La diagnosi precoce di Disturbo Neurocognitivo Minore/MCI e Maggiore in Medicina Generale

Perché si è reso necessario aggiornare le modalità di somministrazione del GPCog ?

1) Con la pubblicazione nel 2013 del DSM-5 e l'introduzione nella clinica del DNC Minore/MCI e DNC Maggiore/ demenze è cambiato il contesto clinico rispetto ai tempi della validazione del GPCog in cui l'obbiettivo del test era individuare principalmente la demenza.

2) Il GPCog ha una elevata sensibilità nell'intercettare anche il DNC minore/MCI, sovrapponibile a quella del MoCA

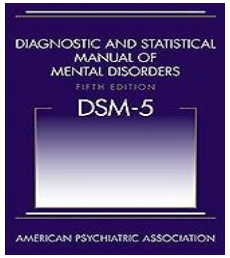
3) Il DSM-5 attribuisce un valore fondamentale primariamente al colloquio clinico per sondare l'entità del «**deterioramento cognitivo da un livello di funzionamento precedentemente raggiunto»** e l'eventuale presenza di compromissione funzionale correlata.

4) Ne consegue che la sezione del Questionario del GPCog deve essere somministrata prima della sezione psicometrica del GPCog

Valutazione cognizione/sistema limbico in ultra50enni: **Colloquio clinico**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition – **DSM-5** (APA)

I Disturbi Neurocognitivi (DNC)



Deficit clinico primario **funzione cognitiva.** Non presenti alla nascita/primo periodo di vita:

deterioramento da un livello di funzionamento precedentemente raggiunto.

Due sottotipi

1) **MINORE** **(Mild Cognitive Impairment- MCI)** **«diagnosi tempestiva»**

NON interferisce con autonomia attività quotidiane strumentali (IADL)

p. es., sono conservate le **attività strumentali complesse** quotidiane (IADL) come **pagamento bollette, gestione farmaci**, pur con sforzi maggiori, strategie compensative o adattamento)

2) **MAGGIORE** **(Demenza).** **INTERFERISCE con autonomia attività quotidiane (IADL-ADL)**

DIAGNOSI

1. **percezione** del **soggetto, di un informante o del medico** di un **lieve/consistente** declino cognitivo;

+

2. **riscontro** di modesto/consistente deterioramento prestazioni cognitive, **preferibilmente documentato da test neuropsicologici** standardizzati

DISTURBO SOGGETTIVO MEMORIA (DSM)

1) **percezione della persona** di un persistente alterazione delle capacità mnesiche rispetto al normale funzionamento. Il declino **non** viene notato dagli altri e l'esordio non è correlato a un evento acuto.

2) Prestazione cognitiva **normale** ai test cognitivi standardizzati.

3) **Possibile fase preclinica** di DNC minore/MCI e di DNC maggiore tipo Alzheimer

(27% DSM → MCI → 14% → DNC Mag. Alzh.)

4) Le persone che si preoccupano per il calo percepito delle funzioni cognitive hanno un rischio maggiore di sviluppare MCI e demenza.

5) Non è una categoria diagnostica della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie-10, della Classificazione Internazionale delle Malattie-11 e del DSM-5.

Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterization of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-278. doi:10.1016/S1474-4422(19)30368-0

Ruolo della Medicina Generale nel Piano Nazionale Demenze **(2014)**

PRESIDENZA
DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
CONFERENZA UNIFICATA

PROVVEDIMENTO 30 ottobre 2014.

Accordo, ai sensi dell'articolo 9, comma 2, lett. *c)* del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, le province, i comuni e le comunità montane sul documento recante: «Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze». (Rep. atti n. 135/CU).

Medicina Generale

Obiettivo 1. Interventi e misure di Politica sanitaria e socio-sanitaria

Aumentare le conoscenze della popolazione generale, delle persone con demenze e dei loro familiari, nonché dei professionisti del settore, ciascuno per i propri livelli di competenza e coinvolgimento, circa la prevenzione, la diagnosi tempestiva, il trattamento e l'assistenza delle persone con demenza con attenzione anche alle forme ad esordio precoce;

Obiettivo 2. Creazione di una rete integrata per le demenze e realizzazione della gestione integrata

2.1. Creazione, riorganizzazione e potenziamento di una rete di servizi e funzioni, a partire dal CDCD, che si configura come sistema integrato in grado di garantire la diagnosi e la presa in carico tempestiva, la continuità assistenziale ed un corretto approccio alla persona ed alla sua famiglia nelle diverse fasi della malattia e nei diversi contesti di vita e di cure (MMG, ambulatori per le demenze, Centri Diurni, ADI dedicata, etc.), con particolare attenzione agli aspetti etici.

Obiettivo 3. Implementazione di strategie ed interventi per l'appropriatezza delle cure

Migliorare la qualità dell'assistenza delle persone con demenza al proprio domicilio, presso le strutture residenziali e semiresidenziali e in tutte le fasi di malattia;

Promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci, delle tecnologie e degli interventi psico-sociali.

