



INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN
ISTITUTO DI MEDICINA GENERALE
ISTITUT DE MEDEJINA GENERELA

Corso di formazione specifica in Medicina Generale

DIAGNOSI PRECOCE DEI DISTURBI COGNITIVI NEL PAZIENTE ANZIANO

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E UTILIZZO DEI TEST DI
SCREENING NELL'AMBULATORIO DI MEDICINA GENERALE

Candidati

Dott.ssa Laura Mazzoleni

Dott. Davide Trubian

Tutor

Dott.ssa Pia Ianniello

Sommario

Abstract ITA – DE	2
Background	2
Scopo.....	2
Metodi.....	2
Risultati	2
Conclusioni.....	2
Abstract DE.....	3
Hintergrund.....	3
Ziel.....	3
Methoden	3
Ergebnisse	3
Schlussfolgerungen	3
Introduzione	4
Definizione ed epidemiologia della demenza in Italia e in Europa	4
Tipi di demenza.....	5
Fattori protettivi	6
Diagnosi	7
Trattamento farmacologico e supporto	15
Sintomi cognitivi.....	15
Sintomi psichici e comportamentali	16
Supporto ambientale e riduzione dei rischi.....	17
Terapia occupazionale.....	17
Scopo dello studio	18
Materiali e metodi.....	18
Risultati.....	22
Dati dalla Provincia Autonoma di Bolzano.....	22
Dati dal Veneto.....	24
Discussione.....	26
Conclusioni e prospettive future	27
Bibliografia	29

Abstract ITA – DE

Background

Le patologie neurodegenerative, o demenze, rappresentano una importante sfida sempre più attuale nel panorama assistenziale italiano: una popolazione sempre più anziana è infatti esposta ad un rischio maggiore di sviluppare tali patologie che, da un lato, non sono ad oggi curabili in senso stretto e, dall'altro, rappresentano un costo e una sfida per i caregivers dei pazienti, oltre che per la società. Il Medico di Medicina Generale riveste un ruolo importante nell'individuare e seguire quei pazienti esposti ad un rischio maggiore di sviluppare demenze; avendo la possibilità di conoscere meglio i pazienti e i familiari, ha una sensibilità maggiore nel rilevare cambiamenti clinicamente significativi.

Scopo

Il nostro obiettivo è valutare come i Medici di Medicina Generale nella Provincia Autonoma di Bolzano affrontano i pazienti con sospetto deficit cognitivo e confrontare questo approccio con quello adottato nei territori limitrofi, come la regione Veneto, per individuare eventuali differenze significative. Anche alla luce del fatto che dal 2015 esiste un Piano Nazionale Demenze che dovrebbe essere recepito a livello regionale con un Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) specifico.

Metodi

Per la nostra ricerca, abbiamo somministrato un questionario composto da otto domande a risposta multipla a tutti i Medici di Medicina Generale nella Provincia Autonoma di Bolzano e della regione Veneto. Le domande riguardavano vari aspetti dell'approccio al decadimento cognitivo nei pazienti, come i test di screening utilizzati, gli accertamenti strumentali prescritti e il follow-up programmato. Sono stati raccolti 51 questionari su 269 medici contattati per l'Alto Adige e 203 questionari dal Veneto. È importante notare che nel Veneto esiste un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le demenze; pertanto, i dati da questa regione si inseriscono in un contesto organizzativo diverso da quelli della Provincia di Bolzano.

Risultati

Tra i 51 medici dalla Provincia di Bolzano che hanno risposto al sondaggio, il 64,7% dei medici utilizza test standardizzati, principalmente il MMSE (56,9%), il Clock Test (21,6%) e il GP-COG (19,6%), spesso integrati con l'anamnesi. Il 35,3% non esegue test di screening, principalmente a causa del tempo limitato (7 medici), mancanza di esperienza (8 medici) o indicazioni cliniche chiare (7 medici). Circa il 62,7% esegue esami ematochimici, talvolta con un'indagine radiologica (26 medici), mentre il 19,6% prescrive solo indagini radiologiche. Molto utilizzati sono l'emocromo con formula, il profilo epatico, renale, tiroideo e lipidico. La maggioranza invia i pazienti allo specialista, spesso dopo un controllo degli esami.

Nel Veneto, su 203 medici, il 30% non esegue test, mentre il 70% utilizza test standardizzati, principalmente il MMSE (65 medici) seguito dal GP-COG (27 medici) e dal Clock Test (4 medici). Circa il 75% prescrive esami ematochimici e oltre la metà richiede indagini radiologiche. In conclusione, la maggior parte dei medici utilizza test standardizzati e invia i pazienti allo specialista per la demenza, anche se vi sono alcune differenze tra la Provincia di Bolzano e il Veneto nella tipologia di test utilizzati e negli accertamenti prescritti.

Conclusioni

Nonostante le differenze territoriali e organizzative, tra i dati raccolti nella regione Veneto e quelli dalla Provincia di Bolzano, non si apprezzano differenze significative. Emerge, tuttavia, una certa eterogeneità nell'approccio al paziente con sospetta demenza.

Abstract DE

Hintergrund

Neurodegenerative Erkrankungen oder Demenzformen stellen eine immer aktuellere Herausforderung im italienischen Gesundheitswesen dar. Eine immer älter werdende Bevölkerung ist einem erhöhten Risiko ausgesetzt, solche Erkrankungen zu entwickeln. Diese sind einerseits derzeit nicht im eigentlichen Sinne heilbar und stellen andererseits eine Belastung und Herausforderung für die Betreuer der Patienten sowie für die Gesellschaft dar. Der Allgemeinmediziner spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung der Fälle und des Follow-up der Patienten, die ein höheres Demenzrisiko aufweisen. Er kennt im Normalfall den Patienten und die Familie besser, somit ist er in der Lage klinisch relevante Veränderungen frühzeitig festzustellen.

Ziel

Unser Ziel ist die Vorgangsweise der Allgemeinmediziner in der autonomen Provinz Bozen in Bezug auf Patienten mit Verdacht auf kognitive Beeinträchtigung aufzuzeigen und diese mit der Vorgangsweise der angrenzenden Gebiete, wie die Region Veneto, zu vergleichen, um mögliche signifikante Unterschiede zu identifizieren. Auch vor dem Hintergrund, dass es seit 2015 einen Nationalen Demenzplan gibt, der auf regionaler Ebene mit einem spezifischen Diagnostic, Therapeutic and Assistance Pathway (PDTA) umgesetzt werden soll.

Methoden

Für unsere Forschung haben wir einen Fragebogen mit acht Multiple-Choice-Fragen an alle Allgemeinmediziner in der Autonomen Provinz Bozen und der Region Veneto verteilt. Die Fragen betrafen verschiedene Aspekte des Umgangs mit kognitivem Abbau bei Patienten, wie verwendete Screening-Tests, vorgeschriebene instrumentelle Untersuchungen und geplante Follow-ups. Es wurden 51 Fragebögen von 269 kontaktierten Ärzten in Südtirol und 203 Fragebögen aus Veneto gesammelt. Es ist wichtig zu beachten, dass in Veneto ein spezifischer Diagnose-, Therapie- und Betreuungspfad für Demenzformen existiert, daher befinden sich die Daten aus dieser Region in einem anderen organisatorischen Kontext als die der Provinz Bozen.

Ergebnisse

Von den 51 Ärzten in der Provinz Bozen, die an der Umfrage teilgenommen haben, verwenden 64,7% standardisierte Tests, hauptsächlich den MMSE (56,9%), den Clock Test (21,6%) und den GP-COG (19,6%), oft in Kombination mit der Anamnese. 35,3% führen keine Screening-Tests durch, hauptsächlich aufgrund von Zeitmangel (7 Ärzte), fehlender Erfahrung (8 Ärzte) oder klaren klinischen Indikationen (7 Ärzte). Etwa 62,7% führen Blutbefunde durch, manchmal in Verbindung mit bildgebenden Untersuchungen (26 Ärzte), während 19,6% nur bildgebende Untersuchungen verschreiben. Häufig verwendete Tests sind das Blutbild, die Leber-, Nieren-, Schilddrüsen- und Lipidprofile. Die Mehrheit überweist die Patienten an Fachärzte, oft nach einer Kontrolle der Untersuchungsergebnisse.

In Veneto verwenden 30% der 203 befragten Ärzte keine Tests, während 70% standardisierte Tests nutzen, hauptsächlich den MMSE (65 Ärzte), gefolgt vom GP-COG (27 Ärzte) und dem Clock Test (4 Ärzte). Etwa 75% verschreiben hämatologische Untersuchungen und mehr als die Hälfte fordert bildgebende Untersuchungen an. Zusammenfassend verwenden die meisten Ärzte standardisierte Tests und überweisen die Patienten an Fachärzte für Demenz, obwohl es Unterschiede zwischen der Provinz Bozen und Veneto in den verwendeten Tests und den vorgeschriebenen Untersuchungen gibt.

Schlussfolgerungen

Trotz territorialer und organisatorischer Unterschiede zwischen den gesammelten Daten aus Veneto und der Provinz Bozen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich jedoch eine gewisse Heterogenität im Umgang mit Patienten mit Verdacht auf Demenz.

Introduzione

Definizione ed epidemiologia della demenza in Italia e in Europa

La definizione di demenza è strettamente legata alla diagnosi e ai criteri che si pongono per inquadrarla. Ecco quindi, come verrà discusso nel capitolo dedicato, che differenti classificazioni (ad esempio ICD o DSM) stabiliscono criteri diversi e pertanto la definizione stessa di demenza varia. In generale, possiamo descrivere la demenza come un calo delle funzioni superiori cognitive senza perdita di coscienza che si accompagna a una riduzione delle capacità di svolgere azioni quotidiane con una progressione cronica, lì dove possa essere esclusa un'altra causa organica (ad esempio tumori, carenze vitaminiche) o psichiatrica (ad esempio depressione) (1–3).

Come evidenziato da Bruti et al. (4) l'importanza di conoscere la corretta prevalenza della demenza non è legata solamente ad una curiosità clinica, ma ha bensì grandi risvolti socioeconomici: la conoscenza della prevalenza corretta di questo gruppo di malattie è necessaria per poter porre in essere strategie socio-assistenziali adeguate; considerato l'impatto della demenza sulla società poiché rappresenta una delle principali cause di morte nei Paesi industrializzati (3). Tuttavia, nella loro metanalisi, Bruti et al. (4) constatano come i dati ricavati da studi condotti in Italia hanno una scarsa qualità e sono perlopiù vecchi. Inoltre, analizzando diversi studi, si evince come la mancanza di un consenso su come diagnosticare la demenza fa sì che in base alle definizioni usate (ad esempio DSM III, IV o ICD) la prevalenza della demenza vari considerevolmente, anche di un fattore 10 (4). Gli autori concludono l'articolo augurando che sia avviato un progetto a coordinamento centrale che valuti nel tempo la progressione della prevalenza su tutto il territorio nazionale, affinché possano essere messe in essere misure di assistenza adeguate (4).

A livello europeo, invece, sono stati condotti degli studi negli anni e una metanalisi del 2018 (5) riporta come dato un tasso di prevalenza standardizzato per sesso ed età del 7,1%. A diverse conclusioni approda l'organizzazione non governativa "Alzheimer Europe", una "organizzazione ombrello" che riunisce 41 associazioni di 37 Paesi europei. Secondo il loro Yearbook del 2019 (6), la prevalenza in Italia al 2018 è pari a 2,12% contro una media europea del 1,73%. I dati sono stratificati per età e sesso mostrando, coerentemente a quanto riportato da tutti gli studi, che la prevalenza della demenza aumenta con l'età, con una prevalenza del 1,31% nella fascia di età 65-69 anni e del 21,82% nella fascia 85-89 anni (6). L'analisi non si ferma al dato attuale, ma fa una proiezione in base agli attuali tassi demografici, con una prevalenza totale prevista del 2,44% nel 2025 e 4,13% nel 2050.

