

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E**  
**CHIRURGIA**

**TESI DI LAUREA**

**Disturbi mentali nell'anziano: un confronto tra  
valutazioni diagnostiche e attitudini prescrittive**

Relatore: Prof. Gerardo Favaretto

Correlatore: Dr. Giorgio Pavan

Laureanda: Greta Teresa Bellato

Anno Accademico

2022-2023

## ***1*** *Indice*

<b>2</b>	<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>INTRODUZIONE E OBIETTIVI</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1</b>	<b>DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI)</b> .....	<b>5</b>
4.1.1	DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE.....	5
4.1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	6
4.1.3	DIAGNOSI.....	6
4.1.4	TERAPIA.....	8
<b>4.2</b>	<b>DEMENZA</b> .....	<b>8</b>
4.2.1	DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE.....	8
4.2.2	CLINICA.....	9
4.2.3	DIAGNOSI.....	10
4.2.4	TERAPIA.....	15
<b>4.3</b>	<b>ASPETTI PSICHIATRICI</b> .....	<b>17</b>
4.3.1	VALUTAZIONE CLINICA.....	17
4.3.2	MISURE NON FARMACOLOGICHE.....	18
4.3.3	MISURE FARMACOLOGICHE.....	20
<b>5</b>	<b>SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>MATERIALI E METODI</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>RISULTATI</b> .....	<b>27</b>
7.1	<i>Caratteristiche del campione</i> .....	27
7.2	Confronto tra trattamenti pregressi e al ricovero.....	29
7.3	Risposta individuale.....	30
7.4	Deviazioni dalle Linee Guida.....	31
7.5	Prescrizioni farmacologiche.....	34
7.6	Marcatori di efficacia.....	35
7.7	Indagine sul personale sanitario.....	38
<b>8</b>	<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>39</b>
8.1	Confronto tra trattamenti pregressi e al ricovero.....	39
8.2	Risposta individuale.....	39
8.3	Deviazioni dalle Linee Guida.....	40
8.4	Prescrizioni farmacologiche.....	40
8.5	Marcatori di efficacia.....	41
8.6	Indagine sul personale sanitario.....	42
<b>9</b>	<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>43</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>44</b>

## 2 RIASSUNTO

**Introduzione ed obiettivi:** il costante incremento della prevalenza di deterioramento cognitivo rende tale patologia oggetto di crescente interesse, non solo dal lato fisiopatologico, ma anche e soprattutto da quello terapeutico e assistenziale. In merito a tale patologia, la stretta relazione tra i due ambiti, uno prettamente neurologico, l'altro psichiatrico, risulta nota da tempo, come è nota l'importanza del contesto ambientale e la necessità di interventi multidisciplinari. Nell'ottica del raggiungimento del miglior grado di benessere del paziente, non è possibile trascurare le comorbidità psichiatriche che affliggono i soggetti affetti da demenza per le quali, come noto, risulta difficile individuare un protocollo prescrittivo standard.

**Scopo dello studio:** scopo di questa tesi è analizzare le caratteristiche dei pazienti dei nuclei di ricovero di una Residenza Sanitaria Assistenziale (R.S.A) e di evidenziare i processi assistenziali in essi adottati. Descrivendone le caratteristiche, l'obiettivo è di enucleare gli atteggiamenti terapeutico-assistenziali più comuni nel decadimento cognitivo, indagarne l'aderenza alle linee guida e individuarne specifiche criticità.

**Materiali e Metodi:** La popolazione campione considerata per questa indagine è rappresentata dai 212 pazienti che compongono i Nuclei Specialistici per la Demenza di tre strutture appartenenti alla rete dell'Istituto per Servizi di Ricovero ed Assistenza agli Anziani della città di Treviso. Le considerazioni prodotte sono derivate dall'analisi dei dati inerenti allo stato di salute all'ingresso, al decorso del ricovero in termini di numero e tipologia di sintomi comportamentali e dei relativi provvedimenti terapeutici farmacologici e non farmacologici adottati.

**Risultati:** è stata rilevata una buona concordanza tra prescrizioni di principi appartenenti alla medesima categoria psicofarmacologica, ed in particolare per le categorie degli antipsicotici, sia tipici che atipici, e degli antidepressivi. Analoga concordanza tra categorie è risultata anche in merito all'entità del loro utilizzo all'ingresso e durante il ricovero. È emerso inoltre un andamento solidale tra il

numero di episodi di disturbo comportamentale, il numero di variazioni farmacologiche effettuate durante il ricovero e il ricorso a contenzioni restrittive. Analizzando invece la distribuzione di utilizzo delle classi psicofarmacologiche in base a ciascun sintomo comportamentale si è rilevato un profilo prescrittivo comparabile per alcuni dei disturbi comportamentali, in particolare per agitazione psicomotoria, aggressività, depressione e disturbi del sonno. È invece emersa difformità di trattamento per ansia, wandering, deliri e allucinazioni.

Prendendo in considerazione l'aderenza degli stili prescrittivi alle linee guida si è evidenziato un omogeneo scostamento nella gestione di deliri e allucinazioni, irritabilità e disturbi del sonno.

**Conclusioni:** l'analisi condotta conferma la complessità del trattamento dei pazienti affetti da demenza, che emerge specialmente dal carattere di emergenza che di frequente lo distingue; tale complessità ne giustifica almeno in parte i margini di variabilità farmacologica rilevati e sostiene la necessità dell'adozione di un approccio multidisciplinare.

### 3 *ABSTRACT*

**Introduction and objectives:** The constant increase in the prevalence of cognitive impairment makes this condition the subject of growing interest, not only from a pathophysiological perspective but also and above all from a therapeutic and assisting one. Regarding this condition, the close relationship between the two domains, one primarily neurological and the other psychiatric, has long been recognized, as it is the relevance of the environmental context and the need for multidisciplinary interventions. Thus, when trying to achieve the best well-being status for patients with dementia, it is mandatory to address the psychiatric symptoms they present, for which the difficulty in finding a standardized prescription protocol is however a well-known challenge.

**Purpose of the study:** the purpose of this thesis is to analyze the characteristics of the patients in the care units of an Assisted Living Facility and to highlight the care processes adopted for them. By describing their characteristics, the aim is to identify the most common therapeutic and care approaches in cognitive decline, investigate their adherence to guidelines, and identify specific critical issues.

**Materials and methods:** The study population considered for this investigation is comprised of the 212 patients who make up the Specialist Dementia Units of three facilities within the network of the Institute for the Stay and Care Services for the Elderly (I.S.R.A.A.) in the city of Treviso. The findings presented are derived from the analysis of data related to the patients' health status upon admission, the course of their stay in terms of the number and types of behavioral symptoms, and the corresponding pharmacological and non-pharmacological therapeutic measures adopted.

**Results:** A good concordance was observed between prescriptions of drugs belonging to the same psychopharmacological category, especially for the categories of both typical and atypical antipsychotics and antidepressants. Similar concordance between categories was also found regarding the extent of their use upon admission and during hospitalization. Furthermore, a consistent trend was

noted between the number of behavioral disturbance episodes, the number of pharmacological changes made during hospitalization, and the use of restrictive measures.

Moreover, when analyzing the distribution of psychopharmacological class utilization based on each behavioral symptom, a comparable prescription profile was identified for some of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), particularly for psychomotor agitation, aggression, depression, and sleep disturbances. On the other hand, treatment differences were observed for anxiety, wandering, delusions, and hallucinations.

Considering the adherence of prescription styles to guidelines, a consistent deviation was highlighted in the management of delusions and hallucinations, irritability, and sleep disturbances.

**Conclusions:** the analysis conducted confirms the complexity of the treatment of patients with dementia, which is particularly evident in the emergency connotation it often presents. This complexity justifies, at least partially, the observed margins of pharmacological variability and underscores the need for the adoption of a multidisciplinary approach.

## *4 INTRODUZIONE E OBIETTIVI*

Il declino delle funzioni cognitive è un processo che accompagna in diversa misura ciascun individuo nel proprio invecchiamento. Se il deterioramento para-fisiologico non può che essere accolto come parte integrante della matrice biologica del nostro organismo, esistono invece degli stati patologici, articolati lungo uno spettro che procede dal declino cognitivo soggettivo, al declino cognitivo lieve (MCI - Mild Cognitive Impairment) fino a raggiungere la demenza. Sebbene il confine tra le varie condizioni non sia sempre facilmente identificabile, è stato stabilito come la diagnosi di MCI costituisca un fattore di rischio per la progressione verso un quadro di demenza conclamata [1], rendendolo pertanto oggetto di interesse dal punto di vista terapeutico in ottica preventiva.

### *4.1 DECLINO COGNITIVO LIEVE (MCI)*

#### *4.1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE*

Il declino cognitivo lieve si definisce come alterazione delle capacità cognitive in presenza di limitazioni minime delle attività quotidiane, caratteristica che invece contraddistingue la condizione di demenza.

In base ai domini coinvolti, se ne distinguono quattro sottotipi [2]:

- MCI amnesico (aMCI):
  - A singolo dominio: deficit di memoria isolato;
  - Multidominio: deficit di più domini cognitivi incluso quello mnesico;
- MCI non amnesico (naMCI):
  - A singolo dominio: deficit di un dominio cognitivo diverso da quello della memoria;
  - Multidominio: deficit di più domini cognitivi con funzionamento relativamente preservato di quello mnesico.

Il aMCI è la forma clinicamente più rilevante, sia dal punto di vista epidemiologico, con una prevalenza doppia rispetto a quella delle altre forme, sia per il potere predittivo che esercita nei confronti dello sviluppo di successiva malattia di Alzheimer (AD) [2].

Gli ulteriori domini cognitivi potenzialmente interessati comprendono: sensazione, percezione, abilità motorie, attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, velocità di processazione delle informazioni e linguaggio. [1]

Tale suddivisione riflette non solo la diversa presentazione clinica delle varie forme, ma anche una possibile diversa eziologia.

#### 4.1.2 EPIDEMIOLOGIA

All'interesse scientifico rivolto alle demenze contribuiscono anche le elevate e sempre crescenti prevalenza e incidenza, ad oggi stimate essere a livello globale rispettivamente di 55 milioni di individui e di 10 milioni di nuovi casi all'anno [3]. Inoltre, stratificando la prevalenza per età, se ne osservano valori costantemente in aumento: 6.7% per età 60-64, 8.4% per età 65-69, 10.1% per età 70-74, 14.8% per età 75-79 e 25.2% per età 80-84 [4]. Anche un più basso livello di istruzione sembra correlare con tale andamento crescente [4].

È stata inoltre calcolata un'incidenza cumulativa di demenza del 14.9% in pazienti con MCI, individuando in tale gruppo un OR di evoluzione verso tale condizione pari a 3.3 [4].

#### 4.1.3 DIAGNOSI

Non sono stati individuati, ad oggi, specifici test neuropsicologici che consentano di formulare diagnosi di MCI; in tale processo è richiesta quindi l'integrazione di una valutazione clinica che prenda in considerazione in primo luogo un'approfondita anamnesi, al fine di rilevare eventuali forme secondarie, potenzialmente derivanti da:

- patologie psichiatriche sottostanti, in particolare depressione, la quale può presentarsi inizialmente come compromissione cognitiva isolata;
- terapie farmacologiche (*benzodiazepine, anticolinergici, PPI, antistaminici*),
- disturbi metabolici: deficit di vitamina B12, ipotiroidismo;
- disturbi del sonno [5].

In tale contesto dev'essere inoltre eseguita una valutazione generale dello stato cognitivo attuale del paziente, che può avvalersi di strumenti quale il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [6,7].



Nei pazienti in cui il clinico rilevi alterazioni sospette è consigliato l'utilizzo di test neuropsicologici per approfondire e quantificare il grado di impairment cognitivo. Tra le scale utilizzabili rientrano la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) e la Global Deterioration Scale (GDS) [8]. Tali presidi non possono tuttavia essere utilizzati come strumento diagnostico in assenza di una valutazione clinica, sia per l'esistenza di diversi fattori che ne influenzano i risultati (età, educazione, altre patologie), sia per la loro ridotta sensibilità nella distinzione di forme di demenza che siano tra loro parzialmente sovrapposte [9].

Nei pazienti risultati positivi alle valutazioni precedenti si procede all'indagine della presenza dei seguenti parametri:

1. Alterazione delle funzioni cognitive riportata dal paziente, da una persona prossima o dal medico curante;
2. Evidenza oggettiva di alterazioni in uno o più domini cognitivi per età e livello di educazione;
3. Preservata abilità cognitiva generale;
4. Capacità di svolgere attività quotidiane intatta;
5. Assenza di demenza.

Tali criteri vengono considerati validi esclusivamente per le forme di aMCI, riconosciute come fattore di rischio per la progressione verso la malattia di Alzheimer [9,10].

Il ricorso a tecniche di neuroimaging non è attualmente previsto dalle linee guida per la diagnosi di MCI [11]. Tuttavia, indagini strumentali quali risonanza magnetica o TC cerebrale vengono utilizzate nel workup diagnostico per escludere condizioni patologiche organiche che possano essere causa di forme secondarie di MCI o demenza [11]. Anche se non ancora globalmente riconosciuto né quantificato come parametro diagnostico, il riscontro di atrofia ippocampale in pazienti con diagnosi di aMCI sembra essere predittivo di progressione verso AD [12,13].

Altri fattori, tra cui lo stato di portatore dell'allele ApoE ε4, sembrano essere validi indicatori del rischio di progressione da MCI a demenza e sono pertanto oggetto di studio quali possibili *futuri parametri diagnostici* [14].

#### *4.1.4 TERAPIA*

Dal punto di vista terapeutico, ad oggi non è raccomandato alcun trattamento farmacologico per pazienti con diagnosi di MCI. Esistono tuttavia alcune evidenze in merito all'utilizzo del Donepezil, un inibitore delle acetilcolinesterasi, con lo scopo di ritardare l'esordio di AD in pazienti con depressione, senza influire negativamente sulla sintomatologia depressiva [15].

## *4.2 DEMENZA*

### *4.2.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE*

La demenza si definisce come la perdita, cronica e acquisita, di due o più abilità cognitive, determinata da patologia mentale o da danno organico; può configurarsi come l'evoluzione di una precedente condizione di MCI, qualora la compromissione cognitiva arrivi ad ostacolare le abilità quotidiane.

La precedente diagnosi di forme amnesiche di MCI è in genere predittiva dello sviluppo di malattia di Alzheimer, la forma più comune di demenza, mentre la presenza di forme non amnesiche sembra orientare l'attenzione verso altre tipologie di demenza [16,17].

Sulla base delle alterazioni fisiopatologiche che si verificano, le demenze vengono classificate in [18, 21]:

- Malattia di Alzheimer: atrofia cerebrale localizzata prevalentemente a livello del lobo temporale mesiale, accompagnata da reperti istopatologici di placche neuritiche beta-amiloidi e aggregati neurofibrillari contenenti depositi di proteina tau fosforilata;
- Demenza cerebrovascolare: infarti lacunari multipli, di dimensioni ed età di insorgenza variabili, uniti ad evidenza di compromissione vascolare, gliosi e atrofia cerebrale focale;
- Demenza a corpi di Lewy: atrofia cerebrale generalizzata con inclusioni intraneuronali che formano corpi di Lewy, contenenti alfa-sinucleina, anche a livello della neocorteccia (distinguendosi in questo modo dal morbo di Parkinson in cui la loro presenza è limitata alla substantia nigra);

- Demenza frontotemporale: atrofia cerebrale focale che interessa i lobi frontali e/o temporali, accompagnata da reperti istologici che testimoniano la presenza di TDP-43 fosforilata, MAPT o FUS.