Obiettivo 4. Aumento della consapevolezza e riduzione dello stigma per un miglioramento della qualità della vita

Supportare le persone con demenza e i loro familiari fornendo loro corrette informazioni sulla malattia e sui servizi disponibili per facilitare un accesso ad essi quanto più tempestivo possibile;

Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze

PDTA

Regionali

Aziendali

https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/pdta-demenze
https://demenze.regione.veneto.it/PDTA

Ministero della Salute – Istituto Superiore Sanità
Tavolo Permanente sulle Demenze: **Fondo per l'Alzheimer e le demenze (2021)**

VISTO l'articolo 1, comma 330, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, recante: "*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2021 e bilancio pluriennale per il triennio 2021-2023*", il quale prevede che "*Al fine di migliorare la protezione sociale delle persone affette da demenza e di garantire la diagnosi precoce e la presa in carico tempestiva delle persone affette da malattia di Alzheimer, è istituito, nello stato di previsione del Ministero della salute, un fondo denominato «Fondo per l'Alzheimer e le demenze», con una dotazione di 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2021, 2022 e 2023*";

IL MINISTRO DELLA SALUTE

di concerto con

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

VISTO il decreto del Direttore generale della prevenzione sanitaria 11 febbraio 2021 con il quale è stato costituito il Tavolo per il monitoraggio e l'implementazione del PND (di seguito nominato "Tavolo permanente sulle demenze"), operativo in via di fatto già dal 2015, con il coordinamento del Ministero della salute e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), aggiornato con decreto del Direttore generale della prevenzione sanitaria del 15 giugno 2022 e, da ultimo, in data 22 luglio 2022;

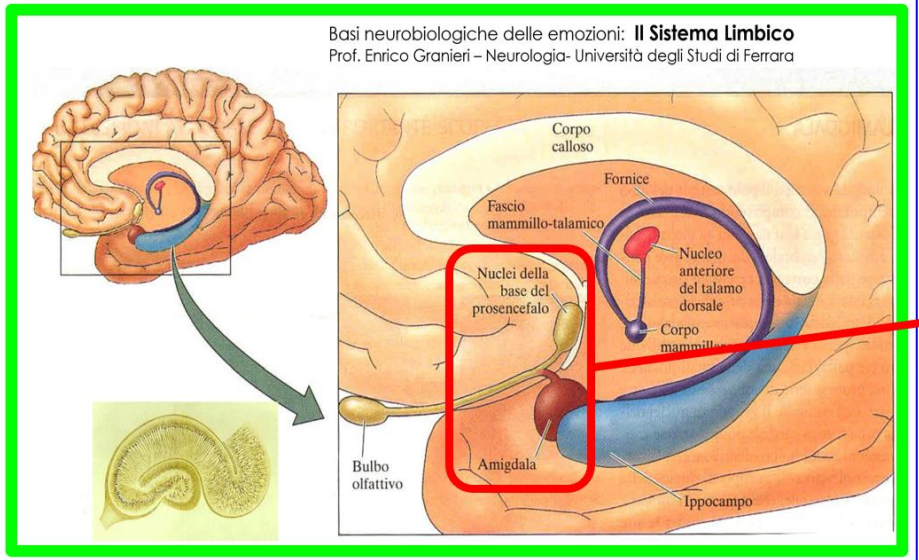
d) In applicazione del PND, le Regioni e le Province autonome, ai sensi dell'articolo 1, comma 331, della legge n. 178 del 2020, predispongono le seguenti linee di azione, mediante Piani triennali di attività, volti ad affrontare, tra l'altro, specifiche aree di criticità nella diagnosi e nella presa in carico delle persone con demenza, anche con soluzioni sperimentali e innovative o con l'ausilio di apparecchiature sanitarie:

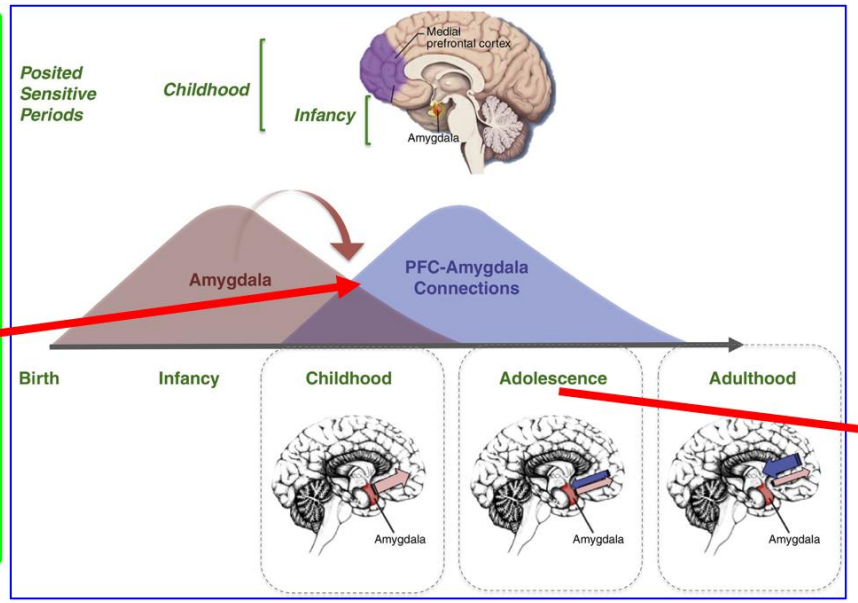
- potenziamento della diagnosi precoce del Disturbo Neurocognitivo (DNC) minore/Mild Cognitive Impairment (MCI) e sviluppo di una carta del rischio cognitivo per la pratica clinica, mediante investimenti, ivi incluso l'acquisto di apparecchiature sanitarie, consolidando il rapporto con i servizi delle cure primarie e proseguendo nell'osservazione dei soggetti con DNC/MCI arruolati fino all'eventuale conversione a demenza;
- ✓ potenziamento della diagnosi tempestiva del DNC maggiore, consolidando il rapporto con i servizi delle cure primarie;
- ✓ potenziamento della sperimentazione, valutazione e diffusione di interventi di telemedicina tesi ad assicurare la continuità delle cure in tutti i contesti assistenziali;
- ✓ definizione di attività di sperimentazione, valutazione e diffusione di interventi di tele-riabilitazione tesi a favorirne l'implementazione nella pratica clinica corrente, anche a partire dai risultati raggiunti con il precedente Fondo;
- ✓ consolidamento e diffusione della sperimentazione, valutazione e diffusione dei trattamenti psicoeducazionali, cognitivi e psicosociali nella demenza in tutti i contesti assistenziali (Centri per i disturbi cognitivi e demenze, Centri Diurni, RSA, cure domiciliari etc.) e comunque nei contesti di vita delle persone.

