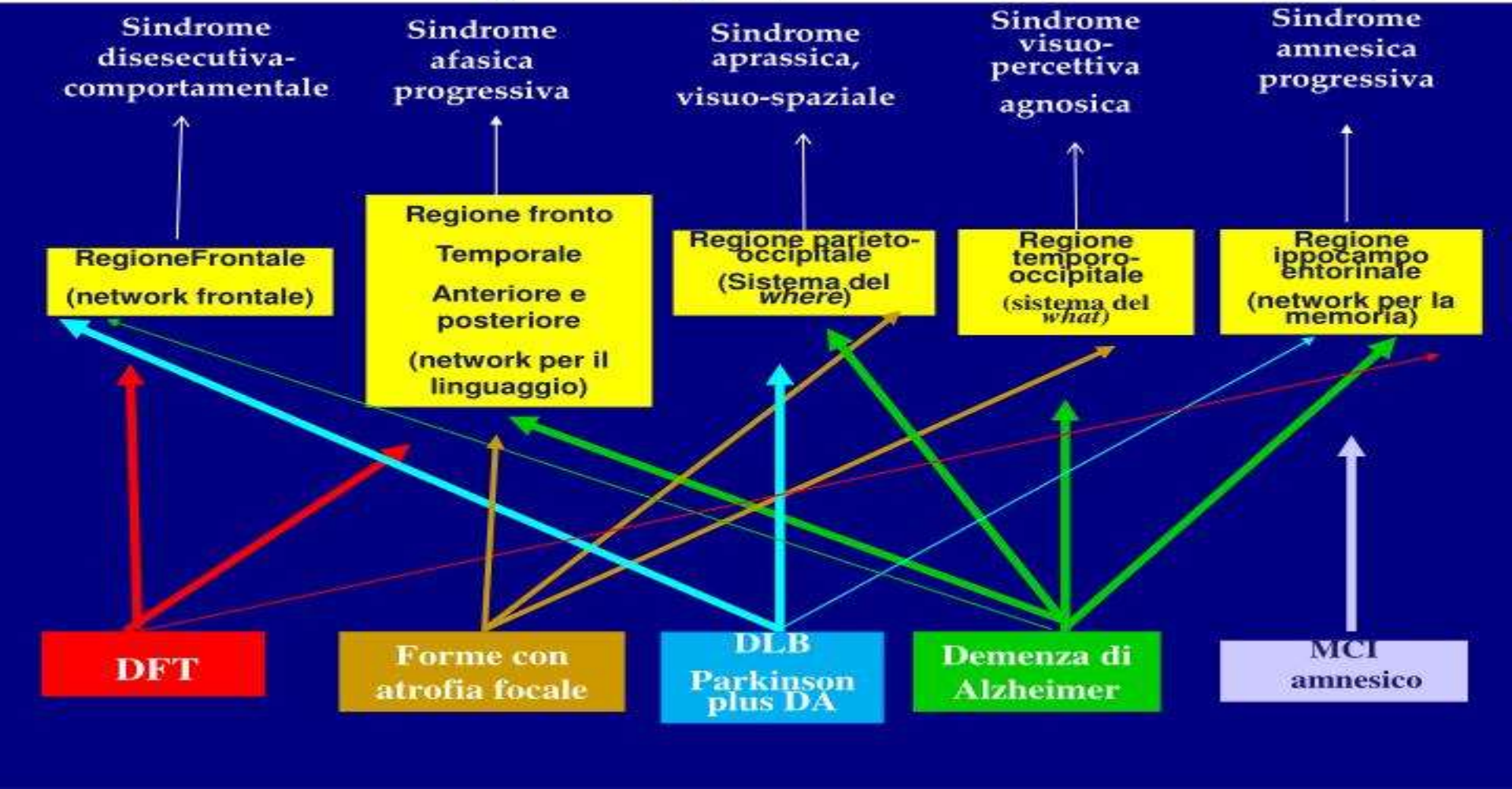
Riabilitazione nel Disturbo Neurocognitivo:

indicazioni, potenziali e limiti.