Infine, un grande problema nella stima della prevalenza dei disturbi cognitivi nel paziente anziano è rappresentato dall'alto tasso di mancata diagnosi: secondo una metanalisi (7) che ha analizzato 23 studi condotti in tutto il mondo, il tasso di mancata diagnosi di demenza si attesta attorno al 61,7% (95% CI 55% - 68%). Uno studio Tedesco-Americano condotto nel 2004 ha evidenziato come circa il 75% dei pazienti con demenza da moderata a severa e un numero in percentuale addirittura più alto di pazienti con demenza lieve non venga riconosciuto e quindi correttamente diagnosticata dai medici di famiglia (8). Pertanto, tutte le stime epidemiologiche risultano limitate dalla scarsa capacità diagnostica.

Tipi di demenza

Si può classificare la demenza in base al meccanismo fisiopatologico alla base, in quanto essa più che una malattia a sé stante è una sindrome, un insieme di sintomi causati da differenti patologie. Attualmente si possono differenziare i seguenti tipi più comuni di demenze (1,9):

- La demenza di Alzheimer,
- La demenza vascolare,
- La demenza mista,
- La demenza a corpi di Lewy e demenza in presenza di malattia di Parkinson,
- La demenza frontotemporale,
- La demenza associata ad abuso alcolico.

Demenza di Alzheimer

Si stima che almeno il 50% delle demenze sia causata dalla malattia di Alzheimer (1,9). In questa patologia si verifica la formazione di placche in parte composti da amiloide A β e da ammassi neurofibrillari di proteina *tau* fosforilata in modo anomalo.

Dal punto di vista clinico la demenza di Alzheimer la degenerazione cognitiva segue una sequenza caratteristica: ad una iniziale difficoltà mnemonica fa seguito una difficoltà nel linguaggio e una riduzione delle capacità visuo-spaziali (1,9). Tuttavia, in circa il 20% dei pazienti non si verificano difficoltà mnemoniche, ma lamentano difficoltà a trovare i vocaboli. Spesso le fasi iniziali della malattia sono misconosciute o nascoste (o minimizzate) dal paziente o i familiari, e solo quando compaiono alterazioni del comportamento o i primi segni di disorientamento visuo-spaziale il paziente, o più frequentemente i familiari, si rivolge al medico.

Demenza vascolare

La demenza di origine vascolare è la seconda per frequenza (2). Il meccanismo fisiopatologico è rappresentato da una riduzione di afflusso sanguigno a causa di un danno al microcircolo arterioso cerebrale. I fattori di rischio vascolari aumentano la probabilità di sviluppare questo tipo di demenza: ipertensione, dislipidemia, diabete, fumo, obesità e dieta. Pertanto, sebbene anche in questo caso non siano disponibili terapie causali, il ruolo della medicina generale è rilevante nell'individuazione e correzione dei fattori di rischio.

La clinica dipende fortemente dall'area irrorata coinvolta nella alterazione aterosclerotica, inoltre, può esordire con un episodio ictale acuto, anche se più frequentemente si presenta come una progressione ingravescente (2,9).

Demenza mista

Si parla di demenza mista quando più tipi di demenza coesistono, tipicamente si tratta della compresenza di demenza di Alzheimer e vascolare, con una progressione cronica tipica della prima, ma correlata a episodi acuti di peggioramento dovuti a micro-ictus (2,9).

Demenza a corpi di Lewy e Demenza associata a malattia di Parkinson

Si presenta come una demenza con allucinazioni visive, parkinsonismo, fluttuazioni dell'attenzione, cadute e disturbi del comportamento motorio nel sonno REM (9). Se il parkinsonismo precede la comparsa della demenza, viene usato da molti autori l'espressione *demenza associata a malattia di Parkinson*, altrimenti, se prima delle alterazioni motorie compaiono i sintomi cognitivi si parla di demenza a corpi di Lewy (10).

Demenza frontotemporale

Si tratta di un raro tipo di demenza che comprende una vasta gamma di affezioni delle aree frontali e temporali del cervello. La sintomatologia dipende dall'area coinvolta e comprende alterazioni del comportamento, dell'umore, difficoltà nel linguaggio, difficoltà di pianificazione (2). Le varianti principali sono la bvFTD (behavioral variant Frontotemporal Dementia, demenza frontotemporale variante comportamentale), caratterizzata da un progressivo cambiamento di personalità e del comportamento; e la PPA (Primary Progressive Aphasia, afasia primaria progressiva) a sua volta suddivisa nella variante "agrammatica" o "non fluente" (nfvPPA) nella variante "semantica" (svPPA) (11), entrambe caratterizzate da una progressiva perdita di capacità di linguaggio.

Demenza correlata ad abuso alcolico

L'abuso cronico di alcol può causare nel lungo termine decadimento cognitivo. Studi trasversali che valutano l'effetto del consumo frequente ed elevato di alcol sul rischio di demenza hanno mostrato un aumento del rischio di demenza. In particolare, studi di neuroimaging hanno rilevato che il cervello dei pazienti alcolisti è più piccolo, più leggero e mostra una sostanziale perdita di sostanza grigia e bianca. Inoltre, l'alcol induce uno stress ossidativo e tale risposta infiammatoria porta alla perdita neuronale (12).

Un'altra corrente di pensiero ritiene improbabile che l'alcol da solo sia l'agente causale della demenza, ma sia invece un probabile fattore contribuente causando demenza se sono presenti anche altri fattori come, per esempio, insufficienza di tiamina o carenza di folati.

In genere, il disturbo cognitivo colpisce la memoria in modo isolato e molto raramente il linguaggio (1).

Fattori protettivi

La manifestazione dei sintomi clinicamente rilevabili della demenza è solo l'ultima fase di un processo patologico che ha avuto inizio anni prima e, tale manifestazione, rappresenta il superamento di un livello critico di compromissione.

Recentemente si è cercato di comprendere se ci potesse essere la possibilità di ridurre o rallentare la progressione clinica della malattia agendo sia a livello di prevenzione primaria che secondaria. Studi hanno portato alla conferma della correlazione fra gravità dei deficit e compromissione cerebrale (13). Di pari passo quindi ci si è chiesti quali fattori potessero modulare patologia e la sua espressione clinica. Prima di parlare di questi fattori protettivi o meno è importante chiarire due concetti:

- Resistenza cerebrale, caratteristica legata alla singola persona, che determina una minore predisposizione alla comparsa e progressione della malattia.
- Resilienza cerebrale, caratteristica parzialmente modificabile, rappresenta la capacità del cervello di adattarsi alla patologia mitigandone gli effetti clinici. A sua volta si compone di
 - riserva cerebrale, capacità strutturale dell'encefalo di assorbire il carico patologico;
 - riserva cognitiva, capacità di adattarsi alla patologia attraverso riorganizzazione funzionale;
 - manutenzione cerebrale, "si riferisce alla modificazione di parametri cerebrali, sia strutturali che funzionali, indotti dall'esperienza" (14).

Tra i fattori modificabili che possono influenzare la resilienza e la resistenza individuati finora, che possono agire come fattori protettivi, in particolar modo per la demenza di Alzheimer sono:

1. **Il livello di istruzione** è associato ad un incremento della riserva cognitiva. Iniziative di istruzione come “università della terza età” o i corsi di lingue hanno mostrato un effetto di “manutenzione cerebrale” (14).
2. **Attività fisica, cognitiva e sociale.** Nello studio FINGER i pazienti selezionati hanno seguito per due anni una dieta specifica, eseguito esercizio fisico insieme a training cognitivo e attività sociali. I risultati hanno mostrato un aumento delle capacità cognitive, soprattutto quelle legate alle funzioni esecutive (13).
3. **Dieta.** Nel già citato studio FINGER, i pazienti hanno seguito una dieta mediterranea ricca di frutta, verdura, cereali e legumi e ridotto apporto di carne, latticini e dolci. Anche in questo caso si è riscontrato un effetto protettivo. Altri studi con diete simili sono arrivati alla stessa conclusione (15).
4. **Controllo dei fattori di rischio.** La presenza di patologie croniche come il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, oltre che i fattori di rischio cardiovascolari, hanno mostrato un aumento del rischio di demenza. Il loro controllo ha mostrato effetti protettivi non solo sul tipo vascolare, ma anche su quella di Alzheimer (16).
5. **Depressione.** Un'esperienza precedente di depressione grave incrementa la probabilità di sviluppare difficoltà cognitive durante la terza età. La potenziale utilità di trattamenti appropriati per prevenire questo declino cognitivo è difficile da confermare, a causa della complessa connessione tra depressione, demenza e farmaci utilizzati nel trattamento. Questo rappresenta un tema di grande rilevanza nella ricerca clinica (17).
6. **Sonno.** Le problematiche del sonno legate alla potenziale mancanza di ossigeno sono comuni tra le persone anziane e possono contribuire alla diminuzione delle capacità cognitive. Identificare queste situazioni in modo tempestivo rappresenta un'opportunità per interventi preventivi che possono proteggere la salute cognitiva e non dovrebbero essere sottovalutati (18).
7. **Ipoacusia.** La correlazione tra perdita dell'udito legata all'invecchiamento e problemi di funzionamento cognitivo è sostenuta da ricerche epidemiologiche (19), perché correlata ad un aumento dell'isolamento sociale. È ragionevole supporre che individuare e trattare tempestivamente questa situazione possa avere un impatto preventivo significativo.

Diagnosi

La diagnosi di demenza è prevalentemente clinica; secondo l'attuale classificazione Internazionale delle Malattie (ICD 10) i criteri necessari per diagnosticare una demenza sono sostanzialmente quattro (1):

- G1: Deterioramento della memoria in particolare nell'apprendimento di nuovi contenuti e deterioramento di altre funzioni cognitive come la capacità di giudizio o di pianificazione. Il deterioramento è tale da compromettere le funzioni quotidiane.
- G2: Conservazione della coscienza.
- G3: Deterioramento del controllo emotivo, della motivazione o del cambiamento del comportamento sociale.
- G4: Criterio temporale: ovvero il criterio G1 deve essere soddisfatto da almeno 6 mesi.

Invece, secondo il DSM-V i criteri diagnostici per la diagnosi clinica di demenza o di un disturbo neurocognitivo maggiore sono i seguenti (20):

1. Evidenza di un significativo declino cognitivo in uno o più domini cognitivi basato su asserzioni del soggetto, testimoni, medico curante o su deterioramento della funzione cognitiva preferibilmente documentato da test neuropsicologici.
2. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza del soggetto nelle attività del vivere quotidiano.
3. I deficit cognitivi non si manifestano nel contesto di un delirium.
4. I disturbi cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (es disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

A livello italiano, l'Istituto Superiore di Sanità delinea come linee guida per una corretta diagnosi: anamnesi personale, intervista ad un familiare ed esame fisico. Nello specifico il sospetto di demenza si delinea in seguito tramite test neurocognitivi, questi a loro volta sono poi solitamente accompagnati anche da esami ematochimici (di base) e dall'imaging cerebrale (21).

