integrazione sensori-motoria. È questo il risultato di uno studio condotto su 100 soggetti MP di recente diagnosi, di cui sono stati raccolti i dati demografici e clinici, poi utilizzati per eseguire una cluster analysis gerarchica. La valutazione neurofisiologica era basata su test dell'eccitabilità e della plasticità della corteccia motoria primaria condotti mediante stimolazione magnetica transcranica. Per valutare le prestazioni motorie,è stata condotta un'analisi cinematica dell'abduzione veloce del dito indice. Per indagare la funzione sensoriale e i meccanismi sensorimotori, è stata misurata la soglia di discriminazione temporale somato-sensoriale a riposo e durante il movimento, rispettivamente. **La cluster analysis ha identificato due cluster clinici: il primo "lieve a predominanza motoria" comprendeva pazienti che avevano una gravità dei sintomi motori e non motori più lieve rispetto ai pazienti del secondo, definito "maligno diffuso", che mostravano una combinazione di gravi manifestazioni motorie e non motorie.** Il sottotipo maligno diffuso era associato a una maggiore eccitabilità corticale e una ridotta plasticità rispetto al sottotipo lieve a predominanza motoria. L'analisi cinematica ha dimostrato che il sottotipo maligno diffuso era significativamente più lento del sottotipo lieve a predominanza motoria. Al contrario, non è emersa alcuna differenza significativa nella funzione sensoriale o nell'integrazione sensori-motoria tra i due sottotipi di MP. I risultati di questo lavoro aprono nuove prospettive di diagnosi per la MP con l'obiettivo di tendere sempre verso un miglioramento della qualità di vita del paziente.

R. Ferrucci, M. Dini, A. Priori et al.

COVID-19 e sintomi neurologici: deficit cognitivi anche a distanza di mesi dalla guarigione

Brain Sciences 2021; 11: 235

● COVID-19 è stata inizialmente considerata quasi esclusivamente una sindrome respiratoria, ma prove crescenti indicano che l'infezione da SARS-CoV-2 colpisce anche altri distretti e funzioni del corpo. **Più nello specifico, gli studi hanno dimostrato che SARS-CoV-2, in modo simile a quanto avviene con altri coronavirus, è in grado di invadere il SNC e causare sintomi neurologici a vari livelli.** Per affrontare la questione, Roberta Ferrucci, dell'Università di Milano, e colleghi di una collaborazione di istituti lombardi hanno condotto uno studio in cui hanno reclutato 38 pazienti, di età compresa tra 22 e 74 anni, 27 dei quali maschi, che erano stati ricoverati per complicazioni da SARS-CoV-2 in unità COVID non intensive.

I partecipanti sono stati sottoposti a test neuropsicologici circa cinque mesi dopo la dimissione dall'ospedale. Di tutti i pazienti, il 42,1% mostrava deficit nella velocità di elaborazione, mentre il 26,3% presentava deficit nei test di richiamo differito delle parole. Il 21% presentava deficit sia nella velocità di elaborazione sia nella memoria verbale. Inoltre, l'analisi bivariata ha rivelato una correlazione positiva di un più basso rapporto tra pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2) e ossigeno ispirato frazionato (FiO_2) (P/F) durante l'ospedalizzazione con le prestazioni di consolidamento della memoria verbale (punteggio SRT-LTS, r =0,404, p = 0,027). Allo stesso modo, è emersa una correlazione positiva tra i livelli di SpO_2 all'arrivo in ospedale e le prestazioni di richiamo differito delle parole (punteggio SRT-D, r_s =0,373, p =0,042). La sindrome da distress respiratorio acuto (SDRA) durante l'ospedalizzazione è risultata associata a peggiori prestazioni della memoria verbale (SDRA vs. non SDRA: punteggio medio SRT-LTS = 30,63 ± 13,33 contro 44,50 ± 13,16, p = 0,007; punteggio medio SRT-D =5,95 ± 2,56 contro 8,10 ± 2,62, p =0,029).

In conclusione, a cinque mesi dalla dimissione dall'ospedale, nei pazienti COVID-19 si possono riscontrare frequentemente anomalie cognitive. Infine, è da sottolineare che l'aumento dell'affaticamento, i deficit di concentrazione e di memoria nonché la diminuzione complessiva della velocità cognitiva mesi dopo la dimissione dall'ospedale possono interferire con il lavoro e le attività quotidiane.