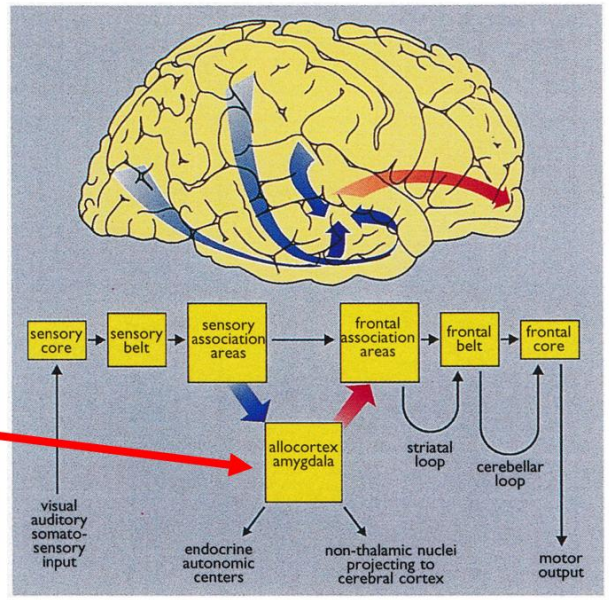
LA COGNIZIONE

<u>Il sistema limbico</u>: dalla conoscenza infantile inconsapevole allo della sviluppo memoria episodica autobiografica (Self)

La cognizione. **Il sistema limbico**: dalla conoscenza infantile inconsapevole allo sviluppo memoria episodica autobiografica (Self)







I sei Domini Cognitivi

Memoria
conoscenza infantile inconsapevole → mem. episodica-autobiografica (Self)

Attenzione complessa
attenzione sostenuta, attenzione divisa, attenzione selettiva, velocità di elaborazione

Percettivo-motorio
percezione visiva, **ragionamento visuo-costruttivo,** coordinazione percettivo-motoria

Linguaggio
linguaggio espressivo (include: denominazione, capacità di trovare le parole, fluenza, grammatica e sintassi, linguaggio recettivo)

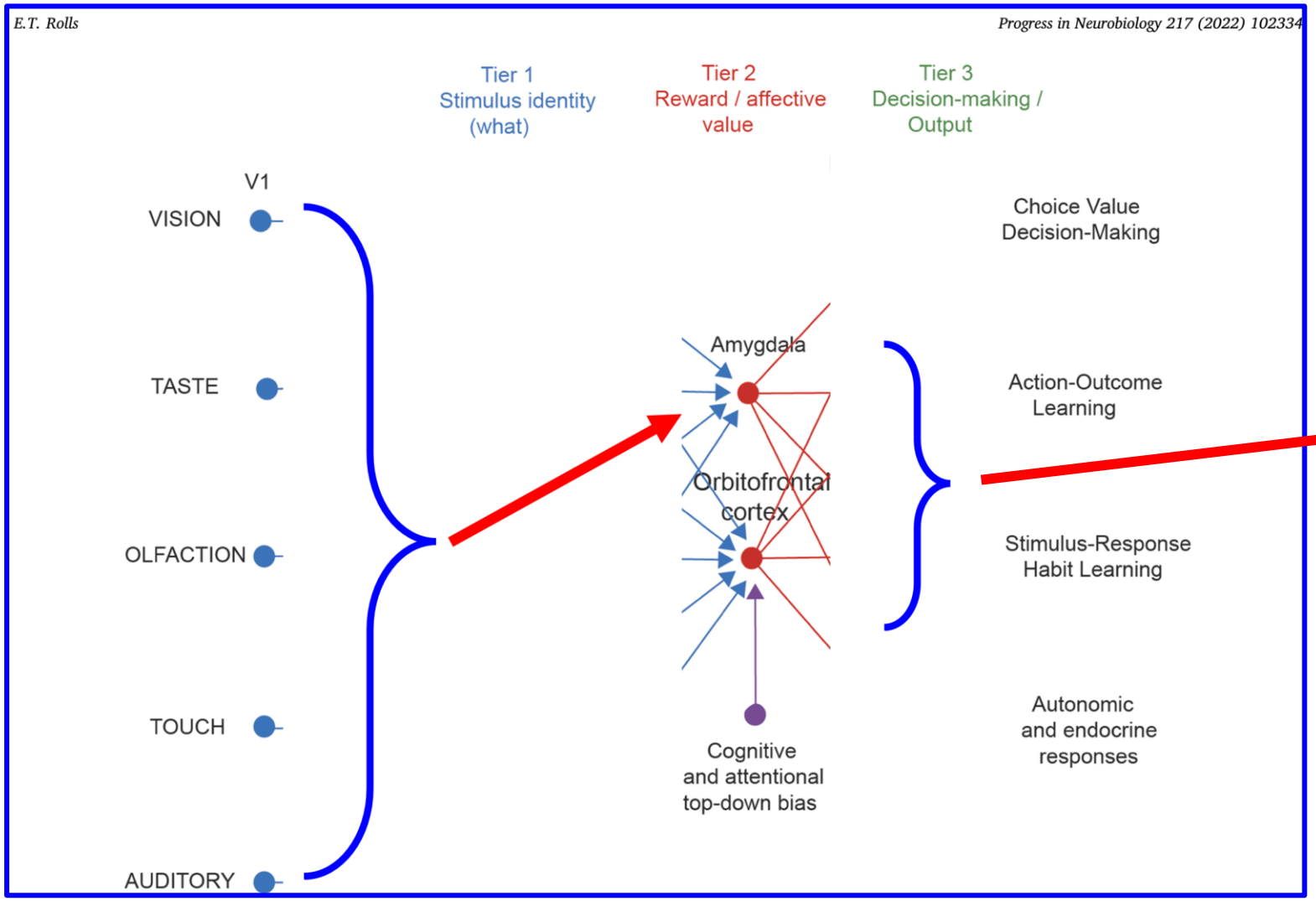
Funzione esecutiva
pianificazione, **processi decisionali**, memoria di lavoro, capacità critica, risposta a feedback/correzione di errori, inibizione, flessibilità