Sebbene sia ben risaputo come alcune forme neurodegenerative inizino con disturbi caratteristici (allucinazioni visive ben strutturate nella demenza da corpi di Lewy; apatia e disinibizione nella forma comportamentale della demenza fronto-temporale), una recente area di ricerca ha sottolineato che lievi alterazioni sub-sindromiche dell'umore e dell'ansia (Mild Behavioral Impairment, MBI) possono essere considerate sintomi ancora più precoci dei classici disturbi mnesici dei pazienti con Alzheimer o di marker di neuroimaging. L'accumularsi di tali evidenze ha portato a una modifica sostanziale del ruolo dei disturbi neuropsichiatrici nella diagnosi precoce di Alzheimer, passando da una considerazione di epifenomeni di importanza secondaria a sintomi necessari per la diagnosi di malattia (14).

Test neurocognitivi

I test neurocognitivi sono molteplici e, vista la loro varietà, ci si concentrerà solo su alcuni di essi; tuttavia, per completezza si riporta nella tabella sottostante gli strumenti e test più usati divisi per area di valutazione su cui si concentrano (valutazione cognitiva, valutazione funzionale, valutazione psico-affettiva e comportamentale e valutazione del caregiver).

Di seguito un elenco dei test più usati.

Test	Punteggio complessivo	Sensibilità %	Specificità %	Punteggio cut-off	Componenti indagati dal test
Molto rapidi <5min					
CDT	10	67-97,9	69-94,2	<7	Funzioni visuospatiali ed esecutive
Mini-COG	5	76-99	85,3-96	≤3	Funzioni mnesiche, visuospatiali ed esecutive
MIS	8	43-86	93-97	≤4	Memoria
VFT	NA	37-89,5	43-97	12/13 o 14/15	Memoria e linguaggio
STMS	38	86,4-95,5	87,9-93,5	31-27 (secondo l'età)	Orientamento, memoria, linguaggio, attenzione e funzioni visuospatiali

Brevi (6-10 min)					
MMSE	30	88,3	86,2	23/24 o 24/25	Orientamento, memoria, linguaggio, attenzione e funzioni visuospaziali
MoCA	30	90-100	87	26	Orientamento, memoria, linguaggio, attenzione e funzioni esecutive
AMT	10	42-92,3	93-95,4	7/8	Orientamento, memoria e attenzione
FCSRT	48	86-100	73-87,2	25	Memoria
7MS		1000	95.1-100	0	Orientamento, memoria, linguaggio, funzioni visuospaziali ed esecutive
6CIT	28	78,6	100	7/8	Orientamento, memoria e calcolo
TICS	41	74-88	86-97	30/31	Orientamento, memoria, attenzione calcolo e funzioni esecutive
SLUMS	30	92-100	76-100	23,5 (<scuole superiori) 25,5(≥scuole superiori)	Memoria, linguaggio, attenzione, calcolo, funzioni visuospaziali ed esecutive
CPCOG	15	85	86	10/11	Orientamento, memoria, linguaggio, funzioni visuospaziali ed esecutive, capacità quotidinae
DemTect	18	100	92	≤12	Memoria, linguaggio e funzioni esecutive
Autosomministrabili ≤20 min					
IQ CODE- 26/16	26-130/16- 80	75-83	65-90	3,3	Orientamento, memoria, linguaggio, e altre funzioni quotidiane
AD8	8	74-85	86	≥2	Orientamento, memoria, linguaggio e funzioni esecutive
Batterie neuropsicologiche ≥ 20 min					
ACE-R	100	84-94	89-100	82 o 88	Orientamento, memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive e visuospaziali
CAMCOG	106	92	96	<80	Orientamento, linguaggio, memoria, attenzione, prassia, calcolo, pensiero astratto, percezione

Tabella 1, test neurocognitivi maggiormente usati catalogati in base al tempo di somministrazione, presa da "Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics" (22)

Abbreviations: 6CIT, 6-item cognitive impairment test; 7MS, 7-minute screen; ACE-R, Addenbrooke cognitive examination revise; AD8, 8-item informant interview; AMT, abbreviated mental test; CAMCOG, Cambridge cognitive examination; CDT, clock-drawing test; FCSRT, free and cued selective reminding test; GPCOG, general practitioner assessment of cognition; IQCODE, informant questionnaire on cognitive decline in the elderly; MIS, memory impairment screen; MMSE, MiniMental State Examination; MoCA, Montreal cognitive assessment; SLUMS, Saint Louis University mental status examination; STMS, short test of mental status; TICS, telephone interview for cognitive status; VFT, verbal fluency test.

Nella pratica clinica ambulatoriale, come la medicina generale, sono preferibili test “di screening” ovvero test veloci da somministrare e che non richiedono un eccessivo livello di confidenza dell’operatore. Ne sono un esempio il Mini Mental State o il Clock test. Per l’assistenza secondaria e terziaria invece, in cui lo screening cognitivo fa parte del processo di diagnosi differenziale, sono utili test più completi come il DemTech (1,22). Tuttavia, pochi medici (circa il 12%) dichiara di utilizzare test di screening (23). Fra i motivi per i quali tali test non vengono somministrati in ambito ambulatoriale è che richiedono troppo tempo nel contesto della visita oltre che la paura di offendere il paziente oppure per la mancanza di familiarità nella somministrazione dei test (8).

Non esiste un gold standard perché molti test considerati di screening non risultano sempre i test corretti per identificare alcuni decadimenti cognitivi. Per esempio, il Mini Mental State Examination (completo o abbreviato) è utile nel predire la malattia di Alzheimer emergente nei pazienti con risultati positivi al test. Tuttavia, non è raccomandato per l’uso come strumento di screening o diagnostico poiché un risultato negativo del test a sua volta non esclude un Alzheimer emergente. È consigliato quindi come strumento per identificare coloro che necessitano di un monitoraggio più attento (24).

Secondo Shulman (2000), un test di screening cognitivo ideale dovrebbe essere rapido da somministrare, facile da valutare, ben tollerato e accettato dai pazienti e relativamente indipendente da: cultura, lingua e istruzione. I test di screening dovrebbero anche avere una buona affidabilità intra-operatore ed essere facilmente ripetibili, dovrebbero inoltre essere efficaci non solo nel disturbo cognitivo lieve (MCI, Mild Cognitive Impairment) o nella malattia di Alzheimer, ma anche in altre forme di demenza, che sono molto eterogenee (25).

Test dell’orologio

Questo test si è dimostrato molto utile perché riesce a evidenziare un deficit cognitivo delle funzioni esecutive anche in persone che ottengono un punteggio normale al MMSE, inoltre, si è dimostrato affidabile nel differenziare persone cognitivamente normali da quelli con demenza lieve, è però limitato in quanto non sembrerebbe rilevare la demenza molto lieve (26). Il test può essere somministrato da solo oppure all’interno di una batteria (ad esempio all’interno del MMSE), richiede un paio di minuti ed ha una sensibilità che va dal 67% al 97.9% ed una specificità tra il 69% ed il 94.2% (22).

Nella pratica si consegna al paziente un cerchio disegnato su carta ed una penna chiedendo al paziente di disegnare un orario, per esempio le 11:10. Pur sembrando un test semplice, permette di valutare la comprensione del linguaggio, la memoria, le abilità visuo percettive, la conoscenza spaziale, i processi visuomotori e visuocostruttivi e il pensiero astratto.

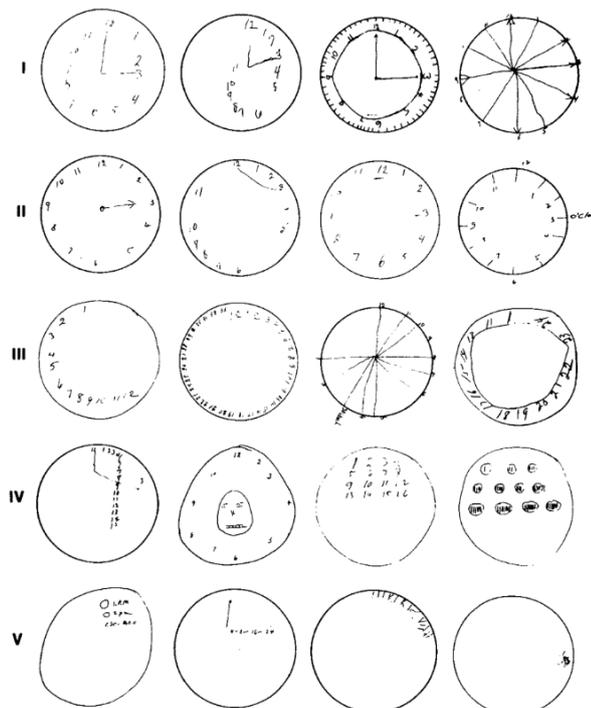


Figura 1, esempi clinici del test dell’orologio, tratta da “Scoring systems for the Clock Drawing Test” (27)

A seconda di come il paziente elabora il compito assegnato possono essere confermati o meno diversi tipi di deficit. In particolare, quattro (26):

- **Perdita della rappresentazione mentale dell'orologio**, ovvero se le ore non vengono riportate o se sono disposte in modo scorretto (es. in senso antiorario o con numeri mancanti) oppure se mancano le lancette o se l'orario è scritto in lettere invece che in numeri.
- **Deficit delle funzioni esecutive**, se il paziente posiziona le lancette alle ore 10 e 50 (anziché alle 11 e 10) in quanto prende letteralmente l'indicare il numero 10 sull'orologio.
- **Deficit delle capacità visivo-costruttive** se la prestazione è imprecisa e quindi è rappresentata da tratti non definiti, quadrante non correttamente rappresentato, imprecisione, lancette storte o numeri distorti.
- **Deficit delle capacità visivo-spaziali** presente, per esempio, se le ore in numeri sono collocate in modo errato (da un solo lato o fuori dal quadrante).

Storicamente esistono differenti modalità di attribuzione del punteggio di questo test, il che rende molto difficile confrontare il risultato del test nel tempo; tuttavia, rimane un buono strumento per determinare un disturbo neurocognitivo da lieve a grave (26,27).

MINI COG

Questo test include, oltre al test dell'orologio, anche un test di richiamo di parole di tre elementi. Il tempo di somministrazione è di circa due minuti e, secondo Borson e colleghi (28), ha riportato una sensibilità da moderata ad alta (76% al 99%) e una specificità elevata (93%); per confronto il MMSE ha sensibilità 88,3% e specificità 86,2% (22). Inoltre, non è influenzato dal livello di istruzione o dalla capacità di linguaggio del paziente, ma chi somministra il test deve parlare obbligatoriamente fluentemente la lingua del paziente esaminato.