Per minimizzare tale impatto potrebbero essere di utilità interventi precoci di riabilitazione cognitiva? Solo la ricerca futura potrà dare risposte più approfondite.

M.P. Sormani, N. De Rossi, M. Salvetti et al. per il gruppo di studio Musc-19

Quale impatto delle terapie immunomodulanti e immunosoppressive sulla gravità della malattia COVID-19 in pazienti con sclerosi multipla

Annals of Neurology 2021; 00: 1–10

● Tra le tante questioni aperte dall'attuale pandemia, vi è sicuramente la domanda su quale peso possano avere le terapie immunosoppressive e immunomodulanti sulla gravità della malattia COVID-19. **Il tema è stato affrontato in particolare per i pazienti con sclerosi multipla (SM) da un recentissimo lavoro del Gruppo di studio Musc-19**. Nello studio, sono stati raccolti retrospettivamente i dati dei pazienti SM con sospetta o confermata COVID-19. Tutti i pazienti avevano un follow-up completo fino alla morte o al recupero. La COVID-19 grave è stata definita da una variabile a tre livelli: malattia lieve che non richiedeva ricovero; polmonite o ricovero; ricovero in unità di terapia intensiva o decesso.

Le caratteristiche di base e le terapie per la SM associate a COVID-19 grave sono state valutate mediante modelli logistici ordinali multivariati e ponderati in base al propensity score. Per confermare i risultati, sono poi state condotte analisi di sensibilità. Secondo i dati raccolti, su 844 pazienti con SM con sospetta (N = 565) o confermata (N = 279) COVID-19, 13 (1,54%) sono deceduti; 11 di loro erano in una fase progressiva della SM, e 8 erano senza alcuna terapia. Trentotto (4,5%) sono stati ricoverati in un'unità di terapia intensiva; 99 (11,7%) avevano una polmonite documentata radiologicamente; 96 (11,4%) erano ricoverati.

Dopo aver aggiustato i dati per regione geografica, età, sesso, decorso progressivo della SM, punteggio sulla EDSS, durata della malattia, indice di massa corporea, comorbilità e uso recente di metilprednisolone, è emerso che la terapia con un agente anti-CD20 (ocrelizumab o rituximab) era significativamente associata (odds ratio [OR] 2,37; p =0,015) con un incremento del rischio di COVID-19 grave. Anche l'uso recente (<1 mese) di metilprednisolone era associato a un peggiore outcome (OR 5,24; p =0,001). I risultati sono stati confermati dall'analisi ponderata per propensity score e da tutte le analisi di sensibilità. Secondo le conclusioni degli Autori, **lo studio ha mostrato un livello accettabile di sicurezza delle terapie con una vasta gamma di meccanismi di azione. Tuttavia, sono emersi alcuni specifici elementi di rischio, che dovranno essere tenuti in considerazione e approfonditi se persisterà la pandemia da COVID-19**.

IN BREVE

• L'emicrania si avvale oggi di terapie specifiche, con dimostrata efficacia. Ciononostante un'ampia quota di pazienti non viene adeguatamente curata. La medicina narrativa in associazione al trattamento farmacologico potrebbe rappresentare una nuova opportunità al fine di migliorare la gestione della malattia e, soprattutto, la qualità di vita del paziente

GLI AUTORI

Maria Clara Tonini*, Maria Giulia Marini**

* *Centro per la Diagnosi e Cura delle Cefalee, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (Milano)*

** *Health Care and Wellbeing Area, Fondazione ISTUD -Milano*

LA MEDICINA NARRATIVA

Un'opportunità per migliorare la gestione dell'EMICRANIA

EMICRANIA, UNA MALATTIA COMPLESSA

L'emicrania è una malattia diffusa con una prevalenza del 14,7% nella popolazione mondiale e tra il 25-43 % in quella italiana (32,9% nelle donne e 13% negli uomini).

