

Dr. Erika Smeriglio

Psychologist – Psychotherapist

Ph-D in Cognitive Science

Head of the Working Group on Cognitive Decline and Dementia – OPRS



Neurodegenerative Disease

smeriglioerika@gmail.com

Alzheimer Europe Dementia Prevalence Report 2025

Number of people with dementia in 2025

9 065 706
in EU27 countries

3 057 273
in non-EU countries

12 122 979
in the EU27 + non-EU countries
combined

Number of people with dementia in 2050

14 335 788
in EU27 countries

5 570 068
in non-EU countries

19 905 856
in the EU27 + non-EU countries
combined

% Increase between 2025 and 2050

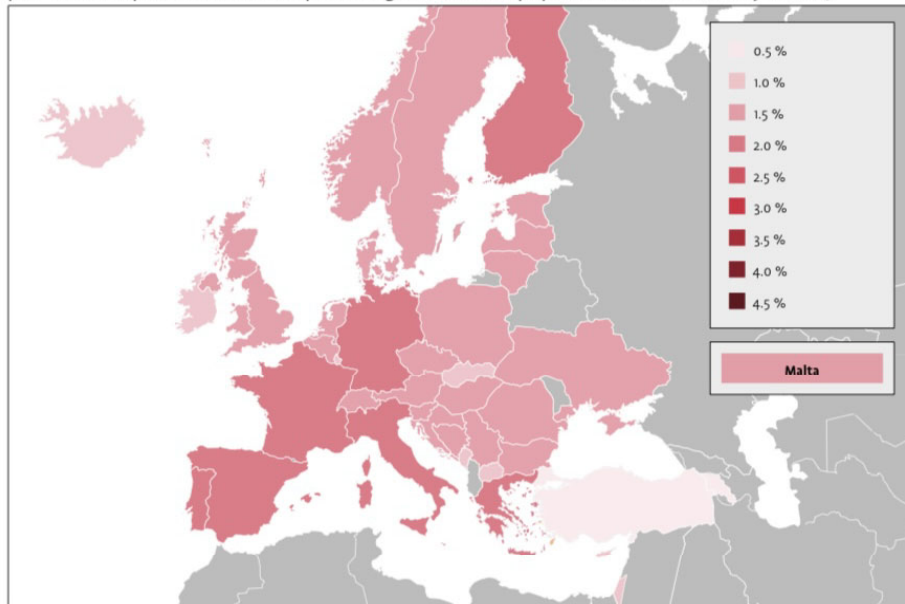
58% increase
in EU27 countries

82% increase
in non-EU countries

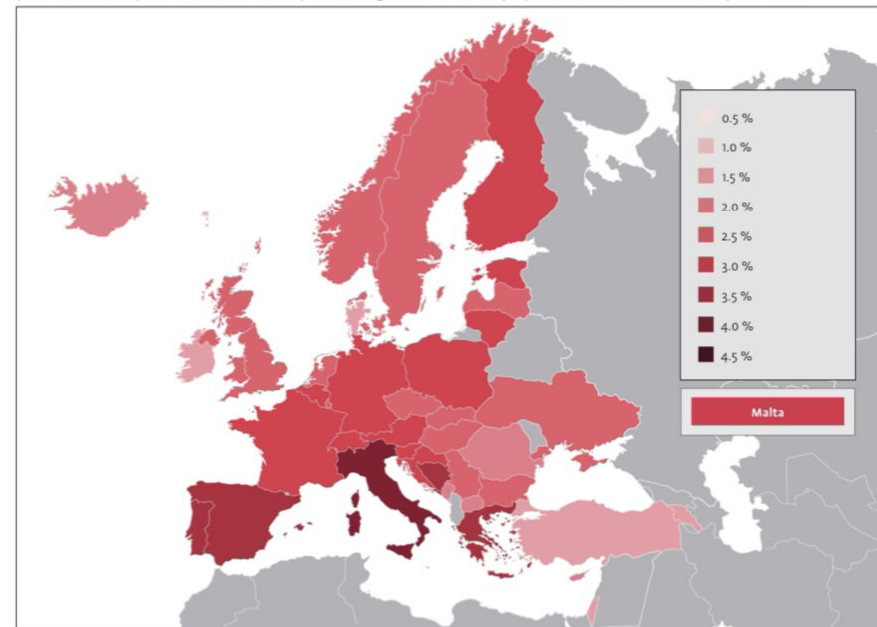
64% increase
in the EU27 + non-EU countries
combined

14 | ALZHEIMER EUROPE DEMENTIA PREVALENCE REPORT 2025

Map 2 – Heat map of dementia as a percentage of the total population of each country in 2025



Map 3 – Heat map of dementia as a percentage of the total population of each country in 2050

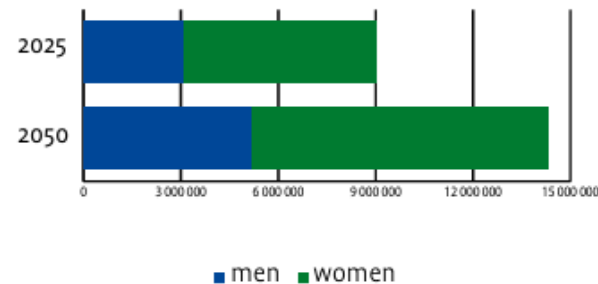




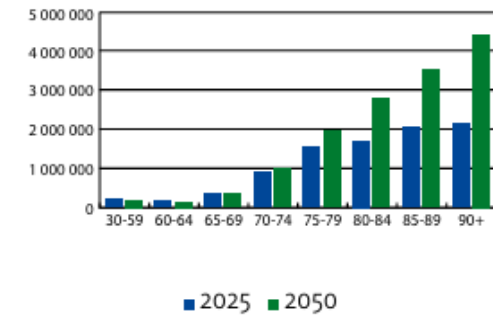
Women have a **greater risk** of developing dementia during their lifetime. The main reason for this is thought to be because women **live longer** than men.



Number of people with dementia in the EU27 in 2025 and 2050



Number of people with dementia in the EU27 in 2025 and 2050 by age group



A major difference between older men and women is the **menopause**. This is when levels of sex hormones, such as oestrogen and progesterone, **fall dramatically** in women during late middle age.



Oestrogen is thought to have a range of **protective effects** on brain health, including an ability to block some of the harmful effects of substances involved in Alzheimer's disease.



Around **twice as many** women have Alzheimer's disease – the most common type of dementia, compared to men. But other forms of dementia, like vascular dementia, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia are more common in men.



Global and European Burden of Dementia

Regione / Indicatore	Anno baseline	Stima attuale	Proiezione 2030	Proiezione 2050	Fonte
Costo sociale globale (totale)	2019	USD 1.3 trilioni	USD 1.7 trilioni	fino a USD 2.8 trilioni*	WHO, 2025
Quota assistenza informale	2019	~50% del costo totale	—	—	WHO, 2025
Spesa sanitaria attribuibile alla demenza	2019	USD 263 miliardi	—	~USD 1.6 trilioni	GBD Collaborators, 2022
Costo sociale europeo (totale)	2019	€392 miliardi	—	—	Alzheimer Europe, 2025
Prevalenza UE27	2025	~9.1 milioni di persone	—	~14.3 milioni	Alzheimer Europe, 2025
Prevalenza UE27 + non UE	2025	~12.1 milioni di persone	—	~19.9 milioni	Alzheimer Europe, 2025
Quota stimata del PIL globale	2019	~1% del PIL globale	in aumento	in aumento	ADI, 2023

Costi in forte crescita

→ da 1.3 a fino a 2.8 trilioni USD entro il 2050

Prevalenza in aumento

→ UE27: da 9.1 a 14.3 milioni

Carico sanitario crescente

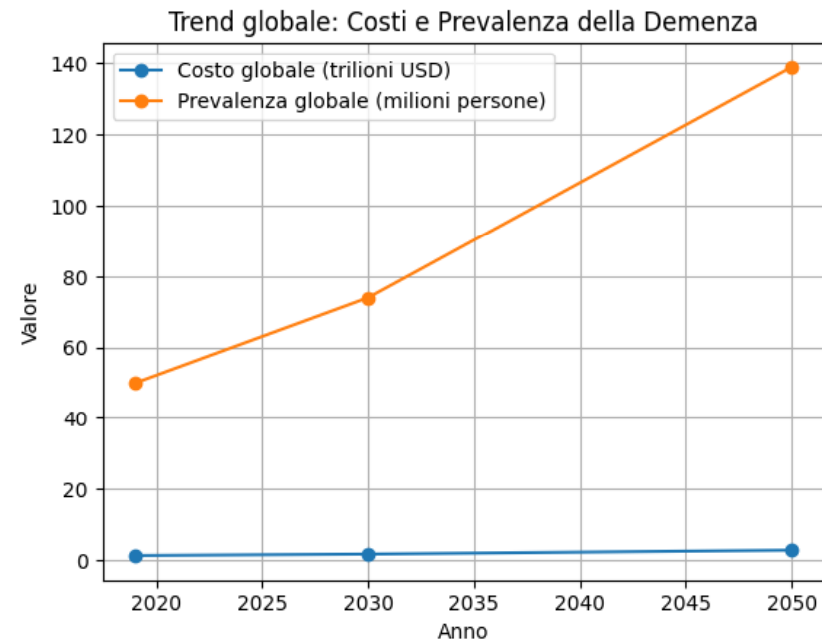
→ fino a ~1.6 trilioni USD

Impatto sulle famiglie

→ ~50% dei costi è informale

Peso economico globale

→ ~1% del PIL mondiale (in aumento)



Nuovi paradigmi dell'invecchiamento

Cell –march 2026; Technology Networks (Brighton K., ed. Smith R.-L.) introduce un atlante epigenomico Allen Brain Atlas a singola cellula del cervello murino che integra DNA methylation, chromatin conformation (3D genome architecture) e spatial transcriptomics su larga scala su circa 900.000 cellule, coprendo 36 tipi cellulari e 8 regioni cerebrali (Salk Institute for Biological Studies).

- ▶ Questo dataset multi-omico ha permesso non solo una caratterizzazione senza precedenti dell'aging cerebrale, ma anche lo sviluppo di modelli di deep learning capaci di predire le traiettorie di espressione genica associate all'età a partire da feature epigenetiche multimodali.
- ▶ Questo approccio rappresenta un avanzamento metodologico rispetto agli studi precedenti, prevalentemente basati su bulk RNA-seq o analisi focalizzate su singoli hallmark dell'invecchiamento.

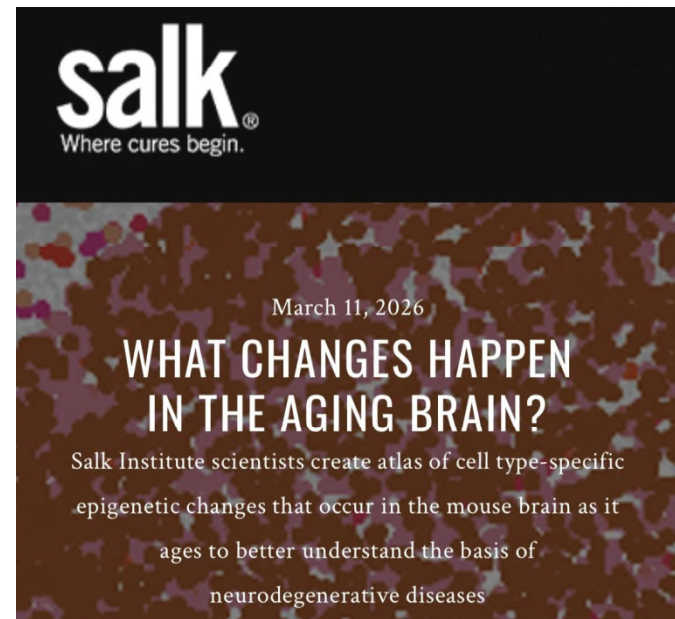
Aging come processo dinamico: cervello interattivo e modelli di deep learning

- ▶ *l'aging cerebrale è un processo cell type-specific, region-dependent e strutturalmente mediato dall'organizzazione tridimensionale del genoma.*

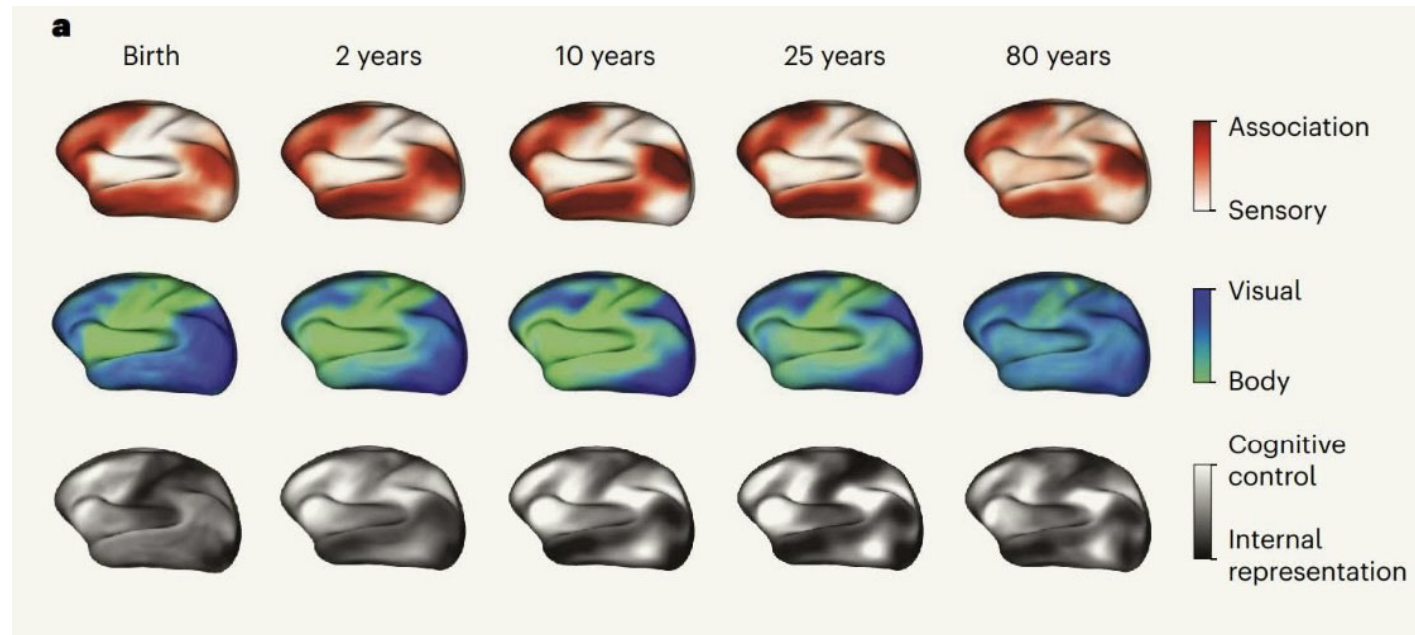


“La stessa tipologia cellulare invecchia in modo diverso a seconda della sua localizzazione; ad esempio, le cellule non neuronali nelle regioni posteriori del cervello mostrano livelli di infiammazione maggiori rispetto a quelle nelle regioni anteriori”, afferma Zeng.