Per determinare se il test è risultato positivo o meno si utilizza questo diagramma:

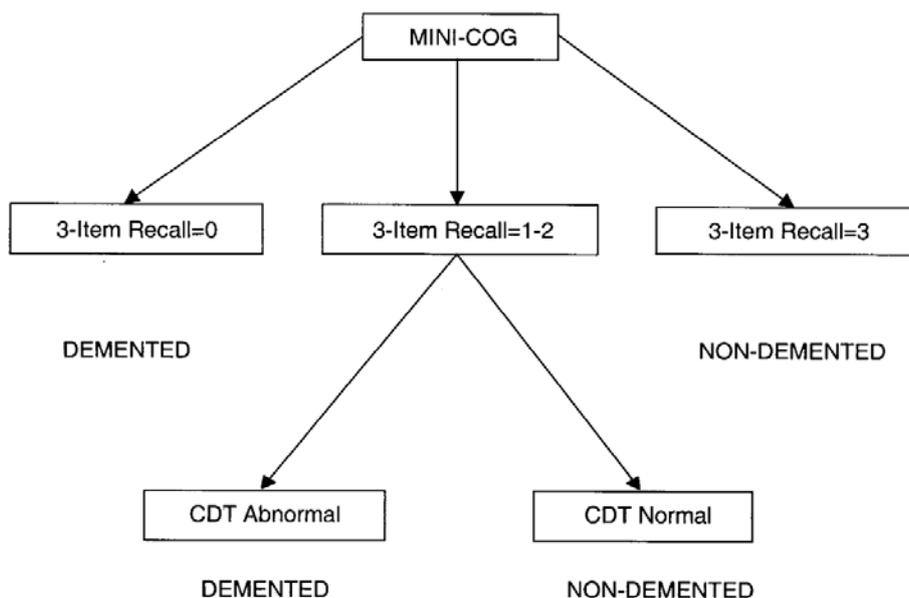


Figura 2, algoritmo MINI-COG, preso da "The MINI-COG: a cognitive vital signs measure for dementia screening in multi-lingual elderly" (28)

Mini Mental State Examination (MMSE)

Ha un punteggio totale di 30 punti e richiede circa 8 minuti per essere completato. Un punteggio limite di 23 è stato raccomandato a persone con almeno 8 anni di istruzione in quanto soggetti con una demenza lieve o media, ma con un livello di istruzione elevato potrebbero ottenere un punteggio dentro quello che è l'intervallo di normalità ovvero da 25 a 30 punti. La sensibilità e la specificità si stima siano rispettivamente del 88,3% e dell'86,2% (22).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) è uno strumento di valutazione cognitiva ampiamente utilizzato per rilevare lievi deficit cognitivi, in particolare nel contesto di sospette patologie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer. Il MoCA valuta diverse aree cognitive, tra cui attenzione, memoria, linguaggio, abilità visuo-spaziali e abilità esecutive. È composto da una serie di compiti e domande che testano vari aspetti della funzione cognitiva. Il punteggio massimo è di 30 punti, con punteggi inferiori a 26 che potrebbero indicare possibili deficit cognitivi, il tempo necessario per completare il test è di circa 10 minuti. Questo test ha una elevata sensibilità nel riconoscere MCI e AD (rispettivamente 90% vs 100%) ed una specificità dell'87% dei controlli sani. Infine, è migliore del MMSE nel rilevamento di MCI tra i pazienti di età superiore a 60 anni (22,29).

General Practitioner Assessment of Cognition (GP-COG)

Il General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG) è uno strumento di valutazione cognitiva sviluppato appositamente per i medici di medicina generale al fine di rilevare problemi cognitivi nei pazienti anziani. Il GPCOG valuta la funzione cognitiva attraverso una serie di domande e compiti che coprono diverse aree, come memoria, orientamento, attenzione e linguaggio. Il test comprende un questionario da somministrare al paziente che comprende anche il clock-test (durata circa 4 minuti, punteggio massimo 9 punti) e uno da somministrare al caregiver (necessita di meno di 2 minuti, punteggio massimo 6 punti). Un punteggio pari a 9 indica assenza di calo cognitivo, mentre un punteggio inferiore a 5 ne indica la presenza. In caso di valori borderline (tra 5 e 8) è di aiuto la parte del questionario somministrata al caregiver: per punteggi tra 4 e 6 si parla di calo cognitivo lieve o pre-clinico; per punteggi inferiori a 4 si è di fronte a un calo cognitivo clinicamente rilevante.

Questo strumento è progettato per essere veloce e facile da utilizzare, consentendo ai medici di identificare segni precoci di declino cognitivo durante le visite di routine e di prendere decisioni appropriate per la gestione dei pazienti. Ha una sensibilità dell'85%, una specificità dell'86% (22,30).

Uno studio che ha visto collaborare centri australiani e inglesi del 2002 (30) ha preso in considerazione proprio i test maggiormente usati nella pratica clinica ambulatoriale (AMT Abbreviated Mental State, Mini Mental Test Examination e il GP-COG), includendo nello studio proprio i medici di medicina generale. Come conclusioni l'articolo riportava numerosi vantaggi del GP-COG tra cui: la possibilità di intervistare non solo il paziente ma anche il caregiver, è ben accettato dal paziente, semplice, breve (tempo di intervista al paziente di circa 4 minuti). Per questi motivi più del 89% dei medici ha affermato che avrebbe continuato ad usarlo nella sua pratica clinica e solamente il 2,1% non era soddisfatto del test e un altro 2% si sentiva insicuro ad usarlo. Sono stati ottenuti anche risultati positivi per la diagnosi: solo il 7% dei pazienti risultati al test come sani (falsi negativi) hanno ricevuto successivamente una diagnosi di demenza e il 38% dei falsi positivi (risultati positivi al GPCOG ma che non soddisfacevano i criteri di demenza del DSM V) hanno poi presentato un deficit cognitivo (30).

Esami di laboratorio

L'Istituto Superiore di Sanità raccomanda la prescrizione di esami di laboratorio al fine di escludere encefalopatie metaboliche croniche che causano confusione cronica e perdita di memoria, precisamente le linee guida raccomandano i seguenti esami, in tabella (21).

Esame	Motivo	Grado di raccomandazione	Livello di prova
Emocromo completo	Esclusione anemia	B	Livello 3
TSH	Esclusione ipotiroidismo		
Elettroliti	Esclusione iponatriemia		
Calcio	Esclusione ipercalcemia		
Glicemia a digiuno	Esclusione iperglicemia/diabete		
Vitamina B12	Esclusione carenza		Livello 2
Folati			

Tabella 2, esami raccomandati dall'ISS, estratta da "Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze" (21)

L'Istituto Superiore di Sanità non raccomanda il dosaggio dell'omocisteina e lo screening tramite test genetico per l'apolipoproteina-E (apo-E) allo scopo di diagnosticare la malattia di Alzheimer.

Imaging

L'Istituto Superiore di Sanità ritiene utile la prescrizione di Imaging solo all'interno di un percorso diagnostico. Inoltre, ritiene appannaggio dello specialista la prescrizione di una RM o TC anche se delinea comunque un ruolo importante del Medico di Medicina Generale per quanto riguarda un primo approccio al paziente che dovrebbe effettuare una prima valutazione cognitiva mediante test per poi inviare il paziente allo specialista per la conferma del sospetto diagnostico. Tuttavia, in realtà territoriali in cui le liste di attesa "sono molto lunghe, il medico di famiglia dovrebbe anche gestire la richiesta di imaging strutturale, in modo da escludere cause che potrebbero beneficiare di interventi tempestivi, per esempio per escludere tumori, ematomi, ed idrocefalo" (21).

L'imaging, oltre ad escludere una causa che richiederebbe un intervento urgente, ha un ruolo anche nel fornire informazioni fondamentali per classificare il tipo di demenza: ad esempio, un'atrofia pronunciata nell'area del lobo temporale mesiale (ippocampo), riconoscibile da un'espansione sproporzionata delle corna temporali dei ventricoli laterali, è un tipico segno distintivo della malattia di Alzheimer.

L'atrofia frontale o temporale può confermare il sospetto clinico di atrofia frontotemporale e quindi di una probabile demenza frontotemporale. Le lesioni vascolari possono supportare il sospetto di una forma vascolare di demenza, ma sono spesso riscontrate negli anziani in concomitanza con la demenza di Alzheimer. L'imaging permette anche di escludere la demenza di Parkinson o a corpi di Lewy (1).

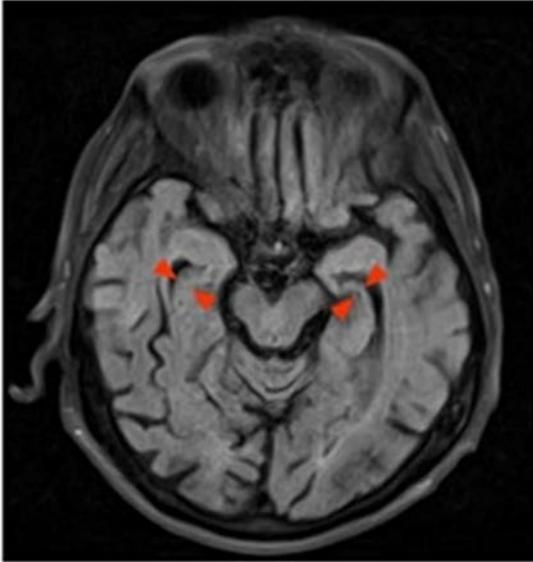


Figura 3, esempio di RM nella demenza di Alzheimer. Atrofia della regione temporale mesiale dell'ippocampo (freccie) riconoscibile da una dilatazione sproporzionata delle corna temporali dei ventricoli laterali. Immagine presa da "Demenz, diagnostik und therapie" (1)

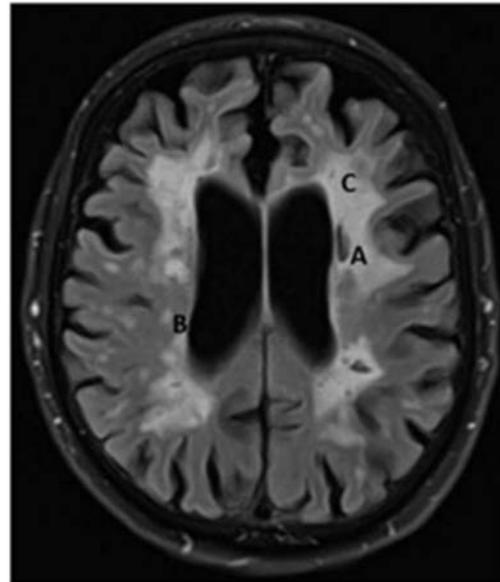


Figura 4, esempio di RM nella demenza vascolare. Sono presenti infarti lacunari parzialmente liquefatti (A) accanto a zone di gliosi isolate e confluenti (B e C). Immagine presa da "Demenz, diagnostik und therapie" (1)

Le linee guida dell'ISS riportano una buona capacità della RM di diagnosticare la Demenza di Alzheimer, riuscendo a discriminare molto bene soggetti con demenza di Alzheimer quando confrontati con immagini di controlli sani. Purtroppo, sono stati riscontrati dati meno incoraggianti in merito al confronto tra imaging di persone con malattia di Alzheimer e disturbi cognitivi lievi, come anche tra persone con questi ultimi e controlli sani (21).

L'ISS sottolinea inoltre l'importanza dell'uso di RM e TC nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e demenza vascolare e tra demenza di Alzheimer e demenza frontotemporale. L'impiego di tali tecniche deve essere però limitato alla risoluzione di casi dubbi, per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico (21).

Ruolo del MMG nella diagnosi precoce

Nel "World Alzheimer Report 2011" viene sottolineata l'importanza di una diagnosi precoce: benché sia risaputo che, attualmente, non sono disponibili terapie causali per la demenza o che ne modifichino significativamente il decorso, la diagnosi precoce ha un ruolo nel fornire informazioni e supporto al paziente e ai caregivers con lo scopo di mettere in atto misure efficaci e tempestive per accompagnare il paziente nel difficile percorso di una malattia cronica (31). Sempre il Report del 2011 fa notare come una diagnosi precoce ha significato nel migliorare la qualità di vita del paziente e dei familiari: tutti sono più preparati ad affrontare le novità a cui la malattia li pone di fronte (31).

Come evidenziato da Cappa e colleghi (14) il Medico di Medicina Generale riveste un ruolo fondamentale per identificare il più precocemente possibile eventuali deficit cognitivi, non tanto per una questione curativa, ma per una migliore presa in carico del paziente.