Presenta una disabilità multifattoriale dovuta:

a) in primo luogo alla patologia che si caratterizza per una sintomatologia grave e invalidante, ricorrente, che determina un'importante limitazione nelle attività quotidiane classificandosi, in base al parametro YLDs (Years Lived with Disability - Anni vissuti con disabilità), al secondo posto tra le dieci cause principali e più importanti di disabilità al mondo, in Italia al terzo nella fascia di età tra i 14 e i 49 anni, in cui è richiesta più presenza negli studi, impegno nella famiglia e maggiore produttività nel lavoro, e al primo tra le malattie neurologiche sotto i 50 anni (1,2,3);

b) alla frequente associazione con diverse comorbilità neuropsichiatriche, in particolare ansia, depressione, disturbi del comportamento e dell'affettività, che non solo peggiorano ulteriormente la qualità di vita, ma influiscono negativamente nella risposta al trattamento (4,5,6);

c) agli effetti collaterali indotti dalla terapia - difficoltà di concentrazione, sonnolenza, astenia, diminuzione del tono dell'umore;

d) all'interferenza nell'ambito delle attività familiari, nelle relazioni sociali, nel percorso di studio, nel lavoro con ricadute sulla carriera e sul reddito per presenteismo e stigmatizzazione (7,8);

e) infine al fatto che l'attacco doloroso viene vissuto al pari di un evento stressante, inducendo un disturbo simile allo stress post-traumatico caratterizzato da sintomi intrusivi, evitamento, alterazioni cognitive e dell'umore (9).

L'emicrania può essere definita una malattia cronica non solo da un punto di vista temporale, perché può manifestarsi in età infantile-adolescenziale e accompagnare l'individuo per tutto l'arco della vita, fino all'età anziana (10,11), ma anche da un punto di vista clinico per la trasformazione di una forma episodica in forma cronica - cefalea per più di quindici giorni al mese per più di tre mesi (12).

È una malattia con un significativo impatto socio-economico per gli onerosi costi diretti (visite, esami diagnostici non necessari, inappropriato utilizzo di farmaci ecc.) e indiretti (perdita di giornate lavorative e di produttività) (13,14,15).

Infine, sebbene le crescenti conoscenze scientifiche la descrivono una malattia complessa per il coinvolgimento di strutture vascolari, neurotrasmettitoriali, genetiche e per le alterazioni di quel network cerebrale coinvolto nel dolore cefalico, nella regolazione dell'attivazione emozionale dello stesso e nei comportamenti adattativi, non è ancora così ben considerata e quindi sottodiagnosticata. E nonostante la disponibilità dell'innovativa target therapy con anticorpi monoclonali anti-CGRP per la profilassi e con farmaci sintomatici selettivi e specifici (triptani, ditani, gepanti) solamente il 10% dei soggetti emicranici è adeguatamente curato (16,17,18).

UN NUOVO MODELLO DI MEDICINA

La medicina narrativa (MN) o medicina basata sulla narrazione (MBN) può considerarsi un nuovo modello di fare medicina, non di immediata e semplice comprensione dalla comunità scientifica, in quanto unisce due termini che "apparentemente" non hanno nulla da condividere. Una domanda che viene solitamente fatta è del come sia possibile accostare il termine medicina al termine narrazione, la quale non ha quel rigore richiesto dalla scienza medica nella sua applicazione metodologica. Sta di fatto che non sono due concetti contrapposti, non solo perché medicina e narratologia condividono lo stesso significato epistemologico del prendersi cura, ma perché l'approccio narrativo alla salute,

inteso come racconto dell'esperienza del vissuto con la malattia, rappresenta un continuum conoscitivo nel processo di diagnosi e cura, capace di costruire una relazione terapeutica più solida, una vicinanza relazionale tra il clinico, il caregiver e la persona con malattia disabilitante, cronica e complessa, quale l'emicrania.

Conosciamo diversi linguaggi narrativi che hanno raccontato e raccontano la malattia: in letteratura, nel teatro, nell'arte e nella nutrita filmografia. E in medicina? Se ne parla solamente da poco più di vent'anni.

È il 1999 quando Trisha Greeenhalgh, epidemiologa del King's College di Londra pubblica un articolo sul *British Medical Journal* "Why study narrative", utilizzando l'espressione *Narrative Based Medicine* (NBM) provocatoria per la *Evidence Based Medicine* (EBM), valida nella sua metodologia nel dimostrare prove di efficacia di un trattamento, di test diagnostici utili al processo decisionale, ma asettica sul piano emozionale; troppo oggettiva per essere vicina al mondo interiore della persona con malattia e dei suoi familiari, e riduttiva per il medico e gli operatori sanitari per una conoscenza globale della persona (19).

Dobbiamo a Rita Charon, medico internista, oncologa, pedagogista della Columbia University (NY) e laureata in letteratura inglese, la concretizzazione di questo nuovo modello di medicina da lei definito "medicina narrativa". Nel 2004 prepara un programma di formazione, *Master in Narrative Medicine*, con l'obiettivo di far diventare "anche" la MN una scienza, contrastando ogni retorica per la quale non potesse essa stessa diventarlo. Nel 2006 pubblica il libro *Narrative Medicine Honoring the Stories of Illness* in cui esprime tutto il suo pensiero, descrivendone la metodologia e la sua applicazione (20).