Sebbene non rientri tra le forme primitive di demenza, particolare attenzione dev'essere riservata ai pazienti affetti da malattia di Parkinson, di cui la maggior parte sviluppa un quadro di MCI, definito pertanto MCI-PD, il quale a sua volta evolve in genere in demenza [18, 76]. In questi pazienti spesso la terapia trascura l'ambito cognitivo, focalizzandosi maggiormente sul trattamento dei disturbi motori. Questi possono essere a loro volta sfruttati nella diagnosi differenziale con demenza a corpi di Lewy, che può avere presentazione clinica simile: è infatti differente il timing di insorgenza dei disturbi cognitivi, che nella LBD possono insorgere fino a dodici mesi prima del parkinsonismo, mentre nella PDD questo è in genere già presente al momento della diagnosi di demenza [76]. Alla LBD si associano inoltre più frequentemente instabilità posturale e disturbi della marcia [76]. I segni clinici che sono sembrati rivelarsi i migliori predittori di successivo declino cognitivo sono alterazioni della fluenza semantica, delle funzioni visuospaziali nonché deficit di memoria verbale e visiva [76].

#### 4.2.2 CLINICA

La presentazione clinica della condizione di demenza comprende, per definizione, la modificazione del funzionamento di almeno un dominio cognitivo [20]. Le manifestazioni cliniche possono essere classificate in precoci e tardive, le prime delle quali si distinguono generalmente per una maggior specificità, consentendo quindi una miglior distinzione tra le varie forme di demenza; negli stadi avanzati, invece, la presentazione è più omogenea e tende a non differenziarsi significativamente sulla base dell'eziologia.

Nelle manifestazioni precoci rientrano:

- Dominio cognitivo: perdita di memoria a breve termine e deficit semantici fino all'anomia;
- Dominio psicologico: apatia e sintomi depressivi;
- Dominio comportamentale: riduzione del contatto sociale, disinibizione;

- Dominio del sonno: disturbi della fase REM;
- Dominio fisico: alterazioni della marcia.

Tra le manifestazioni tardive si ritrovano:

- Dominio cognitivo: disturbi di memoria a lungo termine e disturbi del linguaggio più marcati fino all'afasia;
- Dominio psicologico: deliri, anosognosia;
- Dominio comportamentale: aggressività, allucinazioni, wandering;
- Dominio del sonno: inversione del ritmo sonno-veglia
- Dominio fisico: movimenti ripetitivi afinalistici, parkinsonismo, convulsioni.

### 4.2.3 DIAGNOSI

#### 4.2.3.1 ANAMNESI

Il punto di partenza del processo diagnostico è, anche in questo caso, l'anamnesi; può tuttavia rendersi necessario, in base al grado di *insight* e di compromissione della memoria a lungo termine del paziente, rivolgersi ad un familiare, al caregiver o ad altra persona prossima per poter ottenere informazioni affidabili e significative. Di particolare interesse nella storia familiare è la presenza di casi di demenza ad esordio precoce (prima dei 65 anni), reperto che può portare all'identificazione di forme ereditarie.

La storia farmacologica deve valutare in particolare l'utilizzo di farmaci che agiscano sul funzionamento cognitivo, quali antidepressivi triciclici, ansiolitici, ipnotici, analgesici, antimuscarinici e anticolinergici [21].

Interesse dell'anamnesi patologica remota, oltre all'inquadramento dello stato di salute generale del paziente, è valutare la presenza di condizioni frequentemente associate allo sviluppo di demenza e dei relativi fattori di rischio. In particolare, vista la frequente presenza di cerebrovasculopatia in pazienti affetti da demenza, dev'essere attivamente indagata la presenza dei principali fattori di rischio cardiovascolari: tabagismo, ipertensione, dislipidemia, diabete. Anche la presenza di preesistenti condizioni di danno encefalico (trauma, morbo di Parkinson, stroke) costituisce un fattore predisponente per lo sviluppo di demenza [21].

Nel contesto dell'anamnesi patologica prossima vengono in genere riportati deficit:

- nell'acquisizione di nuove informazioni;

- nello svolgimento di compiti complessi;
- nelle attività di ragionamento;
- nelle abilità spaziali e di orientamento;
- di linguaggio.

A questi si aggiungono, nella quasi totalità dei casi, alterazioni del dominio comportamentale, che saranno affrontate nel dettaglio in seguito.

#### *4.2.3.2 VALUTAZIONE COGNITIVA*

Il riconoscimento e la caratterizzazione di alterazioni del dominio cognitivo in base a gravità e aree di interessamento si servono di strumenti di screening quali il Montreal Clinical Assessment (MoCA) o il MiniMental State Examination (MMSE), quest'ultimo meno recente e sensibile [22]. Tali test non esplorano tuttavia i domini dell'umore e del contenuto del pensiero, aventi entrambi importante influenza su quello cognitivo; risulta pertanto importante indagare separatamente anche questi due domini, sia tramite colloquio clinico con il paziente o con persone prossime, sia tramite strumenti di valutazione neuropsicologica come il Beck Depression Inventory o la Geriatric Depression Scale [21,23].

È importante notare come risultati alterati prodotti dai test di screening non siano sufficienti per la formulazione di una diagnosi di demenza, ma debbano sempre essere interpretati alla luce della storia clinica del paziente e della valutazione specialistica della sua condizione attuale.

#### *4.2.3.3 VALUTAZIONE NEUROLOGICA*

La valutazione neurologica ricerca segni clinici obiettivabili che possano suggerire la presenza di una patologia organica alla base di forme di demenza secondaria (come avviene nel caso di riscontro dell'anello di Kaiser-Fleischer, segno clinico di morbo di Wilson) o che conferiscano alla formulazione diagnostica maggior specificità, orientandola verso una delle forme di demenza precedentemente elencate. Il riscontro, ad esempio, di alterazioni del comportamento quali disinibizione, aggressività, o ipersessualità sono suggestive di demenza frontotemporale, mentre parkinsonismo e disturbi neurologici focali sono spesso rilevati in caso di demenza a corpi di Lewy [18, 21].

#### 4.2.3.4 ESAMI DI LABORATORIO

Il pannello degli esami di laboratorio che dovrebbero essere normalmente eseguiti è piuttosto ristretto, e si limita sostanzialmente alla valutazione dei livelli di vitamina B12, il cui deficit potrebbe giustificare un peggioramento delle funzioni neurocognitive, e dello stato di salute tiroideo attraverso la misurazione dei livelli di TSH, alla ricerca di un'eventuale condizione di ipotiroidismo. Indagini microbiologiche che escludano neurosifilide e HIV vengono riservate ai pazienti che presentino storia clinica suggestiva [21, 22].

#### 4.2.3.5 IMAGING

All'interno del percorso diagnostico è generalmente compreso il ricorso a tecniche di imaging quali TAC o risonanza magnetica. Questo ha due principali funzioni: da un lato l'esclusione di condizioni che possano rendere conto di forme secondarie di demenza, quali ematomi subdurali, neoplasie o idrocefalo normoteso [21], dall'altro il riscontro di un substrato biologico che orienti la diagnosi differenziale tra le varie forme di demenza.

La presenza di atrofia corticale non è limitata ai pazienti con demenza, ma è un reperto comune correlato all'invecchiamento; sono invece reperti significativi la distribuzione asimmetrica di aree atrofiche circoscritte o gradi di atrofia età-correlati superiori ai livelli di norma [22]. L'interessamento di precise aree cerebrali conferisce ulteriore specificità diagnostica: il coinvolgimento ippocampale è, ad esempio, fortemente suggestivo di malattia di Alzheimer, anche se non può essere considerato elemento patognomonico poiché presente in altre condizioni patologiche, quali sclerosi temporale mesiale, epilessia del lobo temporale o in presenza di danni ischemici focali [22].

Nella demenza frontotemporale le aree di atrofia si concentrano invece nel lobo frontale o temporale anteriore. In associazione all'atrofia possono essere rilevate anche ventricolomegalia, lesioni ischemiche focali o diffuse e microemorragie; questi ultimi due reperti caratterizzano principalmente le forme di demenza cerebrovascolare [24,25].

Nei pazienti con manifestazioni atipiche di demenza, quali ad esempio esordio precoce o a rapida progressione, e nei casi di diagnosi dubbia è indicata l'esecuzione

di ulteriori indagini diagnostiche; in particolare, è possibile ricorrere a tecniche di neuro-imaging funzionale come la FDG-PET, in grado di evidenziare ipometabolismo temporo-parietale, generalmente asimmetrico, in caso di AD; il ridotto uptake di glucosio a livello temporale caratterizza le forme di demenza frontotemporale a variante semantica, mentre se localizzato a livello frontale ne identifica le forme a variante comportamentale [22].

L'analisi del fluido cerebrospinale è raccomandata qualora possa insorgere il sospetto di vasculiti, patologie infiammatorie, ematologiche, demielinizzanti o di malattia di Creutzfeldt-Jacob. A supporto di quest'ultima ipotesi saranno riscontrabili livelli elevati di proteina 14-3-3 e di proteina tau; sono invece a favore della diagnosi di una forma di Alzheimer ridotti livelli di beta-amiloide 42 in associazione ad elevate concentrazioni di proteina tau totale e fosforilata [21, 22].

#### *4.2.3.6 TEST GENETICI*

Il ricorso a test genetici può essere considerato in caso di pazienti giovani con storia familiare positiva per parenti di primo grado affetti da forme di demenza ad esordio precoce. Alla somministrazione del test genetico è sempre raccomandata l'associazione con counseling genetico. La valutazione del genotipo APOE non è invece raccomandata, poiché il risultato non comporterebbe alcuna differenza nella gestione terapeutica del paziente [21,22].

#### *4.2.3.7 DIAGNOSI DIFFERENZIALE*

La compromissione cognitiva associata alla demenza si manifesta frequentemente all'interno di un quadro sindromico, in cui i sintomi associati possono aiutare nel riconoscimento dell'eziologia degenerativa [22]. È frequente la concomitante presenza di sintomi neurologici di parkinsonismo (tremore, bradicinesia, rigidità e instabilità posturale), che si possono manifestare nelle seguenti condizioni [22]:

- Malattia a corpi di Lewy: condizione alla base sia del morbo di Parkinson che della demenza a corpi di Lewy, in cui si riscontrano generalmente anche disturbi della fase REM, deficit di funzioni visuospatiali, allucinazioni visive e fluttuazioni dei livelli di vigilanza.

- Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP): si distingue precocemente per la paralisi dello sguardo verticale, specialmente verso il basso, instabilità posturale con frequenti cadute e, dal lato comportamentale, disinibizione e apatia;

- Atrofia Multisistemica (MSA): termine utilizzato per indicare un insieme di tre condizioni, ovvero atrofia olivopontocerebellare, degenerazione nigrostriatale e sindrome di Shy-Drager, tutte associate a disturbi autonomici, atassia cerebellare e deficit del tratto corticospinale;

- Degenerazione Corticobasale (CBD): associata a parkinsonismo asimmetrico e spesso senza evidenti tremori, afasia e aprassia ideomotora.

Sindromi clinicamente meno frequenti ma con presentazione caratteristica sono:

- Idrocefalo normoteso (NPH): si presenta con una triade di compromissione cognitiva, marcia rallentata con base allargata e incontinenza urinaria;

- Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD): la progressione delle alterazioni cognitive è rapida e disturbi di sonno e comportamento tendono a manifestarsi precocemente.

Le manifestazioni cognitive correlate a demenza devono anche essere distinte da quelle associate a:

- Depressione: in questo caso generalmente è il paziente a lamentare una perdita di memoria, scarsa concentrazione e riduzione della capacità decisionali; l'atteggiamento autosvalutante e rinunciatario contraddistinguono spesso gli individui con depressione da quelli con demenza, in cui è invece elevato lo sforzo per portare a termine compiti mnemonici ed è ridotto il grado di insight e di preoccupazione. Questo quadro clinico si identifica come "pseudodemenza" e può essere efficacemente trattato con adeguata terapia antidepressiva [22, 26];

- Delirium: l'esordio è in genere acuto o subacuto, con compromissione cognitiva che si sviluppa nell'arco di poche ore o giorni. Tale stato si accompagna inoltre a variazioni dei livelli di coscienza, incoerenza del discorso e deficit di attenzione e orientamento, che compaiono invece più tardivamente in pazienti con demenza. Nonostante la possibile difficoltà nel distinguere tali condizioni, è importante identificare i deficit cognitivi derivanti da delirium, poiché esso può a sua volta derivare da sottostanti condizioni cliniche facilmente trattabili, quali alterazioni di glicemia o natriemia, anemia, ipossiemia, ischemia cerebrale intermittente,



tireotossicosi, sepsi, astinenza da alcol ed effetti collaterali di colinergici, benzodiazepine o altre classi psicofarmacologiche [27].

#### *4.2.4 TERAPIA*

##### *4.2.4.1 TERAPIA NON FARMACOLOGICA*

Pur non essendoci ampia evidenza dei benefici comportati dall'utilizzo di strategie non farmacologiche nel trattamento di pazienti con demenza [21], anche questo approccio viene tenuto in considerazione nell'ottica del miglioramento della qualità di vita del paziente.

L'attività fisica in pazienti affetti da AD sembra avere un impatto benefico sulla capacità di svolgere attività quotidiane e sulle abilità fisiche e cognitive dell'individuo [28]. In particolare, l'esercizio fisico di intensità moderata o elevata sembra avere un impatto positivo sulla riduzione dei sintomi neuropsichiatrici in pazienti con malattia di Alzheimer di grado moderato [29].

Altre strategie non farmacologiche contemplate sono programmi di addestramento ad una corretta igiene del sonno, adozione di una dieta ricca di nutrienti che supportino il funzionamento cerebrale, presenti in frutta secca, semi oleosi, frutti di bosco e verdure a foglia verde, e attività di stimolazione cognitiva, attraverso compiti manuali ed esercizi di ragionamento, sia tramite occasioni di socializzazione che di contatto con animali addestrati (pet therapy) [21,30].

##### *4.2.4.2 TERAPIA FARMACOLOGICA*

Attualmente la terapia farmacologica non permette di arrestare lo sviluppo della patologia. Lo scopo del trattamento risulta quindi il rallentamento della sua progressione in ambito cognitivo, comportamentale e funzionale per garantire una miglior qualità di vita (QoL) di pazienti e caregiver [18].

I farmaci ad oggi approvati per il trattamento dei pazienti con demenza correlata a malattia di Alzheimer sono quattro, appartenenti alle classi degli inibitori delle acetilcolinesterasi e degli antagonisti del recettore NMDA [18, 21]. Non esistono invece farmaci specifici per il trattamento delle forme di demenza frontotemporale né per la demenza a corpi di Lewy [21].