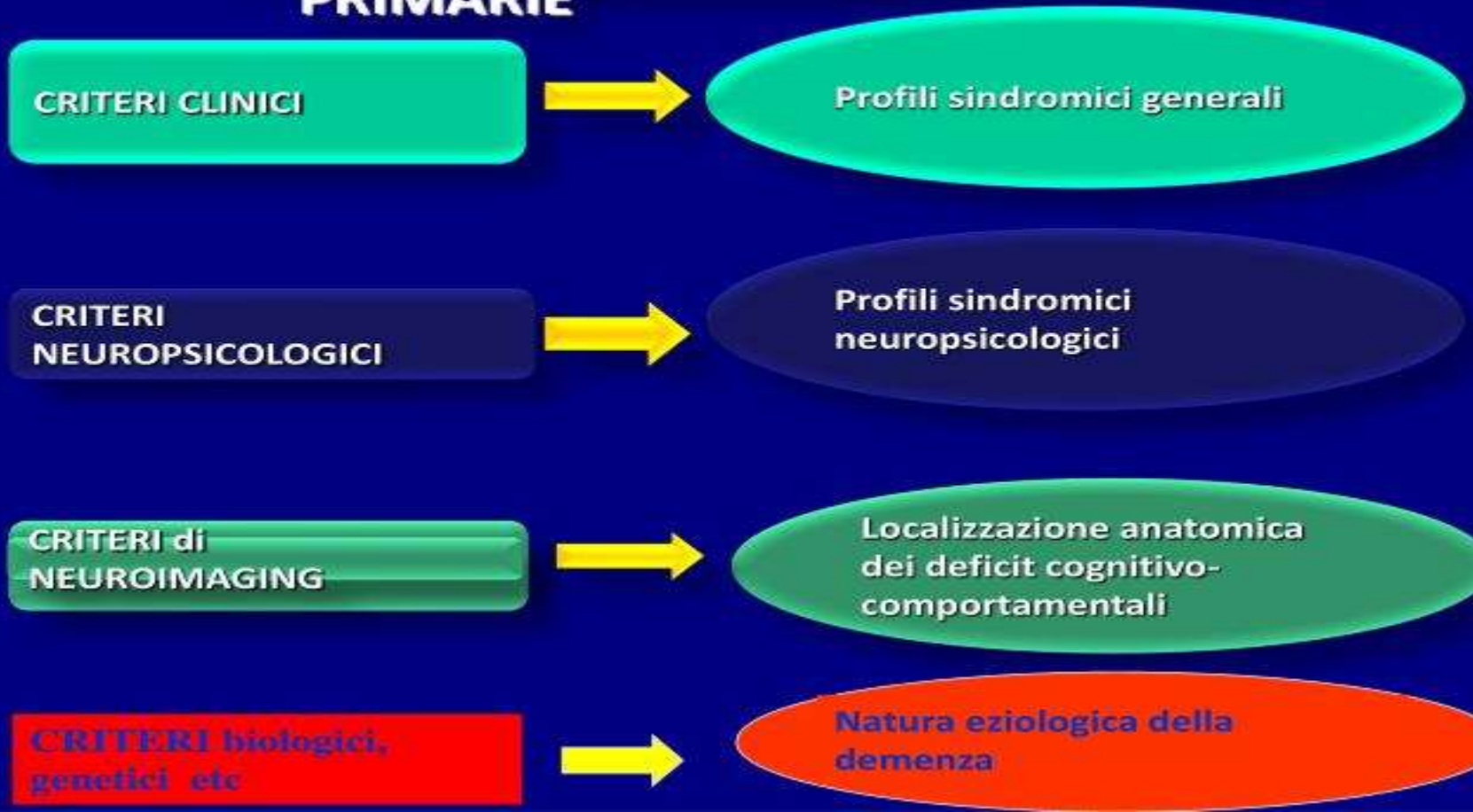
Sabato 20 Maggio 2023

Dott.ssa Mariacristina Lupinetti

Profili neuropsicologici, strutture anatomiche,



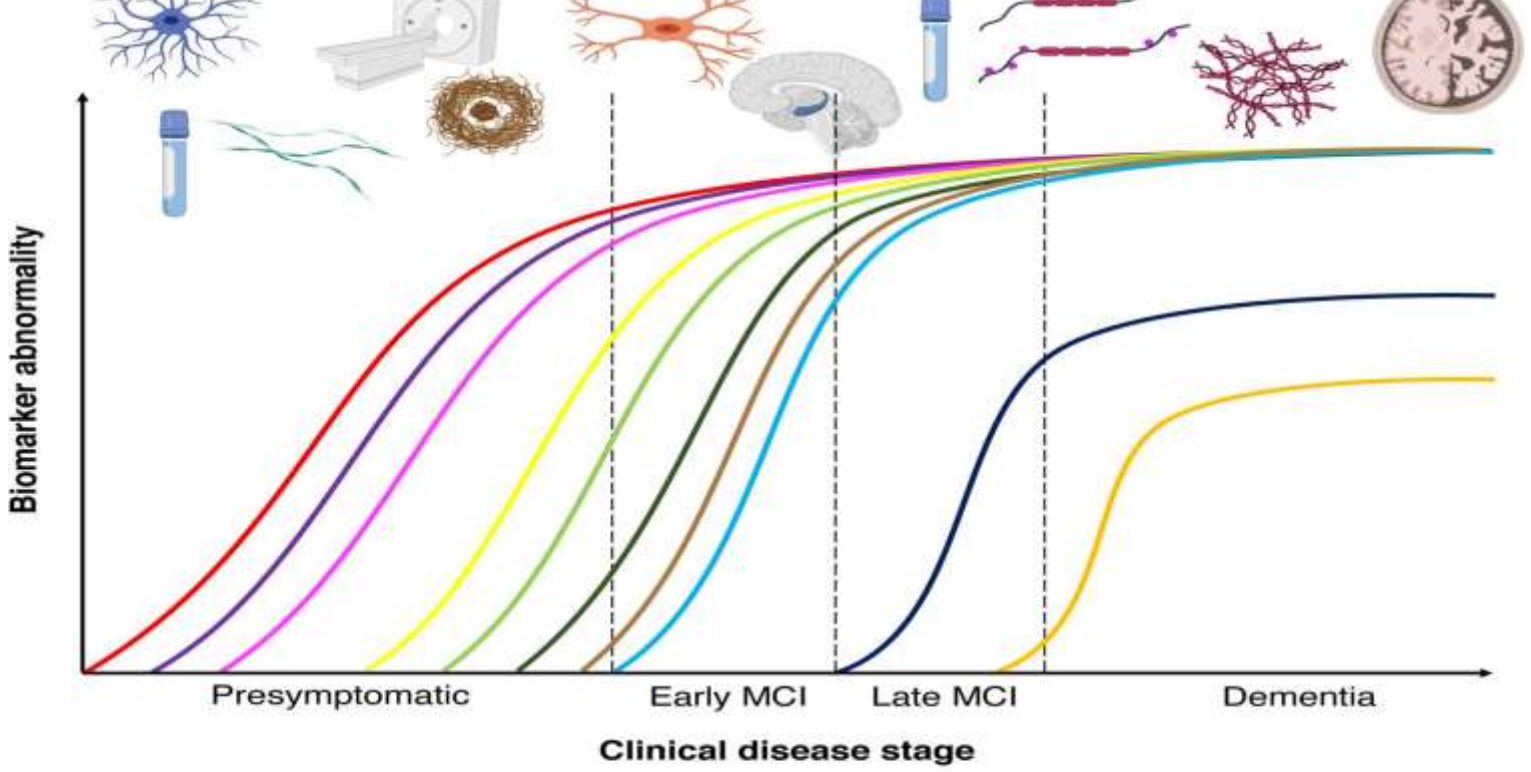
PERCORSO DIAGNOSTICO NELLE DEMENZE DEGENERATIVE PRIMARIE



Mild Cognitive Impairment

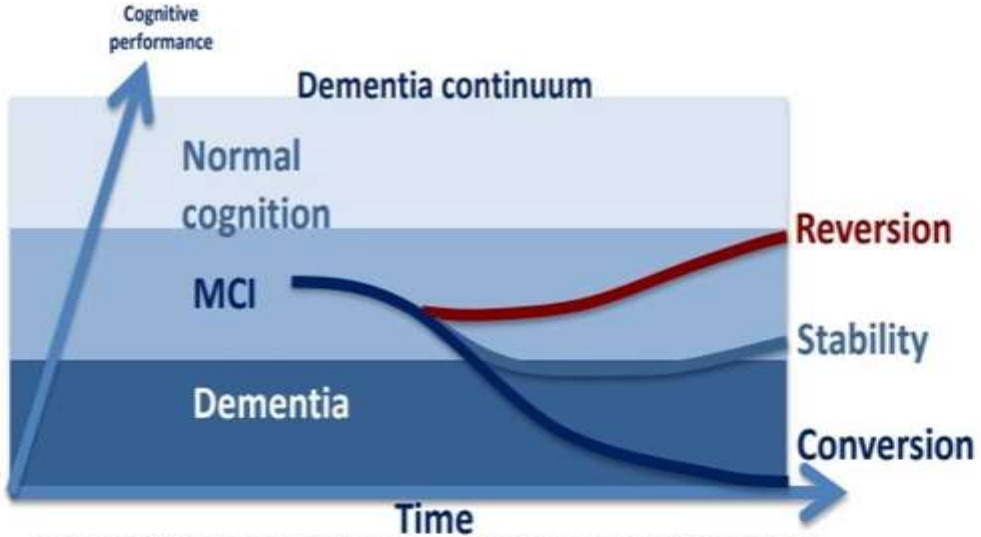
Possibile *fase di transizione* tra l'invecchiamento normale e la demenza di Alzheimer in cui i soggetti mostrano disturbi di memoria o deficit in altre funzioni cognitive senza impatto sulle funzioni strumentali né di base

- **Soggetti con deficit isolato di memoria (MCI amnesico)**
- **Soggetti con deficit di una o più funzioni cognitive senza disturbo di memoria (MCI-non amnesico)**
- **Soggetti con lieve deficit di memoria e deficit in più aree cognitive**


Biomarker abnormality
Presymptomatic
Early MCI
Late MCI
Dementia
Clinical disease stage
Astrocyte dysfunction
CSF Aβ42
PET Aβ
Microglial activation
FDG-PET
MRI hippocampal volume
CSF t-tau or p-tau
MRI brain structure
Cognition
Clinical function