Da allora sono state date diverse definizioni della MN che si possono sintetizzare come segue: uno strumento di esplorazione attraverso la narrazione dell'esperienza quotidiana di una persona che vive con la malattia, ma anche dei suoi familiari, degli operatori sanitari, del clinico; un modello di salute impostato su un processo di attento ascolto della storia di malattia; uno strumento di terapia perché capace di comprendere la gestione della cura e il sostegno ai bisogni, alle priorità della persona.

La medicina narrativa nella sua definizione valorizza così la singolarità dell'individuo; pone la "centralità sulla persona", la quale non è solamente *disease*, malattia - un sintomo, un numero da inserire in un protocollo, un valore normale o anormale, una percentuale, una curva di sopravvivenza, ma è anche *illness*, vissuto emozionale di malattia - sofferenza, stati d'animo di solitudine, di paura, di vergogna, di ansia, preoccupazione. La narrazione diventa uno strumento necessario per integrare gli aspetti biologici alle componenti emozionali della malattia e al contesto socio-economico e culturale (*sikness*) in cui la persona con malattia si relaziona (21,22).

La medicina basata sulla narrazione consente di conferire una unità alla triade *disease-illness-sikness*, solitamente disgiunta nei suoi tre aspetti quando si affronta il processo di cura, ma fondamentale all'approccio di una cura globale dell'individuo, e di consolidare attraverso di essa quel modello bio-psico-sociale per il quale non basta il sapere della sola componente organica, ma è necessaria anche la conoscenza dell'esperienza emozionale, del Sé e della componente socio-culturale e spirituale del vivere con la malattia, affinché il clinico, l'operatore sanitario possano costruire una "relazione dialogica" con il paziente, che porti a un cambiamento di attenzione centrato sulla sua persona e un orientamento centrato sul suo benessere.

LA MEDICINA NARRATIVA NELLA CURA DELL'EMICRANIA

La MN avvalora l'esigenza di un modello bio-psico-sociale nell'approccio alla cura dell'emicrania, il quale utilizzando lo strumento della narrazione dà voce al contempo di come il soggetto emicranico vive la *disease* (gli attacchi, gli esami, le visite, il percorso di cura), la *illness* (disagio, solitudine, isolamento) e la *sikness* (rapporti familiari, di studio, lavorativi, economici, culturali), in modo da co-costruire con il clinico e il caregiver una "nuova storia di malattia", una "vera realtà di malattia" per consolidare una stabile resilienza, nel lungo decorso della malattia-emicrania (23).

La funzione della narrazione

La medicina narrativa attraverso lo strumento della narrazione ha una funzione bidirezionale nella cura dell'emicrania.

Mediante il racconto della storia di malattia scritta o verbale il soggetto emicranico può far comprendere al clinico il peso di una disabilità multifattoriale, i bisogni, di quanto un attacco emicranico sia causa di un costante coping negativo, un "senza sosta" di sofferenza, perché presente non solo durante l'attacco emicranico (periodo ictale), ma anche tra un attacco e l'altro (periodi interictali).

Viceversa, la narrazione aiuta il clinico e il caregiver a comprendere con più profondità la persona con emicrania, l'esperienza dei suoi aspetti personali (la prostrazione provocata dalla malattia, le paure, la preoccupazione, il senso di impotenza, le speranze), l'impatto in famiglia (rapporto di coppia, gestione dei figli), degli aspetti socio-culturali (difficoltà nel lavoro e nelle relazioni sociali) e a dare delle risposte al suo racconto, in una relazione di "ascolto e rimando".

Attraverso la narrazione si viene a creare un rapporto circolare e una relazione di reciprocità che concretizzano due componenti:

- una maggiore conoscenza del soggetto con emicrania la quale guida il clinico a capire il non detto di una malattia complessa, a non circoscriverla solo agli aspetti biologici, ma a comprenderne con maggiore chiarezza quanto conti il vissuto emozionale, i sentimenti, la percezione del dolore, a migliorare così la gestione dell'emicrania;
- una comunicazione empatica che aiuta la persona a sentirsi capita, creduta e non più sola ripristinando una strategia di coping positivo – consapevolezza, senso di realtà, maggiore responsabilità e autonomia nel prendersi cura – non solo nei periodi ictali e inter-ictali, ma anche nell'evoluzione temporale della

malattia, con un impatto positivo sugli outcome emicranici (24).