#### 4.2.4.2.1 INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI (ChEIs)

I tre farmaci utilizzati nel trattamento della demenza di Alzheimer appartenenti a questa classe sono Donepezil, Rivastigmina e Galantamina [18, 19]. Questi hanno dimostrato efficacia sul miglioramento delle funzioni cognitive, dell' outcome globale e delle attività della vita quotidiana (Activities of Daily Living - ADL) [19]. Il beneficio è dimostrato in pazienti affetti da malattia di grado lieve-moderato (MMSE 16-26) ma studi più recenti supportano l'utilizzo anche in caso di forme severe (MMSE<10) [32]. Gli ChEIs hanno dimostrato avere effetto anche su sintomi non cognitivi e in particolare sulla gestione di episodi di psicosi o apatia [37]. I principali effetti collaterali si verificano a livello gastrointestinale, con comparsa di nausea, vomito e perdita di appetito [21]. Vista l'assenza di differenze significative in termini di efficacia tra i tre farmaci di questa classe, la scelta del principio utilizzato viene presa in base alla suscettibilità individuale agli effetti avversi [33].

Non sono disponibili sufficienti evidenze di efficacia per le altre forme di demenza [34]; considerata tuttavia l'elevata frequenza di meccanismi patologici multipli alla base di tale condizione, questi farmaci vengono in alcuni casi impiegati nel trattamento di forme di demenza vascolare o secondaria a malattia di Parkinson [34].

#### 4.2.4.2.2 MEMANTINA

La memantina, antagonista non competitivo del recettore NMDA, agisce ridimensionando la eccitotossicità glutammatergica riscontrata nei pazienti affetti da demenza [18].

Tale farmaco ha dimostrato maggior efficacia nel miglioramento delle funzioni cognitive di forme moderato-severe rispetto a gradi di malattia lievi-moderati [35]. Può però essere utilizzata anche nei secondi nel caso in cui presentassero effetti avversi nel trattamento con ChEIs. I principali effetti avversi prevedono cefalea, astenia e costipazione [18].

La combinazione farmacologica di ChEIs e memantina sembra comportare beneficio clinico in ambito cognitivo e comportamentale; gli studi presenti ad oggi non sembrano tuttavia concordare sulla significatività clinica di tali miglioramenti [39, 40].

#### *4.2.4.3 ULTERIORI TARGET TERAPEUTICI*

Numerose altre opzioni terapeutiche sono state indagate per tutti i livelli di prevenzione, tra cui vitamina E, antinfiammatori non steroidei, COX-2 inibitori ed estratto di Ginko Biloba ma nessuno di essi, in aggiunta a quelli precedentemente citati, è risultato efficace [32].

Ad oggi il fronte terapeutico più promettente sembra avanzare nella direzione dell'utilizzo di anticorpi monoclonali che abbiano come bersaglio gli accumuli di amiloide implicati nella fisiopatologia di tale condizione [36].

### *4.3 ASPETTI PSICHIATRICI*

I sintomi comportamentali e psicologici associati a demenza (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD) comprendono tutti i sintomi non cognitivi che possono manifestarsi nei soggetti affetti da demenza [41].

La comparsa di tali manifestazioni riguarda la maggioranza di essi, con una prevalenza stimata tra il 60 e fino ad oltre l'80% [42], crescente proporzionalmente alla durata della patologia e della sua severità [43]. La loro presenza costituisce un fattore predittivo per una maggior rapidità del declino cognitivo e per una più precoce mortalità, oltre ad associarsi ad una più precoce e prolungata ospedalizzazione, a complicanze durante la degenza e ad aumentata incidenza di patologie psichiatriche e cardiovascolari nei familiari caregiver [44].

#### *4.3.1 VALUTAZIONE CLINICA*

I sintomi psicologici e comportamentali associati a demenza sono [45]:

- Agitazione psicomotoria
- Aggressività;
- Deliri;
- Allucinazioni;
- Depressione;
- Ansia;
- Euforia;

- Apatia;
- Irritabilità;
- Disinibizione;
- Wandering;
- Disturbi del sonno

La suddivisione di tali sintomi in cinque cluster è funzionale non solo ad una loro più semplice individuazione, ma anche ad orientare la scelta terapeutica; i cluster individuati da McShane sono [46]:

- Psicosi: allucinazioni, deliri e falsi riconoscimenti;
- Depressione: tristezza, lamentosità, pianto, disperazione, bassa autostima, ansia, colpa;
- Apatia: ritiro sociale, mancanza di interessi e demotivazione;
- Aggressività: resistenza aggressiva, aggressività fisica e verbale;
- Agitazione psicomotoria: affaccendamento, vagabondaggio, irrequietezza, grida, disinibizione, stereotipie, vestirsi/svestirsi, disturbi del sonno.

In relazione a tale schema, pur non raggiungendo il valore di linee guida, le indicazioni terapeutiche individuate sono [46]:

- psicosi: antipsicotici, inibitori delle colinesterasi;
- depressione, ansia: antidepressivi, benzodiazepine;
- apatia: inibitori delle colinesterasi;
- aggressività: antipsicotici;
- agitazione psicomotoria: antipsicotici, benzodiazepine.

La valutazione clinica richiede non solo l'indagine attiva da parte del clinico in merito alla comparsa di sintomi comportamentali, ma deve comprendere anche l'analisi di possibili fattori causativi o aggravanti che potrebbero costituire un campo d'azione terapeutico efficace.

#### *4.3.2 MISURE NON FARMACOLOGICHE*

Alla comparsa di sintomi comportamentali, spesso comunemente identificati con il termine "agitazione", dev'essere in primo luogo valutata la presenza dei seguenti aspetti quale possibile causa di modificazioni comportamentali [45]:

- Effetti collaterali di terapie farmacologiche in atto, specialmente per utilizzo di farmaci ad azione anticolinergica, oppioidi o benzodiazepine;
- Presenza di dolore: si può considerare affidabile se riportato da pazienti con demenza lieve-moderata [47]; in caso il paziente non sia in grado di riferire il suo stato di dolore può però rendersi necessario ricorrere ad informazioni fornite dal caregiver o valutare indizi non verbali che suggeriscano uno stato di sofferenza, quali espressioni facciali, movimenti corporei, modificazioni dello stato mentale, dei pattern quotidiani o delle interazioni interpersonali [47]. È possibile anche il ricorso a strumenti valutativi come la scala PAINAD, appositamente sviluppata per la valutazione del dolore in pazienti con demenza [48].
- Delirium: stato confusionale acuto in cui il peggioramento delle funzioni attentive e comportamentali ha andamento rapido e fluttuante nel corso della giornata; in questo caso, la terapia prevede l'individuazione e il trattamento della causa sottostante [45];
- Depressione;
- Disturbi del sonno;
- Disturbi percettivi: la tipica riduzione senile delle capacità percettive può costituire, nei pazienti con demenza, la base per lo sviluppo di allucinazioni uditive o visive;
- Deliri: sono in genere di natura paranoide e possono derivare dall'errata interpretazione dei comportamenti altrui; se associati ad aggressività possono richiedere un intervento farmacologico, anche se spesso se ne rivelano resistenti.

A seguito di una corretta identificazione dei disturbi comportamentali esibiti dal paziente e dell'esclusione di cause trattabili sottostanti è necessario quantificarne l'entità attraverso scale appositamente costruite [41]: la Cohen- Mansfield Agitation Inventory (CMAI), riservata alle manifestazioni di agitazione, la Behavioral Pathology in Alzheimer Disease (BEHAVE-AD) e la Neuropsychiatric Inventory: Nursing Home version (NPI-NH); quest'ultima consente di stimare, oltre all'entità dei disturbi del paziente, anche il loro il burden sulla vita dei caregiver [41]. Grazie a tali strumenti risulta possibile stabilire il trattamento più adeguato e monitorarne l'efficacia nel tempo [41]. Considerato l'impegno richiesto

in termini di tempo per completare le valutazioni attraverso tali questionari, la valutazione clinica spesso ricorre esclusivamente ad un'anamnesi accurata, ricostruita grazie al caregiver, della presenza di episodi comportamentali, della loro frequenza e del loro impatto, valutato con scala numerica 0-10, sulla qualità di vita del caregiver stesso [41].

I provvedimenti non farmacologici da adottare come primo step terapeutico comprendono l'educazione del caregiver a strategie comportamentali orientate a prevenire bisogni ed evitare stimoli che possano condurre ad uno stato di agitazione. Un elenco di tali provvedimenti è riportato dalla tabella 5 (tabella 5).

Oltre alle misure educative, altre strategie non farmacologiche hanno dimostrato efficacia nella gestione dei disturbi comportamentali, tra cui:

- Assistenza individualizzata [49];
- Attività fisica, che se unita all'educazione del caregiver ha dimostrato efficacia nel ridurre i livelli di depressione oltre a comportare beneficio per la funzionalità fisica del paziente [50];
- Musicoterapia e pet therapy hanno dimostrato avere effetti positivi sulla riduzione dei livelli di depressione [51].

#### *4.3.2.1 CONTENZIONE FISICA*

L'utilizzo di mezzi di contenzione fisica ha dimostrato un aumento del rischio di cadute, di incontinenza e ulcere da decubito. Il ricorso a tali presidi deve pertanto essere giustificato da un immediato rischio per l'incolumità fisica propria e altrui e costantemente rivalutato nel tempo per una sua sospensione quanto più precoce possibile [52]. Sono state prodotte deboli evidenze in merito all'efficacia di programmi di training per il personale sanitario, che hanno consentito la riduzione dell'utilizzo di restrizioni fisiche garantendo ugualmente la sicurezza dei pazienti [53].

#### *4.3.3 MISURE FARMACOLOGICHE*

Il ricorso a misure farmacologiche dev'essere preso in considerazione limitatamente ai casi in cui la gestione non farmacologica non abbia prodotto

risultati adeguati a garantire la sicurezza e il benessere del paziente. È dimostrato come alcuni dei sintomi psichiatrici, tra cui wandering e vocalizzazioni, rispondano raramente alle terapie farmacologiche; la scelta del principio adatto viene presa pertanto sulla base dei sintomi manifestati e della loro intensità [41].

#### *4.3.3.1 AGITAZIONE E AGGRESSIVITÀ*

##### **INIBITORI DELLE COLINESTERASI**

I farmaci anticolinesterasici utilizzati nel trattamento della demenza hanno dimostrato avere una seppur breve ma statisticamente significativa efficacia nella riduzione dei disturbi comportamentali; tali effetti sono però risultati di scarsa rilevanza clinica [54]. Analogamente, anche la memantina ha mostrato lieve beneficio sperimentale, il cui però significato clinico resta ancora incerto [55, 56].

##### **ANTIDEPRESSIVI**

L'utilizzo di farmaci antidepressivi nel trattamento di sintomi comportamentali al di fuori della depressione non ha prodotto chiare evidenze di efficacia [57]. Si ipotizza però che il beneficio empiricamente riscontrato nei confronti di episodi di agitazione e paranoia possa derivare dal fatto che questi non siano che una manifestazione di una condizione di depressione sottostante non verbalizzabile né altrimenti esprimibile dal paziente. I farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono considerati ben tollerati [57]; è necessario tuttavia prestare attenzione ai soggetti a rischio di aritmia, in cui dev'essere evitata la somministrazione di Citalopram [58].

##### **BENZODIAZEPINE**

Considerata l'assente evidenza di beneficio clinico e i numerosi effetti collaterali (disturbi della marcia, potenziale agitazione paradossa e possibile dipendenza fisica), le benzodiazepine non sono raccomandate per il trattamento dei disturbi comportamentali in pazienti con demenza [45]. Il loro utilizzo dovrebbe pertanto essere riservato a trattamenti preventivi a breve termine in prossimità di eventi stressanti come procedure mediche programmate e ristretto alle formulazioni a breve emivita [59].

## **ANTIPILETTICI**

A causa della loro azione come stabilizzanti dell'umore, è stata valutata l'efficacia di alcuni farmaci di questa classe nel trattamento dei disturbi del comportamento: carbamazepina, valproato, lamotrigina e gabapentin; nessuno di questi ha prodotto però evidenze di efficacia in tale ambito [60].

## **ANTIPSICOTICI**

I farmaci antipsicotici sono stati considerati per lungo tempo la classe farmacologica di riferimento nel trattamento degli stati di agitazione e aggressività [45]. Sebbene sia a livello sperimentale che clinico sia nota la loro efficacia nel trattamento di stati acuti, sono emerse nel tempo anche evidenze in merito agli effetti collaterali prima misconosciuti. In particolare, gli antipsicotici di prima generazione risultano avere forte effetto sedativo e di riduzione delle funzioni cognitive e mnemoniche a causa della loro attività anticolinergica; i farmaci ad elevata potenza appartenenti a questa classe (aloperidolo e flufenazina) si associano inoltre ad elevata incidenza di manifestazioni extrapiramidali [60].

Gli antipsicotici di seconda generazione hanno dimostrato provocare quali effetti collaterali sintomi extrapiramidali, confusione, sonnolenza, aumento di cadute e fratture, oltre ad un rischio di allungamento dell'intervallo QT [61]. È necessario pertanto, in caso di prescrizione di tali farmaci, tenere in considerazione il rischio individuale di cadute e possibili aritmie.

È stato inoltre dimostrato un aumento del rischio di mortalità per l'utilizzo di antipsicotici nel trattamento di sintomi comportamentali di pazienti con demenza, particolarmente nei soggetti con malattia cardiovascolare sottostante. Le evidenze, inizialmente limitate ai farmaci di seconda generazione, sono successivamente state estese anche ai farmaci della generazione precedente [63, 64].

Alla luce di queste informazioni non è ad oggi raccomandato l'utilizzo di tale classe farmacologica in questo contesto. Nonostante tali evidenze, il ricorso ad antipsicotici può essere giustificato da un immediato rischio per la sicurezza del paziente e delle persone circostanti non arginabile mediante strategie non farmacologiche [65]. Non essendoci specificità d'effetto tra i vari farmaci, la



scelta del principio da utilizzare viene in genere intrapresa sulla base del profilo di tossicità del singolo farmaco. Per l'inizio del trattamento sono preferibili olanzapina o quetiapina [45]; il mantenimento della terapia dovrebbe essere sostenuto da un evidente beneficio clinico e comunque sempre accompagnato da rivalutazione periodica e da tentativi regolari di de-escalation fino alla sospensione quando possibile [66].

#### 4.3.3.2 *DEPRESSIONE*

La distinzione tra le forme di depressione riconducibili a BPSD e forme di demenza isolata presenta spesso delle difficoltà [45]:

- Le prime si manifestano attraverso apatia, disturbi del sonno e ritiro sociale come diretta conseguenza dei deficit neurologici del paziente;
- Le seconde possono esordire, specialmente nei pazienti con età più avanzata, con compromissione delle funzioni cognitive; si associano inoltre ad un aumentato rischio di sviluppo successivo di demenza.

Considerata la peculiarità della presentazione clinica di condizioni depressive nei pazienti anziani, in cui oltre alla frequente compromissione cognitiva si assiste a manifestazioni sfumate e aspecifiche, il National Institute for Mental Health ha elaborato una serie di criteri diagnostici specifici per la diagnosi di depressione in pazienti affetti da AD [45, 67]. Un'ulteriore strategia diagnostica, nei casi più difficili, può essere il ricorso ad un criterio ex adiuvantibus [45].