“Questi dati evidenziano chiaramente la variabilità dell’invecchiamento anche all’interno dello stesso tipo cellulare, sottolineando l’importanza della specificità sia a livello cellulare sia regionale cerebrale per comprendere la complessità dei processi di invecchiamento.”



Invecchiamento e “linee di aging”



Brain charts for the human lifespan

[R. A. I. Bethlehem](#) , [J. Seidlitz](#) , [S. R. White](#), [J. W. Vogel](#), [K. M. Anderson](#), [C. Adamson](#), [S. Adler](#), [G. S. Alexopoulos](#), [E. Anagnostou](#), [A. Areces-Gonzalez](#), [D. E. Astle](#), [B. Auyeung](#), [M. Ayub](#), [J. Bae](#), [G. Ball](#), [S. Baron-Cohen](#), [R. Beare](#), [S. A. Bedford](#), [V. Benegal](#), [F. Beyer](#), [J. Blangero](#), [M. Blesa C  bez](#), [J. P. Boardman](#), [M. Borzage](#), [3R-BRAIN](#), [AIBL](#), [Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative](#), [Alzheimer’s Disease Repository](#), [Without Borders Investigators](#), [CALM Team](#), [Cam-CAN](#), [CCNP](#), [COBRE](#), [cVEDA](#), [ENIGMA Developmental Brain Age Working Group](#), [Developing Human Connectome Project](#), [FinnBrain](#), [Harvard Aging Brain Study](#), [IMAGEN](#), [KNE96](#), [The Mayo Clinic Study of Aging](#), [NSPN](#), [POND](#), [The PREVENT-AD Research Group](#), [VETSA](#), ... [A. F. Alexander-Bloch](#)  [+ Show authors](#)

[Nature](#) **604**, 525–533 (2022) | [Cite this article](#)

*Le patologie neurodegenerative
emergono come esito di:
“network failure epigenomic
dysregulation loss of cellular identity
and regulatory coherence”*

AGING TRAJECTORIES

Sostanza grigia (neuroni, corteccia)	Sostanza bianca (connessioni tra aree)	Liquido cerebrospinale (CSF)	Connessioni
Picco molto precoce: ~6 anni	Arco di crescita più esteso Picco: ~28–30 anni	Aumenta lentamente dopo i 30 anni, con una rapida crescita nella vecchiaia60+	Meno integrazione globale: Le connessioni lunghe e complesse si indeboliscono Peggiora la comunicazione tra sistemi neurali.
Declino quasi continuo per tutta la vita	Si osserva stabilità e declino accelerato dopo i 50 anni	Indica presenza di atrofia cerebrale (perdita volume)	Si osserva entropia funzionale: Il cervello diventa meno modulare;
Riflette processi di Potatura sinaptica (ottimizzazione delle connessioni)	Il deterioramento della sostanza bianca, che esercita un ruolo di connessione nel cervello, Spiega l'emergere nel corso dell'invecchiamento di:	La variabilità tra individui aumenta con l'età ed è massima nella vecchiaia	Le reti sono meno efficienti e più diffuse;
Nell'invecchiamento: si osserva una riduzione progressiva → associata a declino cognitivo	• rallentamento cognitivo • minore integrazione tra aree cerebrali	L'invecchiamento non è uguale per tutti, emergono traiettorie individuali. Profili: brain aging "lento" vs "accelerato"	Vulnerabilità selettiva: si degradano prima le reti associative (frontali, temporali) rispetto alle Aree sensoriali di base. Declino delle funzioni complesse (memoria, executive) Stabilità percezione e funzioni di base



Tradizionalmente, l'invecchiamento biologico è stato descritto attraverso l'*epigenetic clock*, basato su pattern medi di metilazione del DNA. Il nuovo atlante mostra che:

- ▶ l'epigenetic drift è cell type-specific;
- ▶ esistono clock locali (region-specific aging trajectories);

Superamento del modello: da orologio globale → a mosaico di orologi epigenetici cellulari.

- ▶ Scaffolding Theory of Aging and Cognition (STAC - il cervello compensa il declino tramite circuiti alternativi). Alla luce dei nuovi dati lo *scaffolding* può essere reinterpretato come:
- ▶ riallocazione dinamica di reti con diversa resilienza epigenetica;
- ▶ selezione di circuiti con minore disorganizzazione cromatinica;

La compensazione non è solo funzionale, ma epigeneticamente vincolata.



Modello HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults)
descrive la riduzione della lateralizzazione emisferica con l'età.

Nuova interpretazione, la riduzione di asimmetria potrebbe riflettere:

- ▶ eterogeneità regionale dell'aging epigenomico;
- ▶ attivazione di circuiti meno "invecchiati" per compensazione.

Si passa da una visione passiva e descrittiva a una prospettiva:

Meccanicistica, predittiva, interventistica

In questo contesto, l'aging non rappresenta più soltanto un destino biologico, ma un processo dinamico regolabile, in cui interagiscono:

- ▶ architettura genomica
- ▶ reti neurali
- ▶ ambiente
- ▶ tecnologie avanzate di modulazione biologica.



Utilità scientifica e prospettive attuali

Questi modelli consentono di

- ▶ Inferenza causale (parziale): identificare quali feature epigenetiche guidano cambiamenti trascrizionali
- ▶ Predizione: stimare l'età biologica di cellule specifiche simulare traiettorie di aging
- ▶ Generalizzazione: fungere da framework per interpretare dataset umani (es. BRAIN Initiative; Salk Institute for Biological Studies)
- ▶ Target discovery: individuare nodi regolatori critici (es. CTCF sites, TAD boundaries)

* SEA-AD

is a multimodal cellular atlas and resource for Alzheimer's disease.

Nature Aging, 4 (10), 1331-1334.

<https://doi.org/10.1038/s43587-024-00719-8>



Dagli Atlas alla Profilazione nell'Assessment Clinico

Evoluzione dei modelli AI nella neurodegenerazione

PETRUSHKA

Modelli simulativi della risposta ai trattamenti, con approccio teorico orientato alla previsione degli esiti terapeutici.

Tomlinson et al., 2020

DIGITAL TWIN

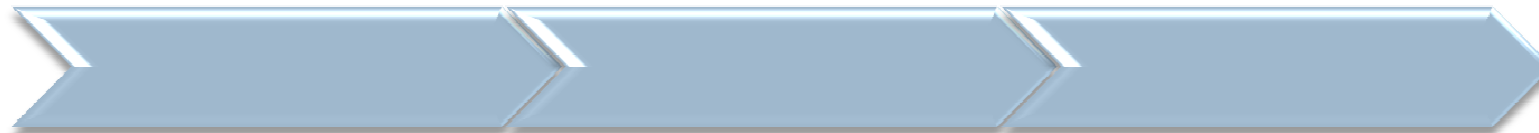
Replica virtuale del paziente basata su dati multimodali, utilizzata per simulazioni personalizzate e previsione della progressione clinica.

Corral-Acero et al., 2020;
Björnsson et al., 2020

AI CLINICA

Modelli predittivi e sistemi di supporto decisionale clinico finalizzati alla personalizzazione della terapia e alla gestione del paziente.

Topol, 2019;
Esteva et al., 2021



Invecchiamento fisiologico vs patologico

Brain Facts, Society for Neuroscience

HEALTHY AGING

STRUCTURAL

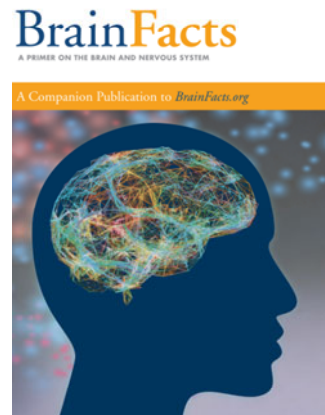
- ↓ volume (selettivo)
- ↓ spessore corticale
- ↓ mielina
- ↓ dendriti/spine

MOLECULAR

- ROS controllati
- ↓ geni plasticità
- metabolismo ↓

FUNCTIONAL

- lieve declino
- compensazione
- plasticità preservata



PATHOLOGICAL AGING

STRUCTURAL

- atrofia diffusa
- perdita sinaptica

MOLECULAR

- ROS ↑
- infiammazione cronica
- accumulo proteine
- deficit energetico

FUNCTIONAL

- declino cognitivo
- perdita autonomia
- DEMENZA



Mild Cognitive Impairment (MCI)

Zona di transizione critica & Finestra ideale per diagnosi precoce e intervento

Definizione e inquadramento (NIA-AA, 2011)

- ▶ Il MCI rappresenta una condizione intermedia tra:
invecchiamento fisiologico e
demenza (stato pre-clinico)

Tuttavia:

- ▶ non esiste una demarcazione netta
- ▶ elevata variabilità clinica
- ▶ maggiore discrezionalità diagnostica



Criteri diagnostici : 1. assenza di demenza

2. I cambiamenti cognitivi devono riflettere un declino rispetto al funzionamento precedente.
3. Coinvolgere una o più funzioni:
 - ▶ memoria
 - ▶ attenzione
 - ▶ linguaggio
 - ▶ funzioni esecutive
 - ▶ abilità visuo-spaziali
4. Essere più marcati dell'invecchiamento fisiologico
5. Compromettere attività complesse
→ ma senza perdita di autonomia



MCI CLINICAL ASSESSMENT*

FLOWCHART DIAGNOSTICO MCI (NIA-AA, 2011)

↓
Declino cognitivo riportato (paziente / caregiver / clinico)

↓
Valutazione neuropsicologica
→ Deficit in ≥ 1 domini cognitivi?
(memoria, linguaggio, attenzione, esecutivo, visuo-spaziale)

↓
Declino rispetto al funzionamento precedente?

↓
Prestazioni inferiori rispetto a età/istruzione?

↓
Autonomia preservata?
→ (difficoltà solo in attività complesse)

↓
Assenza di demenza?

↓
✓ DIAGNOSI: MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

↓
Sottotipizzazione:
• Amnestic (aMCI)
• Non-amnestic
• Linguistico / esecutivo / visuo-spaziale

↓
Valutazione rischio:
→ Progressione?
→ Biomarcatori (ricerca)
→ Follow-up longitudinale

VALUTAZIONE MCI: SCHEMA CLINICO

DOMINIO → TEST → PATTERN → DIAGNOSI

MEMORIA

→ RAVLT / Logical Memory
→ Deficit richiamo episodico
→ aMCI (Alzheimer-like)

ESECUTIVO

→ TMT-B / Stroop / WCST
→ Flessibilità ↓ / Inibizione ↓
→ MCI esecutivo (vascolare/frontale)

LINGUAGGIO

→ BNT / Fluenza verbale
→ Accesso semantico ↓
→ MCI linguistico

VISUOSPAZIALE

→ Rey Figure / Clock Test
→ Costruzione e orientamento ↓
→ MCI visuospatiale

ATTENZIONE / WM

→ Digit Span / TMT-A
→ Working memory ↓
→ Profilo misto / early decline

*Il MCI è una diagnosi
neuropsicologica-driven:

non si basa su un singolo test, ma su un
profilo cognitivo multidimensionale.

MCI Alzheimer-related (MCI-AD)

Caratteristiche:

- ▶ deficit precoce di memoria episodica (aMCI)
- ▶ deterioramento progressivo e persistente
- ▶ assenza di cause alternative (trauma, vascolare, medica)
- ▶ possibile presenza di fattori genetici

Varianti cliniche di MCI:

aMCI (amnesic MCI)

- ▶ deficit memoria episodica;
- ▶ alto rischio conversione in AD.

MCI linguistico

- deficit lessico-semantici
- difficoltà di accesso alla conoscenza semantica. Evidenze:
 - ↓ fluenza verbale semantica
 - difficoltà nello switching semantico
 - coinvolgimento funzioni esecutive



Alterazioni del linguaggio e del discorso

Nei soggetti con MCI:

Discorso meno informativo

- ▶ ↓ contenuti rilevanti;
- ▶ ↑ informazioni accessorie;
- ▶ Aumento delle pause
→ compensazione cognitiva;
- ▶ Difficoltà di denominazione
→ deficit associazione semantico-fonologica;
- ▶ ↓ complessità sintattica;
- ▶ Possibili marker precoci di AD.



MCI non-amnesico

diversi profili cognitivi riflettono il coinvolgimento precoce di circuiti cerebrali distinti:

MCI visuospatiale

◆ Deficit nell'elaborazione dello spazio e della percezione visiva

◆ Difficoltà in orientamento e navigazione

◆ Compromissione nella copia di figure complesse

◆ Errori nel riconoscimento di oggetti/configurazioni

📍 Coinvolgimento parieto-occipitale

⚠️ Possibile evoluzione verso forme atipiche di Alzheimer

MCI esecutivo

◆ Deficit nelle funzioni di controllo cognitivo

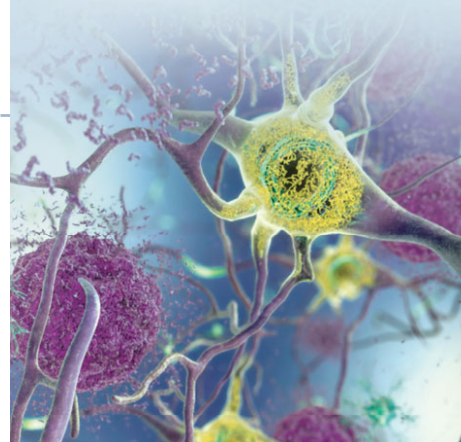
◆ Difficoltà in pianificazione e organizzazione

◆ Ridotta flessibilità mentale e problem solving

◆ Difficoltà nell'adattarsi a nuove situazioni

📍 Coinvolgimento prefrontale e circuiti fronto-striatali

⚠️ Possibile evoluzione verso demenze frontotemporalali o vascolari



Demenze inquadramento clinico diagnostico

1

DSM-IV, TR:

classificava la Demenza all'interno della categoria diagnostica dei NCD- Disturbi Neuro Cognitivi, insieme ai Disturbi amnesici e ad Altri disturbi cognitivi, in base alle manifestazioni cliniche.

2

DSM-V:

inserisce un'ulteriore specificazione tra NCD Maggiori e Lievi, inserendo la Demenza di Alzheimer tra i NCD - Maggiori, in base al livello di compromissione delle autonomie.