La medicina narrativa ha quindi la funzione di favorire una vera e propria partnership, nel suo vero significato di accordo, sodalizio a lungo termine per concertare una visione più costruttiva nella cura dell'emicrania, rivolta a sostenere una maggiore compliance alle terapie, a individuare strategie per supportare l'*interictal ansiety* o la *interictal cephalalgiophobia*, che preludono al rischio di un abuso farmacologico e alla trasformazione di una forma cronica, e a tramutarsi in risorsa (25,26).

L'impatto della medicina narrativa

La MN permette di valutare tutti gli elementi che approfondiscono la disabilità, la produttività, la qualità di vita non attraverso misure tradizionali, rappresentate da scale o questionari, che hanno sempre una valenza oggettiva espressa da un numero, da un score, ma attraverso quelle misure esprimibili con le parole, indicatori di sentimenti, di emozioni del vivere con una malattia cronica.
Applicando gli strumenti della narrazione possono emergere così quegli indicatori soggettivi che aiutano a cogliere tutti gli aspetti dello stato di salute della malattia emicrania, anche quelli sconosciuti - a cogliere il non detto - e che aiutano a pianificare interventi prioritari individuali, finalizzati a ripristinare lo stato di salute e un'identità che viene a mancare con una malattia cronica (27).

La medicina narrativa assume così un ruolo strategico per sostenere un cambiamento rivolto:
a) alla gestione globale della sofferenza;
b) alla politica sanitaria indirizzata nel promuovere una sanità più sostenibile – meno accessi in PS, meno utilizzo di farmaci sintomatici, più compliance alle terapie, meno visite ed esami (28);
c) alla conoscenza dell'emicrania con programmi di formazione territoriale ai medici di medicina generale e ai neurologi, di informazione sulla patologia alle famiglie, nella scuola e in ambito lavorativo per una maggiore consapevolezza del problema, per promuovere benessere in questi ambiti;
d) a un "ecosistema della salute" per l'emicrania inteso come maggiore consapevolezza della malattia da parte del paziente (recarsi al centro cefalee, il non fai da te, meno accessi al PS, meno doctor shopping, più compliance alle terapie), una migliore comunicazione del clinico, caregiver a sostegno del paziente (accoglienza, maggiore ascolto, rassicurazione, informazioni e spiegazioni sulla patologia), una più opportuna gestione del tempo (visite meno brevi e frettolose) e dello spazio (ambulatori con più luce, sale di attesa più confortevoli, favorenti la relazione) (29).

CONCLUSIONI

L'era della target therapy, degli studi real life e delle tecnologie digitali, che hanno permesso lo sviluppo di nuovi strumenti di raccolta dati di esito segnalati dai pazienti (ePRO- Patient Report Outcome) apre un nuovo capitolo nella gestione personalizzata della cura dell'emicrania. Questo futuro rivoluzionario sta portando l'attenzione del mondo scientifico e sanitario verso una malattia misconosciuta, ma ancora in termini biologici, non integrando del tutto i valori, i bisogni, le preferenze del soggetto emicranico, e soprattutto l'empowerment nell'affrontare la malattia, nelle strategie di cura, oltre a quelle farmacologiche.
Non è dunque avveniristico sostenere che la MN affiancata alla medicina contemporanea contribuisca ad avvicinare il sapere scientifico al sapere umanistico, offrendo un'opportunità di conoscenza antropologica, psicologica e filosofica indispensabili per comprendere la persona con emicrania, per favorire una più profonda ed empatica conoscenza dell'Altro, per costruire un più adeguato processo di cura rivolto non solo a un benessere duraturo, a una gioia del vivere, ma anche a riappropriarsi di una libertà persa con la malattia.