Rilevare un deficit cognitivo anche lieve permette di inserire il paziente, e la famiglia, all'interno di un percorso di accompagnamento con miglioramento notevole della qualità di vita. In particolare, gli autori sottolineano come ciò consenta:

1. L'ottimizzazione dell'aspetto medico: riconoscere precocemente i sintomi permette di avere a disposizione un lasso di tempo maggiore per identificare, e trattare, cause di deficit cognitivo potenzialmente reversibili. Inoltre, se viene a conoscenza di un deficit cognitivo, il medico può evitare la somministrazione di farmaci ad effetto anticolinergico o sedativo.
2. Facilitazione dell'accesso ai servizi e miglioramento dell'outcome clinico: c'è consenso che un riconoscimento tempestivo permetta di mettere in atto interventi terapeutici (non solo farmacologici) che migliorano la qualità della vita di paziente e caregivers.
3. Rilevare precocemente un deficit cognitivo permette di ridurre i rischi di delirium, incidenti, trattamenti farmacologici inappropriati e di intervenire su possibili difficoltà finanziarie (con la nomina di un amministratore di sostegno o l'assegnazione di un assegno di cura).
4. Infine, una diagnosi precoce dà al paziente la possibilità di scegliere in anticipo i trattamenti e l'assistenza a cui sottoporsi, permette di organizzare la propria vita e i propri spazi in anticipo (14).

Trattamento farmacologico e supporto

Attualmente non sono disponibili terapie curative (disease-modifying therapies) per i vari tipi di demenze, ma sono disponibili terapie per tutta la costellazione di sintomi che si manifestano: sintomi cognitivi, alterazioni comportamentali e psichiche, complicanze internistiche; oltre che sono indicate una serie di misure comportamentali atte a ridurre i rischi. È utile ricordare che attualmente sono in studio numerose possibili terapie che modifichino la progressione della malattia (11,32), tuttavia i diversi studi con anticorpi monoclonali non hanno dato finora i risultati sperati e ulteriori ricerche sono necessarie per trovare il giusto anticorpo e la corretta tempistica di somministrazione (gli anticorpi monoclonali che hanno dato qualche risultato necessitano di essere somministrati tempestivamente) (33).

Sintomi cognitivi

Per i sintomi cognitivi esistono attualmente due classi di farmaci:

- Gli inibitori della colinesterasi,
 - Donezepil
 - Rivastigmina
 - Galantamina
- Un agonista parziale del glutammato
 - Memantina

L'azione degli inibitori della colinesterasi consente un aumento dei livelli cerebrali di acetilcolina con conseguente beneficio perché le aree centrali di produzione dell'acetilcolina sono colpite precocemente (soprattutto nella malattia di Alzheimer) dalla neurodegenerazione (1). Poiché l'acetilcolina influenza l'intera corteccia, migliorando l'attenzione e favorendo l'apprendimento, questi farmaci hanno beneficio nelle prestazioni del paziente oltre a causare un apparentemente rallentamento del deterioramento cognitivo fino a tre anni misurato tramite test (9). Gli inibitori della colinesterasi trovano indicazione nella malattia di Alzheimer da lieve a moderata, la rivastigmina ha indicazione anche nella Demenza correlata a Parkinson o

da corpi di Lewy (1) e, in generale, gli inibitori della colinesterasi in questi due tipi di demenza danno buoni risultati (10,34). Da sottolineare che nel caso di demenza correlata a malattia di Parkinson, il primo tentativo terapeutico è la riduzione della terapia di base (ad esclusione di Levodopa e inibitori delle COMT), poiché alcuni farmaci hanno effetto anticolinergico, e solo successivamente è consigliata l'introduzione di farmaci anticolinergici, al contrario, nella demenza a corpi di Lewy si può iniziare subito il trattamento (10).

Gli anticolinergici e la memantina hanno un impiego nella demenza di Alzheimer e nella demenza mista, agendo, in quest'ultimo caso sulla componente non vascolare; invece, non si sono dimostrati avere un effetto nella demenza vascolare e frontotemporale (1), in quest'ultima possono causare un peggioramento del comportamento (34).

Per la demenza frontotemporale possono essere impiegati gli inibitori della colinesterasi con risultati non concordi nei vari studi, anche se rivastigmina e donepezil sembrano dare un miglioramento delle alterazioni comportamentali, quest'ultimo sembra anche ridurre il rischio di burn-out nei caregivers; ma devono essere condotti altri studi, nel frattempo non sono raccomandati (11). Invece, la memantina appare non solo essere inutile, ma addirittura peggiorare la sintomatologia; pertanto, è sconsigliato il suo uso (11).

Sintomi psichici e comportamentali

Altri trattamenti si concentrano nel controllare le alterazioni comportamentali e psichiche e comprendono l'uso di antidepressivi, soprattutto nelle fasi iniziali, quando può insorgere anche una depressione reattiva; antipsicotici per il controllo di comportamenti aggressivi e di allucinazioni (1,34), anche se in soggetti anziani questa classe di farmaci va usata con cautela per il rischio di complicanze cardiovascolari (9).

Più precisamente, la depressione ha un rapporto duplice con la demenza perché, anche se può presentarsi come reazione alla diagnosi, sintomi depressivi possono essere la prima manifestazione di un disturbo cognitivo, infine, la depressione è risultata essere un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza di Alzheimer (34). La scelta di quale antidepressivo dipende fortemente dal medico e dalle comorbidità. Anche nella demenza frontotemporale trovano impiego antidepressivi (SSRI e Trazodone) nel controllo dei sintomi psichici, ma ulteriori studi sono necessari (11). Similmente alla depressione i disturbi del sonno possono essere fattore di rischio, ma anche conseguenza di una demenza e vanno trattati a gradini, preferendo prima una corretta igiene del sonno trattando cause di discomfort (eventuale dolore), e solo infine usando farmaci ipnotici (34).

Per quanto riguarda i disturbi comportamentali, come agitazione e aggressività, l'approccio migliore è a step: per prima cosa i caregivers devono avere un buon rapporto comunicativo con il paziente, impegnandosi a spiegare ogni passaggio in modo da rassicurare il paziente, la musicoterapia e attività di socializzazione hanno mostrato beneficio in questo campo. Un esempio di approccio comportamentale è la cosiddetta "convalida" o "validazione" mediante la quale si cerca di comprendere il bisogno emotivo di un comportamento apparentemente insensato e di validarlo, ad esempio il paziente che chiama la madre può nascondere un desiderio di sicurezza che può essere infuso tramite una conversazione sulla madre (1). Qualora questi comportamenti non bastassero, bisogna capire se l'agitazione è causata da bisogni inespressi. Come ultimo step si ricorre alla terapia farmacologica: sono usati spesso farmaci antidepressivi (SSRI), antipsicotici o antiepilettici (34). Per quanto riguarda la demenza frontotemporale gli antipsicotici sembrano avere un effetto positivo nel controllo delle alterazioni comportamentali; tuttavia, è raccomandata prudenza per il possibile aumento di mortalità (11).

Supporto ambientale e riduzione dei rischi

Oltre a supportare il paziente e i caregivers controllando i sintomi che si sviluppano con il progredire della malattia, devono essere attivate anche manovre che rendano l'ambiente domestico adatto al paziente. Esistono tecniche e procedure che mirano alla creazione di un ambiente sicuro e noto al paziente, eliminando le possibili cause di cadute o di incidenti domestici e arricchendo l'ambiente con foto familiari, appunti, orologi e calendari per l'orientamento temporale (1,34). Importante è anche approcciare l'argomento alimentazione: con il progredire della malattia il paziente perde autonomia anche per cucinare, in più tende a ridursi l'appetito aumentando notevolmente il rischio di malnutrizione. Inoltre, va attivato un colloquio con il paziente per decidere con che tempistiche rinunciare all'uso dell'automobile: da un lato l'auto è una fonte di indipendenza, dall'altro rappresenta un rischio notevole per sé e per gli altri (34).

Terapia occupazionale

Una metanalisi ha constatato che soggetti con demenza da moderata ad avanzata abbiano tratto beneficio da sessioni di terapia occupazionale (in totale tra le 8 alle 12 ore di terapia in 8 sedute) (35). Dopo tali sessioni si è misurato un miglioramento nelle ADL (Activity Daily Living) e IADL (Instrumental Activity Daily Living) con anche conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente stesso e dei caregivers, che hanno dichiarato una riduzione delle ore di assistenza al paziente (35).

Scopo dello studio

Scopo del nostro lavoro è constatare l'attuale situazione nella Provincia Autonoma di Bolzano in merito all'approccio dei Medici di Medicina Generale di fronte ad un paziente in cui si sospetta la presenza di un deficit cognitivo. Inoltre, abbiamo esteso la ricerca anche a territori limitrofi (regione Veneto) per vedere se esistono differenze sostanziali nell'approccio a tali pazienti.

Materiali e metodi

Per questo lavoro abbiamo somministrato a tutti i Medici di Medicina Generale della Provincia Autonoma di Bolzano un questionario composto di otto domande a risposta multipla (in alcune domande era possibile fornire più risposte):

1. Distanza dal centro ospedaliero di riferimento
2. Soggetto che più frequentemente pone il sospetto di decadimento cognitivo in merito ad un paziente
3. Quali test di screening vengono usati, se usati
4. Qualora non venissero usati test, il motivo principale
5. Quali accertamenti strumentali vengono prescritti
6. Se vengono prescritti esami ematochimici, quali
7. Come viene programmato il follow-up
8. I motivi per cui, qualora fosse così, non vengono prescritte indagini

Dei 269 medici a cui abbiamo posto il questionario, 51 hanno risposto, sparsi in tutta la provincia. Non abbiamo ritenuto necessario raccogliere il dato riguardante gli anni di servizio del medico di medicina generale, in quanto se da un lato l'esperienza aumenta la sensibilità del medico (conosce di più il paziente) dall'altro chi si avvicina a questo lavoro da poco ha dalla sua studi più freschi e proprio perché meno confidente (sa di conoscere meno i pazienti) si ritaglia più tempo per le visite ai pazienti.

Inoltre, abbiamo ritenuto interessante somministrare lo stesso questionario anche ai medici di medicina generale di altre regioni e province per indagare se l'approccio al paziente con demenza fosse condiviso.

Abbiamo raccolto 203 questionari da medici che operano come Medici di Medicina Generale (titolari di studio a tempo indeterminato e determinato) e come sostituti. I dati dal Veneto si inseriscono in un contesto territoriale differente rispetto alla Provincia di Bolzano per motivi di estensione e di organizzazione: dal maggio del 2019 in Veneto è stato stilato un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Demenze, recependo le indicazioni nazionali presentate nel Piano Nazionale Demenze (gennaio 2015). Il documento descrive il PDTA per le persone con sospetta demenza e "si prefigge di promuovere l'intercettazione tempestiva della malattia, di fornire alla persona malata e ai suoi familiari punti di riferimento sicuri e qualificati, di creare una rete per ricomporre la frammentazione degli interventi, affinché gli attori lavorino in sinergia e si favorisca la massima condivisione delle conoscenze." (36)

Il PDTA del Veneto descrive in maniera approfondita le figure e le strutture coinvolte nella presa in carico del paziente con demenza e i rispettivi ruoli. In particolare, precisa che il Medico di Medicina Generale svolge un ruolo fondamentale nella intercettazione dei potenziali pazienti affetti da calo cognitivo, nel porre il

sospetto di demenza e nell'indirizzare il paziente e i familiari nel percorso diagnostico-terapeutico più appropriato.

Infine, al MMG insieme ai Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) è importante nel monitoraggio del paziente dopo la diagnosi e delle sue esigenze (36).

La seguente Tabella riassume il percorso di presa in carico del paziente e i relativi attori divisi in base alle differenti fasi del suddetto.