Basic ADL (ADL) **Instrumental ADL (IADL)** **Advanced ADL (AADL)**

Adattato da: Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):634-642. doi:10.1038/nrneurol.2014.181
Poletti Michele. (2009). Sviluppo cerebrale, funzioni esecutive e capacità decisionale in adolescenza. Giornale Italiano di Psicologia. 36. 572
Tottenham, N.; Gabard-Durnam, L.J. The developing amygdala: A student of the world and a teacher of the cortex. *Curr. Opin. Psychol.* **2017**, *17*, 55–60
Braak, H.; Braak, E. Neuropathological stages of Alzheimer's disease. In *An Atlas of Alzheimer's Disease*; de Leon, M.J., Ed.; The Parthenon Publishing Group: Carnforth, UK, 1999; pp. 57–74.

GENESI BIOSFERA: dalla ~~**Amnesia**~~ **Conoscenza infantile** alla **Memoria Episodica Autobiografica (Self)**

Sviluppo **sistema limbico** e marcatura **orbito-frontale** delle **emozioni di eventi/esperienze** con **TEMPO e SPAZIO**



Rolls ET. The hippocampus, ventromedial prefrontal cortex, and episodic and semantic memory. Prog Neurobiol. 2022 Oct;217:102334.

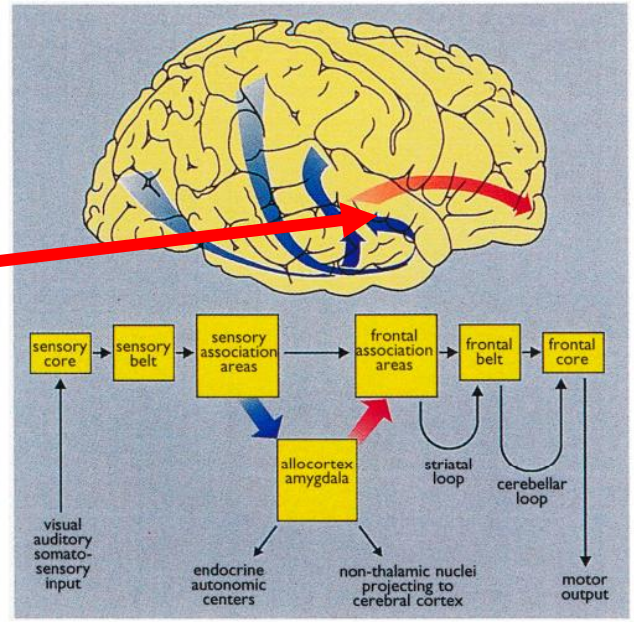


Figure 5. The limbic loop. The afferent leg (blue arrow) from the sensory association areas to the prefrontal cortex branches off to eventually converge upon the entorhinal cortex and amygdala. The efferent leg (red arrow) from the entorhinal region, amygdala, and hippocampal formation influences the prefrontal cortex. Reproduced with permission from [120].