> *"… una medicina esercitata con una competenza narrativa … permette di riconoscere, assorbire e interpretare le storie dei malati, di agire in base ad esse"*
> (Rita Charon)

Bibliografia

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. *The impact of headache in Europe. Principal results of Eurolight project.* J Headache Pain 2014; 15: 31.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015. *Migraine is the third cause of sisability under 50s*. J Headache Pain 2016; 17: 104.
3. GBD 2016. *Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national Incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global Burden of Disease Study 2016.* Lancet 2017; 390: 1211-1259.
4. Saunders K, Merikangas K, Low NC et al. *Impact of comorbidity on headache-related disability*. Neurology 2008; 70: 538-47.
5. Malone CD, Bhowmick A, Wachholtz AB. *Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA*. J Pain Res. 2015; 8: 537–547.
6. Dresler T, Caratozzolo S, Kaat G et al. *Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications*. The Journal of Headache and Pain 2019; 20: 51.
7. D'Amico D, Genco S, Perini F. *Workplace disability in migraine:*

an Italian experience. Neurol Sci 2004; 25: S251-S252.
8. Leonardi M Raggi A. *A Narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life.* J Headache and Pain 2019; 20(1): 41.
9. Peterlin BL, Tietjen GE, Brandes JL, Rubin SM, Drexler E, Lidicker JR, et al. *Posttraumatic stress disorder in migraine.* Headache. 2009; 49(4): 541–551.
10. Bille B. *Migraine in childhood and its prognosis.* Cephalalgia 1981 Jun; 1(2): 71-5.
11. Prencipe M, Casati AR, Ferretti C et al. *Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 377381.
12. Andreou AP and Edvinsson. *Mechanism of migraine as a chronic evolutive condition.* The Journal oh Headache and Pain 2019; 20:117.
13. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC et al. *Cost healthcare for patient migraine in five European countries: Results from International Burden of Migraine Study (IBMS).* J Headache Pain 2012; 13: 361-378.
14. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ. *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project.* Europ J Neurol 2012; 19: 703.
15. Libro Bianco - *Emicrania una malattia di genere: impatto socio-economico in Italia*. ISS 2018.
16. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P et al. *Underdiagnosis and undertreatment of migraine 85 in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres.* Cephalalgia. 2009 Dec 29(12): 1285-93.
17. Khan S, Olesen A, Ashina M. *CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data.* Cephalalgia. 2019 Mar; 39(3): 374-389.
18. Konstantinos S, Vikelis M, Rapoport A, Konstantinos S et al. *Acute Care and Treatment of Migraine.* J Neuroophthalmol 2020; 40(4): 472-484.
19. Greenhalg T, Hurvwitz B. *Narrative based medicine: why study narrative?* BMJ 1999; 318(7175): 48-50.
20. Charon R. *Narrative medicine: honoring the stories of illness.* 2006 New York: Oxford University Press.
21. Kleinman A. *The illness narratives: suffering, healing and human condition.* 1988 New York: Basic Books.
22. Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. *Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review.* BMJ 2016; 14; 6(7).
23. Launer J. *Narratie Based Primary Care*. 2002 Radcliffe Medical Press –Abingdon, UK.
24. Asmudson GJG. *Anxiety sensitivity and fear of pain in patients with recurring headaches.* Behav Res Ther 1999; 37: 703-13.
25. Peres MF. *Cephalalgiaphobia: a possible specific phobia of illness*. Headache Pain 2007 Feb; 8(1): 56-9.
26. Attar HS, Chandramani S. *Impact of physician empathy on migraine disability and migraineur compliance.* Ann Indian Acad Neurol 2012; 15 (Suppl1): S89-S94.
27. Tonini MC, Chesi P. *Narrative medicine, an innovative approach to migraine management.* Neurological Sciences 2018; 39/Suppl1): S137-S1386.
28. Marini MG, Arreghini L. *Medicina Narrativa per una sanità sostenibile.* Ed Lupetti 2012.
29. Marini MG. *Languages of Care in Narrative Medicine: Words, Space and Time in the Healthcare Ecosystem*, Ed Springer 2019.

In ricordo di **Carlo Lisotto**

La Neurologia Italiana dedica questo spazio alla memoria di **Carlo Lisotto**, **medico e ricercatore illustre** nonché **prezioso collaboratore della nostra rivista**. Abbiamo voluto ricordarlo attraverso le parole dei suoi **colleghi** e **amici**

Il Dottor Carlo Lisotto è mancato all'alba di martedì 2 febbraio. Dotato di profonda cultura umanistica, acquisita durante la frequentazione del Liceo Classico e in seguito sempre coltivata con passione, particolarmente sul versante delle Belle Arti, dopo la Laurea in Medicina e Chirurgia a Trieste Carlo si specializzò presso la Clinica Neurologica dell'Università di Padova.

Si appassionò molto presto allo studio delle cefalee. Argomento cui diede nel corso degli anni importanti contributi scientifici: ricordiamo le ricerche sulla cefalea nell'anziano, sulla cefalea ipnica, sulla cefalea a grappolo, sul ruolo dell'osmofobia nella diagnosi differenziale dell'emicrania.