Fase	Attività	Strumenti	Attori
1	Sospetto diagnostico	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione (colloquio e visita) • Test di valutazione cognitiva (GP-COG) • Esami ematochimici, strumentali 	MMG
2	Diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> • Esami ematochimici, strumentali, valutazione neuropsicologica 	Specialista CDCD Psicologo CDCD Infermiere CDCD
3	Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacoterapia con (nota 85 AIFA) e senza Piano Terapeutico • Trattamenti non farmacologici 	Specialista CDCD Psicologo CDCD Infermiere CDCD
4	Continuità assistenziale	<ul style="list-style-type: none"> • Scheda di Valutazione Multidimensionale con definizione di PAI, identificazione di un referente e verifica dell'esito 	MMG Distretto socio-sanitario (CDCD territoriale, ADI) Assistente sociale, centri sollievo, centri diurni, residenzialità temporanea, SAPA, residenzialità definitiva
5	Fase avanzata e cure palliative	<ul style="list-style-type: none"> • Scheda di Valutazione Multidimensionale con definizione di PAI, identificazione di un referente e verifica dell'esito 	MMG Distretto socio-sanitario (CDCD territoriale, ADI, Infermieri Cure Palliative, Medici palliativisti), Assistente sociale, centri diurni, residenzialità temporanea, residenzialità definitiva

Tabella 3, fasi di presa in carico del paziente delineate dal PDTA della regione Veneto (36)

Per quanto riguarda il MMG di fronte ad un paziente in cui sospetta un decadimento cognitivo, il PDTA fornisce precise indicazioni su come procedere per la valutazione indicando i diversi passaggi:

	Attività	Descrizione
Visita medica	<ul style="list-style-type: none"> • Esame Obbiettivo 	
Valutazione cognitiva preliminare	<ul style="list-style-type: none"> • Colloquio • Osservazione diretta • Anamnesi • Test di valutazione cognitiva 	GP-COG (utile allegare per invio al CDCD)
Esami di base da richiedere	<ul style="list-style-type: none"> • Esami ematochimici • Esami strumentali • Valutazione cardiovascolare 	Emocromo, sodio, potassio, vitamina B12, folati, ALT, glicemia, creatinina, TSH TAC cranio senza mezzo di contrasto con tagli coronali per ippocampi e giri paraippocampali ECG con QTc Ecodoppler TSA
Modalità di prescrizione visita presso CDCD	<ul style="list-style-type: none"> • Prima visita neurologica per disturbi della memoria • Prima visita geriatrica con quesito diagnostico “disturbi della memoria, sospetto decadimento cognitivo” presso CDCD • Prima visita psichiatrica con quesito diagnostico “disturbi della memoria, sospetto decadimento cognitivo” presso CDCD 	Opportuno allegare breve relazione con sintesi delle informazioni raccolte ed eventuali comorbilità

Tabella 4, fasi della valutazione del paziente da parte del MMG delineate dal PDTA della regione Veneto (36)

In aggiunta, l'ufficio della medicina territoriale di Trento, ci ha informati che attualmente hanno dato precise indicazioni in merito all'approccio al paziente con sospetta demenza. In Provincia di Trento hanno deciso di utilizzare come unico test ambulatoriale il GP-COG, fornendo allo stesso tempo indicazioni chiare sui passaggi necessari al medico e al paziente da seguire sia in caso di test positivo, dubbio o negativo. Si riporta la flow-chart fornitaci:

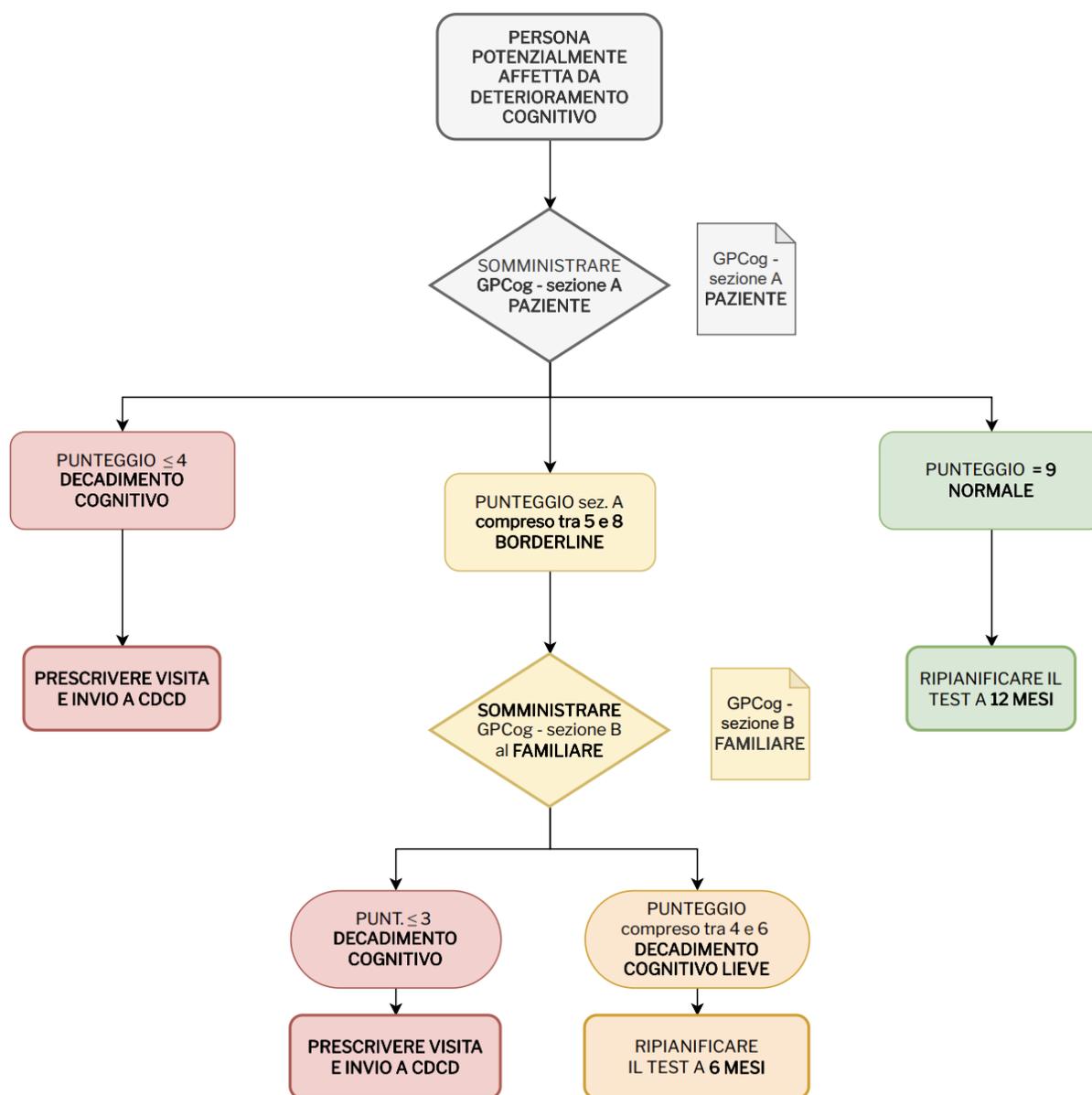


Figura 5. Percorso diagnostico indicato dalla Provincia di Trento ai Medici di Medicina Generale in caso di paziente con sospetto calo cognitivo.

Inoltre, similmente alla Regione Veneto, la Provincia di Trento ha redatto un proprio PDTA nel 2020. In maniera del tutto analoga al Veneto, la Provincia di Trento riconosce al MMG un ruolo fondamentale di primo contatto con il paziente con sospetta demenza e incarica il MMG di effettuare le indagini preliminari. Le indicazioni sono del tutto sovrapponibili a quelle fornite in Veneto con la sola eccezione degli esami ematochimici, in quanto la Provincia di Trento aggiunge tra quelli consigliati: AST, γ GT, bilirubinemia totale e diretta, calcemia ed esame urine (37).

Risultati

Dati dalla Provincia Autonoma di Bolzano

Dei 51 medici che hanno risposto 41 (80,4%) hanno dichiarato lavorare a meno di 30 minuti dall'ospedale di riferimento, i restanti 10 (19,6%) hanno l'ambulatorio ad una distanza compresa tra i 30 e i 60 minuti di percorso.

Il 98% dei medici intervistati ha dichiarato che la maggior fonte di sospetto per una patologia cognitiva sono i familiari o gli amici. Una quota non irrilevante (7,8%) ha dichiarato che tra le fonti di sospetto c'è anche il paziente stesso.

Il 64,7% dichiara di eseguire una qualche forma di test standardizzato. Tra i test maggiormente utilizzati spicca il MMSE, 29 (56,9%) medici dichiara di usarlo, seguito dal Clock Test (11 medici, 21,6%) e dal GP-COG (10 medici, 19,6%). Da sottolineare il fatto che alcuni medici hanno dato più risposte, specificando che decidono il tipo di test in base al tempo a disposizione e ai sintomi presentati dal paziente, integrando i test con la necessaria raccolta anamnestica.

18 medici, il 35,3% del totale, hanno risposto che non eseguono test di screening: di questi, uno ha specificato che utilizza il solo colloquio per decidere come procedere, mentre un altro riferisce che stando alle sue informazioni, la memory clinic di riferimento ha sconsigliato di eseguire test in ambito di medicina generale per evitare di condizionare il paziente. Tra le motivazioni per le quali non vengono condotti test, le principali sono: poco tempo a disposizione (7 medici su 18), poca esperienza con la testistica (8 medici su 18), clinica spesso molto indicativa (7 medici su 18). Non è stata riscontrata un'apparente correlazione tra la distanza da un centro ospedaliero e la tendenza dei medici a condurre test, precisamente il 66% dei medici che si trovano a meno di 30 minuti da un ospedale esegue test ambulatoriali, rispetto al 60% di chi invece si trova tra 30 e 60 minuti da un centro ospedaliero.

		Esegue test ambulatoriali				Totale
		Sì		No		
Distanza da un centro ospedaliero	<30 minuti	27	66%	14	34%	41
	30-60 minuti	6	60%	4	40%	10

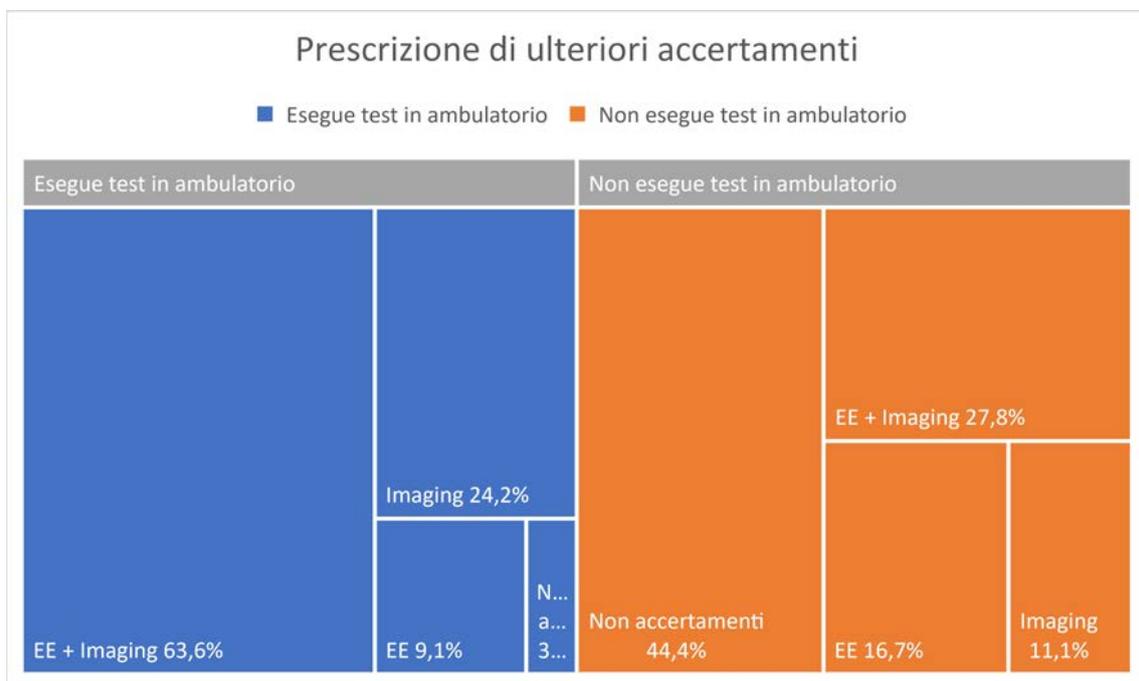
32 medici dichiarano di approfondire la situazione con degli esami ematochimici (6 dei quali non prescrivono ulteriori indagini strumentali e 26 associano anche un'indagine radiologica), 10 (19,6%) intervistati dichiarano di prescrivere esclusivamente un'indagine radiologica (tra TC o RM).