3

NIA-AA *criteria*, McKhann *et al.* 2011:

Integrano la diagnosi clinica di base, elaborata sulla valutazione dei sintomi cognitivi e comportamentali, con l'uso di tecniche per la mappatura diretta o indiretta della struttura, della funzione o della farmacologia del sistema nervoso. In particolare, con la ricerca di marker, parametri fisiologici, biochimici o anatomici misurabili in vivo, hanno consentito di aumentare il livello di certezza nel riconoscere che le basi dei sintomi clinici osservati siano attribuibili ad un processo patofisiologico



► Evoluzione dei criteri

Secondo Guy M. McKhann et al.:

Criteri 1984

- diagnosi certa → solo post-mortem
- diagnosi clinica → probabile
- focus su fase conclamata

Criteri 2011 (NIA-AA)

integrazione di:

- PET
- biomarcatori liquorali (CSF)

riconoscimento di:

forme non amnesiche

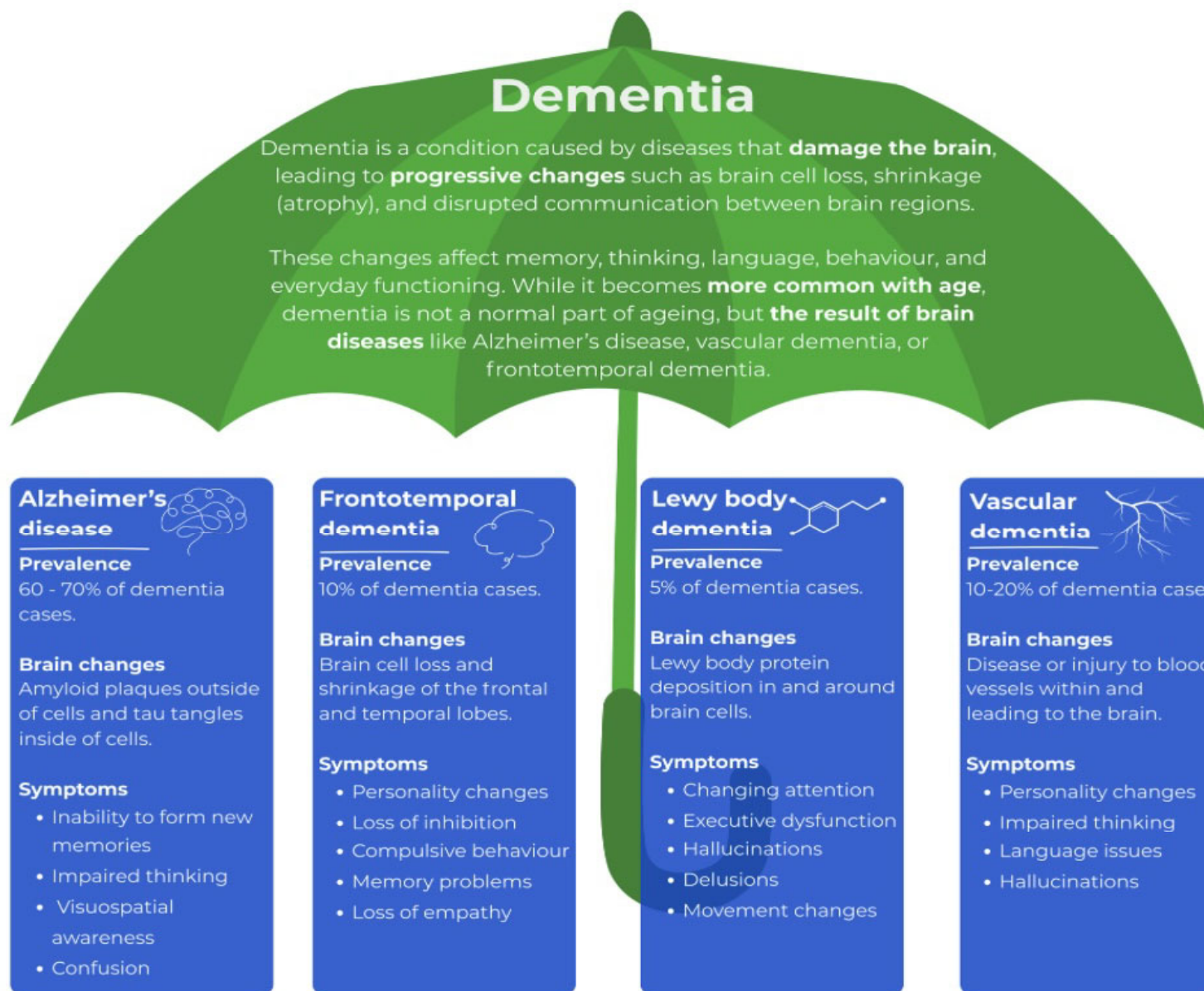
apertura a:

diagnosi più precoce

Si parla di demenza quando sono presenti **sintomi cognitivi o comportamentali** che:

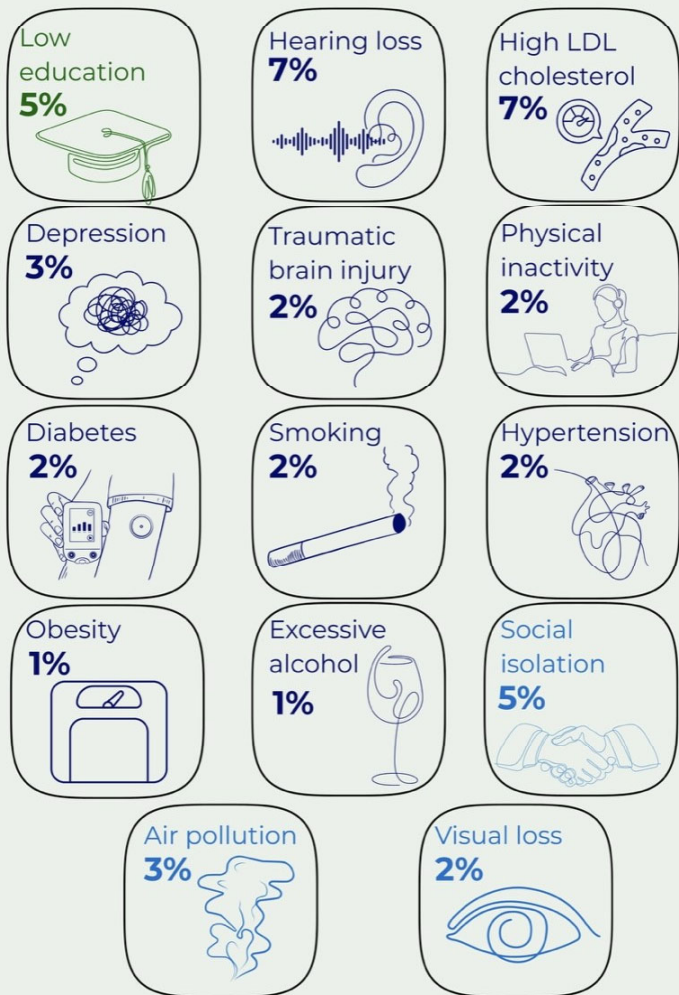
1. Interferiscono con le attività quotidiane o lavorative → *Impatto Funzionale*
2. Rappresentano un peggioramento rispetto al funzionamento precedente → *Declino*
3. Non sono spiegati da disturbi psichiatrici → *Esclusione*
4. Si ricorre ad una valutazione clinica basata sul colloquio paziente/caregiver e ad una valutazione neuropsicologica dello stato mentale tramite test neuropsicologici.
5. Domini cognitivi coinvolti (≥ 2):
memoria, funzioni esecutive, linguaggio, visuo-spaziale, comportamento, personalità.





Modifiable dementia risk

What are some of the major factors?

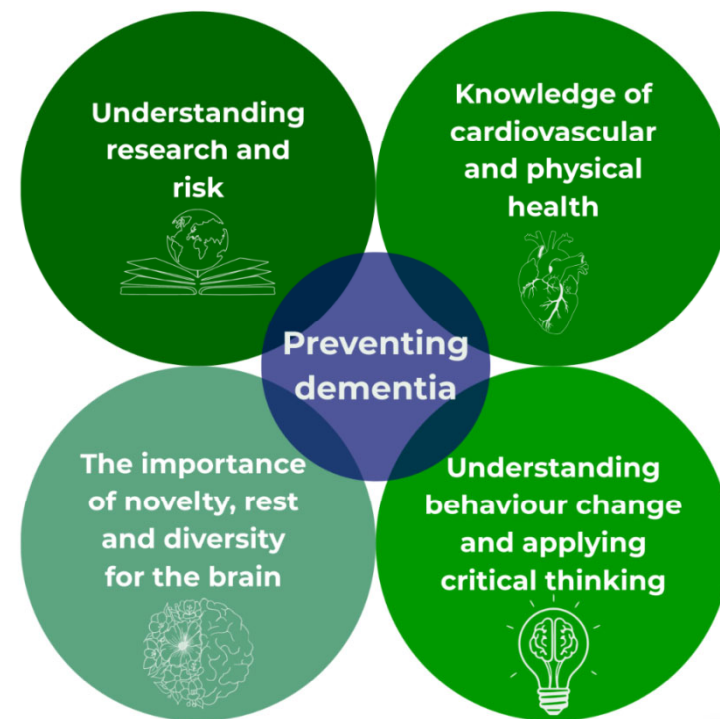
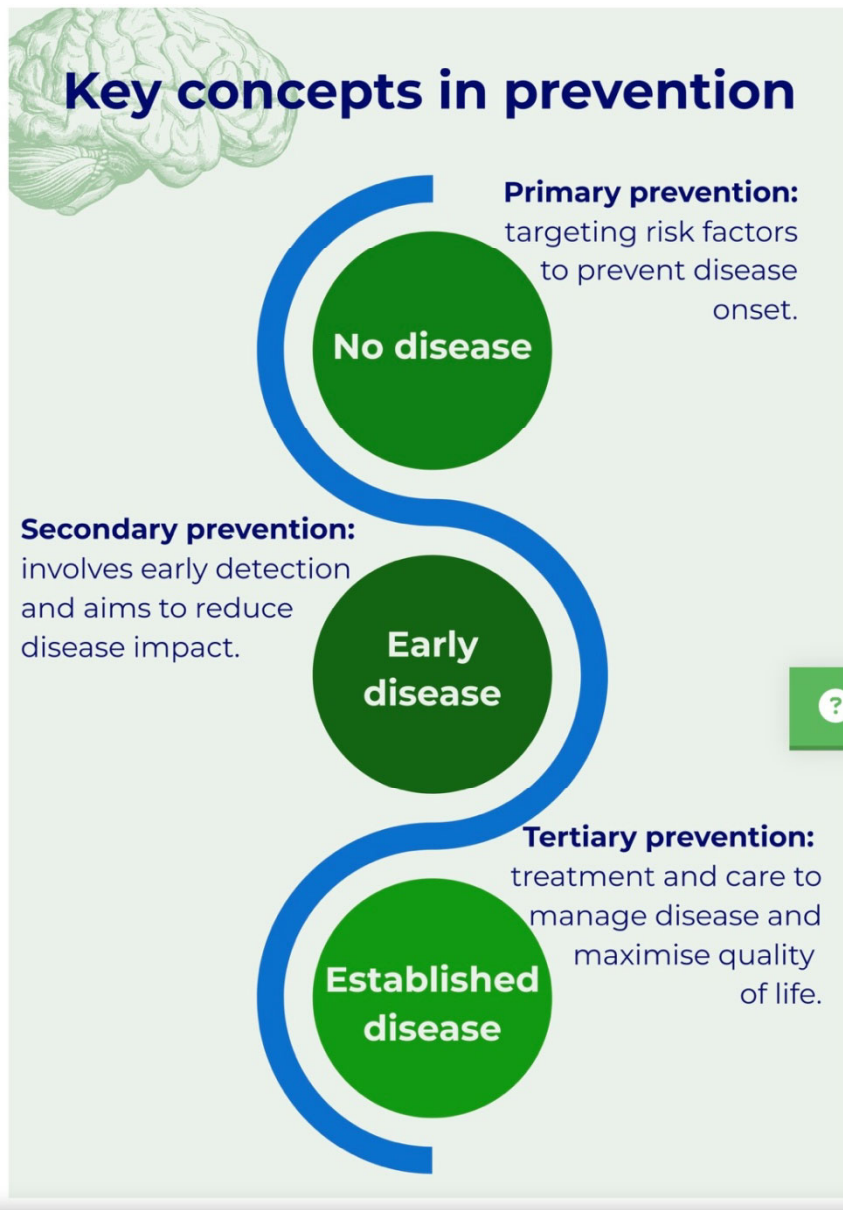


Modifiable risk factors

- Body weight and fat distribution
- Blood pressure, cholesterol, blood sugar
- Some pre-existing medical conditions
- Air pollution
- Exposure to toxins or chemicals
- Occupational hazards
- Poor housing/living conditions
- Climate and geography
- Low socio-economic status
- Social isolation
- Chronic stress from social disadvantage
- Limited access to resources
- Smoking
- Unhealthy diet
- Physical inactivity
- Excessive alcohol consumption
- Poor sleep habits

Non-modifiable risk factors

- Age
- Genetics
- Biological sex
- Congenital conditions
- Family history
- Ethnicity



Fattori protettivi

L'attività fisica regolare rappresenta uno dei fattori protettivi più consistenti per la salute cerebrale, ed è associata a:

- ▶ un miglioramento della perfusione cerebrale;
- ▶ una riduzione dell'infiammazione sistemica;
- ▶ un aumento della neuroplasticità (Cheng et al., 2023; Liu et al., 2018).