An AD diagnosis is often made late in the disease continuum

- A more timely and accurate dementia diagnosis may reduce the impact of misdiagnosis
- A timely and accurate diagnosis provides access to a pathway of care and enables patients and their families to plan for the future
- Early diagnosis and treatment of patients with AD can improve the efficacy of the presently available drugs and of lifestyle changes leading to a better QoL, a longer patient's autonomy and reduced direct and indirect costs



REVERSIONE ALLA NORMALITÀ DEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E METANALISI. *Canevelli Marco, Grande Giulia, Lacorte Eleonora, Mariani Claudio, Bruno Giuseppe, Vanacore Nicola*

XII Convegno

IL CONTRIBUTO DEI CENTRI PER I DISTURBI COGNITIVI
E LE DEMENZE NELLA GESTIONE INTEGRATA
DEI PAZIENTI

15 – 16 novembre 2018

Lo studio "Interceptor"

Paolo Maria Rossini
Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS
Istituto di Neurologia
Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Gemelli
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

Strategic project promoted
by Italian Medicines Agency (AIFA)

INTERCEPTOR PROJECT

ON THE EARLY DIAGNOSIS OF THE PRODROMAL STAGE OF ALZHEIMER DISEASE. THE PROGRESSION FROM MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) TO DEMENTIA: THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE EARLY INTERCEPTION OF PATIENTS TO WHOM PROVIDE FUTURE DISEASE-MODIFYING DRUGS

Best combination of Biomarkers

High accuracy (specificity/sensibility), non-invasive,
Higly available on the territory, financially sustainable

- Lo studio avrà una durata complessiva di 54 mesi. Sei mesi saranno impiegati per predisporre la rete organizzativa ed operativa, 6 mesi per il reclutamento dei pazienti e la raccolta dei bio-marcatori, 3 anni di follow-up clinico e 6 mesi nel corso dei quali verranno analizzati i risultati di tutti i marcatori e preparata la relazione finale. La Frequenza del follow-up neuropsicologico e clinico sarà di ogni 6 mesi In tal modo verranno effettuate 7 valutazioni dal T0 (reclutamento) al T6 (42 mesi).
- Tutti i farmaci assunti al momento della diagnosi di MCI -a meno di urgenze successive al reclutamento da fronteggiare- sono ammissibili senza cambiamenti nel corso dello studio a meno che essi interferiscano a giudizio del Medico Reclutante con processi attentivo-cognitivi al punto da rendere i tests neuropsicologici non affidabili. Entro 60 giorni dal T0 (reclutamento sulla base della batteria dei TNP e dell'acquisizione del 'consenso informato') si dovranno eseguire i marcatori individuato nello studio.

PRIMARY & SECONDARY ENDPOINTS: percentage of MCI to AD conversion during a 3.5 years follow-up. Best combination of biomarkers able to predict conversion with the the highest accuracy low or no invasiveness and best financial sustainability. Biorepository for biomarkers.

Longitudinal, Multicentric, Coort study

500 MCI subjects (aMCI 75% na-MCI 25%) from 20 recruiting centers on the Italian territory.

Total project duration 54 months. From the day of recruitment (T0) during 60 days acquisition of of the following 'standard' biomarkers:

Neuropsycological tests (MMSE e DRF – FCSRT)