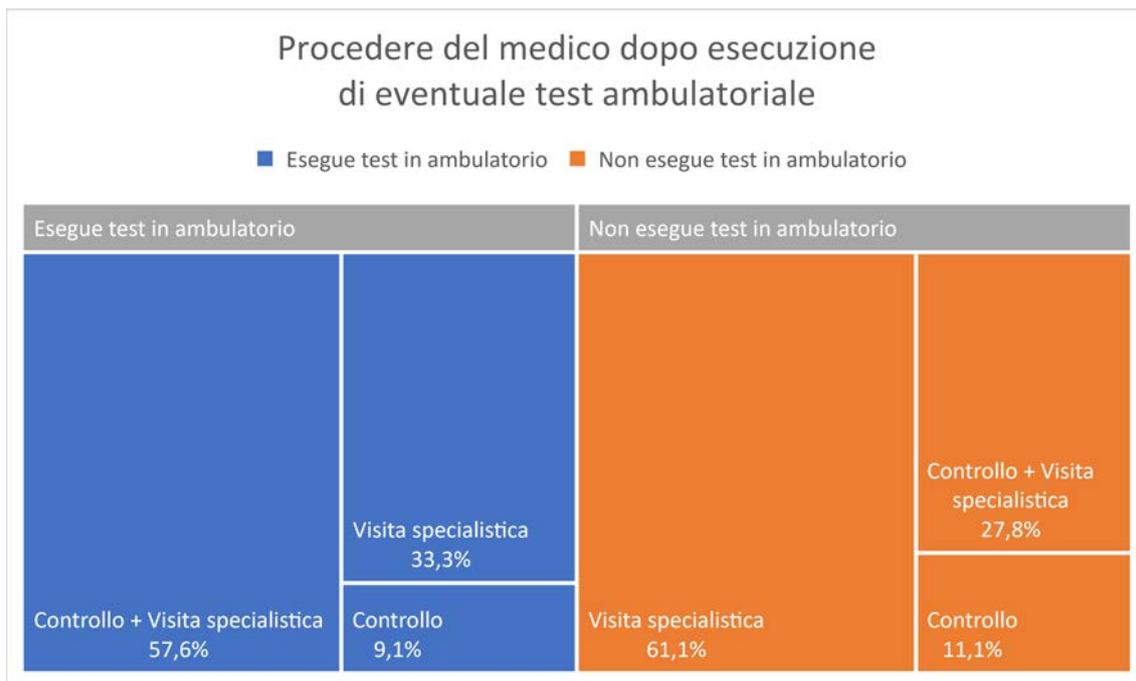
Tra gli esami ematochimici più prescritti spiccano: emocromo con formula, profilo epatico, renale, tiroideo e lipidico. Un caso isolato prescrive dosaggio degli anticorpi anti-borrelia, 2 medici chiedono il dosaggio della omocisteina e altrettanti prescrivono l'elettroforesi delle proteine.

9 medici dichiarano di non prescrivere ulteriori accertamenti, di questi, 8 inviano a visita psicogeriatrica, mentre 1 programma un controllo nel proprio ambulatorio. Tra i 9 medici che non prescrivono accertamenti, 1 solo dichiara di eseguire un test in ambulatorio (MMSE nello specifico), mentre gli altri 8 non eseguono alcun test ambulatoriale.

Quasi tutti i medici dichiarano di inviare allo specialista (neurologica o psichiatrica, in base all'organizzazione del comprensorio), precisamente 46 medici dichiarano di richiedere il consulto dello specialista (24 dei quali solo dopo aver controllato gli esiti degli esami presso il proprio ambulatorio). Tra i medici che non eseguono test nel proprio ambulatorio, 11 (il 61,1%) dichiara di richiedere il consulto dello specialista senza un controllo presso il proprio ambulatorio, mentre tra quelli che conducono un test, è il 33,3% che invia a consulenza senza un precedente controllo presso il proprio ambulatorio.

		Esegue test in ambulatorio				Totale
		Sì		No		
Accertamenti	EE	3	9,1%	3	16,7%	6
	Imaging	8	24,2%	2	11,1%	10
	EE+Imaging	21	63,6%	5	27,8%	26
	Non prescrive accertamenti	1	3%	8	44,4%	9
Totale		33	100%	18	100%	51
Procedere	Controllo	3	9,1%	2	11,1%	5
	Controllo + vis. Specialistica	19	57,6%	5	27,8%	24
	Vis. Specialistica	11	33,3%	11	61,1%	22
	Totale	33	100%	18	100%	51





Dati dal Veneto

Dal Veneto abbiamo raccolto 203 questionari, di cui 85 (41,8%) titolari di studio medico a tempo indeterminato, 62 (30,6%) titolari di studio medico con incarico temporaneo e 56 (27,6%) medici che lavorano come sostituti; distribuiti abbastanza uniformemente tra le varie province, ad esclusione di Belluno e Rovigo, con 6 medici ciascuna). La maggior parte degli intervistati (174 su 203, 85,7%) dichiara di lavorare a meno di 30 minuti da un centro ospedaliero.

Il 30% (61 su 203) dei medici dichiara di non eseguire alcun test, mentre il restante 70% utilizza una qualche forma di test standardizzato (MMSE, GP-COG o Clock-Test). Il MMSE si è rivelato il test maggiormente utilizzato (65 usano il MMSE esclusivamente, 41 in combinazione con un altro test a seconda del caso), seguito dal GP-COG (64 medici: 27 da solo, 37 a seconda del caso), invece 4 medici dichiarano di usare il Clock-Test da solo. Per i medici che non eseguono test, le motivazioni principali sono il tempo a disposizione (30 medici) e la mancata esperienza (32 medici), seguite dalla motivazione che la clinica è spesso chiaramente positiva (18 medici), da notare che a questa domanda era possibile dare più risposte.

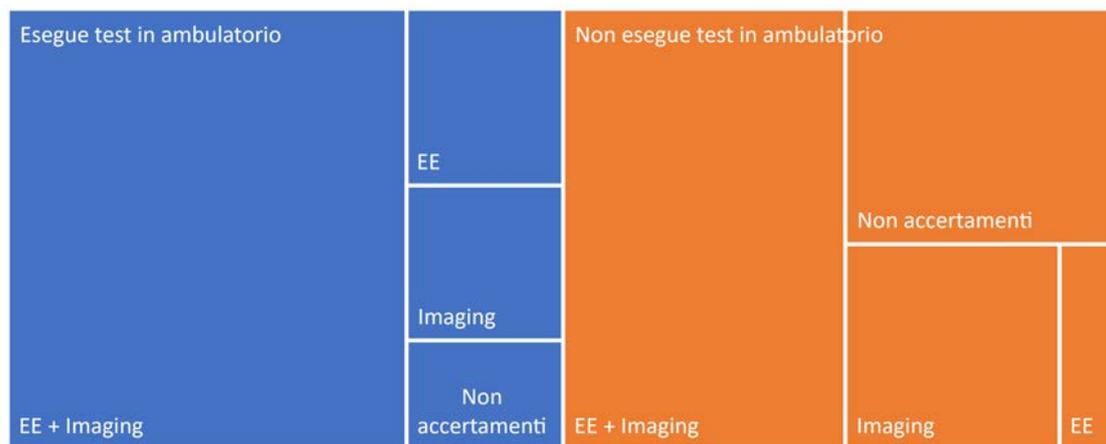
Come esami complementari prescritti esami ematochimici e di imaging cerebrale sono dominanti; 152 (74,9%) medici dichiara di prescrivere esami ematochimici, di questi 19 prescrivono esclusivamente questi esami; 133 medici dichiara di prescrivere TC o RMN encefalo oltre agli esami ematochimici, mentre 25 (12,3%) prescrivono esclusivamente un imaging cerebrale. Dei 61 Medici che non eseguono test specifici per la demenza, 45 dichiarano di richiedere degli accertamenti (esami ematochimici o imaging cerebrale), mentre 16 dichiarano di non richiedere alcun accertamento. Infine, 97 (47,8%) medici dichiarano di inviare, direttamente o dopo prescrizione di esami di controllo, il paziente allo specialista; i restanti 106 (52,2%) medici preferiscono eseguire prima un controllo dei risultati degli esami prescritti.

Tra gli esami ematochimici, tra quelli che li prescrivono (157 su 203), spiccano per frequenza: emocromo con formula, profilo renale, epatico e tiroideo, dosaggio di vitamina B12 e folati. Casi sporadici prescrivono anche dosaggio di omocisteina (12 medici), ammoniemia (2 medici) ed elettroforesi proteica (15 medici).

		Esegue test in ambulatorio				Totale
		Si		No		
Accertamenti	EE	16	11,3%	3	4,9%	19
	Imaging	14	9,9%	11	18%	25
	EE+Imaging	102	71,8%	31	50,8%	133
	Non prescrive accertamenti	10	7,0%	16	26,2%	26
Totale		142	100%	61	100%	203
Procedere	Controllo	29	20,4%	7	11,5%	36
	Controllo + vis. Specialistica	53	37,3%	17	27,9%	70
	Vis. Specialistica	60	42,3%	37	60,7%	97
	Totale	142	100%	61	100%	203

Prescrizione di ulteriori accertamenti

■ Esegue test in ambulatorio ■ Non esegue test in ambulatorio



Procedere del medico dopo esecuzione di eventuale test ambulatoriale

■ Esegue test in ambulatorio ■ Non esegue test in ambulatorio



Discussione

Con questo breve studio c'era la volontà di fotografare l'attuale approccio dei medici di medicina generale di fronte ad un paziente con disturbi cognitivi confrontandolo anche con le attuali indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità. Un secondo obiettivo era mettere a confronto le diverse realtà vicino a noi, per vedere se una differente organizzazione sanitaria influisse sull'atteggiamento dei medici.

Possiamo constatare che dai nostri dati sia presente una notevole diversità di approccio da parte del medico di medicina generale, il quale in autonomia decide se somministrare un test e quale tra quelli possibili. Questa libertà se da un lato permette al medico maggiore iniziativa sul tipo di test, potendo scegliere quello con cui ha maggiore confidenza, dall'altro rende molto complicato paragonare i risultati sul territorio, oltre che complicare eventuali indicazioni sull'invio del paziente allo specialista. Anche il fatto che il 35,3% dei medici dichiara di non eseguire alcun test è rilevante, poiché di fatto rinunciano al proprio ruolo di assistenza primaria, con conseguente rinvio della problematica del paziente allo specialista dopo lunghe liste d'attesa. Inoltre, quest'ultimo atteggiamento rischia di portare a richieste inappropriate al servizio ospedaliero, escludendo la possibilità di una scrematura. Un'obiezione è sicuramente che, trattandosi di una patologia la cui diagnosi è soprattutto clinica, il medico con esperienza potrebbe comunque identificare correttamente i pazienti che beneficiano di una consulenza specialistica, tuttavia, potendo fare affidamento su test standardizzati, appare azzardato rinunciarvi, potendo risparmiare a pazienti sani una visita e allo stesso tempo inserire in un percorso di follow-up pazienti che presentano un disturbo cognitivo anche lieve.