Il trattamento antidepressivo in questo contesto predilige l'utilizzo di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) rispetto agli antidepressivi triciclici, a causa dell'attività anticolinergica di questi ultimi [45, 67]. In particolare, Sertralina e Citalopram sono i principi più spesso utilizzati, nonostante le evidenze a supporto non abbiano prodotti risultati univoci in merito alla loro efficacia [68, 69]. Non ci sono sufficienti studi in merito all'utilizzo di antidepressivi atipici quali venlafaxina e bupropione in questo contesto [70].

#### 4.3.3.3 *APATIA*

La presenza di apatia è frequente nei pazienti con demenza, spesso precoce e persistente nel corso della malattia, impattando negativamente sulle attività di vita

quotidiana (ADL) [71]. La gestione terapeutica sfrutta inizialmente il beneficio secondario degli inibitori delle colinesterasi dimostrato sull'apatia: nei casi in cui questo non fosse sufficiente è possibile ricorrere all'utilizzo di metilfenidato, un farmaco psicostimolante per cui esiste ad oggi qualche evidenza di efficacia [72].

#### *4.3.3.4 DISTURBI DEL SONNO*

Alterazioni nel normale ritmo sonno-veglia prendono parte al corredo sintomatologico normalmente associato a demenza, ma influiscono anche sulla presentazione dei sintomi neuropsichiatrici, oltre a costituirne una manifestazione [45]. Si ritiene infatti che la modifica dei ritmi circadiani dell'individuo sia alla base del fenomeno di "sundowning", ovvero del peggioramento degli aspetti comportamentali che avviene nelle ultime ore pomeridiane o in quelle serali [72]. Diversi fattori possono contribuire allo sviluppo di disturbi del sonno, quali la compresenza di ansia e/o depressione, la riduzione dell'attività fisica, la presenza di nicturia o effetti collaterali di farmaci somministrati, tra cui gli inibitori delle colinesterasi [45]. In alcuni casi, la comparsa di uno specifico disturbo del sonno può orientare la diagnosi verso una delle forme di demenza, come avviene ad esempio con il riscontro di un disturbo del sonno REM in casi di demenza a corpi di Lewy [45].

La prima linea di trattamento prevede l'educazione di pazienti e caregiver ad una corretta igiene del sonno, che comprenda adeguata esposizione alla luce e attività fisica durante il giorno, astensione dal consumo di sostanze eccitanti quali the o caffè nelle ore serali, riduzione dell'introito di liquidi serale per limitare la nicturia e riduzione degli stimoli luminosi e rumorosi nell'ambiente di riposo [72].

L'utilizzo di antistaminici, antidepressivi, anticonvulsivanti o antipsicotici non ha dimostrato efficacia nel trattamento dell'insonnia in pazienti con demenza; non è pertanto previsto dalle linee guida nella gestione clinica di routine di tali disturbi, considerata anche la maggior suscettibilità della popolazione anziana ad effetti collaterali [72, 73].

La tabella che segue riporta in modo sintetico le linee guida di cui sopra.

#### **1. Agitazione e Aggressività:**

- a. Antipsicotici tipici o atipici (come l'olanzapina, la risperidone, la quetiapina) possono essere prescritti solo in casi gravi e utilizzati con molta cautela a causa dei rischi di effetti collaterali.
  - b. Antidepressivi
    - i. Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
  - c. Anticolinesterasici:
    - i. memantina: lieve beneficio
2. **Allucinazioni e Deliri:**
- a. Antipsicotici atipici possono essere considerati per trattare le allucinazioni o le delusioni se comportano un rischio significativo per il paziente o gli altri.
3. **Depressione:**
- a. Antipsicotici atipici possono essere considerati per trattare le allucinazioni o le delusioni se comportano un rischio significativo per il paziente o gli altri.
4. **Ansia:**
- a. Ansiolitici come le benzodiazepine (ad esempio, il lorazepam) possono essere utilizzati per il trattamento dell'ansia, ma dovrebbero essere utilizzati con cautela a causa del rischio di dipendenza e confusione.
5. **Irritabilità e Agitazione:**
- a. Alcuni stabilizzanti dell'umore – Anticonvulsivanti (come il valproato di sodio o la carbamazepina) possono essere considerati per il trattamento dell'irritabilità e dell'agitazione.
6. **Insonnia:**
- a. Nessun trattamento
7. **Apatia:**
- a. Anticolinesterasici
  - b. Psicostimolanti

## *5 SCOPO DELLO STUDIO*

Lo scopo dello studio è quello di valutare la gestione terapeutica dei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza nel contesto di una residenza sanitaria assistenziale per cogliere eventuali atteggiamenti prescrittivi comuni. Ciò coinvolge componenti diverse, come l'uso di farmaci, terapie non farmacologiche, modifiche ambientali e strategie di gestione del comportamento.

## *6 MATERIALI E METODI*

Per lo studio sono stati selezionati in totale 212 pazienti, appartenenti ai nuclei specialistici per malati di demenza dell'ISRAA, Istituto per Servizi di Ricovero e Assistenza agli Anziani, formato da molteplici sedi dislocate nella città di Treviso. La gestione dei pazienti all'interno delle RSA prese in considerazione è gerarchicamente organizzata in nuclei assistenziali. Tra questi, i nove considerati nell'indagine sono i nuclei specialistici per demenza, a carico di equipe multidisciplinari diverse anche all'interno della stessa struttura.

Sono stati inclusi tutti gli individui dei nuclei con diagnosi di demenza o declino cognitivo presente all'interno della cartella clinica. Oltre ai dati anagrafici quali età, luogo di nascita e stato civile, sono state prese in considerazione le informazioni relative a:

- Ingresso in struttura: data d'ingresso, diagnosi e terapia farmacologica in atto, dedicando particolare attenzione all'aspetto psicofarmacologico e tralasciando invece terapie lassative e farmaci ad utilizzo topico;
- Permanenza in struttura: sono stati considerati tutti gli aggiustamenti della terapia farmacologica, sia in ordine cronologico che rispetto al singolo farmaco; si sono valutati poi gli interventi non farmacologici delle diverse figure professionali presenti nei nuclei e l'eventuale prescrizione di mezzi di contenzione. Sono inoltre stati analizzati i diari clinici del personale medico e delle diverse figure professionali (educatori, psicologi e fisioterapisti) per valutare l'eventuale presenza di episodi di scompenso dei disturbi comportamentali e le relative strategie di gestione terapeutica.

Dal punto di vista statistico è stato eseguito uno studio trasversale retrospettivo su una popolazione distribuita in tre centri assistenziali.

La seconda parte dello studio è stata invece condotta a partire dai dati raccolti attraverso un modulo telematico distribuito a tutti gli operatori impiegati all'interno dei nuclei presi in analisi. Il modulo è stato costruito per indagare direttamente le scelte terapeutiche, farmacologiche da parte del personale medico e non farmacologiche dal personale restante, ritenute più valide in base al singolo BPSD. È stato poi valutato il livello di benessere psicologico di ciascuno inserendo all'interno del modulo il questionario GHD-28.

I dati raccolti sono poi stati organizzati in tabelle per un'analisi agevolata.

## 7 *RISULTATI*

### 7.1 *Caratteristiche del campione*

La fotografia del campione è riportata nelle figure che seguono.

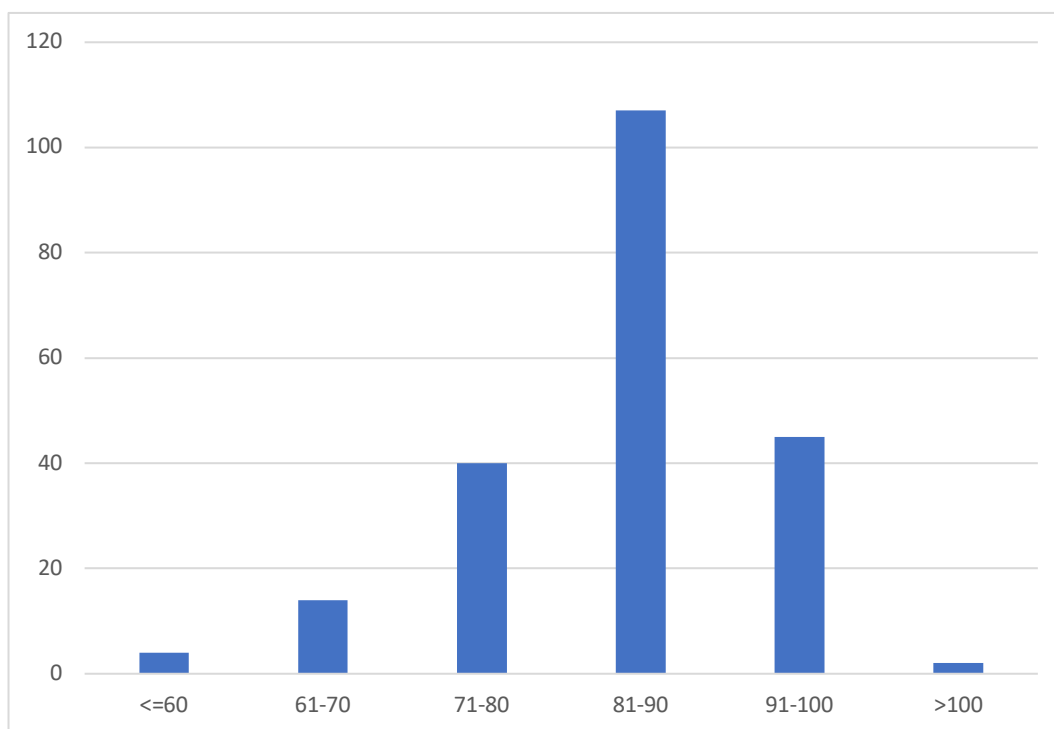
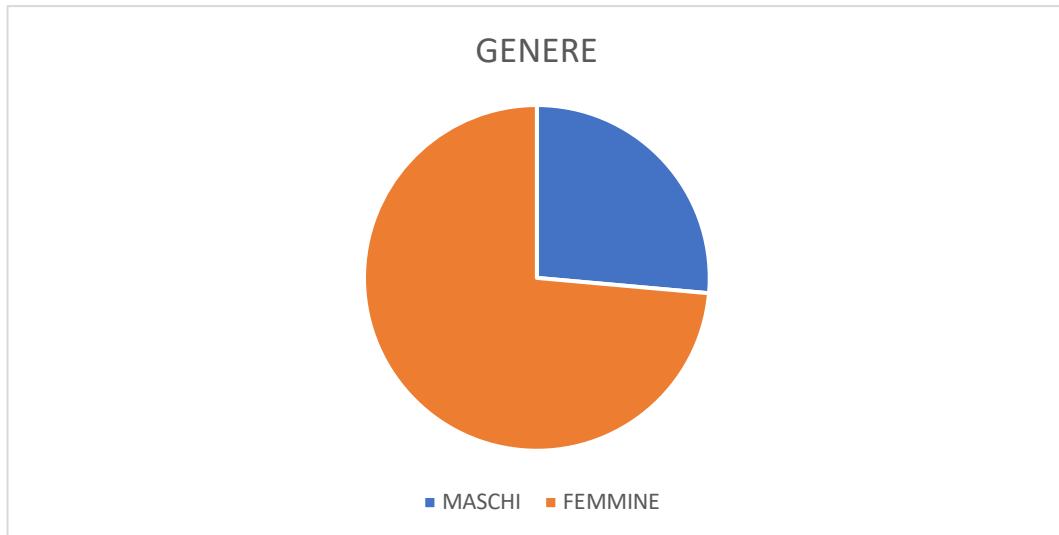
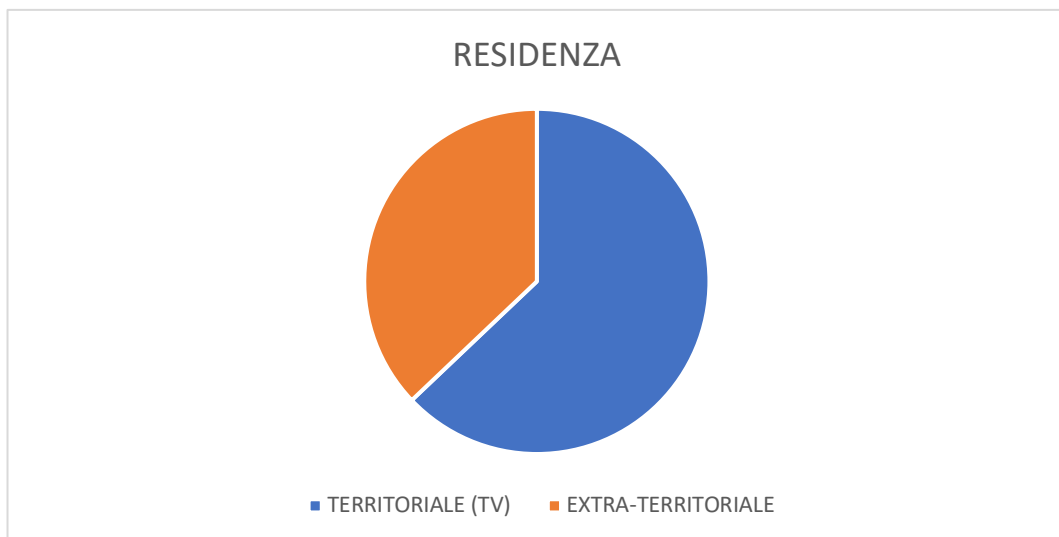


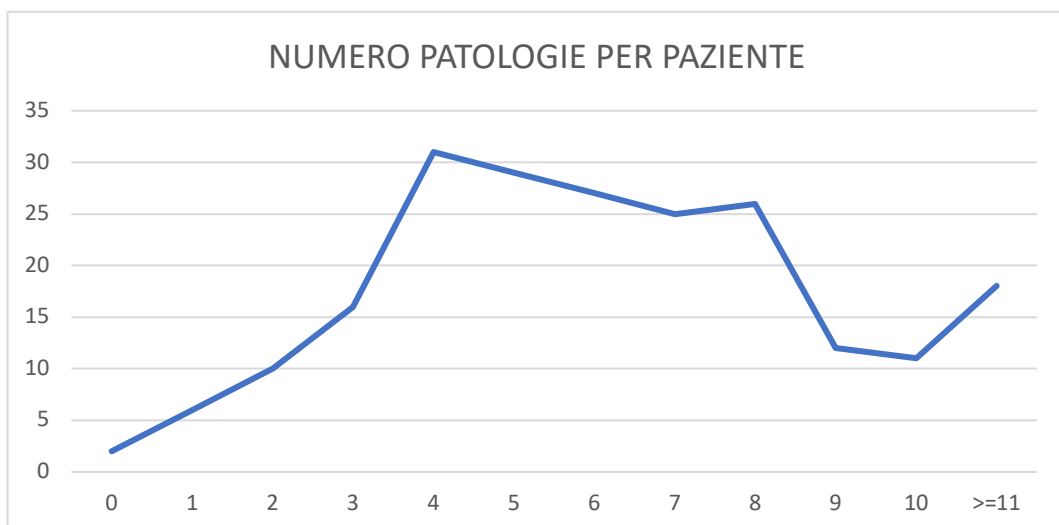
Fig. 1 Distribuzione dell'età dei pazienti



*Fig. 2 Distribuzione di genere*



*Fig. 3 Provenienza territoriale del campione analizzato*



*Fig. 4 Distribuzione del numero di patologie del campione all'ingresso*

Le donne costituiscono oltre il 70% dei pazienti, con età più probabile compresa tra gli 80 e 90 anni, con un numero medio di patologie all'ingresso certamente superiore a due.