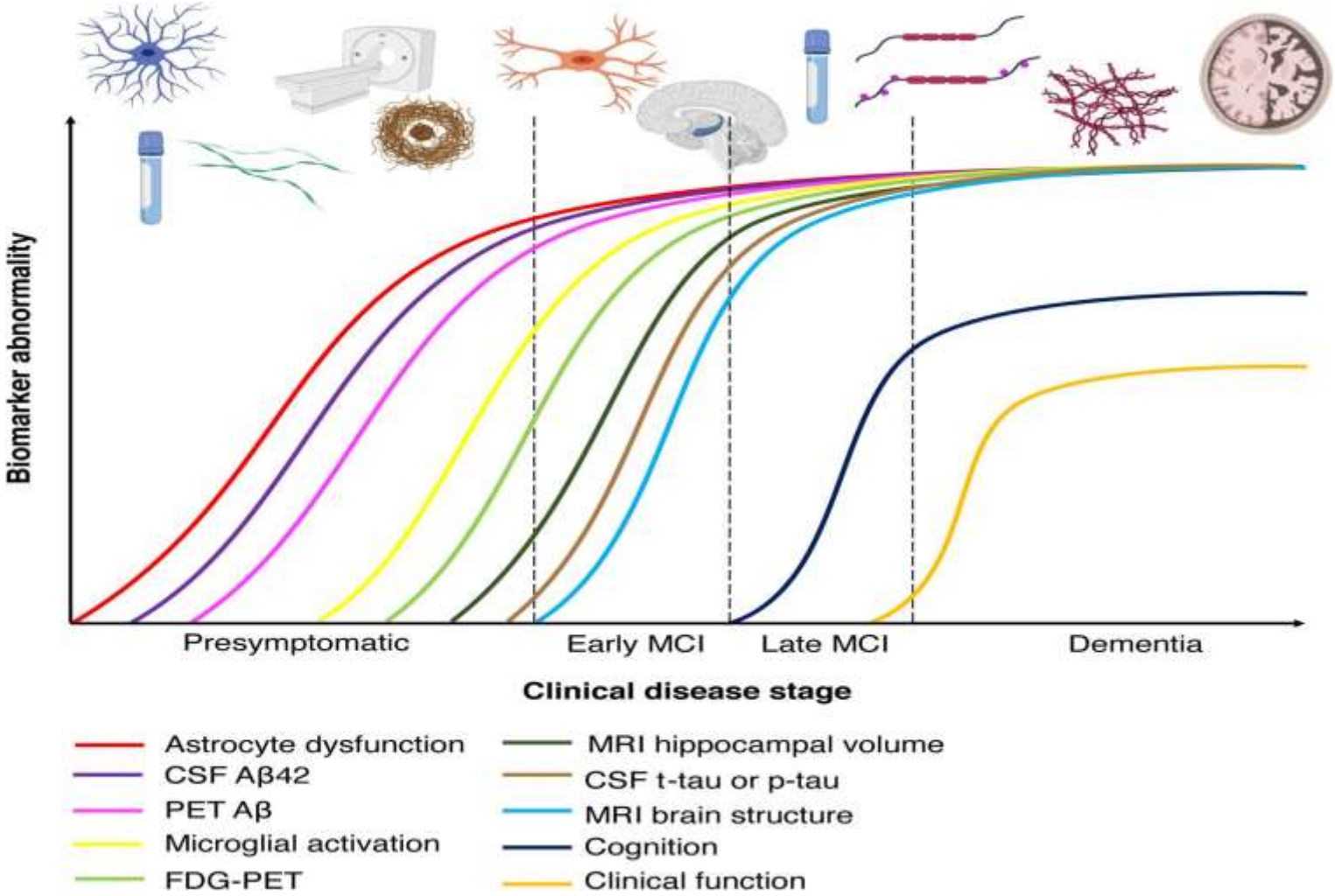
MRI with hyppocampal volumetry

PET-FDG

CSF for Beta/Tau metabolites

ApoE

EEG x brain connectivity via graph theory


Biomarker abnormality
Presymptomatic
Early MCI
Late MCI
Dementia
Clinical disease stage
Astrocyte dysfunction
CSF Aβ42
PET Aβ
Microglial activation
FDG-PET
MRI hippocampal volume
CSF t-tau or p-tau
MRI brain structure
Cognition
Clinical function

Stimolazione cognitiva

Reality Orientation Therapy- ROT - Terapia di reminiscenza - Validation Therapy Therapy - Metodica E.I.T.(Terapia di Integrazione Emotivo Emotivo-Affettiva)

- **Valenzuela e Sachdev, 2006: Meta-analisi su 29000 persone: in soggetti con alta riserva cognitiva vi è una riduzione del rischio di sviluppare demenza rispetto a individui con bassa riserva cognitiva.**
- **Stern, 2009: individui con elevata riserva cognitiva resistono più a lungo al danno cognitivo, i sintomi clinici si manifesterebbero quindi in una fase avanzata di malattia.**
- **Farina et al. 2006: Le attività stimolanti come quelle ricreative, logiche e comunicative, che tengono conto di attuare un approccio globale al paziente, con un impatto sulle funzioni della vita quotidiana, hanno un impatto notevole sul benessere del soggetto**

La stimolazione cognitiva produce maggiori risultati quando assume una prospettiva più globale e centrata sulla persona, soprattutto nell'ambito della demenza severa: le linee Guida Nice (National Institute of Clinical Excellence) del 2006 indicano di assicurare la partecipazione ad un programma strutturato di stimolazione cognitiva per tutte le persone con demenza lieve moderata

Training cognitivo: Mnemotecniche

Nei soggetti con MCI, è stata evidenziata la possibilità di indurre importanti modificazioni dei network-cerebrali: "*I dati ottenuti suggeriscono come dopo l'esercitazione di un compito cognitivo ci sia stato un apprendimento e un cambiamento delle strategie lega all'esecuzione del compito stesso, che si riflette nei cambiamenti d'attivazione corticale ottenuti al post-training, segnalando una riorganizzazione plastica dei network corticali ancora funzionanti."*

Tecnica di Spaced-Retrieval Retrieval: consiste nel recupero di una stessa informazione – per esempio per esempio l 'associazione nome associazione nome-faccia – ad intervalli di tempo crescenti.