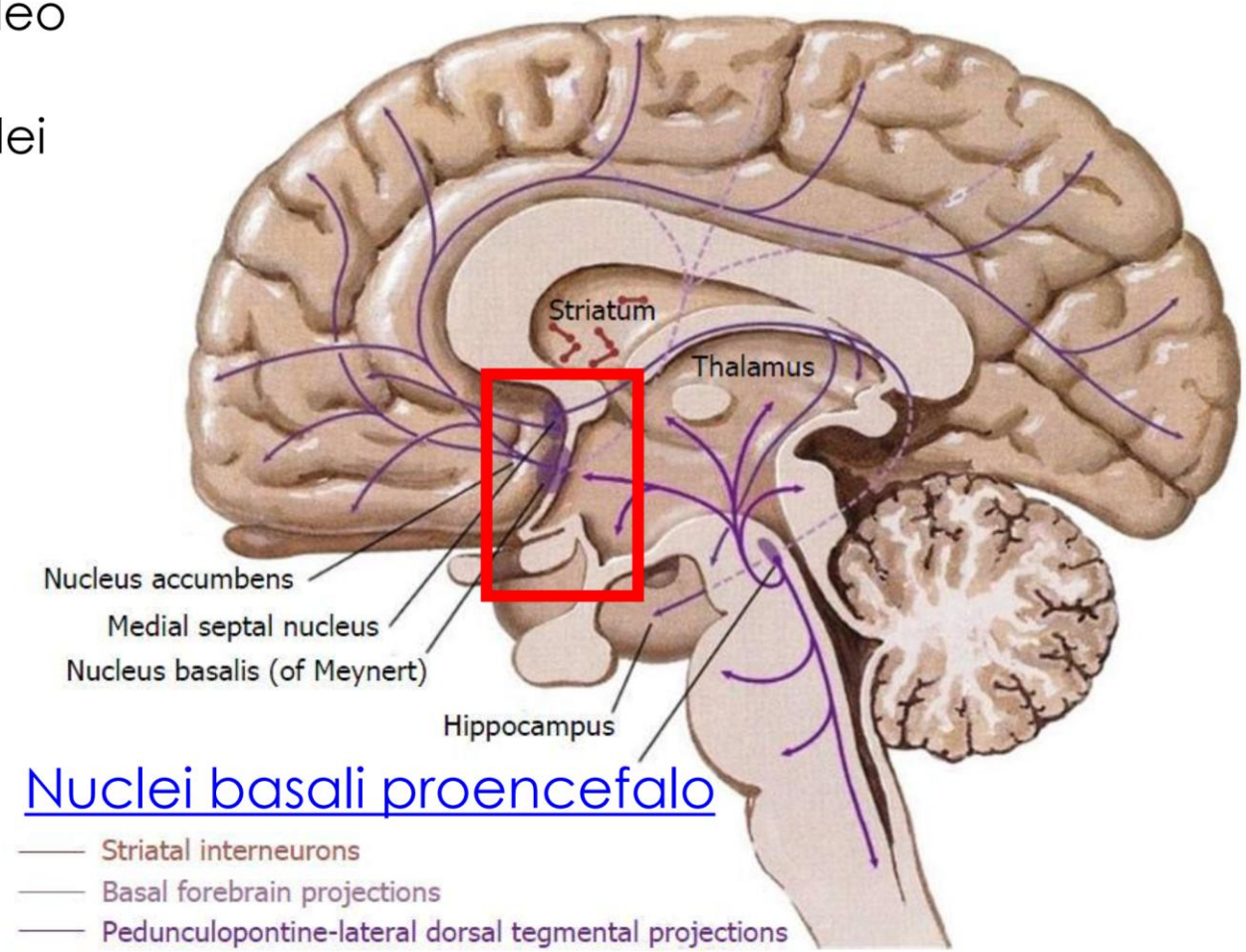
Braak, H.; Braak, E. Neuropathological stages of Alzheimer's disease. In *An Atlas of Alzheimer's Disease*; de Leon, M.J., Ed.; The Parthenon Publishing Group: Carnforth, UK, 1999; pp. 57–74.

Collegamento tra amigdala e corteccia prefrontale: il sistema colinergico

Il sistema colinergico include:

a) Nuclei basali del proencefalo tra cui il nucleo basale di Meynert;
b) Fasci neuronali colinergici colleganti i nuclei basali alla corteccia
c) recettori colinergici

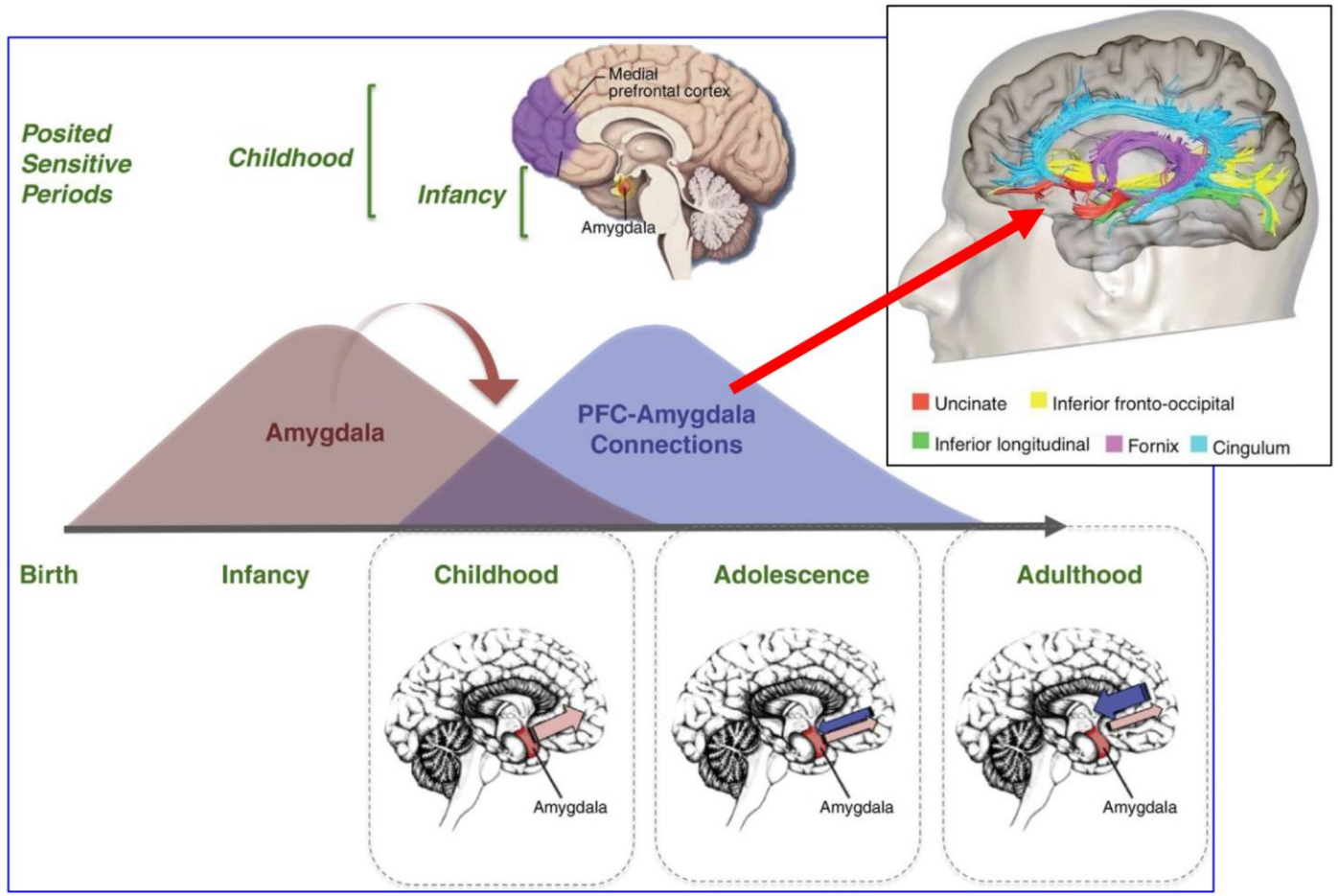
Negli anziani sani, **il volume del proencefalo basale è associato alla cognizione generale:** l'integrità di questa struttura contribuisce alla resilienza del cervello nell'invecchiamento e rallenta il declino cognitivo nell'Alzheimer



