



AINAT *news*

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI



LE DEMENZE

LA CEFALEA COME MALATTIA SOCIALE

REPORT SUI PRINCIPALI CONVEGNI AINAT

LE LINEE GUIDA SULLA SCLEROSI MULTIPLA

IN QUESTO NUMERO

■ **L'editoriale**

Un anno di AINATnews
Roberto Tramutoli, pag. 5

■ **Cefalea come malattia sociale**

Giovanna Trevisi, pag. 7

■ **Bilinguismo e Neurocognitività**

Enrico Volpe, pag. 12

■ **Fluttuazioni motorie e non motorie nella malattia di Parkinson**

a cura di Carmine Gigi, pag. 17

■ **Il Neurologo Territoriale e le linee guida sulla Sclerosi multipla**

Francesco Rodolico, pag. 22

■ **Valutazione dell'influenza della somministrazione di un nutraceutico a base di Betaina citrato, vitamine B1, B6, B12 e vitamina C sulle funzioni cognitive in pazienti con mild cognitive impairment**

V. Benisi, S. Musco, M.L. Fulgido, R. Sambati, F. Trincherà, pag. 26

■ **Un' Araba fenice ... napoletanizzata**

Il XIII Congresso Nazionale AINAT

Domenico Cassano, pag. 29

■ **La Neurologia del Territorio in Sicilia: work in progress**

Carlo Alberto Mariani, pag. 33



ALLEGATI

- 1. LE DEMENZE FRONTO-TEMPORALI**
- 2. DEMENZE E PATOLOGIE PSICHIATRICHE
NELL'ANZIANO: VISIONE E CONDIVISIONE**
- 3. ROSSO SCARLATTO. I COLORI DELLA SOLITUDINE: UN
PERCORSO ENTRO LE SCIENZE UMANE**

In copertina: Tiziano Vecellio (1490-1576), **La morte di Atteone, 1575**, olio su tela, Londra, The National Gallery. L'opera, ispirata a un tema tratto dalle Metamorfosi di Ovidio, fu completata dall'artista alla veneranda età di 85 anni, un anno prima della sua morte.



L' EDITORIALE

Un anno di AINATnews

di Roberto Tramutoli

E' corretto, dopo un anno di attività, stilare un rendiconto dell' attività scientifica ed editoriale della nostra rivista e dell' Associazione più in generale.

In Ainatnews, sostenuta dagli iscritti, abbiamo assistito ad un crescente invio di lavori, peraltro sempre più ben strutturati nella stesura ed articolati nella scelta degli argomenti. Un tale risultato deve necessariamente essere frutto di una maggiore dedizione all' Associazione, alla collegialità, all' amicizia. In altri termini alla partecipazione. Non bisogna però essere soddisfatti del tutto del risultato raggiunto ma considerarlo come un primo punto di arrivo da cui ripartire con una visione ancora più allargata, al fine di coinvolgere quanti più iscritti e di farli sentire partecipi di un progetto più ambizioso. Ecco perché stiamo pensando a nuove articolazioni e rubriche che diano un senso più immediato di vicinanza al comitato editoriale e scientifico, come le lettere al Direttore, la sottomissione di casi clinici neurologici da discutere e le Proposte di lavoro sul territorio. La stessa possibilità di affiancare una edizione cartacea, sollecitata da vari iscritti, è al vaglio della Direzione.

Accanto a tale attività, non sono mancati traguardi di strutturazione e organizzazione dell' AINAT.

Il riconoscimento e l' affiliazione quale Associazione Scientifica alla SIN è certamente da considerare un passo necessario, concreto e qualificante. Il confronto con altre realtà non può essere più visto, nel terzo millennio, alla luce di una preservazione della identità e

specificità del proprio lavoro ma, senza ad esse rinunciare, deve essere inquadrato come una opportunità, non perdibile, di metodologia di crescita scientifica e professionale. E' infatti proprio della mentalità medica il dubitare, il metter in discussione e più sono le fonti di idee e confronto tanto più rigogliosamente la mentalità cresce e prolifica. Ne è riprova la stesura delle recenti Linee guida della Sclerosi Multipla, alla cui formazione ha attivamente partecipato e contribuito il buon Dr. Rodolico. I Colleghi della SIN hanno accettato di buon grado la figura del Neurologo territoriale quale elemento indispensabile nella gestione di tali malati. E ciò mi induce a considerare quanta strada sia stata fatta da quando, in pochi aderenti, partecipavano alle riunioni iniziali dell' Associazione, vivendo il confronto con ospedalieri ed universitari come un rapporto subordinato e, peggio, non modificabile.

Sempre in tale ottica vanno considerati la revisione dello Statuto con significativi miglioramenti e la proposta di una Onlus che dovrebbe consentire una maggiore indipendenza e diffusione delle attività.