Ricoprì nel contempo rilevanti ruoli all'interno della *Società Italiana per lo Studio delle Cefalee*.

Fu infatti Coordinatore della Sezione Triveneta, Consigliere Nazionale, Editor in Chief del *Giornale delle Cefalee*. Fondò e diresse il Centro per la Cura delle Cefalee dell'Ospedale di San Vito al Tagliamento, portandolo ad elevato prestigio nazionale e internazionale. Molti di noi ricordano le sue brillanti relazioni, sia nel corso dei congressi nazionali, sia in ambito internazionale. Le sue approfondite presentazioni, rese ancor più coinvolgenti dal supporto di immagini di grande bellezza, avevano reso Carlo, che veniva invitato a partecipare a sessioni scientifiche plenarie assieme ai più noti ricercatori internazionali, una sorta di ambasciatore della prestigiosa tradizione scientifica italiana nel settore.

Questa speciale capacità di accompagnare l'emozione del dato scientifico con il fascino dell'arte visiva introdusse una impronta identitaria alle relazioni della Sezione Triveneta: e come ebbi più volte occasione di dirgli, ricevendone un compiaciuto sorriso, quasi si venisse a continuare anche in questo ambito tanto specifico la tradizione di sensibilità pittorica così viva nel nostro Triveneto.

Conobbi Carlo quando, giovane e promettente specializzando, si trasferì da Trieste a Padova nella nostra Scuola di Specializzazione. Seguendolo in Clinica come relatore della sua tesi, ebbi subito modo di apprezzarne le qualità non comuni, grazie alle quali egli univa al profondo interesse per il paziente l'amore per lo studio e per la ricerca medica.

Avevo già avvertito l'ampiezza dei suoi interessi culturali, ma fu per me una lieta sorpresa quando lessi sul frontespizio della sua tesi in preparazione una frase latina: *Hunc igitur terrorem animi tenebrasque necessest non radii solis neque lucida tela diei /discutiant sed naturae species ratioque* (Questo terrore dell'animo e queste tenebre debbono essere dissipate non dai raggi del sole o dai lucenti dardi del giorno, ma dall'indagine razionale della natura). È questo un celebre passo del poema *De rerum natura* di Lucrezio, manifesto dell'antichità classica in favore della conoscenza, teso a dimostrare che soltanto la luce della scienza può liberare l'uomo dall'angoscia di fronte all'ignoto.

La citazione del giovane Collega sembrava apparentemente incongrua in una tesi di contenuto clinico; viceversa, oltre ad evidenziare la solida cultura classica di Carlo, ne poneva in evidenza sin da allora la sua visione sul significato della conoscenza, dell'inesauribile passione per il sapere.

Perché, scegliendo di racchiudere in forse troppo concise parole il suo modo di sentire, così come lo ho avvertito in lunghi anni di amicizia e condivisione di interessi culturali, Carlo amava la vita nelle sfumature più profonde ed eleganti, non ne era mai sazio.

Molti di noi conoscevano quanto fosse coinvolto dall'arte figurativa e come fossero sempre stimolanti le sue conversazioni sulle espressioni pittoriche degli artisti più diversi, dai classici alle avanguardie.

Era forse un modo di sondare, sotto una delle innumerevoli sfaccettature, le diverse sensibilità con cui ciascuno di noi vive e descrive sentimenti ed emozioni. Così come la neurologia, nel peculiare rapporto con il paziente, gli consentiva di rapportarsi empaticamente e di trasmettere sostegno e condivisione, sulla scorta della formazione umanistica che lo permeava e della lunga esperienza

clinica nel quotidiano confronto con la sofferenza.
Mi consola nella perdita del caro amico il fatto che egli abbia potuto assaporare pienamente nel suo ultimo anno, quando già sapeva che non vi sarebbe stato un più lungo futuro e per questo ancor più intensamente, le emozioni che amava, senza sofferenza fisica al punto da accarezzare una purtroppo impossibile ripresa della amata attività clinica. Una sorta di luminoso tramonto, affrontato con consapevole stoicismo, appena velato a tratti da sfumata, disincantata ironia. Carlo ha voluto lasciarci con un ultimo articolo per *Il Giornale delle Cefalee*, quasi a suggello dei suoi anni di direzione, alla fine del quale si è rivolto ad amici e colleghi con queste parole: *Saluto e abbraccio tutti voi con cui ho avuto la ventura di condividere momenti indimenticabili in tanti anni di questo grande mistero, meraviglioso evento, denominato "vita".*