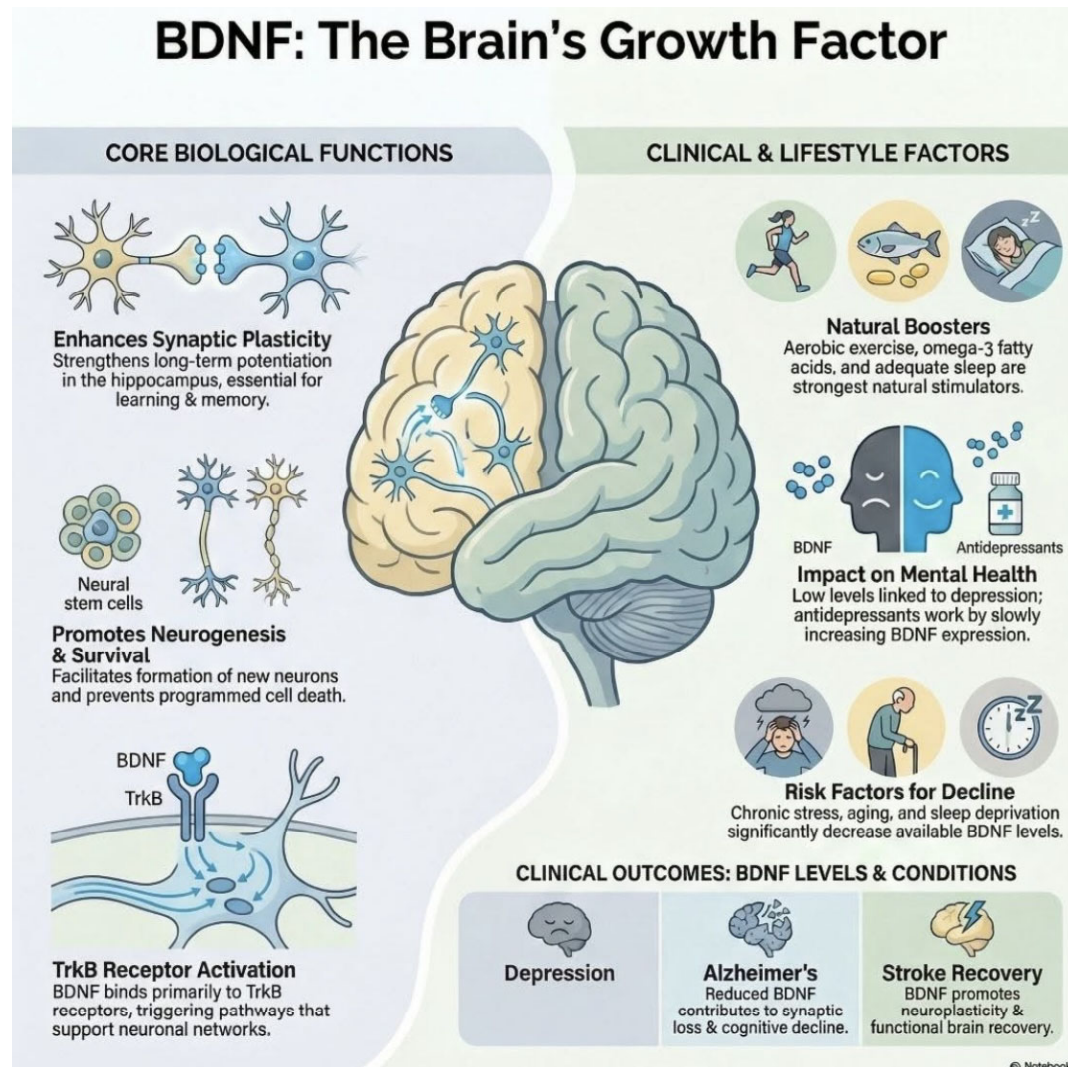
Al contrario, la sedentarietà è stata identificata come un importante fattore di rischio per la demenza e la malattia di Alzheimer (Norton et al., 2014).

- ▶ Durante l'esercizio fisico, il muscolo rilascia nel circolo sanguigno numerose molecole segnale, chiamate miochine, queste molecole mediano la comunicazione tra muscolo e altri organi, incluso il cervello, configurando il cosiddetto *asse muscolo–cervello*, oggi considerato centrale nella prevenzione della demenza.
- ▶ Ruolo protettivo delle miochine: aumentano BDNF
favoriscono la sinaptogenesi ippocampale
riducono le placche amiloidi
migliorano umore, sonno e autonomia

L'esercizio fisico diventa quindi un vero trattamento non farmacologico



Brain-Derived Neurotrophic Factor



BDNF è una proteina neurotrofica principale mediatore biologico della neuroplasticità che rafforza le sinapsi, favorisce la long-term potentiation (LTP) nell'ippocampo, si lega al recettore TrkB e attiva pathway intracellulari che:

- stabilizzano le reti neurali;
- migliorano la comunicazione neuronale;

bassi livelli → associati a depressione
antidepressivi → aumentano il BDNF nel tempo

Fattori che riducono il BDNF, come

- stress cronico
- invecchiamento
- privazione di sonno

contribuiscono al declino cognitivo.

Ultra-processed foods (UPFs), high in sugar, unhealthy fats, and additives, negatively affect brain health and executive function, skills like attention, memory, and self-control. They disrupt blood sugar balance and the gut-brain system, leading to poor focus, mood swings, and reduced cognitive performance.



Over time, frequent UPF consumption is linked to inattention in youth and faster cognitive decline in adults. Choosing a nutrient-rich, balanced diet can help protect brain function, improve mental well-being, and support better decision-making.

L'alimentazione svolge un ruolo centrale nella prevenzione del declino cognitivo. Diete equilibrate, ricche di nutrienti antiossidanti e acidi grassi insaturi, sono associate a una riduzione del rischio di demenza (Dhana et al., 2020). Particolare attenzione è stata dedicata a modelli alimentari quali la dieta mediterranea, la dieta DASH e la dieta MIND, che sono stati associati a migliori esiti cognitivi negli anziani (Stefaniak et al., 2022).

Psychosocial risk factors for dementia

Low education



Low social contact



Depression

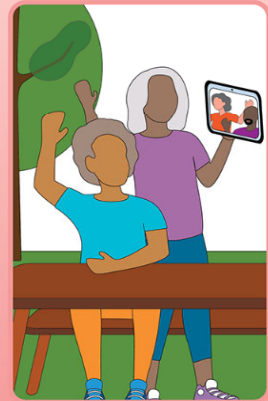


What can I do about it?

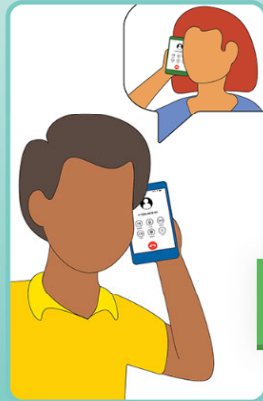
Learn something new and fun



Stay connected with my family and friends



Find help if I feel depressed



Why does it matter to me?

By keeping my mind healthy and active,
I am looking after myself
and lowering my chances of dementia.

Basso livello di istruzione, isolamento sociale e Depressione contribuiscono alla riduzione della riserva cognitiva e della stimolazione neurale, aumentando la vulnerabilità ai processi neurodegenerativi.

Evidenze recenti indicano che tali fattori agiscono attraverso meccanismi convergenti, tra cui ridotta neuroplasticità, alterazioni neuroendocrine e incremento dello stato infiammatorio cronico.

Interventi mirati: stimolazione cognitiva, mantenimento delle relazioni sociali e trattamento dei disturbi dell'umore, sono associati a una significativa riduzione del rischio, confermando che la prevenzione della demenza è in larga parte mediata da determinanti comportamentali e ambientali modificabili. Il mantenimento di un'attività mentale e sociale attiva emerge come uno dei principali fattori protettivi per la salute cerebrale.

Neuroplasticità e Riserva Cognitiva

- ▶ **Neuroplasticità:** rappresenta la capacità del sistema nervoso di modificare la propria struttura e funzione in risposta a stimoli ambientali, esperienza e danno. Questo processo include meccanismi di riorganizzazione sinaptica, neurogenesi e modulazione delle reti neurali, risultando fondamentale per l'apprendimento, la memoria e l'adattamento funzionale (Pascual-Leone et al., 2005; Park & Bischof, 2013). Nel contesto dell'invecchiamento, la neuroplasticità costituisce un elemento chiave per compensare il declino strutturale e funzionale, contribuendo al mantenimento delle capacità cognitive.
 - ▶ **Riserva cognitiva:** la capacità del cervello di tollerare alterazioni neuropatologiche senza manifestare sintomi clinici evidenti. Tale riserva è influenzata da fattori lungo tutto l'arco della vita, tra cui livello di istruzione, complessità occupazionale, attività cognitive - sociali, e stili di vita attivi (Stern, 2002; Stern, 2012). Evidenze epidemiologiche e neuroimaging indicano che individui con maggiore riserva cognitiva mostrano una minore espressione clinica della demenza a parità di carico neuropatologico (Livingston et al., 2020; 2024).
 - ▶ La prima rappresenta il substrato biologico dinamico, mentre la seconda costituisce la manifestazione funzionale e compensatoria di tali meccanismi, contribuendo a modulare la vulnerabilità individuale ai processi neurodegenerativi.
-

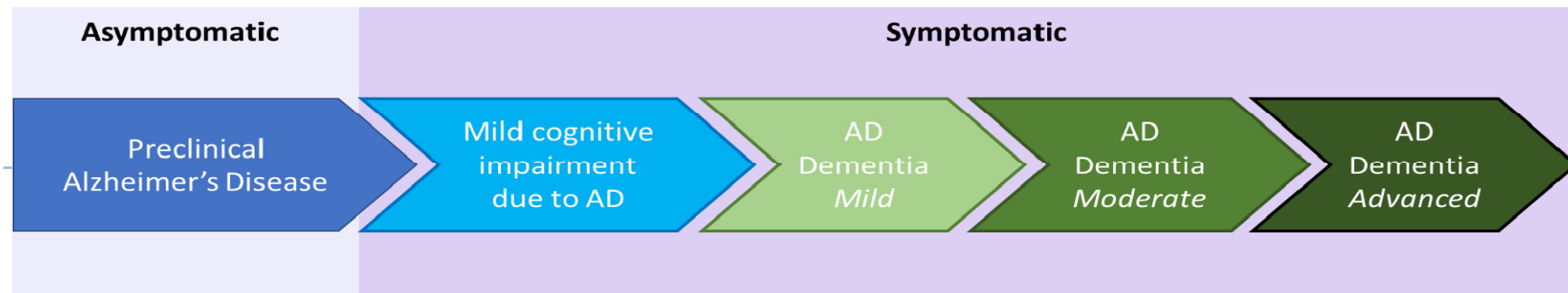


Young Onset Dementia	Mixed Dementia	Childhood Dementia
Demenza ad esordio Giovanile (<65 anni). Stima di circa 159 casi ogni 100.000 persone in Europa. Alcune forme sono relativamente più frequenti nei soggetti giovani rispetto agli anziani, tra cui: • demenza frontotemporale; • forme rare associate alla sindrome di Down; • Alzheimer. Sintomi diversi dalle forme tardive: difficoltà nella elaborazione visiva, disturbi del linguaggio, deficit esecutivi.	Condizione mista, frequente nelle persone con demenza >75 anni con un rapporto di 1:10. La forma più frequente è AD + VAD a seguire: AD + LBD Quadro clinico variabile, i sintomi possono includere: perdita di memoria associata a difficoltà nell'elaborazione del pensiero, rallentamento cognitivo. È progressiva con andamento peggiorativo nel tempo ed esito life-limiting.	Ampio gruppo di malattie genetiche che colpiscono prima dei 18 anni o nella prima infanzia, in cui la demenza compare dopo un periodo di sviluppo normale. Comporta grave • deterioramento cognitivo, • disturbi del sonno, • alterazioni dell'appetito, • problemi comportamentali. Sintomi associati: crisi epilettiche, perdita della vista o dell'udito, problemi osteo-articolari. Coinvolgimento: sistema cardiovascolare, respiratorio, digestivo.



Alzheimer's disease

Where is pathology present? 	Temporal lobe 	Parietal lobe 	Frontal lobe 
What pathology is present? 	 Amyloid beta plaques	 Tau tangles	
What are the characteristic symptoms? 	Lost ability to form new memories	Impaired spatial awareness	Language difficulties
	Impaired planning, organising and reasoning	Impaired circadian rhythm	Confusion



Alzheimer's disease (AD) continuum, based on the 2011 NIA-AA diagnostic guidelines

Fase Preclinica AD

Le placche amiloidi e i grovigli di tau iniziano ad accumularsi nel cervello. Non sono presenti segni clinici evidenti e questi cambiamenti possono essere rilevati solo attraverso tecniche di neuroimaging o test basati su biomarcatori. La fase preclinica AD può durare molti anni, o persino decenni.

MCI-AD due o Prodromico

Sono presenti alterazioni cognitive lievi, quali:

- difficoltà di memoria
- difficoltà nel seguire conversazioni
- disorientamento
- difficoltà nella pianificazione
- difficoltà decisionali

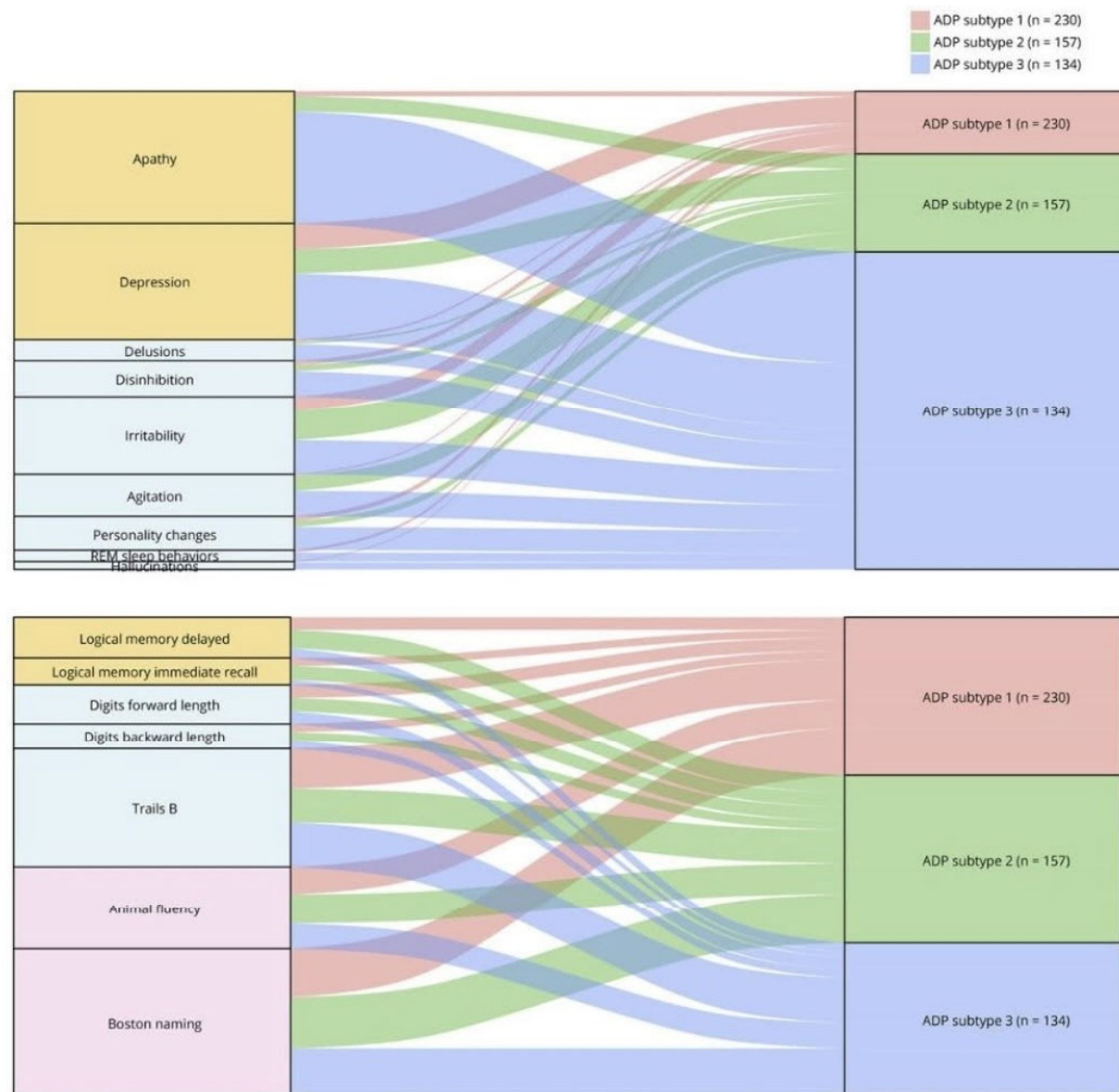
Cambiamenti percepiti che non compromettono significativamente la vita quotidiana.