Sultzer D.L., BRAIN 2018: 141; 622–628

GENESI BIOSFERA: dalla ~~**Amnesia**~~ **Conoscenza infantile** alla **Memoria Episodica**
Sviluppo **sistema limbico** e marcatura **orbito-frontale** delle **emozioni di eventi/esperienze** con **TEMPO e SPAZIO**

Collegamento tra amigdala e corteccia prefrontale: il sistema colinergico



Il **Nucleo basale di Meynert si attiva nella fanciullezza:** è un **«ponte»** che collega il sistema limbico alla **corteccia prefrontale**.
Il **Nucleo basale di Meynert è una** principali fonti di **neurotrasmissione colinergica** nella **corteccia cerebrale che è priva di cellule colinergiche**

Nelson, P.T., Braak, H. Markesbery, W.R. Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A complex but coherent relationship. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2009**, *68*, 1–1
Aghourian, M. et al. Quantification of brain cholinergic denervation in Alzheimer's disease using PET imaging with [18F]-FEOBV. *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 1531–1538.

Cognizione normale, Disturbi Neurocognitivi e Stadi Neuropatologici di Braak (Braak et al. 2011)

NORMALE — Nessuna perdita di memoria o smemoratezza occasionale ed irrilevante — **CDR= 0; FAST= 0; BRAAK: I-II** — 83 % 100nari

DISTURBO SOGGETTIVO MEMORIA
Lieve smemoratezza permanente non misurabile da test — 50-80% ultra70enni

PRECLINICA — 27% MCI

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT
Lieve smemoratezza permanente misurabile da test — 10-20% ultra65enni, stabile a 3 anni 34%, remissione 16%

15 - 20%

DEMENZA LIEVE

DEMENZA MODERATA

DEMENZA GRAVE

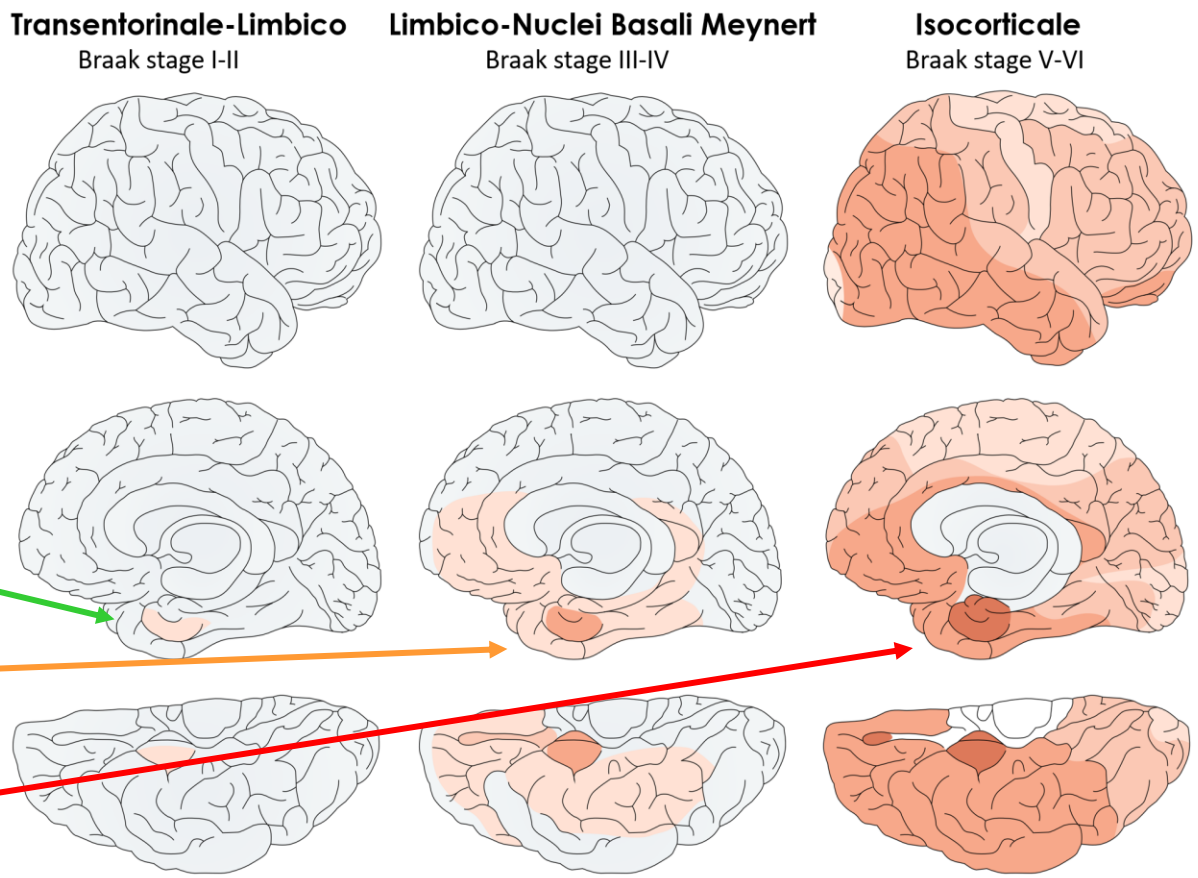
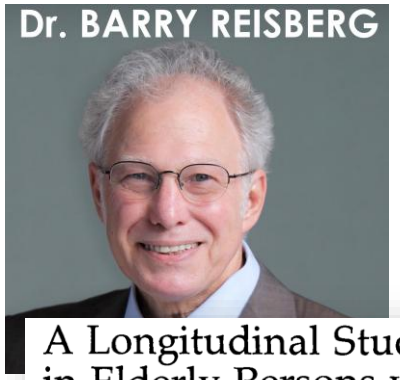