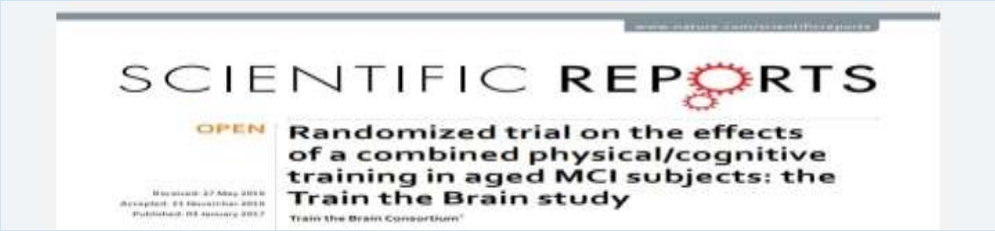
Tecnica dei Vanishing Cues: consiste nella consiste nella riduzione progressiva dei suggerimenti finalizzati al retrieval dell 'informazione.

Tecnica Errorless Learning: prevede che durante la fase di codifica, il paziente memorizzi il materiale commettend il minor numero di errori.

Tecniche di Verbalizzazione Verbalizzazione o di Visual Imagery Imagery: consistono nel richiedere al soggetto verbalizzare materiale visivo o associare un 'immagine visiva a materiale verbale per facilitarne l'apprendimento.

Nessi Logici : formazione di legami logici tra elementi devono essere memorizzati

Categorizzazione Semantica le informazioni vengono ordinate all ordinate all'interno di categorie semantiche definite.



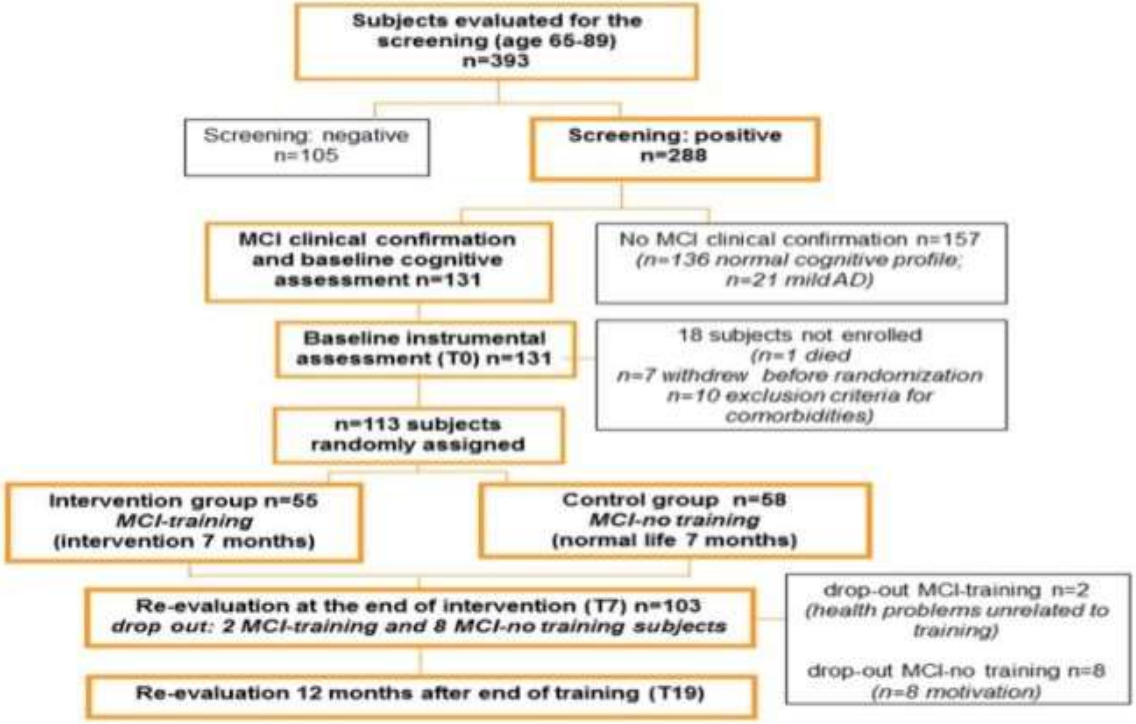
Efficacia dell'allenamento fisico-cognitivo combinato su

- declino cognitivo
- perdita di volume della materia grigia (GM)
- flusso sanguigno cerebrale (CBF) nell'ippocampo e nelle aree paraippocampali
- attività dipendente dal livello di ossigenazione del cervello (BOLD) provocata da un compito cognitivo