Alzheimer Disease

Viene più frequentemente diagnosticata quando le persone presentano già una condizione di demenza, caratterizzata da problemi evidenti di memoria e capacità cognitive.

Il gradiente da forme lievi a forme avanzate indica:

- deterioramento cognitivo sempre più marcato
- compromissione funzionale progressiva fino alla perdita dell'autonomia.



Eterogeneità clinica nell'Alzheimer precoce

- sintomi comportamentali
- test cognitivi vs 3 sottotipi di Alzheimer (ADP subtype 1, 2, 3):
- Subtype 1 (rosso) Fenotipo amnesico;
- Subtype 2 (verde) Fenotipo disesecutivo;
- Subtype 3 (viola) Fenotipo comportamentale;

La diagnosi differenziale NON è solo tra malattie ma anche tra sottotipi della stessa malattia.

Pseudodemenza depressiva

Condizione psicopatologica reversibile, conseguente a specifici disturbi psichiatrici con sintomatologia Dementia-like.

Sintomi: abbassamento del tono dell'umore, deficit mnemonici, stato confusionale generalizzato, anomalie del pensiero e conseguenti difficoltà nelle attività quotidiane di base.

Eziologia: La causa principale è la depressione maggiore. Tuttavia, in alcuni casi essa può derivare anche da effetti collaterali legati a un uso scorretto di psicofarmaci.

Diagnosi Differenziale: valutazione testistica o psichiatrica; valutazione neuropsicologica volta a determinare il livello di compromissione cognitiva; strumenti di neuroindagine come l'EEG e la risonanza magnetica. Il 20-30% dei casi inizialmente diagnosticati come demenza si rivelano in realtà pseudodemenze depressive.

Studi mostrano che i pazienti con pseudodemenza presentano tracciati EEG nella norma, mentre nei soggetti con sindrome di Alzheimer si riscontrano alterazioni significative anche gravi in circa un terzo dei casi. Inoltre, sono state evidenziate differenze nella riduzione volumetrica dell'ippocampo, come segue:

- ▶ 42% di riduzione nei pz con AD / 21% nei pz con VAD / 13% nei pz con pseudodemenza

Il trattamento della pseudodemenza depressiva si basa sulla somministrazione di farmaci antidepressivi specifici, che si sono dimostrati efficaci nel ripristino delle funzioni cognitive grazie al miglioramento dell'umore. Nei pazienti con demenza conclamata, invece, gli antidepressivi possono migliorare l'umore ma non influenzano i deficit cognitivi.



L'atrofia corticale posteriore (PCA) o Sindrome di Benson

Variante atipica della Malattia di Alzheimer: degenerazione selettiva delle regioni corticali posteriori (occipitali, parietali e temporo-parietali), con prevalente compromissione delle funzioni visuo-spaziali e percettive.

Risparmio relativo iniziale di:

- ▶ memoria episodica
- ▶ linguaggio

Esordio più precoce rispetto all'Alzheimer tipico 50–65 anni

Disturbi visuo-percettivi

- ▶ difficoltà nel riconoscere oggetti (agnosia visiva)
- ▶ difficoltà nella lettura (forma di agnosia visiva: alessia)

Disturbi visuo-spaziali

- ▶ disorientamento nello spazio
- ▶ difficoltà nella navigazione
- ▶ errori nella copia di figure

Sindromi caratteristiche

Sindrome di Balint

- atassia ottica
- aprassia oculomotoria
- simultagnosia

Sindrome di Gerstmann

- acalculia
- agrafia
- agnosia digitale
- disorientamento destra/sinistra



Vascular dementia (VaD)

Where is pathology present? 	Brain blood vessels 	Example of stroke site 
What pathology is present? 	 Blood vessel blockage	 Blood vessel haemorrhage
What are the characteristic symptoms? 	Personality changes Impaired thinking and reasoning Trouble with language Walking and balance problems Confusion and memory issues Hallucinations	

Vascular Dementia, VAD:

La demenza vascolare è la seconda forma più comune di demenza (15–20% dei casi in Europa). È causata da una riduzione del flusso sanguigno al cervello, che determina danno neuronale e compromissione di: Memoria, ragionamento, pianificazione, altri processi cognitivi.

Cause principali → Le condizioni che danneggiano i vasi sanguigni possono portare a demenza vascolare, tra cui:

- ▶ ictus (causa più frequente);
- ▶ interruzione del flusso sanguigno per trombo/emorragia;
- ▶ malattie cardiovascolari ;
- ▶ Ipertensione;
- ▶ diabete di tipo 2;

I sintomi dipendono: dall'area cerebrale coinvolta / dall'estensione del danno.

L'esordio può essere: improvviso (es. dopo ictus) oppure graduale.



Sottotipi clinici Demenza Vascolare

Tipo	Esordio	Andamento
Multi- infartuale	A episodi	A gradini
Infarto strategico	Improvviso	Stabile o lieve peggioramento
Piccoli vasi	Graduale	Progressivo
CADASIL	Precoce	Progressivo

Profilo cognitivo	Sintomi clinici
Deficit variabile, memoria + attenzione; andamento a step	Labilità emotiva, depressione frequente
Deficit focale (memoria, linguaggio o attenzione)	Apatia o disturbi comportamentali focali
Rallentamento cognitivo, deficit attentivo	Depressione, apatia, abulia
Deficit esecutivo precoce, memoria secondaria	Disturbi dell'umore, irritabilità, depressione



Diagnosi Differenziale Alzheimer:

Fasi iniziali: la perdita di memoria non è il primo sintomo tipico, più frequenti sono

- ▶ difficoltà nel ragionamento / riduzione della concentrazione /rallentamento del pensiero

Con il progredire della malattia si verifica un aumento di:

- ▶ confusione e disorientamento

difficoltà:

- ▶ nella deambulazione e nell'equilibrio

Possono comparire anche:

- ▶ problemi di memoria / cambiamenti dell'umore e della personalità
- ▶ rallentamento cognitivo marcato

Stadi avanzati

- ▶ ridotta consapevolezza dell'ambiente
- ▶ fragilità crescente

difficoltà:

- ▶ nel camminare
 - ▶ nell'alimentarsi senza assistenza
-



Malattia di Huntington: diagnosi differenziale Alzheimer e VAD

La demenza di Huntington ha origine genetica e neurodegenerativa, è legata a un'alterazione dei gangli della base (circuiti che regolano il movimento)

Caratteristiche distintive :

- ▶ eziologia genetica monogenica: mutazione del gene HTT
- ▶ trasmissione autosomica dominante
- ▶ esordio tipico: adulto medio (30–50 anni)

Profilo clinico → Coinvolge tre domini principali:

Motorio

- ▶ corea dal greco “chorea” = danza

disturbo del movimento caratterizzato da movimenti involontari, rapidi, irregolari, non prevedibili.

Cognitivo

- deficit esecutivi
- rallentamento cognitivo

Psichiatrico

- depressione
- irritabilità
- disinibizione



Lewy body dementia (LBD)

Where is pathology present? 	Frontal lobe  Temporal lobe  Basal ganglia  Brainstem 
What pathology is present? 	 Lewy bodies (made primarily of alpha-synuclein)
What are the characteristic symptoms? 	Memory issues Fluctuating attention and alertness Executive dysfunction Visual-spatial difficulties Hallucinations and delusions Movement changes

Dementia with Lewy Bodies, DLB

La demenza a corpi di Lewy è la terza forma più comune di demenza (10–15% di tutti i casi).

Prende il nome dai depositi proteici patologici responsabili della malattia, chiamati corpi di Lewy, costituiti da una proteina detta α -sinucleina, depositi presenti anche nella malattia di Parkinson.

Come nelle altre forme di demenza, i sintomi dipendono dalle aree cerebrali coinvolte:

Fasi iniziali

- ▶ allucinazioni visive
- ▶ disturbi del sonno
- ▶ alterazioni di:
 - ▶ attenzione
 - ▶ concentrazione
 - ▶ umore

Questi sintomi possono:

- ▶ fluttuare nel tempo
- ▶ comparire e scomparire in modo imprevedibile

Sintomi motori

- tremori
- rigidità muscolare
- perdita di coordinazione
- andatura a piccoli passi (shuffling gait)

Progressione con comparsa di:

deficit di memoria

difficoltà nella regolazione di funzioni

autonome:

- pressione arteriosa
- temperatura corporea



Frontotemporal Dementia (FTD)

Where is pathology present? 	Frontal lobe 	Temporal lobe 
What pathology is present? 	 TDP-43 aggregates	 Tau tangles
What are the characteristic symptoms? 	Loss of inhibition Changed social behaviours and lost empathy Compulsive behaviours Changed eating habits Memory problems Cognitive impairment	

FTD: Frontotemporal Dementia o malattia di Pick

Esordio precoce (40–65 anni) con patogenesi e localizzazione a carico dei:

- ▶ lobi frontali / lobi temporali

Accumuli proteici (tau, proteina TDP-43, proteina FUS) anomali nelle cellule nervose causano disfunzione e morte neuronale progressive nei circuiti responsabili del comportamento, del linguaggio e delle funzioni esecutive.

Principali varianti cliniche

- ▶ Variante comportamentale (bvFTD)
danno prevalente ai lobi frontali
- ▶ Afasia progressiva primaria (PPA)
danno prevalente ai lobi temporali

Sintomi: difficoltà nel controllo del comportamento, comportamenti socialmente inappropriati, ritiro emotivo / apatia. Progressione: i disturbi comportamentali diventano più marcati. Linguaggio e memoria preservati nelle fasi iniziali, mostrano compromissione nelle fasi avanzate.

Sintomi: difficoltà nel linguaggio e nella produzione verbale, perdita del significato delle parole, alterazioni del modo di parlare, possibilità di dire parole non congruenti con l'intenzione. Progressione: perdita graduale della capacità comunicativa. Possono comparire anche: deliri, allucinazioni, perdita di memoria, difficoltà nelle attività quotidiane.



Diagnosi differenziale Alzheimer:

- ▶ Età di insorgenza → La demenza frontotemporale tipicamente esordisce più precocemente rispetto all'Alzheimer, spesso tra i 45 e i 65 anni, mentre l'Alzheimer è più comune dopo i 65 anni.
- ▶ Pattern di sintomi → Nell'AD, i primi sintomi riguardano la memoria, mentre nella demenza frontotemporale sono predominanti i cambiamenti comportamentali e del linguaggio, con la memoria inizialmente preservata.
- ▶ Localizzazione cerebrale → L'AD colpisce inizialmente l'ippocampo e le aree parietali, mentre la demenza frontotemporale interessa prevalentemente i lobi frontali e temporali anteriori.
- ▶ Biomarker → I biomarker dell'AD (amiloide e tau nel liquido cerebrospinale) sono tipicamente normali nella demenza frontotemporale, aiutando nella diagnosi differenziale.



DIAGNOSI DIFFERENZIALE: DECISION TREE

ALZHEIMER	by-FTD	sv-PPA	nfv-PPA
Deficit precoce di memoria episodica	(variante comportamentale) Alterazioni precoci comportamento e personalità	(afasia progressiva primaria variante semantica) Deficit di conoscenza semantica	(variante non fluente) Deficit di Produzione linguistica
Pattern clinico • Scarso richiamo anche con facilitazione • Ridotta informatività del discorso	Pattern clinico • Disinibizione - apatia; • Deficit esecutivo precoce; • Memoria relativamente preservata inizialmente	Pattern clinico • Anomia marcata • Difficoltà comprensione parole • Eloquio fluente ma "vuoto"	Pattern clinico • Eloquio lento, agrammatico • Errori fonologici • Comprensione sintattica compromessa
Test sensibili • RAVLT / HVLТ apprendimento e richiamo • Logical Memory (WMS) • MoCA (screening)	Test sensibili • Stroop Test • Trail Making Test B • Verbal Fluency (fonemica)	Test sensibili • Boston Naming Test (BNT) • Fluenza semantica • Test di associazione semantica	Test sensibili • Produzione di frasi / analisi sintattica • Token Test (strutture complesse) • Valutazione aprassia del linguaggio



Comorbidità

Continuum psicopatologico
nella Malattia di Alzheimer
(AD), che si estende dalle
confabulazioni iniziali fino ai
deliri strutturati e alle sindromi
di errata identificazione
delirante, come la sindrome di
Capgras.



Nel DSM-V *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

La confabulazione non compare come categoria diagnostica autonoma. Compare nel contesto dei disturbi Neurocognitivi Maggiori (in particolare nelle demenze) ed è descritta come una manifestazione clinica di alterazioni della memoria:

“Il soggetto può colmare i vuoti di memoria con ricordi immaginari (confabulazioni), senza rendersi conto che sono falsi.”

Secondo la neuropsicologia moderna, la confabulazione viene definita in modo più preciso come:

“La produzione non intenzionale di ricordi falsi o distorti, percepiti come veri dal soggetto, in assenza di deliberato inganno.”

(Johnson, Raye, 1991; Kopelman, 1995; Dalla Barba, 1993)



Habits Confabulation in AD lieve

Nelle fasi precoci della malattia di Alzheimer, le confabulazioni si manifestano prevalentemente come rievocazioni di abitudini o informazioni iperapprese, erroneamente attribuite a eventi reali. Tali fenomeni derivano da deficit nei processi di codifica (encoding) e di recupero della memoria episodica, aggravati dalla vulnerabilità dell'attenzione e dalla persistenza di tracce mnestiche consolidate.