Fig. 3 | **Braak staging of neurofibrillary changes in prodromal and clinical Alzheimer disease.** Tau pathology (orange) occurs in the entorhinal cortex very early in Alzheimer disease. Lesions in the entorhinal cortex disrupt the flow of incoming olfactory information to the hippocampus and would be expected to affect performance on odour memory and odour identification tasks. Reproduced with permission from REF.[24], Springer Nature Limited.

Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2019 Jan;15(1):11-24.

Diagnosi Precoce e Tempestiva: importanza del colloquio e della stadiazione



Cognizione Normale

A Longitudinal Study of Cognitive Function in Elderly Persons with Subjective Memory Complaints

Charles Flicker, PhD, Steven H. Ferris, PhD, and Barry Reisberg, MD

Objective: To assess change in cognitive function in elderly individuals with subjective memory loss over a follow-up interval of more than 3 years.
Design: Prospective cohort study.
Setting: An outpatient research clinic in aging and dementia at a university hospital.
Participants: A convenience sample of 59 healthy, elderly individuals (mean age 68.7 years) with memory complaints but no clinically apparent cognitive dysfunction.
Measurements: Participants were given a full diagnostic evaluation and were administered a neuropsychological test battery at baseline and follow-up. The cognitive assessment battery included 12 tests of recent memory, immediate memory, language function, visuospatial praxis, and psychomotor speed. Most of the tests had been established to be sensitive to cross-sectional age differences.
Results: Of 59 subjects, 54 (91.5%) were successfully followed up an average of 3.4 years later. Between baseline and follow-up, two tests exhibited significant improvement, two tests exhibited significant decline, and the other eight were unaffected.
Conclusion: Elderly individuals with subjective perceptions of cognitive decrements who fail to provide clear evidence of cognitive impairment upon clinical interview are not at high risk for progressive cognitive deterioration over the subsequent 3- to 4-year interval. **J Am Geriatr Soc 41:1029–1032, 1993**

Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia

Charles Flicker, PhD; Steven H. Ferris, PhD; and Barry Reisberg, MD

Article abstract—We conducted full diagnostic evaluations, including a comprehensive cognitive assessment battery, of a group of 32 elderly subjects with a clinically identified mild cognitive impairment and a group of 32 age-matched and education-matched normal subjects. The mildly impaired subjects performed significantly more poorly than the controls on tests of recent memory, remote memory, language function, concept formation, and visuospatial praxis. Follow-up evaluations of cognitive status 2 years later revealed clinically detectable cognitive decline relative to baseline in 23 (72%) of the mildly impaired subjects. Several of the objective psychological tests accurately discriminated at baseline between the decliners and nondecliners in the mildly impaired group. Among the 20 mildly impaired subjects with no complicating conditions, 16 exhibited cognitive deterioration between baseline and follow-up. These results suggest that most elderly subjects with mild cognitive deficits, as determined by clinical evaluation and objective psychological testing, will manifest the progressive mental deterioration characteristic of dementia and that psychometric predictors can be used to distinguish between benign and more significant underlying disorders in mildly impaired elderly subjects.

NEUROLOGY 1991;41:1006–1009

FAST STAGING

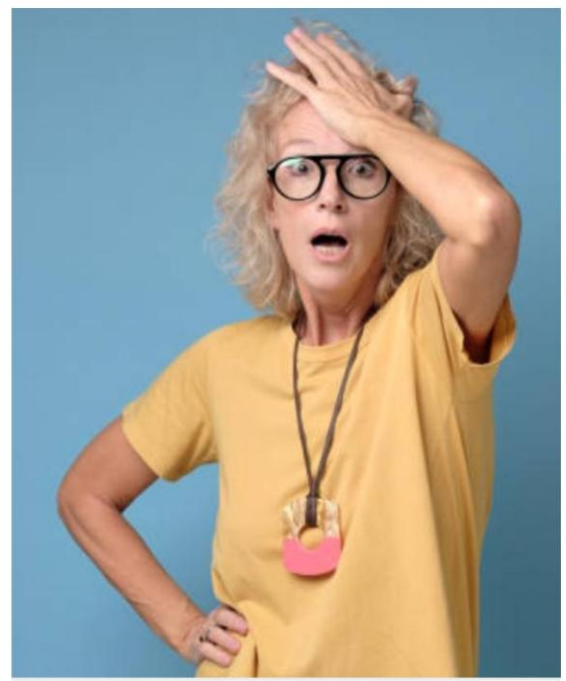
Functional Assessment Staging Test

The Functional Assessment Staging Test (FAST) is the most well validated measure of the course of AD in the published, scientific literature.
The stages of Alzheimer's disease as defined by FAST are:

Stage	Stage Name	Characteristic	Expected Untreated AD Duration (months)	Mental Age (years)	MMSE (score)
1	Normal Aging	No deficits whatsoever	--	Adult	29-30
2	Possible Mild Cognitive Impairment	Subjective functional deficit	--		28-29
3	Mild Cognitive Impairment	Objective functional deficit interferes with a person's most complex tasks	84	12+	24-28
4	Mild Dementia	IADLs become affected, such as bill paying, cooking, cleaning, traveling	24	8-12	19-20
5	Moderate Dementia	Needs help selecting proper attire	18	5-7	15
6a	Moderately Severe Dementia	Needs help putting on clothes	4.8	5	9
6b	Moderately Severe Dementia	Needs help bathing	4.8	4	8
6c	Moderately Severe Dementia	Needs help toileting	4.8	4	5
6d	Moderately Severe Dementia	Urinary incontinence	3.6	3-4	3
6e	Moderately Severe Dementia	Fecal incontinence	9.6	2-3	1
7a	Severe Dementia	Speaks 5-6 words during day	12	1.25	0
7b	Severe Dementia	Speaks only 1 word clearly	18	1	0
7c	Severe Dementia	Can no longer walk	12	1	0
7d	Severe Dementia	Can no longer sit up	12	0.5-0.8	0
7e	Severe Dementia	Can no longer smile	18	0.2-0.4	0
7f	Severe Dementia	Can no longer hold up head	12+	0-0.2	0

METAMEMORIA: Autocontrollo funzionamento memoria

Le funzioni cognitive, psichiche e sensoriali dispongono di **feedback costante di performance** (**INSIGHT,** assente negli anosognosici per la memoria)



Memory Assessment Clinics – Questionnaire

Cognome …… Nome……

Nato/a il ……..Data dell'intervista……

Esaminatore……..

Consegne per il soggetto

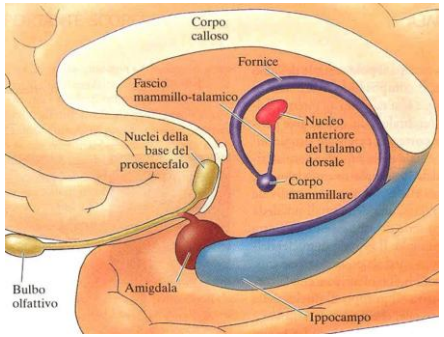
"Pensando al (definire un periodo di tempo precedente la prima intervista o ultima visita) che giudizio può dare sulle sue capacità (abilità) nei seguenti compiti che richiedono un impegno di memoria"

	Molto meglio ora	Un po' meglio ora	Più o meno uguale	Un po' peggio ora	Molto peggio ora
Ricordarmi i nomi di persone che mi sono state da poco presentate					X
Ricordarmi i numeri di telefono che uso tutti i giorni o almeno una volta la settimana				X	
Ricordarmi dove o messo gli oggetti (chiavi, occhiali..)			X		
Ricordarmi eventi (fatti) precisi che ho appena letto nel giornale o sentito alla TV o in una conversazione			X		
Ricordarmi le cose da comperare quando entro in un negozio o in farmacia			X		
Complessivamente la mia memoria di adesso rispetto a quella del passato è…				X	

Segnare con una **X** la casella corrispondente alla risposta che ritenere più corretta

Crook TH 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. Int Psychogeriatr. **1992**; 4(2):165-76.

Metodologia. «Case Finding» . Valutazione cognizione in ultra50enni: **Colloquio clinico (SIMG 2015)**



STATO MENTALE NORMALE
Nessuna alterazione mnesica e/o psicologica e/o funzionale

Disturbi Neurocognitivi Minori o Maggiori (DSM-5)

«Case Finding» : disturbo **mnesico** e/o **psicologico** e/o **funzionale**

1° tappa
riconoscimento

1) ha più difficoltà a ricordare avvenimenti recenti?
2) ha più difficoltà a ricordare conversazioni a distanza di pochi giorni?
3) quando parla, ha più difficoltà a scegliere le parole giuste o tende a sbagliare le parole più spesso?

4) è meno capace di gestire denaro e questioni finanziarie (ad es. pagare conti, programmare le spese)?
5) è meno capace di gestire e assumere i suoi farmaci da solo?
6) richiede più assistenza per utilizzare i mezzi di trasporto (sia privati che pubblici)?
7) trova più difficili le sue attività e passatempi (volontariato, vita sociale, letture, carte, enigmistica, TV,..) ?
Per chi lavora: incontra maggiori difficoltà nello svolgere il suo lavoro ? Nel risolvere imprevisti ?

PHQ-2

Nelle ultime due settimane, per quanti giorni..

8) **..ha provato poco interesse o piacere nel fare le cose ?**
9) **.. si è sentito/a giù di morale, depresso/a, senza speranze ?**

10) disinibizione, allucinazioni ...

Pirani A, et al., Rivista SIMG, 2015