"Ti ricorderemo, Carlo, resterai nei nostri cuori. Ave atque vale! Giorgio"

Giorgio Zanchin
Presidente Onorario SISC

● Il ricordo di Carlo mi è lieve. Lui, seduto sulle gradinate del teatro greco di Taormina, in alto, in un punto dal quale si vedeva il mare. Osservava, pensieroso, poi scriveva su un taccuino che teneva in bilico sulle ginocchia. Cosa fai? Gli chiesi. Rifletto, mi rispose, e sorrise.
Ecco, questo era Carlo, una persona che sapeva guardare oltre e che si distingueva per non nascondere le sue passioni, i suoi interessi, la sua sconfinata cultura. Amava condividerla, e ho avuto la fortuna di essergli stato compagno in molti di questi radiosi momenti. Davanti a un quadro in una mostra o in un museo, o commentando un film (il suo preferito era *La sottile linea rossa*), o discutendo anche di scienza, sapeva unire l'umanesimo al grande rigore clinico. Aveva questa capacità, che è di pochi e che dimostra la sua intelligenza e nobiltà, di valorizzare e sapere vivere con ironia e leggerezza gli alti e i bassi della vita, di saperne godere l'essenza e di respirarne ogni istante con appassionata partecipazione.
Se ne è andato un amico, un gentiluomo, un medico di eccezionale qualità. Che la sua figura rimanga esempio di una medicina in grado di sposare impronta umanistica e scienza, e vivo e imperituro ricordo per chi vuole ancora credere in una professione, quella del medico, che non può prescindere dall'essere sentita e conseguentemente vissuta come arte.

"Ars longa, vita brevis. Ciao Carlo"

Bruno Colombo
Centro Cefalee,
IRCCS San Raffaele (Milano)

● Fra i tanti ricordi che ho di Carlo Lisotto quello che mi è rimasto più impresso è forse la sua relazione al congresso congiunto ANIRCEF/SISC della mattina del 31 ottobre 2015, nella sala Laguna del Palazzo del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Piazzale Aldo Moro a Roma.
Dopo aver presentato uno studio dal bizzarro titolo *"Gli aerei non dovrebbero mai atterrare"* che tirava le somme degli studi sulla cefalea da aeroplano a cui si era dedicato da tempo insieme al suo vate Giorgio Zanchin, poche ore dopo Carlo ne fece un'altra che, sia per l'argomento, sia per come lo esponeva, sorprese tutta la platea: *Picasso e De Chirico soffrivano realmente di aure emicraniche?*
L'entusiasmo e la competenza con cui proponeva una dopo l'altra le diapositive delle opere dei due pittori alternandole a quelle delle rappresentazioni dell'aura emicranica viste e riviste tante volte alle relazioni congressuali gli provenivano dal suo vero grande amore, quello per l'arte figurativa e ciò spiega la ricchezza delle diapo scelte per confutare precedenti ipotesi secondo cui i due artisti per le loro opere avrebbero tratto ispirazione dalla sintomatologia emicranica di cui soffrivano.
Di fronte alla terribile notizia della sua morte tutti hanno ricordato sgomenti di aver perso un grande neurologo, fondatore del centro cefalee del Tagliamento, ma tanti hanno ricordato anche come l'umanità che gli derivava dalla sensibilità che aveva affinato amando l'arte gli consentisse di avere una grande empatia con i pazienti che riusciva a curare in maniera olistica così come si apprezza un'opera d'arte, in tutta la sua pienezza, senza però lasciarsi sfuggire i particolari. E non stupisce allora come tanti suoi studi sull'emicrania si fossero occupati anche di patologie oculari, dal glaucoma, alla sclerite, alla cataratta, perché era proprio l'occhio l'organo che gli faceva apprezzare la bellezza dei quadri che amava e che gli consentiva di cogliere ogni segno e sintomo dei suoi pazienti. Per un atroce scherzo del destino li lascia proprio adesso quando, con l'arrivo dei nuovi anti-CGRP, avrebbe potuto essere un artista del loro trattamento in una nuova era in cui curare la cefalea diventa quasi un'opera d'arte.

"Whatever affects one directly, affects all indirectly"

Cesare Peccarisi
Redazione,
Responsabile Comunicazione ANIRCEF

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it