- 
- **Deficit della memoria episodica:** Nei soggetti con Alzheimer lieve, la capacità di ricordare eventi personali specifici (memoria episodica) è compromessa.
 - **Accesso a conoscenze semanticamente consolidate:** Le informazioni frequentemente ripetute e ben consolidate — come routine quotidiane o comportamenti abituali — restano più accessibili perché appartengono alla memoria semantica, meno vulnerabile nelle fasi iniziali di Alzheimer.
 - **Interazione tra memoria semantica e episodica:** Quando un paziente non riesce a richiamare un ricordo episodico specifico, è possibile che sostituisca inconsapevolmente quell'evento con una routine semantica consolidata. In questo modo, un comportamento abituale viene erroneamente ricordato come un evento specifico realmente vissuto, generando una **confabulazione abituale**.

Con il progredire della neurodegenerazione

si osservano forme più spontanee di confabulazione e l'emergere di strutturazioni deliranti (Nahum et al., 2012; Schnider e Ptak, 1999), sostenute da disfunzioni nelle regioni frontali, in particolare nell'area orbito-frontale mediale, coinvolta nei meccanismi di controllo della realtà.

In particolare, le confabulazioni spontanee comportamentali e le confabulazioni fantastiche, hanno alimentato l'ipotesi di un deficit nel *MTT mental time travel* nei pazienti con Alzheimer:

si tratta di un dispositivo interno di *coscienza autonoetica*, riferita alla capacità dell'individuo di viaggiare mentalmente nel tempo, cioè di rivivere mentalmente un'esperienza passata in modo soggettivo e contestualizzato.

Confabulazioni spontanee comportamentali

Il paziente **agisce** sulla base della confabulazione

Accompagnate da **disorientamento** e fortemente correlate a **fallimento in entrambi i test** di filtraggio della realtà

Costituiscono un Sottotipo **specifico** delle confabulazioni momentanee, ma con **meccanismo distinto**

Confabulazioni fantastiche

Contenuti **nonsense**, illogici o assurdi

Osservate in pazienti con:
• **Grave disfunzione cognitiva globale**

• **Fallimento** nei test di realtà

Sulla base di ciò, le confabulazioni potrebbero essere considerate un segno atipico precoce della malattia di Alzheimer (AD) o un elemento confondente nella diagnosi differenziale delle demenze?

Osservazioni principali

- ▶ Le confabulazioni possono comparire nelle prime fasi della malattia di Alzheimer, anche in assenza di chiari sintomi di amnesia ma possono portare a diagnosi errate se non considerate nel contesto clinico e neuropsicologico più ampio.
- ▶ Le confabulazioni non sempre si accompagnano a una perdita di consapevolezza di sé, *anosognosia*, confabulazione e consapevolezza di sé sono dimensioni dissociabili e non sempre correlate.
- ▶ I dati di imaging supportano l'ipotesi che le confabulazioni siano legate a un danno delle connessioni tra aree frontali e medial-temporali, soprattutto nell'emisfero destro ma non sono necessariamente indicative di una demenza frontotemporale.
- ▶ Le confabulazioni sul passato e sulla pianificazione futura nei pazienti con Alzheimer sono associate a sintomi psichiatrici come deliri e aggressività, suggerendo un'interazione tra memoria, affettività e alterata rappresentazione del sé nel tempo.

Belli E, Nicoletti V, Radicchi C, Bonaccorsi J, Cintoli S, Ceravolo R, Tognoni G. *Confabulations in cases of dementia: atypical early sign of Alzheimer's disease or misleading feature in dementia diagnosis?* Front Psychol. 2020;11:553886.



Delusional Misidentification Syndromes (DMSs)

disturbi psicopatologici in cui il paziente misidentifica in modo persistente persone, luoghi, oggetti o eventi.

Evidenze neurologiche

- ▶ Le DMSs sono spesso associate a lesioni cerebrali organiche.
- ▶ Le ricerche mostrano una correlazione frequente con danni al lobo frontale destro e aree adiacenti.

Le sindromi di misidentificazione delirante sono comuni nei pazienti con demenza, specialmente nei sottotipi con maggiore coinvolgimento frontotemporale e possono includere:

- ▶ Sindrome di Capgras: credere che una persona cara sia stata sostituita da un impostore
- ▶ Sindrome di Fregoli: credere che persone diverse siano in realtà la stessa persona travestita
- ▶ Reduplicative paramnesia: credere che un luogo sia stato duplicato o spostato

Le DMSs possono portare a comportamenti pericolosi o violenti, con importanti implicazioni forensi e legali.



Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, McIntosh AR, Pietrini P, Alexander GE, Furey M, Murphy DG. 1995.
*Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes:
a positron emission tomography study in Alzheimer disease.* Biol Psychiatry.

► Ipotesi metabolica:

Nei pazienti con Alzheimer, le sindromi da falsa identificazione delirante sono associate a modelli distinti di disfunzione metabolica cerebrale, in particolare in aree coinvolte nell'integrazione percettiva, affettiva e cognitiva.

Connessioni disfunzionali tra:

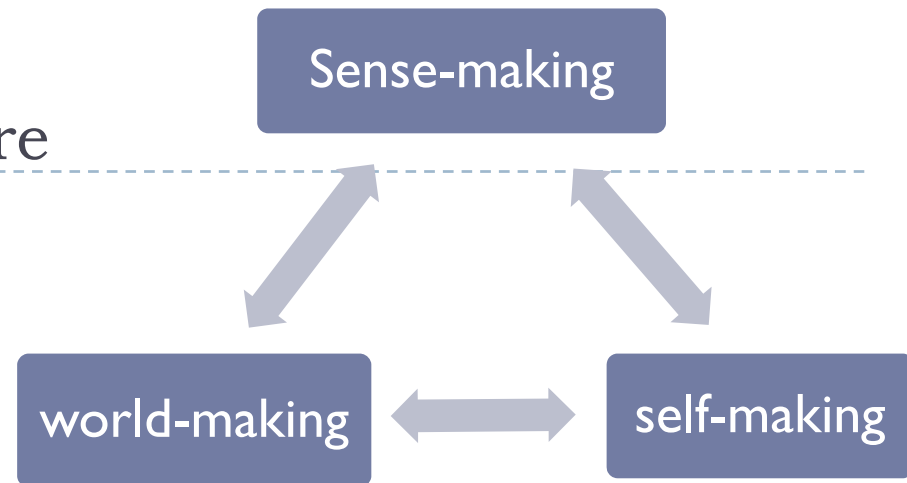
- Aree associative multimodali
- Strutture paralimbiche
- Corteccia frontale dorsolaterale

Che inducono ad una disconnessione che può causare una dissonanza tra percezione, cognizione ed emozione, favorendo la formazione di deliri positivi, come quelli delle sindromi da misidentificazione.



Le confabulazioni svolgono tre funzioni narrative creative:

Örülv, L., & Hydén, L.-C. (2006). Confabulation: sense-making, self-making and world-making in dementia. Discourse Studies, 8(5), 647-673



Sense-making
Dare senso alla
situazione attuale

Self-making
Mantenere
un'identità personale

World-making
Organizzare
l'azione e le relazioni

Il paziente cerca di **interpretare e comprendere** l'ambiente presente, anche se le informazioni a disposizione sono **incomplete o distorte**.

Le confabulazioni aiutano il paziente a **mantenere un'immagine coerente di sé**, anche quando i ricordi personali sono compromessi.

Il soggetto utilizza la confabulazione per **legittimare le proprie azioni, interagire socialmente e collaborare** con gli altri nella vita quotidiana.

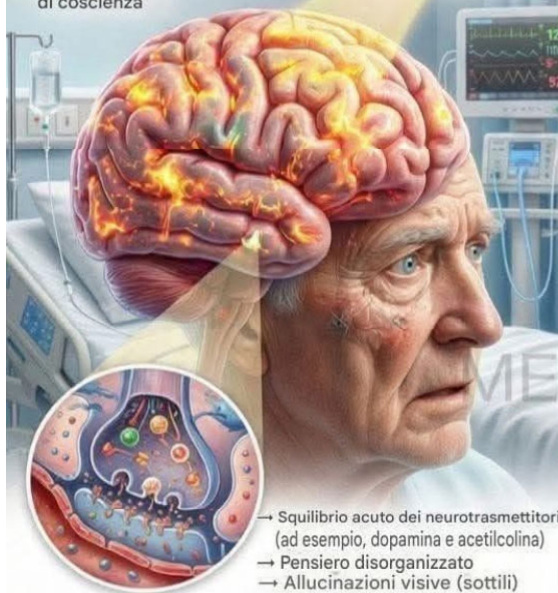
DELIRIO vs DEMENZA

Delirium = disturbo acuto e fluttuante della coscienza | Demenza = declino cronico e progressivo delle capacità cognitive

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Insorgenza improvvisa (ore-giorni)
- Attenzione e consapevolezza fluttuanti
- Livello alterato di coscienza

L'attenzione del riflettore tremola e si sposta nel cervello



- Squilibrio acuto dei neurotrasmettitori (ad esempio, dopamina e acetilcolina)
- Pensiero disorganizzato
- Allucinazioni visive (sottili)
- Reversibile con trattamento

- Insorgenza graduale (mesi-anni)
- Perdita progressiva della memoria
- Coscienza preservata (in fase iniziale)

Disfunzioni linguistiche e esecutive

- Cambiamenti di personalità

→ Neurodegenerazione irreversibile



- Patologia dell'Alzheimer (ad esempio, placche beta-amiloide)
- Grovigli neurofibrillari (tau)
- Perdita sinaptica
- Neurodegenerazione irreversibile



Delirio	Caratteristiche	Demenza
Stato confusionale acuto	Definizione	Declino cognitivo cronico
Improvviso (ore-giorni)	Esordio	Graduale (mesi-anni)
Fluttuante	Gara	Progressivo
Non accoppiato	Attenzione	Di solito normale presto
Alterato	Coscienza	Conservato fino a tardi
Spesso reversibile	Reversibilità	Irreversibile
Memoria	variabile	Gravemente compromesso
Comune (visivo)	Allucinazioni	Meno comune (tranne il corpo di Lewy)
Infezione, farmaci, problemi metabolici	Causa	Malattia neurodegenerativa
Peggiora di notte (simile al tramonto)	Ora del giorno	Stabile giorno per giorno
Trattare la causa sottostante	Trattamento	Progressione lenta e di supporto
Buono se trattato precocemente	Prognosi	Declino progressivo



Parkinson:

Il Parkinson è una condizione neurodegenerativa che influisce sulla capacità del cervello di produrre dopamina – la sostanza chimica che ci aiuta a controllare i movimenti. Il fattore di rischio più grande per il Parkinson è l'età, poiché la maggior parte delle persone ha più di 60 anni quando sviluppa la condizione. Tuttavia, il 12-15% delle persone con il Parkinson ha meno di 45 anni, fenomeno chiamato:

- ▶ **Parkinson a insorgenza giovane (YOPD)**
- ▶ La maggior parte delle persone con Parkinson manifesta il **Parkinson ideopatico**, il che significa che non esiste una causa genetica o ambientale chiara per lo sviluppo della condizione. Gli scienziati attualmente ritengono che, nella maggior parte dei casi, sia fattori genetici che ambientali interagiscano per causare il Parkinson. La misura in cui ciascun fattore è coinvolto varia da persona a persona.
- ▶ Un numero molto più ridotto di persone manifesta **Parkinson familiare**, il che significa che hanno ereditato la condizione attraverso i propri geni. L'esempio più comune è un cambiamento nel gene LRRK2, più comune nelle popolazioni ebraiche nordafricane e in alcune popolazioni ebraiche (ashkenazite).



Progressione del Parkinson: è solitamente piuttosto graduale, i sintomi peggiorano lentamente nel tempo. Le risposte al trattamento variano da persona a persona, quindi non è possibile prevedere con precisione la traiettoria neurodegenerativa, vengono utilizzate diverse scale di valutazione per misurarne la progressione, ad esempio la scala Hoehn e Yahr che classifica la gravità dei sintomi motori in base a come influenzano la mobilità dell'individuo.

Sintomi motori:

- ▶ Tremori soprattutto a riposo
- ▶ Bradicinesia (difficoltà ad iniziare un movimento)
- ▶ Rigidità che rende difficile il movimento
- ▶ Problemi di postura ed equilibrio
- ▶ Cascade
- ▶ Congelamento
- ▶ Movimenti involontari (discinesia)
- ▶ Spasmi muscolari (distonia)
- ▶ Problemi con la camminata e l'andatura
- ▶ Problemi agli occhi
- ▶ Mangiare, deglutire e controllare la saliva
- ▶ Cambiamenti nel linguaggio
- ▶ Sindrome delle gambe senza riposo
- ▶ Svanire e fluttuare dei sintomi motori

Sintomi non motori:

Ansia
Depressione
Stress
Apatia
Comportamento compulsivo e impulsivo
(Disturbi del Controllo degli Impulsi)
Lievi problemi di memoria e pensiero
Demenza
Allucinazioni
Fatica
Cambiamenti nel sonno
Difficoltà intestinali e vescicali
Perdita dell'olfatto
Dolore
Pressione bassa
Problemi cutanei e sudorazione
Disfunzione sessuale



Parkinsonismi:

Esistono diverse altre condizioni che presentano sintomi simili al Parkinson, come tremori (tremori), rigidità muscolare e lentezza nei movimenti (nota anche come bradicinesia), chiamiamo queste condizioni parkinsonismo.