STRUMENTI di Misurazione

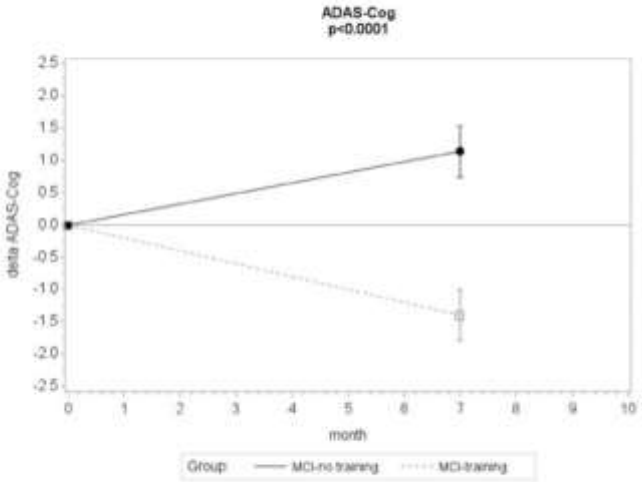
- scala ADAS-Cog
- risonanza magnetica (MRI)
- etichettatura dello spin arterioso (ASL) (valutazione cambiamento del flusso sanguigno nel cervello associato all'attività neurale)
- fMRI (funzionale): rileva i cambiamenti nel flusso sanguigno che sono accoppiati all'attivazione neuronale quando viene eseguita un'attività specifica.

Figure 1



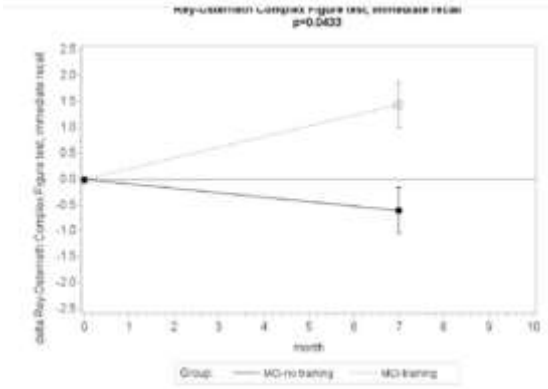
Flow chart of the study.

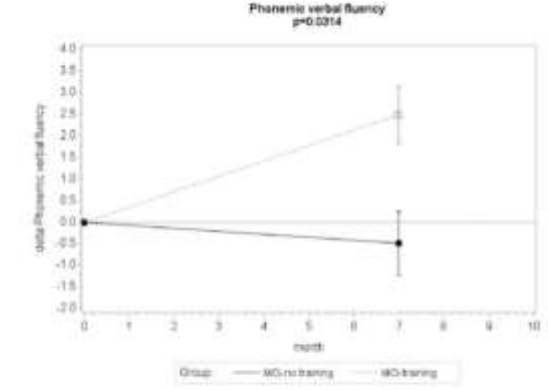
Figure 2



Changes in cognitive score at the ADAS-score during the 7-months intervention

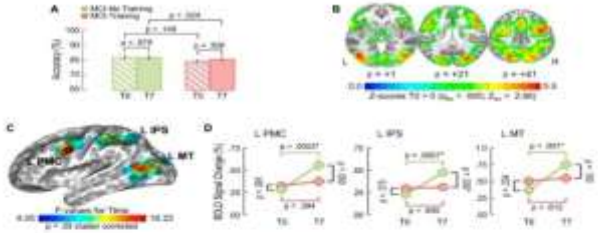
. Mean change in ADAS-Cog score from baseline (negative differences correspond to lower scores at T7 than T0, indicating performance improvement). Error bars are s.e.m.; p value from mixed model repeated measure analysis, group × time interaction.





Estimated mean changes from baseline (T0) to T7 in cognitive score at the Rey-Osterrieth Complex Figure test immediate recall and Phonemic verbal fluency.

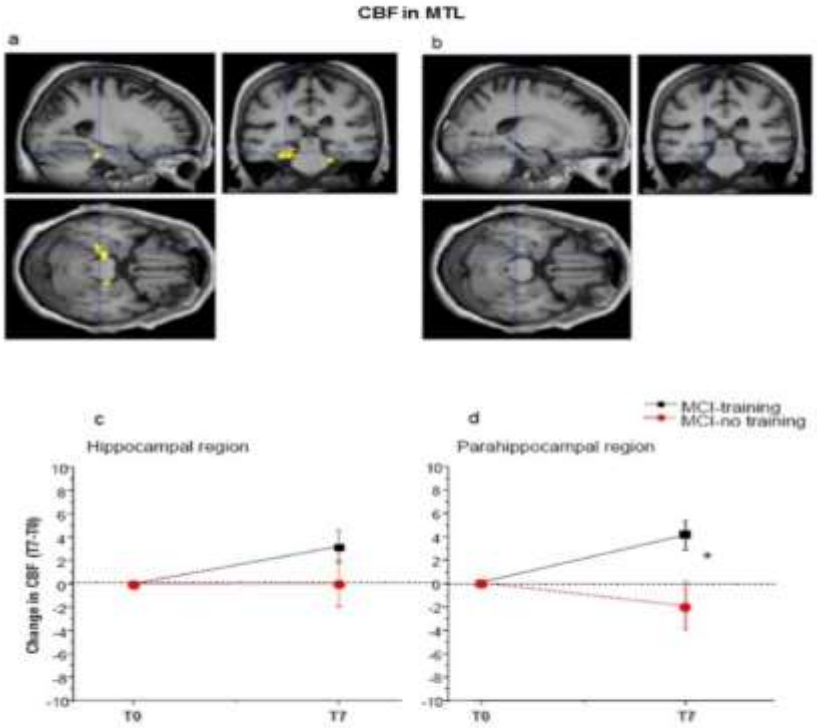
Figure 5



Training maintains neural efficiency as measured by task-related fMRI.