## 7.2 Confronto tra trattamenti pregressi e al ricovero

Nel grafico che segue è riportata la distribuzione delle differenti azioni terapeutiche rispetto al totale dei pazienti presi in analisi. Si evidenzia la concordanza tra il numero di pazienti con pregresse terapia generica e psicofarmacologica al momento dell'accoglienza in struttura e la consistente percentuale di pazienti a cui è prescritta almeno una terapia non farmacologica.

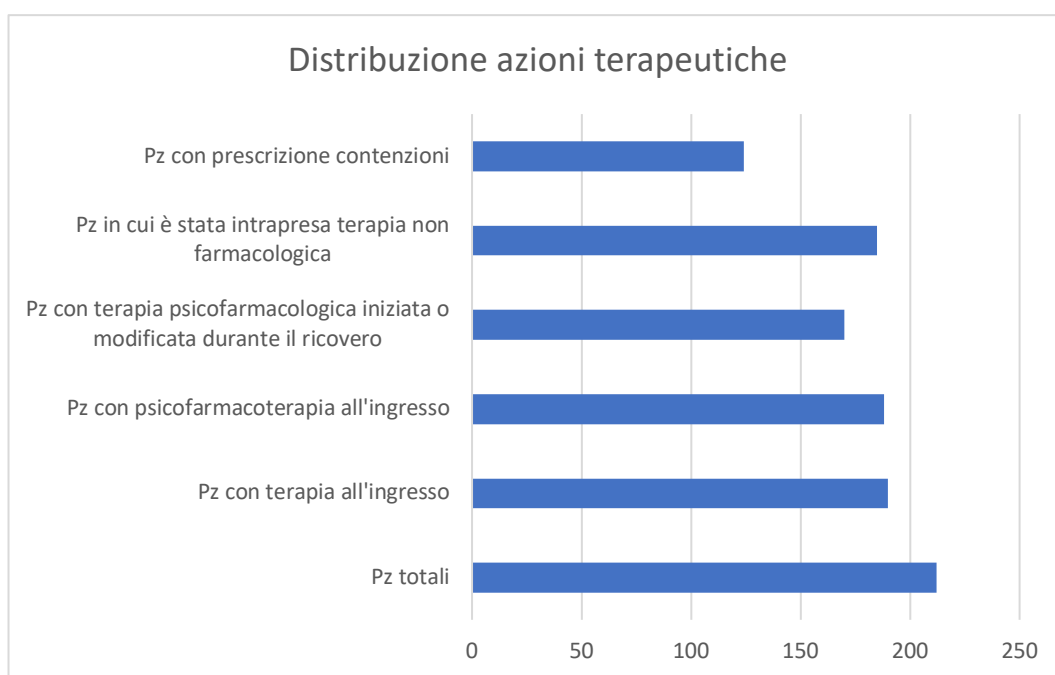


Fig. 5 Distribuzione delle azioni terapeutiche

La figura che segue mostra la distribuzione dell'assunzione di psicofarmaci all'ingresso e la mette a confronto diretto con quella del campione durante il ricovero, dove si nota un lieve incremento della somministrazione di antipsicotici e ansiolitici.

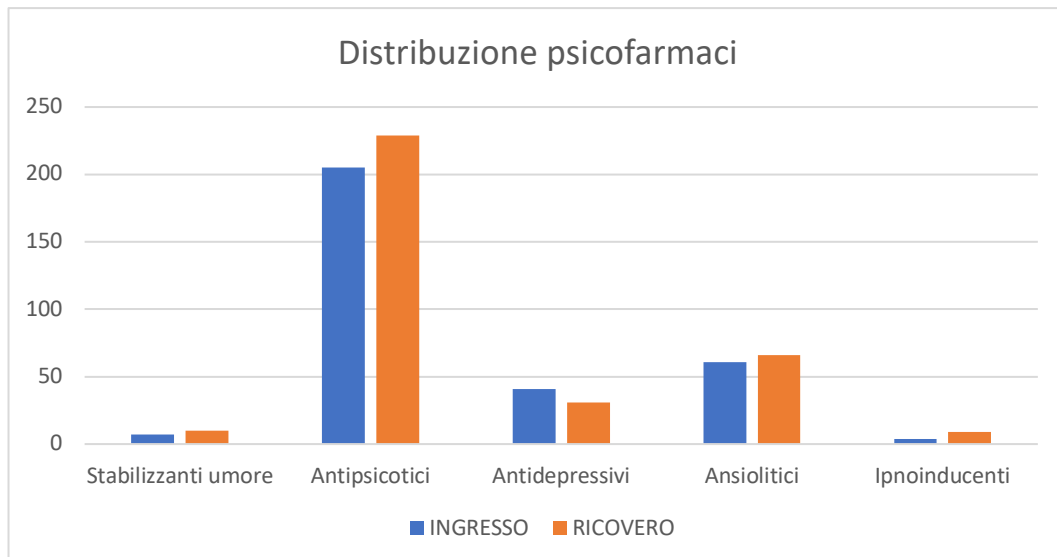


Fig. 6 Confronto dei trattamenti farmacologici pre e post ricovero

### 7.3 Risposta individuale

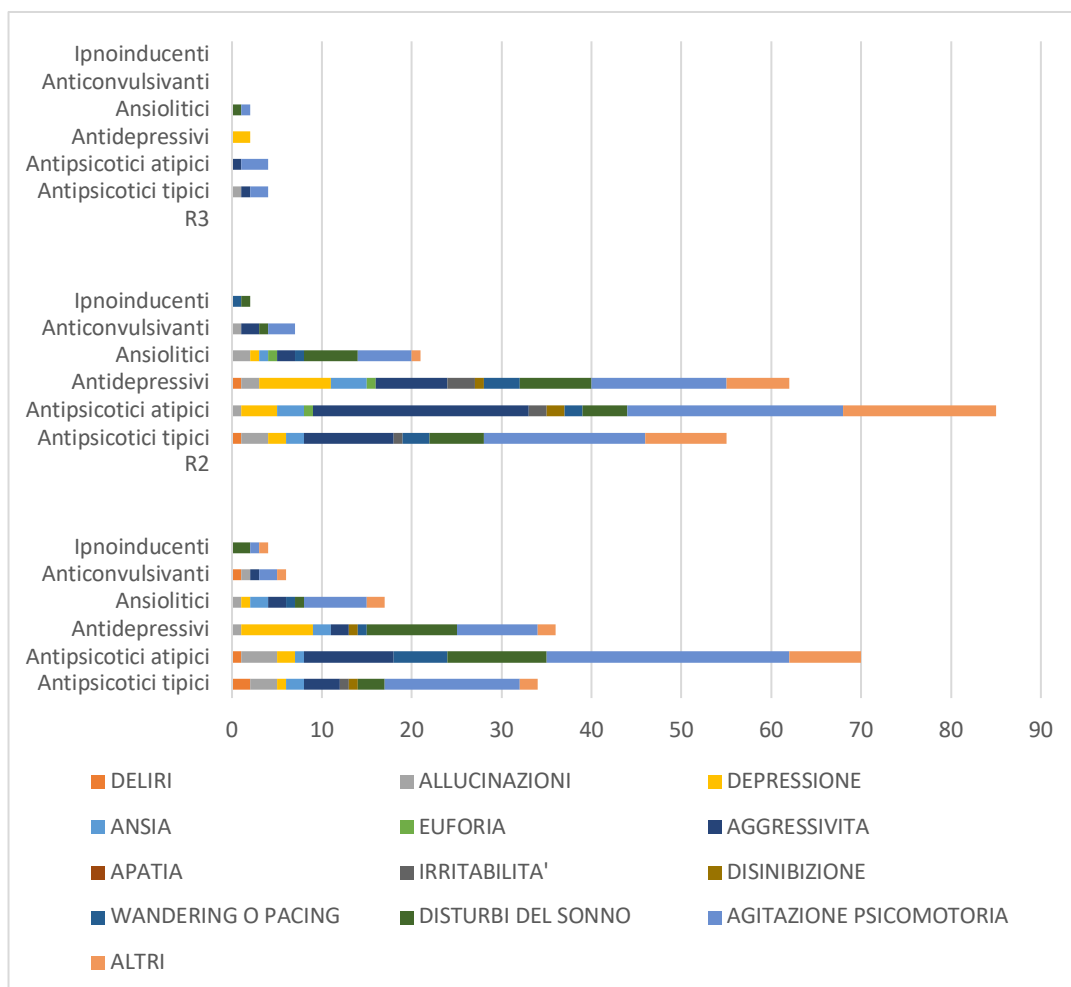


Fig. 7 Categorie farmacologiche a cui si è fatto ricorso in base ai BPSD nelle diverse strutture



La tabella che precede mostra le incidenze dei sintomi per cui sono state utilizzate precise categorie psicofarmacologiche, distinte per RSA. Si noti come, almeno in un caso, il campione disponibile per l'analisi sia notevolmente minore rispetto agli altri gruppi analizzati. Emerge concordanza di utilizzo di antidepressivi e antipsicotici tipici e atipici. Riportando gli stessi dati in forma percentuale si può notare che la sovrapposizione tra gli antipsicotici tipici è in buona parte mantenuta, mentre si discostano notevolmente le distribuzioni degli antipsicotici atipici e degli antidepressivi.

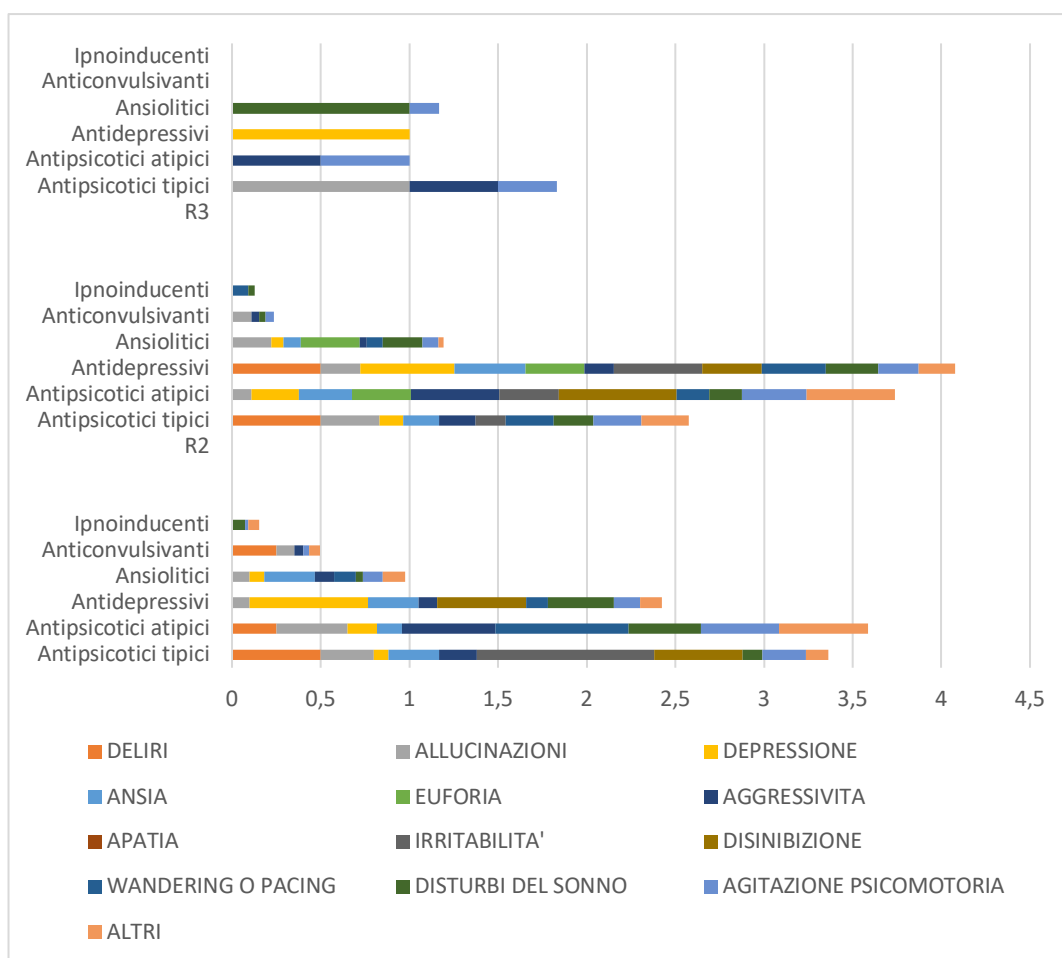


Fig. 8 Categorie farmacologiche usate in base ai BPSD nelle diverse strutture, in valore percentuale

#### 7.4 Deviazioni dalle Linee Guida

Le scelte terapeutiche fin qui considerate sono state confrontate con le indicazioni di trattamento farmacologico previste dalle linee guida precedentemente citate [45]

con lo scopo di evidenziare eventuali concordanze tra attitudini prescrittive che non tengano conto delle raccomandazioni farmacologiche.

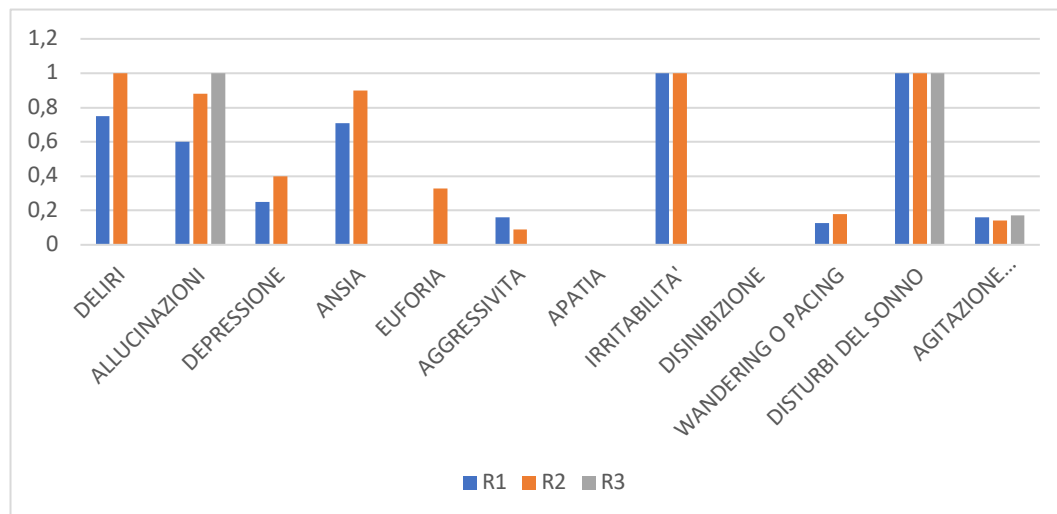


Fig. 9 Deviazioni percentuali dalle linee guida [ ] nella prescrizione di farmaci

Come illustrato graficamente, le devianze da quanto suggerito avvengono in modo concorde nelle diverse strutture a parità di sintomo. Emerge una difformità sicuramente inferiore al 40% in caso di prescrizioni farmacologiche per depressione, euforia, aggressività, apatia, disinibizione, wandering e agitazione psicomotoria. Al contrario, per i restanti BPSD se ne evidenzia un sostanziale scostamento. In particolare, per gli episodi di delirio e allucinazione si nota come il ricorso agli antipsicotici atipici previsto dalle indicazioni venga in gran parte sostituito dalla prescrizione di antipsicotici tipici; nel caso di ansia prevale l'utilizzo di antipsicotici tipici e atipici in difformità al previsto ricorso ad ansiolitici. Per gli episodi di irritabilità, il cui trattamento consigliato è mediante stabilizzanti dell'umore, e insonnia, per la quale non è invece indicato alcun trattamento, la deviazione percentuale è massima; in entrambi i casi prevale l'uso di antipsicotici e antidepressivi.