Le sette condizioni qui sotto rientrano tutte in questo gruppo:

- ▶ **Degenerazione corticobasale:** è un raro tipo di parkinsonismo che colpisce persone a partire dai 40 anni, ma tipicamente tra i 50 e i 70 anni. Tende a colpire un lato del corpo più che l'altro all'inizio, diffondendosi gradualmente nel corso di alcuni anni. La condizione presenta somiglianze con la Paralisi Supranucleare Progressiva (PSP): alcune persone con degenerazione corticobasale sviluppano la PSP, e viceversa.
 - ▶ **Demenza con corpi di Lewy (DLB)**
 - ▶ **Parkinsonismo indotto da farmaci:** I farmaci coinvolti sono generalmente quelli che bloccano l'azione della dopamina, la sostanza chimica che il cervello delle persone con il Parkinson smette gradualmente di produrre. Essi includono: Farmaci neurolettici o antipsicotici; Proclorperazina (Stemetil) usata per trattare vertigini e nausea; Metoclopramide (Maxolon, Plasil) viene usata per trattare nausea, vomito e indigestione. I sintomi del parkinsonismo indotto da farmaci tendono a rimanere gli stessi. Solo in rari casi progrediscono, come i sintomi del Parkinson. La maggior parte delle persone si riprenderà entro pochi mesi, e spesso entro poche ore o giorni, dall'interruzione del farmaco che ha causato il blocco dopaminergico
-



-
- ▶ **Tremore Essenziale (ET):** Tutti hanno un leggero tremore alle mani, specialmente quando siamo stressati o ansiosi – questo è normale ed è noto come tremor fisiologico. Alcune persone, tuttavia, sviluppano un tremore anomalo o "patologico", causato da condizione relativamente comune chiamata Tremore Essenziale (ET). È molto più diffuso del Parkinson: nella popolazione del Regno Unito di 64 milioni di persone, la ricerca suggerisce che fino a un milione di persone hanno l'ET, mentre 80-120.000 hanno il Parkinson. La causa dell'ET non è nota. Tuttavia, spesso si trasmette in famiglie (circa il 50% delle persone con ET ha un familiare con questa condizione), e diventa più comune con l'età.
 - ▶ **Atrofia a Sistemi Multipli (MSA):** L'atrofia a sistemi multipli (MSA) è una malattia rara del sistema nervoso, che causa danni o atrofia alle cellule nervose in diverse aree o sistemi multipli del cervello. Questi danni possono causare diversi problemi legati al movimento, all'equilibrio e alle funzioni corporee incoscienti come il controllo della vescica. Questi sintomi sono molto simili a quelli del Parkinson, ma l'MSA progredisce più rapidamente e non risponde altrettanto bene ai farmaci.
-



-
- ▶ **Paralisi Supranucleare Progressiva (PSP):** La paralisi supranucleare progressiva (PSP) è una rara condizione neurodegenerativa cerebrale che causa problemi di equilibrio, processi mentali, movimenti oculari, linguaggio e capacità di deglutire. La PSP viene talvolta erroneamente diagnosticata come Parkinson, Alzheimer o altre forme di demenza. Tuttavia, la PSP progredisce molto più velocemente, causa sintomi più gravi, risponde molto male ai farmaci per il Parkinson e ha un'aspettativa di vita significativamente ridotta.
 - ▶ **Parkinsonismo vascolare (arteriosclerotico):** Diversi piccoli ictus nella parte del cervello che controlla posizione e movimento possono causare sintomi simili al Parkinson, come rigidità e lentezza, camminare con passi brevi e trascinati, problemi di linguaggio e memoria o di pensiero. Il parkinsonismo vascolare può essere difficile da distinguere dal Parkinson. Tuttavia, i sintomi dell'ictus tendono a comparire improvvisamente e a non progredire, mentre quelli del Parkinson si manifestano gradualmente e peggiorano nel tempo. Il parkinsonismo vascolare di solito colpisce più le gambe che la parte superiore del corpo. I medici ritengono che la pressione alta e il diabete siano i fattori di rischio più probabili, poiché essendo le stesse cause sottostanti all'ictus e alle malattie cardiache.
-



Diagnosi differenziale:

Caratteristica	Parkinson (PD)	Huntington (HD)	DLB
Eziologia	Degenerativa (α -sinucleina)	Genetica (HTT, autosomica dominante)	Degenerativa (α -sinucleina)
Area prevalente	Gangli della base (substantia nigra)	Striato (caudato/putamen)	Diffusa (corteccia + sottocorticale)
Esordio	60-70 anni	30-50 anni	>60 anni
Disturbo motorio	Bradicinesia + rigidità + tremore	Corea (movimenti involontari)	Parkinsonismo lieve
Tipo di movimento	Ipocinetico	Ipercinetico	Ipocinetico
Esordio cognitivo	Tardivo (PDD)	Progressivo precoce	Precoce
Dominio cognitivo	Esecutivo	Esecutivo + psichiatrico	Attenzione + visuo-spaziale
Allucinazioni	Tardive (farmaci)	Rare	Precoci e tipiche
Fluttuazioni cognitive	Rare	No	Marcate
RBD (sonno REM)	Frequente	Raro	Molto frequente
Psichiatrico	Depressione	Depressione, irritabilità, disinibizione	Ansia, depressione

Ipotesi Ambientale: Epidemiologia e distribuzione geografica

Il Parkinson mostra un aumento globale significativo con variazioni regionali attribuibili a:

- ▶ invecchiamento
- ▶ industrializzazione
- ▶ esposizione ambientale

Parallelamente, la distribuzione delle microplastiche è maggiore in:

- ▶ aree urbanizzate
- ▶ regioni industriali e costiere (Turner & Filella, 2021)

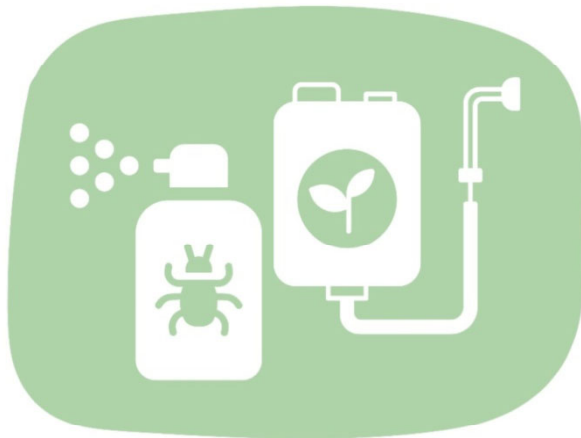
Tuttavia, non esiste ancora evidenza epidemiologica diretta che correli:

- ▶ esposizione a nanoplastiche
- ▶ incidenza del Parkinson

Inquinanti ambientali e impatto sul cervello

POLLUTANT	FROM HUMAN ACTIVITY	FROM NATURAL SOURCES	POTENTIAL IMPACTS ON BRAIN HEALTH AND DEMENTIA RISK
PM2.5 (FINE PARTICULATE MATTER (2.5UM))	Vehicle exhaust, industry, wood stoves, agriculture, power plants	Wildfires, sea spray, dust	Enters bloodstream, causes inflammation and oxidative stress, damages neurons. Linked to cognitive decline and increased dementia risk
NITROGEN DIOXIDE (NO2)/NITROGEN OXIDES (NOX)	Vehicle exhaust (diesel), industry, gas heaters, power plants	Lightning	Damages blood vessels, causes oxidative stress. May accelerate cognitive decline; mixed evidence for dementia risk.
OZONE (O3)	Reactions between NOx and volatile organic compounds (household products, fuels, industry)	Stratospheric ozone, lightning	May accelerate cognitive decline; some association with dementia risk.
CARBON MONOXIDE (CO)	Vehicle exhaust, industry, generators, residential heating and cooking	Volcanic activity, wildfires	Reduced oxygen delivery to the brain, potential brain injury and long-term cognitive impairment. High exposure linked to cognitive decline and dementia in poisoning cases.





Long-term exposure to pesticides – specifically Paraquat, used for weed control – is thought to increase the risk of Parkinson's by 150%.

This may be why some farmers who have been exposed to pesticides are more likely to develop Parkinson's.

Cleaning chemicals and degreasants that contain trichloroethylene (**TCE**) are linked to an even higher risk of Parkinson's, with a 500% increase.

The chemical has a countless uses - commonly a degreasing solvent, and is part of printing ink, varnishes, refrigerants and industrial paint formulas.

It is difficult to figure out who has been exposed to toxic TCE levels at what stage in their lives - though in particular, some factory workers in relevant industries are more likely to be diagnosed with Parkinson's after prolonged exposure.



Air pollution is an emerging risk factor in the development of Parkinson's. This means that while there is evidence for a disease connection, more research is needed to find out how and why it is linked to Parkinson's.

Demenze secondarie: reversibili o trattabili

Cause metaboliche o carenziali

- ▶ Carenza di vitamina B12
- ▶ Ipotiroidismo

Cause tossiche

- ▶ Alcol → Sindrome di Wernicke-Korsakoff
- ▶ Farmaci (sedativi, anticolinergici)

Cause infettive

- ▶ HIV
- ▶ Sifilide
- ▶ MCJ Malattia di Creutzfeldt-Jakob → è la forma più frequente di encefalopatia spongiforme umana, caratterizzata da deficit corticali con perdita di memoria, cambiamenti di personalità, allucinazioni, disartria, mioclono, rigidità posturale e convulsioni. È dovuta alla progressiva perdita di neuroni causata da alterazione di una proteina di membrana, espressa prevalentemente in cellule del sistema nervoso e del sistema reticolo-endoteliale, il prione.

Cause strutturali

- Tumori cerebrali
- Idrocefalo normoteso
- Ematomi subdurali cronici
- Le lesioni cerebrali di origine traumatica (TBI).

Altre forme meno comuni

- Demenza associata a Sclerosi multipla
- Demenza associata a epilessia cronica
- Demenze genetiche rare
- Disturbo NeuroCognitivo Senza Specificazione



Traumatic Brain Injury (TBI)

Brain Injury Symptoms



Long Term Brain Injury Symptoms

Headache	Loss of memory	Movement Problems	Processing Difficulties	Depression
Scarring of the tissue can disrupt the normal flow of cerebrospinal fluid around the brain, leading to a build-up of fluid which may be accompanied by increased pressure within the skull	Loss of memory, including an inability to retain new information or lay down new memories, can be prolonged	Damage to the motor cortex, which controls movement, can result in paralysis or problems controlling movement.	Damage to the frontal lobe can interfere with a person's ability to plan and carry out tasks	Mood changes ranging from depression to irritability are common after head injury. These can persist indefinitely, and there is a significant risk of suicide.

Encefalopatia traumatica cronica (CTE) & Demenza Post-Traumatica (PTD)

La CTE è un disturbo neurologico progressivo con sintomi che possono includere problemi di pensiero, comprensione e comunicazione. Le persone possono anche sperimentare disturbi del movimento, problemi di controllo degli impulsi, depressione, confusione e irritabilità.

Sebbene la CTE sia stata identificata inizialmente solo all'autopsia, le ricerche finora suggeriscono che i TBI ripetuti possano causare CTE.

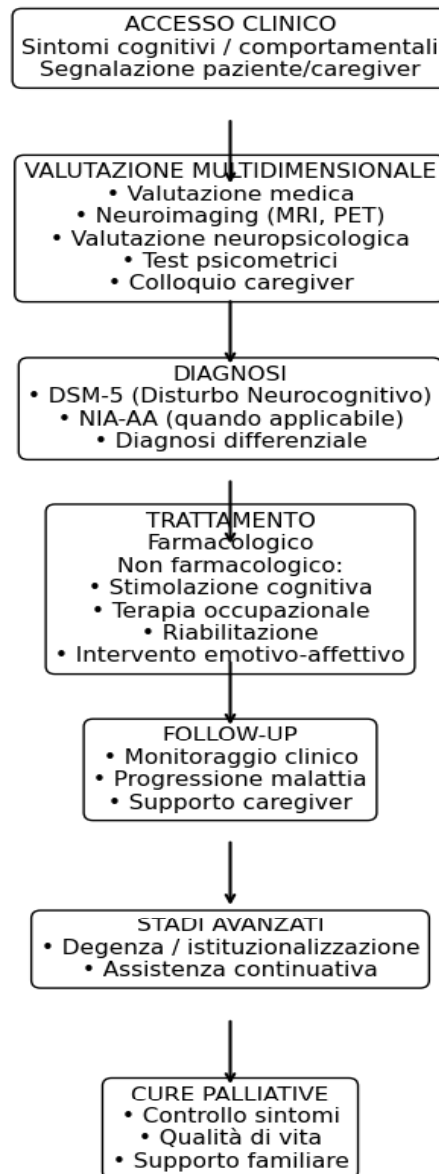
Si sviluppa nel corso degli anni e può impiegare anni prima che i sintomi si manifestino. Studi su ex pugili hanno dimostrato che colpi ripetuti alla testa possono causare problemi come problemi di memoria, tremori, mancanza di coordinazione e demenza.

Studi recenti hanno dimostrato casi di CTE in altri sport con lievi impatti ripetitivi sulla testa (come calcio, lotta, football e rugby).

La PTD può verificarsi dopo un singolo trauma cranico grave. Il PTD potrebbe essere progressivo e condividere alcune caratteristiche con la CTE. Gli studi che valutano i modelli tra ampie popolazioni di persone con TBI mostrano che un TBI moderato o grave nella prima o mezza età può essere associato a un aumento del rischio di demenza in età avanzata.



Processo clinico nelle demenze



Person-Centred Care

Person-centred care focuses on seeing and supporting the individual beyond their diagnosis, valuing their personality, preferences, and life history.

In dementia care, this means tailoring support to their unique needs, abilities, and wishes rather than applying a “one-size-fits-all” approach. It prioritises dignity, respect, and meaningful engagement.

Medical Management

Medical management refers to the ongoing treatment and monitoring of a health condition using medications, therapies, and regular assessments to manage symptoms and support overall wellbeing.

In dementia care, this includes prescribing medicines to help with memory, mood, sleep, or behavioural changes, as well as managing other health conditions that can worsen dementia symptoms. It involves reviewing treatments over time to adapt to changing needs.



Doctors gather information for a medical history on any existing health conditions, medications and whether there is a family history of dementia or other neurodegenerative conditions.

Medical History and Physical Exam

A physical exam helps to rule out any other conditions that might be causing similar symptoms to dementia. This might include tests that assess the senses, movement and reflexes.



Specialist Assessment



During the process of diagnosis, people will often be referred to a specialist: somebody whose area of expertise is the brain, or conditions of ageing.

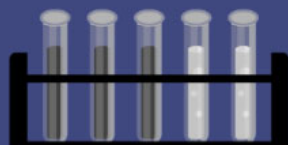
Doctors who specialise in the brain are called neurologists, while those who specialise in ageing are called geriatricians.

They are experts in diagnosing, managing and supporting people with dementia.

Laboratory Tests

Testing biological samples, like blood or urine, can help rule out other conditions that might be causing dementia-like symptoms.

They can also help identify biomarkers, such as cerebrospinal fluid, that can be used to measure proteins levels associated with forms of dementia.



Brain Imaging

Imaging techniques, like MRI, or PET scans, can visualize the brain's structure and function. They can help identify structural abnormalities, such as blood clots, and patterns of brain tissue loss.

PET scans can also detect the presence of pathology, such as aggregated amyloid and tau proteins, which are associated with Alzheimer's disease

Cognitive and Mental State Assessment



Various tests are used to evaluate memory, thinking and attention.

They identify specific areas of cognitive changes and potential types of dementia.



Some examples include the Mini-Mental State Examination - an 11 question exam that assesses cognitive function, orientation, memory, attention and language - and the clock drawing test, assessing attention and planning.

Psychiatric Assessment

Symptoms of dementia can sometimes present as mood changes or altered perception in the form of delusions and hallucinations.

Psychiatric tests can help identify and manage conditions like depression, anxiety and altered perception that occur due to and alongside dementia.



Advance Care Plan

An advance care plan is a written record of a person's wishes, values, and preferences for their future health and personal care.