Altro fatto di interesse è l'approccio alla diagnosi differenziale (indagato con le domande 5 e 6): solo 32 medici (62,7%) prescrivono esami ematochimici, che sono meno costosi di esami radiologici, e più rapidi da eseguire, ma che comunque permettono l'esclusione di patologie croniche anche trattabili (ipovitaminosi B12, iperglicemia/diabete, anemia). D'altro canto, 10 medici (19%) si limita ad indagini radiologiche, probabilmente per escludere masse occupanti spazio ed ematomi, anche se alcuni medici prescrivono indagini di imaging per facilitare il successivo lavoro dello specialista (che spesso richiede un'indagine radiologica per avere un'analisi al tempo 0). Sempre in merito agli esami ematochimici, pur mancando una chiara indicazione a livello locale, i singoli medici tendono a prescrivere gli esami del sangue consigliati dall'Istituto Superiore di Sanità, spesso però non si limitano a quelli indicati, ma aggiungono anche esami non consigliati, come il dosaggio dell'omocisteina o l'elettroforesi proteica. Anche in Provincia di Trento, nonostante una chiara indicazione sull'uso del test GP-COG, mancano indicazioni in merito alla prescrizione di esami ematochimici o di imaging, che, come già scritto in precedenza, permettono l'esclusione di cause di decadimento potenzialmente reversibili.

Un ultimo dato che vorremmo analizzare è la proporzione di medici che inviano direttamente allo specialista divisi tra quelli che conducono un test in ambulatorio e quelli che invece non eseguono alcuna prova: rispettivamente il 33,3% dei medici che conducono un test invia direttamente al medico specialista, mentre la quota sale al 61,1% per quei medici che non conducono test ambulatoriale.

Confrontando i dati ottenuti dalla regione Veneto, si può notare che la percentuale di medici che non utilizzano test è simile a quella della Provincia di Bolzano (30% in Veneto contro il 35,3%), come è simile anche il dato più importante, cioè la quota di medici che non eseguendo test in ambulatorio inviano direttamente il paziente allo specialista: il 60,7% dei medici che non eseguono un test inviano direttamente a consulenza (61,1% in Provincia di Bolzano), in Veneto è invece più alta la percentuale di medici che, nonostante eseguono un test, inviano allo specialista (42,3% in Veneto, contro 33,3% della provincia di Bolzano). È interessante notare come in Veneto, nonostante l'introduzione di un PDTA da circa quattro anni,

non tutti i MMG seguono alla lettera le indicazioni, mostrando come esista una latenza temporale tra la stesura di una legge e la sua reale applicazione, sia per motivi organizzativi (probabilmente non tutte le strutture e le figure sono omogeneamente presenti sul territorio) sia per motivi formativi (forse non tutti i MMG sono a conoscenza del suddetto PDTA). Precisamente, esiste ancora una quota considerevole di MMG che considera il MMSE (65 medici su 142 che eseguono test in ambulatorio, 45,7%) come unico test, quando le indicazioni sarebbero di usare il GP-COG.

Conclusioni e prospettive future

L'invecchiamento della popolazione e l'aumento della quota di popolazione anziana deve essere un invito a riflettere su come potenziare e migliorare l'approccio ai pazienti con sospetto decadimento cognitivo, in quanto il primo fattore di rischio è proprio l'età avanzata. È necessario interrogarsi sulle criticità attualmente presenti (ridotto tempo a disposizione per le visite ambulatoriali, liste d'attesa per consulenze specialistiche che si allungano, risorse economiche e umane nel complesso limitate), per attuare misure adeguate a una ottimizzazione delle risorse.

Il nostro studio ha delle limitazioni da considerare: il campione relativamente ridotto è sicuramente la prima, anche se rappresenta circa poco meno del 20% dei medici di medicina generale in Provincia di Bolzano, mentre rappresenta meno del 7% dei MMG del Veneto (basandosi sui dati disponibili, dovrebbero essere circa 2700 i MMG operanti in Veneto). Una seconda limitazione è legata all'impossibilità di confrontare quanto dichiarato dai medici con i dati delle diverse Memory Clinic o Ambulatori dedicati. Non escludiamo che, come estensione di questo lavoro, si possa in futuro analizzare i dati di accesso agli ambulatori dedicati per vedere il numero di invii e le motivazioni; oggi, senza un protocollo standardizzato, e in seguito ad un eventuale introduzione dello stesso. Anche alla luce della futura attuazione del Piano Nazionale Demenze approvato ormai da otto anni a livello nazionale, ma non ancora recepito a livello locale da tutte le regioni e province autonome.

Possiamo però trarre alcune conclusioni: la mancanza di indicazioni chiare, o se presenti, ben condivise con i servizi territoriali (medici di medicina generale in primis), lascia spazio all'iniziativa personale con rischio di eccesso di zelo, e prescrizione di esami superflui o ridondanti, o al contrario con il rischio per il MMG di abdicare al proprio ruolo, limitandosi ad inviare al collega specialista un paziente con sospetta demenza.

Il fatto che il 65% dei Medici di Medicina Generale (il 70% in Veneto) conducano test nel proprio ambulatorio è un dato incoraggiante, anche se non viene proposto lo stesso test in maniera uniforme e spesso non è il test più indicato per l'uso nell'ambulatorio del MMG (MMSE al posto il GP-COG). Certamente, una formazione mirata e semplificata sull'utilizzo di test nel setting ambulatoriale potrebbe dare dei buoni risultati sull'impiego del test più adeguato (rapido, facile, ripetibile e consistente) per i medici di medicina generale. Come è altresì incoraggiante notare che i medici che conducono test ambulatoriali tendono ad inviare allo specialista meno rispetto ai colleghi che non eseguono alcun test.

Un'iniziativa simile a quella della Provincia di Trento e del Veneto, probabilmente presente in altre realtà italiane, potrebbe avere risvolti notevoli, soprattutto in un territorio come il nostro che per caratteristiche geografiche è necessariamente frammentato e decentralizzato, permettendo un uso maggiormente razionalizzato delle risorse, evitando di affollare le liste d'attesa per visite specialistiche e riservando la consulenza ai casi più chiari. Tuttavia, la sola presenza di un percorso diagnostico definito, non è garanzia che quel percorso venga effettivamente seguito, come apparentemente emerge dai dati del Veneto, e sarebbe stato interessante avere a disposizione anche dei dati dalla Provincia di Trento.

Certamente, la presenza di un percorso di diagnosi e cura definito non significa rinunciare al proprio ruolo di supporto e alla propria iniziativa: anche senza una diagnosi netta, ma con un forte sospetto di un decadimento cognitivo, il paziente e la famiglia può essere supportato nelle scelte presenti e future e mantenuto in un monitoraggio più o meno stringente sul paziente al fine di intercettare necessità future tempestivamente.

Tutte le iniziative però non possono essere lasciate ai singoli medici, ma devono essere coordinate in maniera centrale in modo da uniformare e razionalizzare l'approccio al paziente con probabile demenza.

Bibliografia

1. Kopf D, Rösler A. Demenz: Diagnostik und Therapie. *Internist*. 2013 Jul;54(7):827–43.
2. Art & science dementia series: 1 Dementia: definitions and types. 2015.
3. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):463–71.
4. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, Bitossi A, Baldereschi M, Sorbi S. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2016 Dec;16(1).
5. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–66.
6. Estimating the prevalence of dementia in Europe.
7. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *Open [Internet]*. 2017;7:11146. Available from: <http://dx.doi.org/>
8. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Feb;19(2):136–43.
9. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Londo DL, Jamenson JL, Loscalzo J. *Harrison Manuale di Medicina*. VII Edizione Ita. Casa Editrice Ambrosiana, editor. The McGraw-Hill Companies; 2017. 991–999 p.
10. Gauthier S. *Pharmacotherapy of Parkinson Disease Dementia and Lewy Body Dementia*. Vol. 24, *Front Neurol Neurosci*. Basel, Karger. 2009.
11. Khoury R, Liu Y, Sheheryar Q, Grossberg GT. *Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia*. Vol. 35, *CNS Drugs*. Adis; 2021. p. 425–38.
12. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. Dementia associated with alcohol and other drug use. *Int Psychogeriatr*. 2005 Sep 8;17(s1):S109–27.
13. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al. Heterogeneity of Brain Glucose Metabolism in Mild Cognitive Impairment and Clinical Progression to Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2005 Nov 1;62(11):1728.
14. Cappa S, Allegri N, Signore F Del, Rosi A, Govoni S. *L'ANGOLO DELLO SPECIALISTA Demenze: prevenzione, riconoscimento precoce e prima ipotesi di diagnosi Il ruolo del medico di medicina generale La prevenzione delle demenze*. Vol. 27.
15. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7(1):41317.
16. Takeda S, Rakugi H, Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertension Research*. 2020 Mar 14;43(3):162–7.

17. Dafsari FS, Jessen F. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer’s disease. *Transl Psychiatry*. 2020 May 20;10(1):160.
18. Spira AP, Gottesman RF. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer’s disease prevention? *Int Psychogeriatr*. 2017 Apr 12;29(4):529–31.
19. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment—a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol*. 2015 Mar;11(3):166–75.
20. American Psychiatric Association. *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-V)*. V Edizione. Raffaello Cortina Editore, editor. Vol. 1. American Psychiatric Publishing; 2014. 702–746 p.
21. AA Vari. *Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze*. 2013.
22. Wang Z, Dong B. Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics. Vol. 34, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2018. p. 515–36.
23. Rubin SM, Glasser ML, Werckle MA. The Examination of Physicians’ Awareness of Dementing Disorders. *J Am Geriatr Soc*. 1987;35(12):1051–8.
24. Tierney MC. Prediction of Probable Alzheimer Disease in Patients With Symptoms Suggestive of Memory Impairment: Value of the Mini-Mental State Examination. *Arch Fam Med*. 2000 Jun 1;9(6):527–32.
25. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? In: *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000. p. 548–61.
26. Powlishta KK, Von Dras ; D D, Stanford ; A, Carr ; D B, Tsering ; C, Miller ; J P, et al. The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. 2002.
27. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Sistemas de pontuação do teste do desenho do relógio: Uma revisão histórica. *Dementia e Neuropsychologia*. 2017;11(1):6–14.
28. Borson S, Scanlan \ James, Michael Brush \, Vitaliano \ Peter, Dokmak A. THE MINI!COG] A COGNITIVE {VITAL SIGNS| MEASURE FOR DEMENTIA SCREENING IN MULTI!LINGUAL ELDERLY. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY Int*. 1999.
29. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment [Internet]. Available from: www.mocatest.com.
30. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, et al. BRIEF METHODOLOGICAL REPORT The GPCOG: A New Screening Test for Dementia Designed for General Practice. 2002.
31. International D. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention; World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention [Internet]. Available from: www.alz.co.uk/worldreport2011
32. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer’s Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. Vol. 67, *Journal of Alzheimer’s Disease*. IOS Press; 2019. p. 779–94.

33. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. Vol. 14, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2022.
34. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. 2019;39(2):167–78.
35. Bennett S, Laver K, Voigt-Radloff S, Letts L, Clemson L, Graff M, et al. Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Nov 1;9(11).
36. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Demenze. Allegato B. 2019.
37. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le persone con demenza e le loro famiglie. 2020.