Abbiamo a questo punto indagato l'esistenza di linee guida europee o raccomandazioni derivanti da consensus conference per stabilire se esistesse maggiore aderenza con la pratica terapeutica rilevata. Abbiamo preso in considerazione a questo scopo le linee guida NHS [74] e le raccomandazioni della regione Toscana [75]. I risultati, graficati nelle due figure che seguono, evidenziano una ancora maggiore difformità.

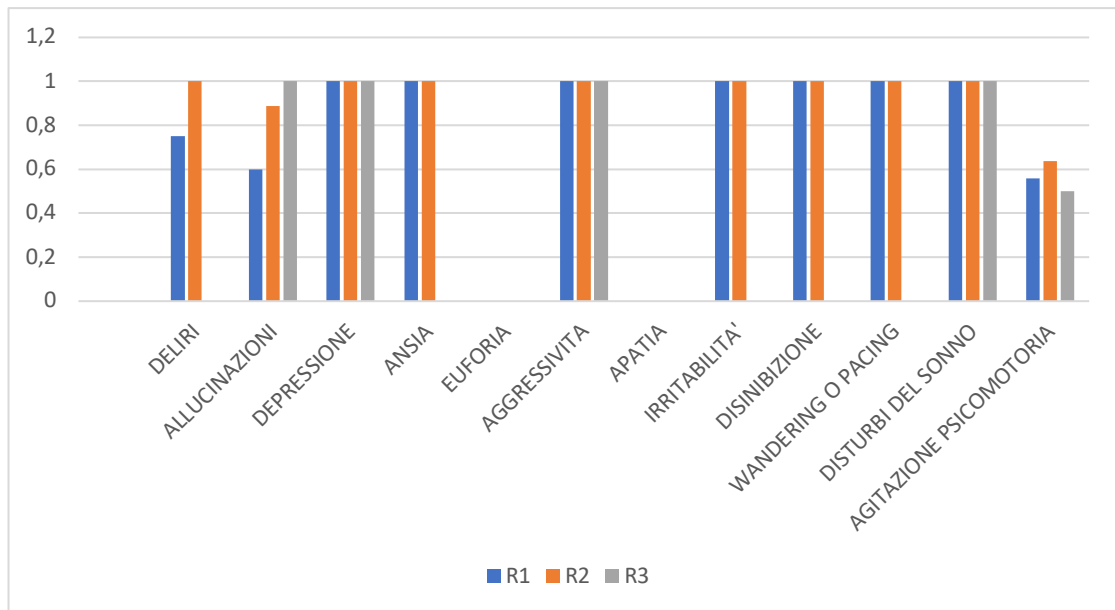


Fig. 10 Deviazioni percentuali dalle linee guida NHS nella prescrizione di farmaci

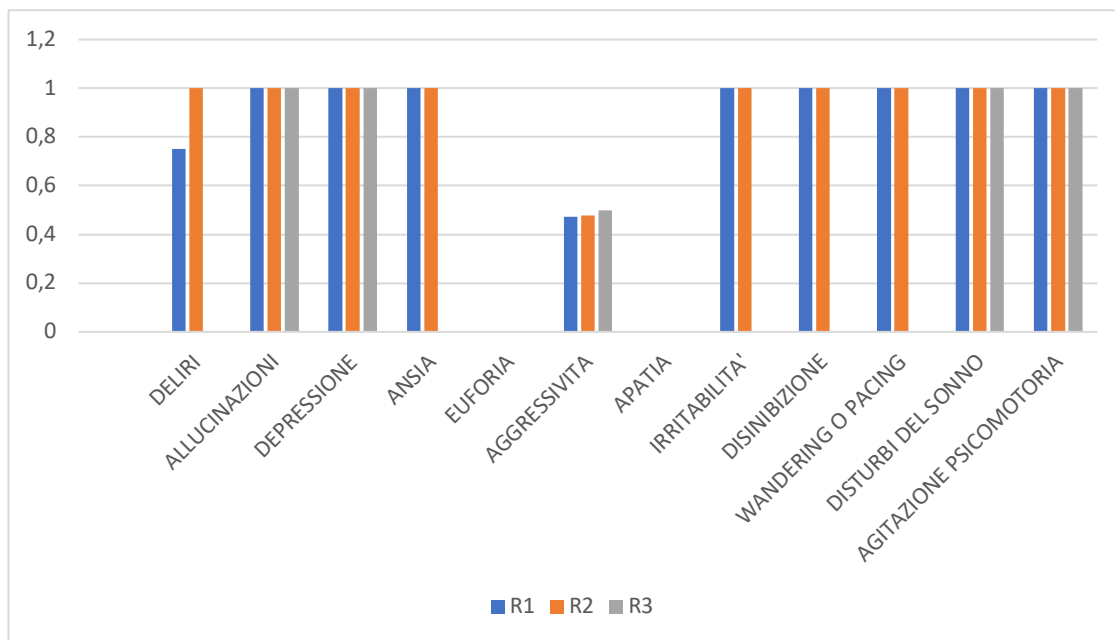


Fig. 11 Deviazioni percentuali dalle raccomandazioni della regione Toscana nella prescrizione di farmaci

## 7.5 Prescrizioni farmacologiche

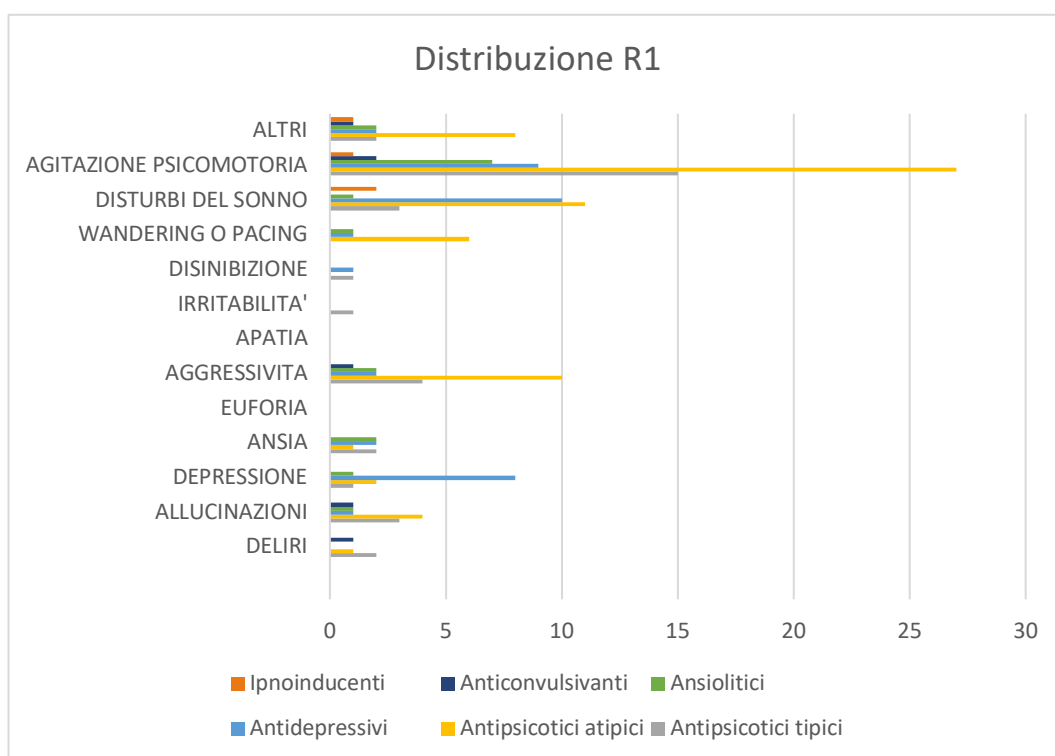


Fig. 12 Utilizzo farmacologico in base al sintomo nella struttura R1

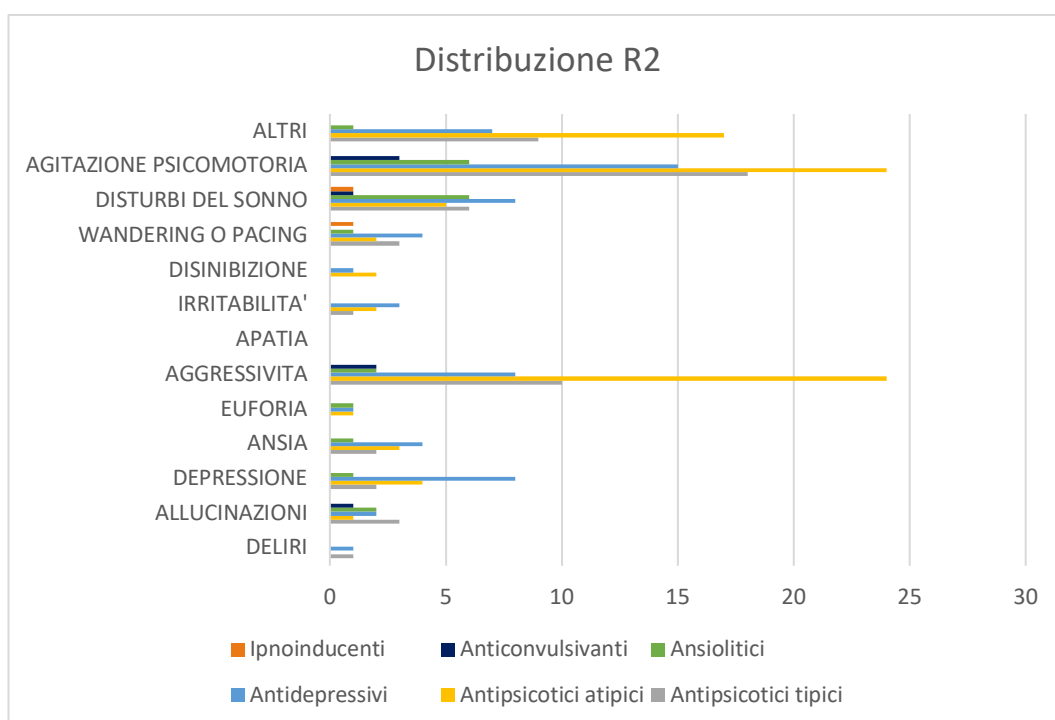


Fig. 13 Utilizzo farmacologico in base al sintomo nella struttura R2

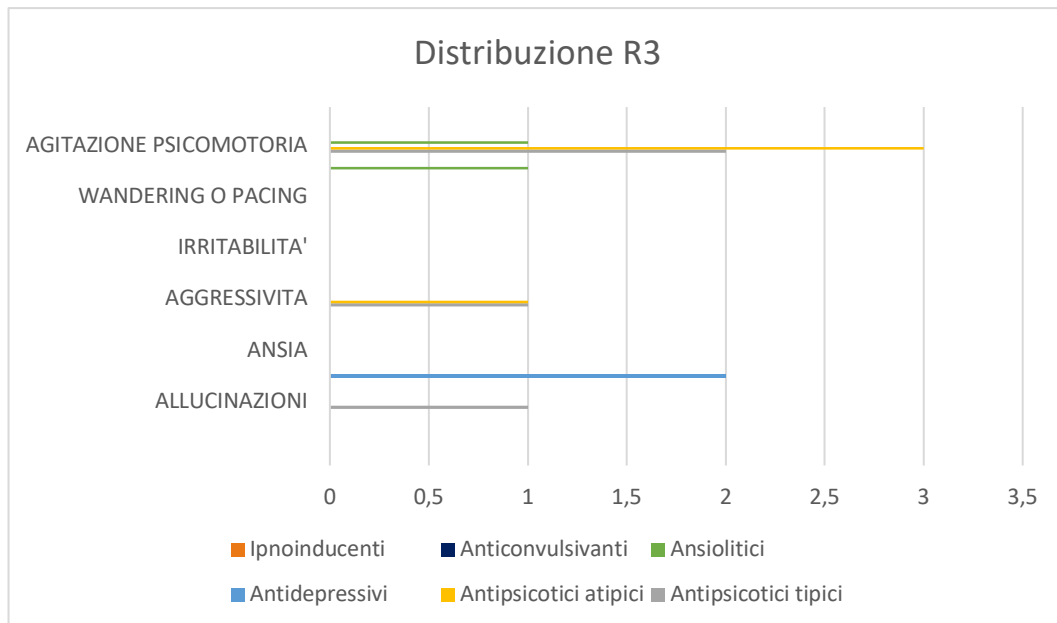
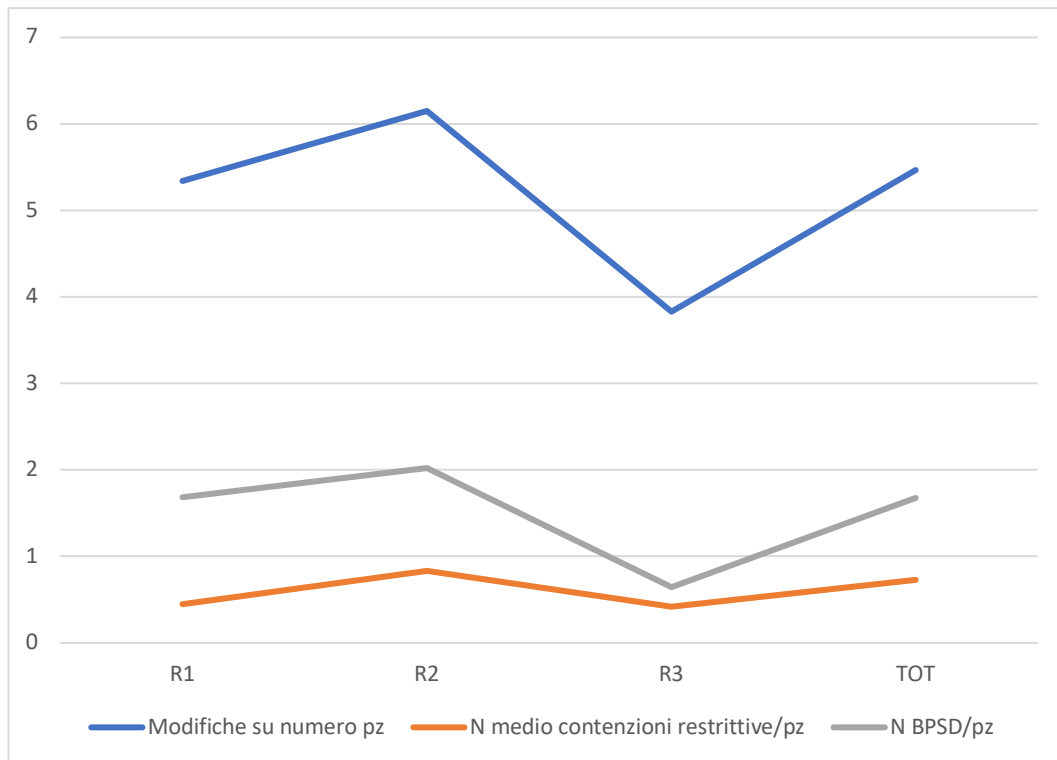


Fig. 14 Utilizzo farmacologico in base al sintomo nella struttura R3

I grafici che precedono mettono a confronto le prescrizioni farmacologiche classificate in base al sintomo nelle diverse strutture. Si nota concordanza delle distribuzioni nei casi di agitazione psicomotoria, disturbi del sonno e aggressività.