(**A**) No effect of training on task accuracy was evident for MCI-training and -no training subjects. (**B**) T0 task-related regions of interest obtained by pooling MCI-training and -no training subjects together. (**C**) Effects of training on BOLD signal: brain regions showing a significant effect for the 'Time' factor (L MT: left middle temporal motion-related region; L IPS: left intraparietal sulcus; L PMC: left premotor cortex). (**D**) Post-hoc analysis for each of the regions in section C, MCI-no training subjects showed an increase of BOLD signal between T0 and T7, while MCI-no training subjects did not, suggesting that our training program maintains neural efficiency.

Figure 4



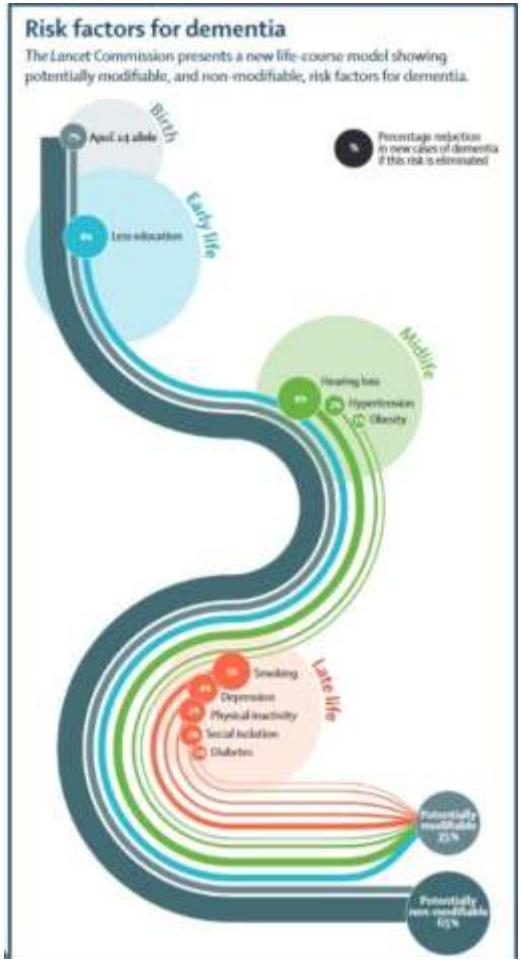
Train the Brain intervention increases Cerebral Blood Flow (CBF) in Medial Temporal Lobe (MTL) regions.

Table 3

Training increases CBF in parahippocampal regions.

	MCI training T0	**MCI training T7**	**MCI NO training T0**	**MCI NO trainin T7**
CBF hipp.	63,2 ± 1,4	66,4 ± 1,2	66,5 ± 2,0	66,6 ± 1,6
CBF parahipp. gyrus	64,9 ± 1,2	69 ± 1,1*	68,6 ± 1,4	66,8 ± 2,0

Values of Cerebral Blood Flow (CBF) at T0 and T7 for MCI-training (n = 48) and –no training subjects (n = 22). Asterisks denote significant difference between T0 and T7. Two way RM ANOVA, interaction time × treatment $p < 0.05$ for parahippocampal gyrus.


Risk factors for dementia
The Lancet Commission presents a new life-course model showing potentially modifiable, and non-modifiable, risk factors for dementia.
Birth
Apoε ε4 allele
Percentage reduction in new cases of dementia if this risk is eliminated
Early life
Less education
Midlife
Hearing loss
Hypertension
Obesity
Late life
Smoking
Depression
Physical inactivity
Social isolation
Diabetes
Potentially modifiable 35%
Potentially non-modifiable 65%

CENTRO DISTURBI COGNITIVI E DEMENZE - OSPEDALE CIVILE PESCARA

SPORTELLO DEMENZE

ASCOLTO

SOSTEGNO

ORIENTAMENTO

INFORMAZIONE

Sede: Via Paolini 45 (Ospedale Vecchio), presso i CDCD, il Martedì dalle alle e il Giovedì dalle alle,

Telefono: 085425000, il Martedì dalle alle e il Giovedì dalle alle

MAIL sportellodemenze@asl.pe.it

Psicologa: Dott.ssa Maria Di Pierro - Assistente Sociale: Dott.ssa Mariacarmela Lovaglio

Riparto Fondo per l'Alzheimer e le demenze 2021-2023 - Linea progettuale 5 - Responsabile Dott.ssa Mariacristina Lupinetti