It is created while the person can still communicate and make decisions, so that if they become unable to do so later, their care still reflects what matters most to them.

These plans guide families and health professionals, helping reduce uncertainty and ensuring care is respectful and person-centred

P L A N N I N G

Palliative Care



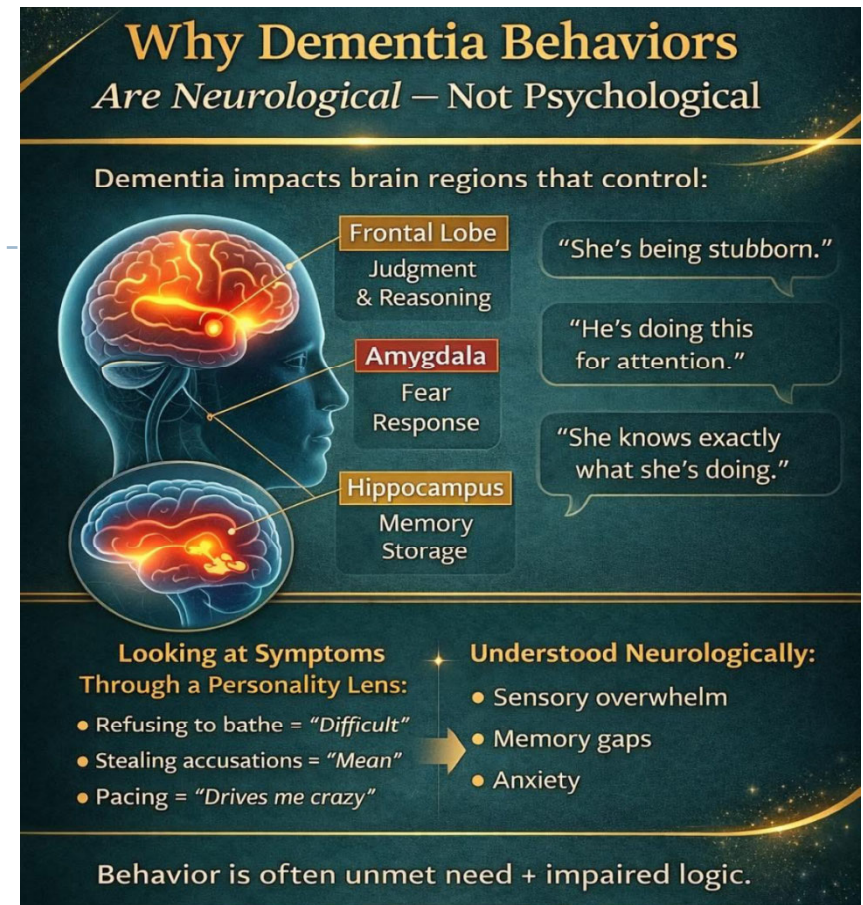
Palliative care is specialised support for people living with serious or life-limiting illnesses, including dementia. Its focus is on improving quality of life by managing symptoms and supporting emotional, social, and spiritual needs.

Palliative care can begin at any stage of dementia, not just the very end of life. It helps both the person and their family plan ahead, make decisions that reflect the person's wishes, and feel supported throughout the course of the illness.

Dementia Behaviors: sintomi comportamentali (BPSD)

Nella cura della demenza, spesso descriviamo il comportamento come una forma di comunicazione: espressione di bisogni insoddisfatti, disagio, paura o confusione → il comportamento diventa una forma di espressione dominante con il progredire della demenza.

Il cervello non declina in modo uniforme: le aree responsabili del ragionamento, del linguaggio, della pianificazione e del controllo degli impulsi — in gran parte all'interno delle reti frontali — sono spesso tra le prime a indebolirsi in molti tipi di demenza.



Quando la regolazione cognitiva si indebolisce ma i sistemi emotivi e di sopravvivenza restano accessibili, l'equilibrio delle influenze all'interno del cervello cambia.

Il risultato non è semplicemente più comportamento ma un cambiamento nei sistemi che guidano la risposta. Dove una persona prima si fermava a riflettere, ora può reagire emotivamente. Dove prima spiegava il disagio con le parole, il corpo può esprimerlo attraverso resistenza, ritiro, ripetizione o agitazione. In questi momenti, il comportamento non è solo comunicazione — è il cervello che utilizza i sistemi ancora disponibili.

BPSD are Neurological – Not Psychological

Invece di chiederci:

“Perché si comporta così?”, iniziamo a porci una domanda diversa:

“Quale sistema sta attualmente guidando la risposta?”

Il comportamento in sé non è il problema. È il segnale che mostra quale parte del cervello sta sostenendo il peso dell'interpretazione in quel momento.

Quando riconosciamo questo cambiamento, il comportamento diventa più facile da comprendere e meno incline a essere etichettato come sfida, aggressività o non collaborazione.

Diventa ciò che è veramente — il cervello che si adatta al cambiamento neurologico affidandosi ai sistemi che restano accessibili.



Allied Health Professional



An allied health professional is a healthcare worker who provides specialised support to improve health, function, and quality of life.

In dementia care, they help with daily living, mobility, communication, nutrition, and emotional support for both the person and their family

Carer

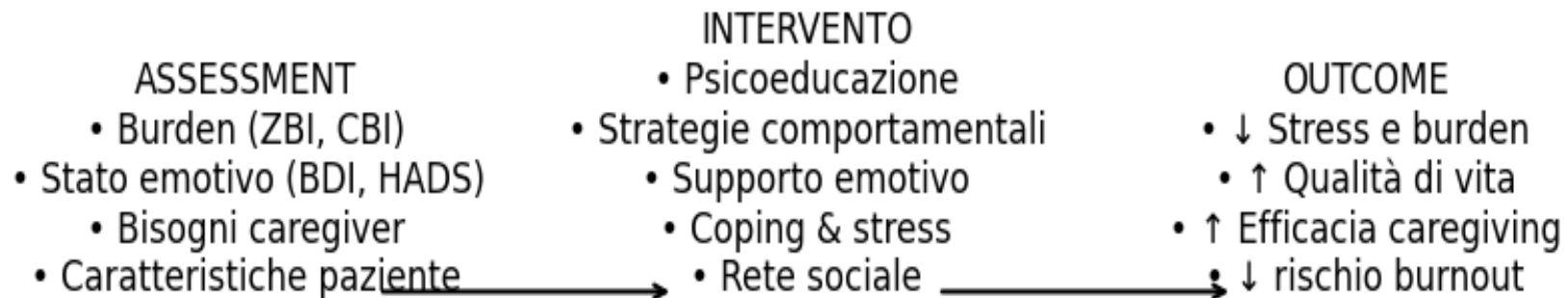


A carer provides ongoing physical, emotional, and practical support to a person living with dementia.

Carers may assist with daily activities, as well as offering companionship and advocacy.

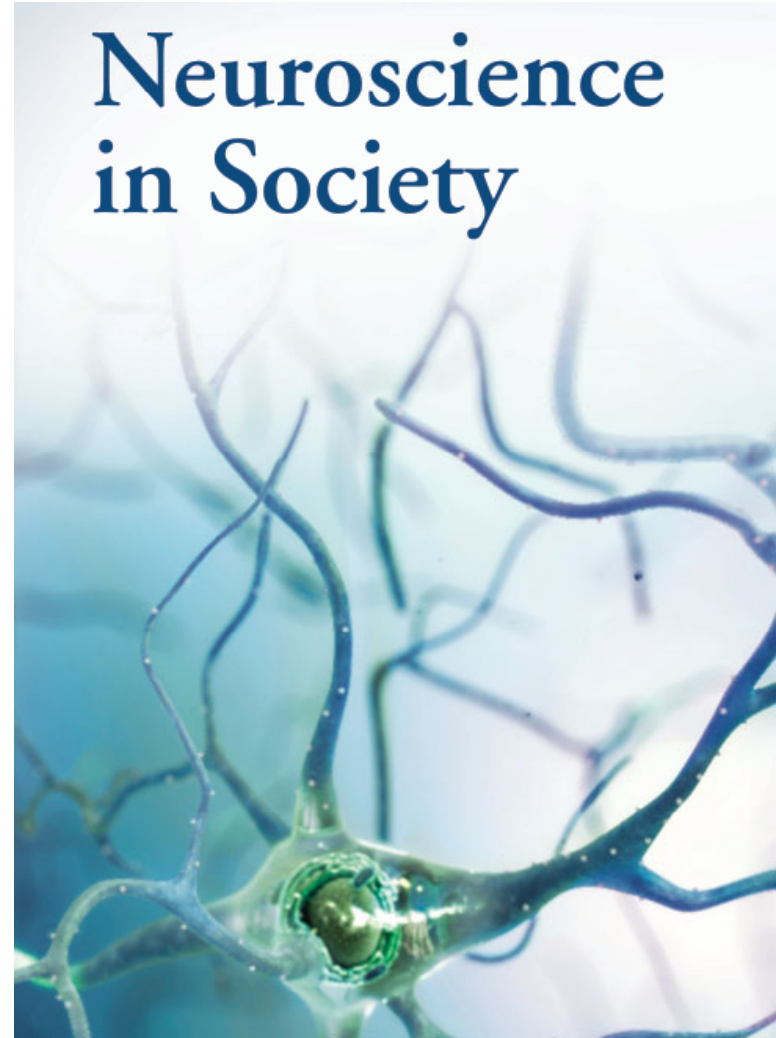
As dementia progresses, the responsibilities of a carer typically increase, and they often become central to ensuring the person's safety, wellbeing, and quality of life

Intervento sul caregiver nella demenza



AI & Neurodegenerazione:
LA GESTIONE CLINICA
al servizio della
qualità della vita

Neuroscience in Society



Modello Sanità 4.0 e Robotica

Immaginate un futuro in cui gli ospedali e le case di cura diventano luoghi all'avanguardia, con robot intelligenti che affiancano gli operatori sanitari nella cura e nell'assistenza dei pazienti. Questo modello sanitario "4.0" si basa sull'integrazione di tecnologie smart, dalla robotica avanzata ai sistemi di monitoraggio e archiviazione dati.

I *robot di assistenza*, ad esempio, sono stati sviluppati appositamente per supportare:

le attività personalizzate di riabilitazione,

il monitoraggio a distanza,

la valutazione medica e il carico di lavoro degli operatori,

il sostegno psicosociale delle persone con demenza al fine di migliorarne la qualità della vita.

Mentre i robot umanoidi si occupano di compiti pratici, quelli con sembianze animali offrono un conforto emotivo. Sebbene si tratti ancora di iniziative sperimentali, risulta fondamentale progettare queste tecnologie ascoltando direttamente le esigenze e le aspettative dei pazienti, in modo da garantirne l'efficacia e l'accettazione. Solo così potremo realizzare un futuro in cui l'innovazione tecnologica si coniuga con un'assistenza sanitaria realmente centrata sulla persona.

Strategia Globale per la Salute Digitale 2020-2025, OMS



Regulatory considerations on artificial intelligence for health - DHI Digital Health and Innovation (World Health Organization, 2023)

Riconoscendo il grande potenziale dell'AI nell'accelerare la trasformazione digitale dell'assistenza sanitaria, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) elenca le normative più importanti in una pubblicazione recente, **Strategia globale per la salute digitale 2020-2025**, al fine di garantire:

- un'attenta valutazione dei rischi e delle sfide etiche,
- la sicurezza e la privacy dei pazienti,
- l'uso responsabile dell'AI e la protezione dei diritti umani,
- lo sviluppo e l'implementazione di tecnologie digitali *adeguate, accessibili, convenienti, sostenibili e incentrate sull'uomo per la prevenzione, l'individuazione e la risposta alle malattie.*

Assicurando che i benefici di queste tecnologie siano *equamente distribuiti tra la popolazione* e che i potenziali impatti negativi siano adeguatamente affrontati.

(Wójcik *et al* 2021)



Realtà Aumentata e Device Intelligenti

Visori a Realtà Aumentata

Utilizzo di visori AR per addestrare i caregivers a vedere il mondo con gli occhi del paziente Alzheimer, favorendo l'empatia e la comprensione.

Device Intelligenti

Impiego di dispositivi indossabili o portabili per aiutare i pazienti nei momenti di difficoltà e superare barriere fisiche e psicologiche. *Internet of Things*, connettere dispositivi e oggetti presenti in casa in modo da comunicare tra loro per migliorare la salute, l'indipendenza e la qualità della vita di anziani.

Stimolazione Multisensoriale

Integrazione della realtà aumentata con terapie tradizionali come musicoterapia, arteterapia e doll-therapy per rafforzare corporeità ed emotività del paziente.

Chatbot per l'Assistenza Quotidiana

1

Dialogo Continuo

Sperimentazione di chatbot come Chat Yourself per mantenere un dialogo costante e attivo con se stessi (Smeriglio, 2024) e l'ambiente esterno.

2

Supporto nelle Attività

Facilitazione delle azioni quotidiane come riconoscere persone, orientarsi nel tempo e negli spazi, gestire i promemoria.

3

Benessere Psicologico

Preservare la percezione di normalità e il concetto di *personhood* (Kitwood, 1997) contribuendo al mantenimento dell'autostima e dell'autoefficacia del paziente.





Telemedicina nell'Assistenza Sanitaria

1 Definizione OMS

La telemedicina è definita come l'erogazione di servizi sanitari tramite tecnologie ICT, permettendo un dialogo a distanza tra professionisti e pazienti.

2 Trasmissione Sicura

Garantisce la trasmissione sicura di informazioni mediche in varie forme per prevenzione, diagnosi, trattamento e monitoraggio.

3 Integrazione Tecnologica

Integra device e strumenti innovativi per facilitare l'autogestione e l'autonomia dei pazienti.

Interventi Psicologici e Fattore Soggettivo

Aspetto	Obiettivo	Beneficio
Stima dei costi	Abbassare	Maggiore coping
Stima dei benefici	Aumentare	Maggiore impegno
Approccio psicologico	Positivo	Migliore compliance
Effetto fisiologico	Rilascio catecolamine	Contrasto sintomi



Smart-House per Pazienti Neurodegenerativi



Orientamento Ambientale

Sistemi intelligenti per aiutare i pazienti nell'orientamento all'interno della casa e del quartiere.



Routine Quotidiana

Supporto AI per mantenere una routine quotidiana che restituisca un senso di autonomia e identità, permettendo alla persona di continuare a vivere presso la propria abitazione, alleggerendo il peso fisico e psicologico che grava anche sui caregivers.



Sicurezza Domestica

Riduzione del rischio di incidenti domestici attraverso sistemi di monitoraggio e assistenza intelligenti, che restituiscono la percezione di sicurezza alla persona favorendo l'automonitoraggio.



Dementia-friendly communities