### 7.6 Marcatori di efficacia

Nella ricerca di indicatori significativi per l'efficacia di una terapia farmacologica abbiamo correlato per ogni struttura la media delle variazioni terapeutiche per paziente, il numero di episodi sintomatologici e l'utilizzo di contenzioni restrittive. Come graficamente illustrato l'andamento dei tre parametri è chiaramente comparabile, specialmente nei due gruppi più ampi.



*Fig. 15 Confronto tra modifiche terapeutiche, contenzioni e BPSD per paziente*

Abbiamo considerato poi l'utilizzo di contenzioni, per le quali abbiamo adottato una classificazione dicotomica in protettive e restrittive: alle prime appartengono le voci "sponde letto" e "tavolo avvolgente", alle seconde invece "cintura letto", "cintura carrozzina" e "bracciali"; la distribuzione di tali categorie è visibile nel grafico sottostante. In totale, i pazienti sottoposti all'utilizzo di contenzioni in almeno un'occasione dall'inizio del loro ricovero sono risultati essere 87% del totale, di cui 80% con contenzioni protettive e il 76% con contenzioni restrittive.

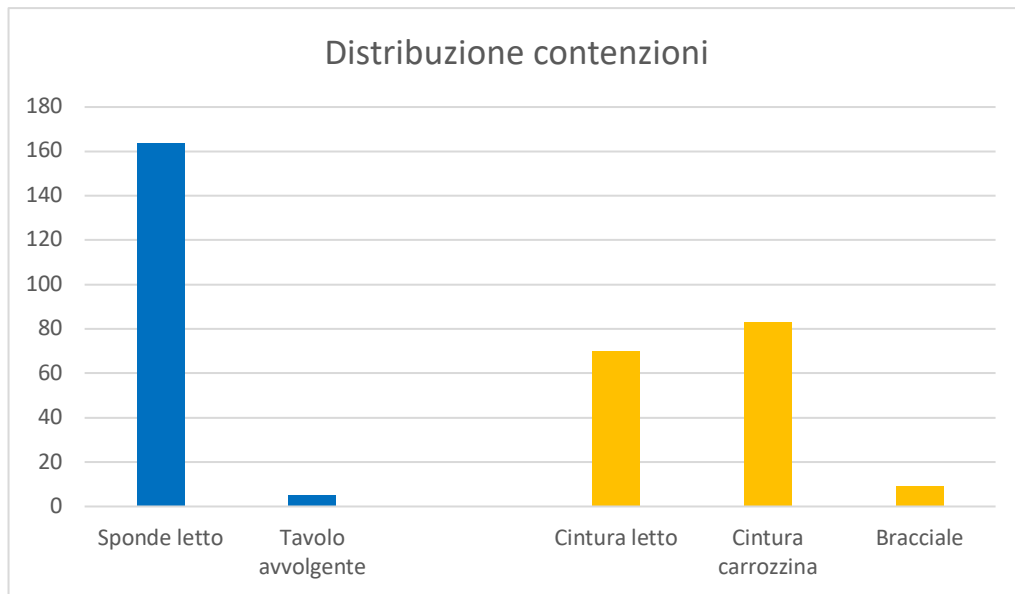


Fig. 16 Distribuzione dei vari tipi di contenzione

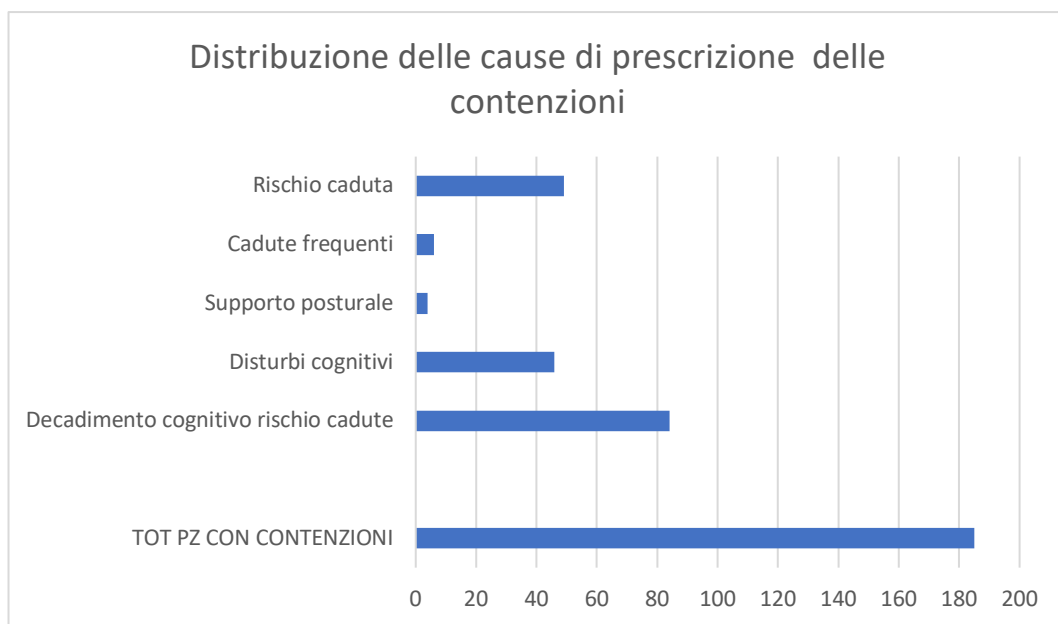


Fig. 17 Distribuzione delle cause di contenzione

Il grafico precedente illustra l'incidenza del ricorso a misure contenitive suddivise per causa di prescrizione nel campione considerato. Risaltano il rischio caduta e i disturbi cognitivi come motivazioni principali. Come visibile dall'immagine seguente, il numero di prescrizioni è confrontabile tra le diverse Rsa quando considerato in termini numerici assoluti; emerge invece un'evidente discordanza nella percentuale di contenzioni giustificate da decadimento cognitivo.

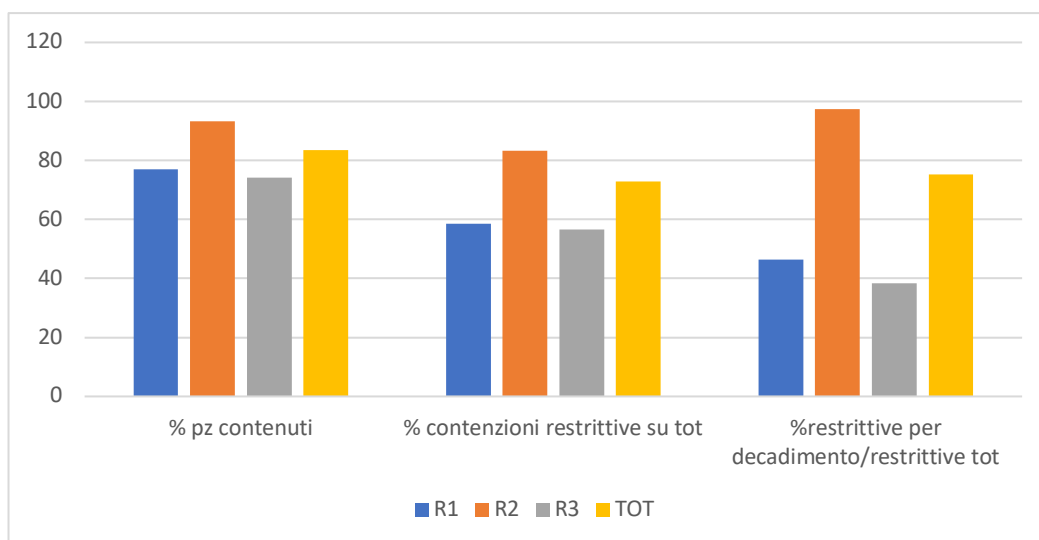


Fig. 18 Confronto tra distribuzioni di contenzioni nelle diverse RSA

### 7.7 Indagine sul personale sanitario

Abbiamo redatto un modulo contenente un questionario diretto ai seguenti operatori sanitari:

- Medici
- Operatori sociosanitari
- Educatori
- Fisioterapisti
- Psicologi
- Infermieri
- Logopedisti
- Assistenti sociali
- Coordinatori di nucleo

L'intenzione è di indagare e confrontare le decisioni terapeutiche di ciascun professionista nelle diverse sedi, al fine di evidenziare la correlazione tra le scelte terapeutiche rivolte al paziente e il benessere psicofisico degli operatori.

Abbiamo ottenuto 22 risposte totali, di cui un medico, due psicologi, dieci operatori sociosanitari, un educatore, tre fisioterapisti, un infermiere, un assistente sociale e due coordinatori.



## 8 *DISCUSSIONE*

### 8.1 *Confronto tra trattamenti pregressi e al ricovero*

Al momento dell'ingresso nella struttura, al paziente campione è già diagnosticata una forma di demenza per la quale riceve trattamento psicofarmacologico, come confermato dal grafico di figura 5. Tale terapia viene quasi sempre modificata nel corso del ricovero e ad essa viene affiancata nella stragrande maggioranza dei casi una terapia non farmacologica. Si rileva inoltre come, in una frazione superiore al 50% dei pazienti, si renda necessaria la prescrizione di contenzioni.

In merito alla distribuzione dei trattamenti psicofarmacologici pre e post accoglienza in struttura, di cui alla fig. 6, esiste un sostanziale accordo, probabilmente riconducibile all'omogeneità delle figure professionali che seguono il paziente in queste due fasi.

### 8.2 *Risposta individuale*

Il primo parametro valutato è la risposta individuale al trattamento psicofarmacologico dei BPSD. Abbiamo considerato il numero di manifestazioni comportamentali classificate in base al sintomo e, per ognuno di questi, il relativo intervento farmacologico e non farmacologico riportato nei diari clinici di ciascun paziente. Questa valutazione ha consentito il paragone tra scelte terapeutiche nelle diverse RSA praticate per il medesimo sintomo.

Mentre il grafico in fig.7 consente una valutazione esclusivamente di tipo qualitativo, più interessante risulta il confronto numerico degli stessi dati normalizzati sul numero totale di paziente trattati. Si nota infatti, in riferimento alla fig. 8, come i dati percentuali smentiscano l'apparente concordanza di spettro di utilizzo farmacologico; la difformità evidenziata riguarda in particolare antidepressivi, ansiolitici e antipsicotici, specialmente atipici; ciò può essere interpretato alla luce dell'ampio spettro di aspetti su cui tali farmaci hanno potere d'azione e, contemporaneamente, della soggettività di risposta a cui sono notoriamente associati.

### *8.3 Deviazioni dalle Linee Guida*

Pur tenendo a mente l'esiguità del campione e, di conseguenza, del numero di episodi riportati nelle cartelle cliniche, è interessante notare come dai dati della fig.9 alcune manifestazioni quali aggressività, wandering e agitazione psicomotoria vengano trattate con ottima aderenza alle linee guida mentre altre come disturbi del sonno, irritabilità e in un caso anche allucinazioni, ne siano in totale disaccordo.

Degna di nota è anche la sostanziale sovrapposibilità del ricorso ad antipsicotici atipici all'interno delle due strutture con simile numerosità campionaria; ciò avviene in evidente deroga rispetto alle linee guida, che ne raccomandano l'utilizzo principalmente nei casi di allucinazioni e deliri. Queste due evidenze lasciano spazio a tre possibili ipotesi, non necessariamente mutualmente esclusive: l'inadeguatezza delle linee guida, la mancanza di formazione specifica per gli operatori medici in ambito psichiatrico e l'utilizzo emergenziale di terapia psicofarmacologica nel contesto preso in analisi.

L'analogo scostamento prescrittivo evidenziato tra strutture a parità di sintomo può a sua volta supportare la prima e l'ultima tesi, specialmente per manifestazioni acute, dove il trattamento sembra avvenire su base empirica.

Ulteriore conferma di tali ipotesi si ricava da quanto illustrato in fig.10 e fig.11, in cui l'ulteriore aumento di deviazione è calcolato facendo riferimento alle linee guida NHS [74] e le raccomandazioni della regione Toscana [75].

### *8.4 Prescrizioni farmacologiche*

Analizzando la stratificazione dell'utilizzo farmacologico in base al sintomo, come illustrato in fig.12, fig.13 e fig.14, si riscontra una buona concordanza terapeutica nei casi di agitazione psicomotoria, aggressività, depressione e disturbi del sonno, per i quali fa riflettere un raro utilizzo della classe degli ipnoinducenti. Viceversa, emerge difformità di trattamento per ansia, wandering, disinibizione, irritabilità, euforia, deliri e allucinazioni. Vale la pena sottolineare come la classe farmacologica a cui si fa più spesso ricorso sia quella degli antipsicotici atipici, che dalla nostra indagine risultano i più utilizzati sia per frequenza che per spettro sintomatologico. Mentre la totale discordanza dalle linee guida si può giustificare ipotizzando la natura emergenziale delle manifestazioni dei BPSD, la concordanza prescrittiva tra diverse strutture fa supporre invece che l'impatto dell'esperienza

clinica dei terapeuti abbia un ruolo decisivo nel trattamento di casi di elevata complessità, per i quali strategie terapeutiche personalizzate si rendono necessarie.

### *8.5 Marcatori di efficacia*

In merito alla fig.15, notiamo come una così marcata sovrapposibilità del profilo tracciato supporti l'indagine di tali criteri come indicatori di inefficacia terapeutica, offrendo quindi spunto qualora si volesse valutare oggettivamente la difficoltà gestionale dei BPSD all'interno delle strutture sanitarie. È da sottolineare come le informazioni provenienti dalla struttura R3 fossero decisamente più sintetiche e meno frequenti in confronto a quelle relative a R1 ed R2; tale nota giustifica almeno in parte l'importante deflessione del grafico in corrispondenza della terza struttura.

Abbiamo successivamente ipotizzato che anche il numero di sospensioni e di riduzioni di dosaggio farmacologico potessero costituire un parametro di interesse nell'analisi dell'andamento terapeutico. Essendo tali variazioni quasi esclusivamente giustificate dalla presenza di effetti collaterali o di mancata risposta farmacologica, una loro supposta discordanza tra le diverse strutture avrebbe potuto fungere con buona approssimazione da indicatore di inadeguatezza dell'approccio del personale medico nella gestione dei disturbi comportamentali. Al contrario, come si può osservare dalla tabella riportata, la percentuale di riduzioni e sospensioni rispetto al numero totale delle azioni terapeutiche è quasi identica tra le strutture. Essendo quindi molto ridotto l'impatto della variabilità di approccio prescrittivo legato alla formazione professionale, si può dedurre che la mancata risposta al trattamento dei BPSD dipenda in maniera preponderante dall'inadeguatezza dei farmaci a disposizione.

Analogamente, l'andamento concorde del numero di nuovi farmaci e di aumenti di dosaggio, che costituisce quasi il 70% delle manovre terapeutiche, può essere interpretato alla luce dell'andamento degenerativo della patologia.

Sempre nell'ottica di valutazione dell'efficacia terapeutica abbiamo preso in analisi anche le terapie non farmacologiche annotate all'interno delle cartelle; in particolare, sono stati considerati gli interventi psicoeducativi di stimolazione

cognitiva, attività di gruppo, pet therapy e attività all'aperto e gli interventi fisioterapici di attività motoria di gruppo e di passeggiata.

Ponendo a confronto i pazienti con solo trattamento farmacologico con quanti avessero invece assegnati anche trattamenti non farmacologici, il nostro intento era quello di verificare l'impatto positivo addizionale di questi ultimi sul decorso della malattia in termini di numero di episodi comportamentali. Tuttavia, l'assenza di trattamento non farmacologico può essere ragionevolmente interpretata come indicatore di gravità della malattia, che non ne permetterebbe quindi l'esecuzione, e non necessariamente come causa della stessa. Alla luce di tale osservazione, l'impatto della terapia non farmacologica sulla gestione dei BPSD non può essere stimato dai dati a nostra disposizione.

Meritevole di particolare interesse ci è parsa poi l'analisi dell'utilizzo di contenzioni. Considerando le motivazioni con le quali le misure contenitive sono state impostate, si evince dalla fig.17 come una buona percentuale di queste venga giustificata dalla condizione di decadimento cognitivo.

Nel confronto tra le diverse strutture relativamente alle misure contenitive, illustrato in fig.18, si osserva notevole discordanza, in particolare rapportando il numero di contenzioni restrittive applicate per decadimento cognitivo a quello di misure restrittive totali. Notiamo però come giustificare il ricorso a misure restrittive sulla base del decadimento cognitivo, che costituisce un requisito stesso per l'ammissione nei nuclei specialistici presi in esame, sia privo di significatività e che, anzi, sia esso stesso indice di inefficacia terapeutica.

### *8.6 Indagine sul personale sanitario*

L'esiguità dei dati ottenuti dall'indagine mediante il modulo redatto ci impedisce la formulazione di considerazioni significative in merito alla correlazione tra profili prescrittivi e benessere psicofisico degli operatori sanitari.

## 9 CONCLUSIONI

La demenza è una condizione complessa che richiede una comprensione approfondita delle esigenze dei pazienti e un coordinamento tra diverse discipline mediche e assistenziali per fornire un adeguato livello di assistenza. Tale molteplicità di aspetti inficiati dalla patologia ne giustifica almeno in parte le discordanze rispetto alle linee guida rilevate dalla nostra analisi.

Tali diversità potrebbero essere riconducibili anche a variazioni nelle strutture organizzative e nelle risorse disponibili in diverse realtà sanitarie e assistenziali. È nostra opinione che le strutture oggetto di questa indagine siano ben strutturate sotto il profilo delle risorse e dell'organizzazione. Da qui l'idea di una possibile indagine futura che indaghi se realtà con criticità organizzative più radicate possano maturare diversità significative nella specificità di trattamento terapeutico dei pazienti affetti da demenza.

Dall'insieme dei dati analizzati emerge in modo convincente come le disomogeneità di gestione del paziente tra strutture e rispetto alle linee guida siano riconducibili anche alla caratteristica di emergenzialità che qualifica i disturbi comportamentali propri della demenza.

Proporre formazione sistematica all'interno delle RSA e presso i medici di medicina generale in merito alla diagnosi e alla gestione di quanti affetti da demenza potrebbe costituire un approccio valido per migliorare la qualità dell'assistenza. Inoltre, la formazione multidisciplinare potrebbe aiutare a migliorare la collaborazione tra i professionisti e ad integrarne le diverse competenze.

I punti di forza di questo studio sono la buona numerosità campionaria, la selezione a monte di soggetti con diagnosi di demenza e la distribuzione uniforme delle variabili di indagine. A questi si aggiunge un'elevata qualità assistenziale, stimata in base al ricorso a numerosi provvedimenti non farmacologici mirati a migliorare le condizioni di vita quotidiana dei pazienti.

Tra i punti di debolezza emerge la disomogeneità nella stesura delle cartelle cliniche riconducibile alla propensione del singolo professionista nel riportare dati ed eventi significativi. La differenza di numerosità preponderante in una delle tre strutture ha rappresentato un ulteriore ostacolo al raggiungimento di significatività statistica. L'esiguità del numero di risposte raccolto tramite il modulo proposto al personale

sanitario ha impedito la formulazione di considerazioni su un'eventuale relazione tra condizione di salute psicofisica e modalità prescrittive dei professionisti. Tale aspetto potrebbe essere quindi oggetto di interesse di una futura indagine.

Infine, lavorando all'organizzazione e all'analisi dei dati raccolti per questa tesi ho maturato la convinzione che l'istituzione di un osservatorio permanente per la raccolta e l'elaborazione dei dati relativi al trattamento farmacologico di pazienti affetti da demenza richiederebbe uno sforzo modesto dal punto di vista informatico, mentre la sua valenza in campo medico sarebbe senz'altro più che significativa. Considerando la crescente incidenza della demenza, la possibilità di attingere a questi parametri in modo sistematico consentirebbe di raggiungere maggior significatività statistica, favorendo la valutazione dell'efficacia terapeutica e della comparsa di effetti collaterali di trattamenti nuovi o già in uso e costituendo in tal modo un punto di partenza per indagini terapeutiche individualizzate.

## *10 BIBLIOGRAFIA*

1. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep;21(3):227-237. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey. PMID: 31749647; PMCID: PMC6829170.
2. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266. PMID: 20008648; PMCID: PMC3081688.
3. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan

- 16;90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29282327; PMCID: PMC5772157.
5. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1237-1245. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2180. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2018 Jan 1;75(1):133. PMID: 28846764; PMCID: PMC5710301.
  6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
  7. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2019 Sep;67(9):1991. PMID: 15817019.
  8. Petersen, MD, PhD. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
  9. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985–1992. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
  10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies W, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2011;7:270–279.
  11. Petersen, R. C. (2011). *The New England Journal of Medicine*, 364 (23), 2227-2234. doi: 10.1056/NEJMcp0910237.
  12. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006;63:693-699. [Erratum, *Arch Neurol* 2007;64:1360-1.]

13. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology* 2009;251:195-205.
14. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E Status as a Predictor of the Development of Alzheimer's Disease in Memory-Impaired Individuals. *JAMA*. 1995;273(16):1274–1278.  
doi:10.1001/jama.1995.03520400044042
15. Lu PH, Edland SD, Teng E, Tingus K, Petersen RC, Cummings JL; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2115-21. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa52d3. PMID: 19528519; PMCID: PMC2697965.
16. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):397-405. doi: 10.1001/archneur.58.3.397. PMID: 11255443.
17. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540-556
18. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott)*. 2017 Feb 7;150(2):118-129. doi: 10.1177/1715163517690745. PMID: 28405256; PMCID: PMC5384525.
19. Elahi, F., Miller, B. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* **13**, 457–476 (2017).  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.96>
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, 2013.
21. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*.2019;322(16):1589–1599.  
doi:10.1001/jama.2019.4782



22. Larson, MD, MPH. Evaluation of cognitive impairment and dementia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
23. Mendez, MD, PhD. The mental status examination in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
24. Suzee E Lee, MD. Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
25. Smith, MD. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
26. Kang H, Zhao F, You L, Giorgetta C, D V, Sarkhel S, Prakash R. Pseudodementia: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Apr;17(2):147-54. doi: 10.4103/0972-2327.132613. PMID: 25024563; PMCID: PMC4090838.
27. Jorm AF, Fratiglioni L, Winblad B. Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol.* 1993 Jan;50(1):72-7. doi: 10.1001/archneur.1993.00540010066019. PMID: 8418803.
28. Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, Steding J, Meyer S, Koch R, et al. (2015) Effects of Physical Activity Training in Patients with Alzheimer's Dementia: Results of a Pilot RCT Study. *PLoS ONE* 10(4): e0121478.
29. Hoffman et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 50 (2016) 443–453 443. DOI 10.3233/JAD-150817
30. Han JW, Lee H, Hong JW, Kim K, Kim T, Byun HJ, Ko JW, Youn JC, Ryu SH, Lee NJ, Pae CU, Kim KW. Multimodal Cognitive Enhancement Therapy for Patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Multi-Center, Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(2):787-796. doi: 10.3233/JAD-160619. PMID: 27802233.
31. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;2006(1):CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593. PMID: 16437532; PMCID: PMC9006343.
32. Sanders A. E., Nininger J., Absher J., Bennett A., Shugarman S., Roca R. (2017). Quality improvement in neurology: Dementia management quality

- measurement set update. *American Journal of Psychiatry*, 174, 493–498. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17401> visitato il 12.09.2023
33. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimers disease. *Cochrane Database Syst Rev*2006;1:CD001190
  34. Press, MD. Alexander, MD. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
  35. Burns A, OBrien J; BAP Dementia Consensus. Group,et al..Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology.*J Psychopharmacol*2006;20:732–755
  36. Press, MD. Buss, MD. Treatment of Alzheimers disease. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
  37. Rösler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jun;(127):20-36. PMID: 12139365.
  38. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):379-97. doi: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009. PMID: 18316756.
  39. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jan 21;291(3):317-24. doi: 10.1001/jama.291.3.317. PMID: 14734594.
  40. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT;Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantinetreatment in patients with mild to moderate AlzheimerÕsdisease already receiving a cholinesterase inhibitor: arandomized, double-blind, placebo-controlled trial.*CurrAlzheimer Res*2008;5:83–89
  41. Cloak N, Al Khalili Y. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia. [Updated 2022 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/> visitato il 12.09.2023

42. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*.2002;288(12):1475–1483. doi:10.1001/jama.288.12.1475
43. Jorm AF, Fratiglioni L, Winblad B. Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol*. 1993 Jan;50(1):72-7. doi: 10.1001/archneur.1993.00540010066019. PMID: 8418803.
44. Gerlach LB, Kales HC. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):127-139. doi: 10.1016/j.psc.2017.10.010. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29412841.
45. Press, MD. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
46. [https://www.sigg.it/assets/congressi/61-congresso-nazionale-sigg/slide/10\\_Bellelli.pdf](https://www.sigg.it/assets/congressi/61-congresso-nazionale-sigg/slide/10_Bellelli.pdf) visitato il 03.09.2023.
47. Chibnall JT, Tait RC. Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain* 2001; 92:173.
48. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003 Jan-Feb;4(1):9-15. doi: 10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7. PMID: 12807591.
49. Cohen-Mansfield J, Thein K, Marx MS, Dakheel-Ali M, Freedman L. Efficacy of nonpharmacologic interventions for agitation in advanced dementia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012 Sep;73(9):1255-61. doi: 10.4088/JCP.12m07918. PMID: 23059151.
50. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2015-22. doi: 10.1001/jama.290.15.2015. PMID: 14559955.
51. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, Omar RZ, Katona C, Cooper C. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014 Dec;205(6):436-42. doi: 10.1192/bjp.bp.113.141119. PMID: 25452601.

52. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias; Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Blass DM; Steering Committee on Practice Guidelines; McIntyre JS, Charles SC, Anzia DJ, Cook IA, Finnerty MT, Johnson BR, Nininger JE, Schneidman B, Summergrad P, Woods SM, Berger J, Cross CD, Brandt HA, Margolis PM, Shemo JP, Blinder BJ, Duncan DL, Barnovitz MA, Carino AJ, Freyberg ZZ, Gray SH, Tonnu T, Kunkle R, Albert AB, Craig TJ, Regier DA, Fochtmann LJ. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56. PMID: 18340692
53. Testad I, Aasland AM, Aarsland D. The effect of staff training on the use of restraint in dementia: a single-blind randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):587-90. doi: 10.1002/gps.1329. PMID: 15920716.
54. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):210-6. doi: 10.1001/jama.289.2.210. PMID: 12517232.
55. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3:CD003154. PMID: 16625572.
56. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(3):317–324. doi:10.1001/jama.291.3.317
57. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2. PMID: 21328305.
58. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> (Accessed on March 28, 2012).

59. Borson S, Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S17-24. doi: 10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.17s. PMID: 9153156.
60. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):596-608. doi: 10.1001/jama.293.5.596. PMID: 15687315.
61. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004 Jul 10;329(7457):75. doi: 10.1136/bmj.38125.465579.55. Epub 2004 Jun 11. PMID: 15194601; PMCID: PMC449807.
62. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):151-7. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70295-3. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19138567.
63. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007 Feb 27;176(5):627-32. doi: 10.1503/cmaj.061250. Erratum in: *CMAJ*. 2007 May 22;176(11):1613. PMID: 17325327; PMCID: PMC1800321.
64. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005 Dec 1;353(22):2335-41. doi: 10.1056/NEJMoa052827. PMID: 16319382.
65. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, Lopez OL, Mahoney J, Pasic J, Tan ZS, Wills CD, Rhoads R, Yager J. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May 1;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501. PMID: 27133416.
66. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic

- antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub2. PMID: 23543555.
67. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, Bruce ML, Caine ED, Cummings JL, Devanand DP, Krishnan KR, Lyketsos CG, Lyness JM, Rabins PV, Reynolds CF 3rd, Rovner BW, Steffens DC, Tariot PN, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002 Mar-Apr;10(2):125-8. PMID: 11925273.
68. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry.* 1990 Dec;157:894-901. doi: 10.1192/bjp.157.6.894. PMID: 1705151.
69. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Knapp M, Lawton C, Lindsay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jul 30;378(9789):403-11. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60830-1. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21764118.
70. Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 Oct 21;(4):CD003944. doi: 10.1002/14651858.CD003944. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 31;8:CD003944. PMID: 12519625.
71. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Feb;58(2):330-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02680.x. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20374406; PMCID: PMC2875937.
72. Ariel B Neikrug, PhD, Sonia Ancoli-Israel, PhD. Sleep-wake disturbances and sleep disorders in patients with dementia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.

73. National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*. 2005 Sep;28(9):1049-57. doi: 10.1093/sleep/28.9.1049. PMID: 16268373
74. Guideline for The Use of Medication for the Management of Behaviour that Challenges in Dementia, NHS Foundation Trust, October 2021. [https://nhsdorset.nhs.uk/Downloads/aboutus/medicines-management/Other%20Guidelines/BPSD\\_guidance\\_final\\_v2\\_Oct\\_2021.pdf](https://nhsdorset.nhs.uk/Downloads/aboutus/medicines-management/Other%20Guidelines/BPSD_guidance_final_v2_Oct_2021.pdf) visitato il 20.09.2023
75. Linee guida Regione Toscana “Sindrome Demenza Diagnosi e Trattamento” (2011). [https://www.regione.toscana.it/documents/10180/320308/Sindrome%20demenza\\_1.pdf/958f90f9-f94e-4095-a03a-d51293b9d47e](https://www.regione.toscana.it/documents/10180/320308/Sindrome%20demenza_1.pdf/958f90f9-f94e-4095-a03a-d51293b9d47e) visitato il 20.09.2023
76. Rodnitzky R., MD. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.