Innumerevoli, ancora, sono stati gli eventi organizzati a livello regionale, arricchitisi di temi nuovi e di personalità scientifiche, che hanno cominciato a conoscere ed apprezzare l' AINAT e che pertanto non solo apportano ma ricevono anche lustro da tali partecipazioni. Corsi altamente specialistici e residenziali, come quello organizzato dal dr. Matteo De Bartolo in neurofisiologia possono ben affiancarsi a pari Corsi a livello Nazionale e



testimoniano ancora di più la preparazione del Neurologo del territorio, chiamato a travalicare la sola parte clinica del suo lavoro per rendersi portatore anche di servizi tecnici, ancora poco diffusi sul territorio.

La maggiore espressione di tale organizzazione si è avuta nel Corso del Congresso Nazionale di Napoli, di cui ho già ampiamente discusso nel passato editoriale, ma che voglio qui ricordare come evento a

carattere internazionale, in particolare per gli esperti di cefalea che vi hanno preso parte. Loro contribuiranno certamente a diffondere, anche in sedi lontane, la preparazione e l'organizzazione dell' AINAT.

Con tale visione, ci accingiamo ad affrontare il nuovo anno. E con questo editoriale, al tramonto di quello in corso, auguro a tutti i Soci, a nome mio e del Comitato tutto, un Buon Natale ed un sereno e proficuo 2020.



LA CEFALEA COME “MALATTIA SOCIALE”

L'emicrania come malattia invalidante. Ora una proposta di legge, già approvata all'unanimità alla Camera e giunta al Senato, potrebbe riconoscere l'assegno di invalidità a quanti soffrono di questa "malattia sociale".

Intervista a Giovanna Trevisi, Neurologo territoriale ASL Lecce, consigliere regionale SISC, responsabile centro cefalee DSS Campi Salentina

1) Quali sono i dati che fanno considerare la cefalea una fra le condizioni neurologiche più frequenti?

Si stima che nel mondo più del 10% della popolazione soffra di emicrania. Le cefalee rappresentano una fra le condizioni neurologiche più frequenti; i recenti dati ISTAT indicano che la prevalenza annuale delle cefalee nella popolazione italiana è del 29% circa, cioè nell'arco di un anno una quantità elevatissima di italiani ha sperimentato almeno un episodio di cefalea.

Esistono varie forme di cefalea, certamente fastidiose, ma, fra queste, l'Emicrania rappresenta la forma più invalidante: stime OMS recenti indicano 1.012.944.000 di emicranici nel mondo; l'emicrania “scala” diverse posizioni nella triste classifica delle malattie invalidanti collocandosi al 3° posto come prevalenza, al 6° posto tra le malattie più disabilitanti e confermandosi a sorpresa la patologia neurologica maggiormente invalidante (2.6 volte più della sclerosi multipla, 3.3 volte più dell'Alzheimer).

In base a dati OMS sul Global Burden of Disease, la cefalea tensiva e l'emicrania rappresentano la II e la III cronicità più frequenti al mondo con prevalenza rispettivamente del 20.8 % e del 14.7 %.

In Italia in base ai dati ISTAT del 2005, l'emicrania ha una prevalenza del 7.7% ed è al IV posto fra le patologie croniche più diffuse dopo artrite/artrosi, ipertensione arteriosa e malattie allergiche.

La prevalenza è più elevata nel sesso femminile (10.5%) rispetto al maschile (4.7%), in entrambi i sessi massima fra i 45 ed i 54 anni.

2) Essendo un dato ormai certo considerare la cefalea come “malattia sociale”, qual è la misura della sua disabilità?

I dati OMS sul Global Burden of Disease mostrano che, nel mondo, nel 2010 l'emicrania è stata responsabile di oltre 22 milioni di anni di vita trascorsi con disabilità con un incremento del 40% rispetto al 1990.

In Italia l'emicrania risulta al 14° posto fra le cause di anni di vita in buona salute persi, davanti a patologie quali tumore della mammella, cirrosi epatica, cardiopatia ipertensiva, IRC, tumori dello stomaco ecc.

Di fatto, la cefalea ha effetti estremamente negativi sulle persone che ne soffrono sia per i sintomi dolorosi che per l'impatto sulla loro vita quotidiana e su quella dei loro familiari; essa può influenzare negativamente sia la funzionalità fisica che il benessere psicologico con ripercussioni su numerosi aspetti della vita



quotidiana (attività lavorativa, vita sociale, vita familiare); effetti non dissimili da depressione, diabete, infarto anche nei periodi intercritici.

Il peso della disabilità (Disability Weight) è un punteggio che varia da 0 a 1. Per le cefalee è stato assegnato un DW rispettivamente di 0.037 per le cefalee tensive, di 0.223 per le cefalee da uso eccessivo di farmaci e di 0.441 per l'emicrania che, ripeto, è risultata a livello mondiale la patologia al 3° posto come prevalenza ed al 6° come causa di disabilità.

In realtà, uno studio pubblicato sul Journal of Headache and Pain nel 2018 ha evidenziato come l'emicrania costituisca in assoluto la condizione morbosa più disabilitante in soggetti di età inferiore ai 50 anni.

La prevalenza è risultata relativamente bassa in Cina, Taiwan e Giappone, mentre il Nepal, Paese confinante con la Cina, ha presentato un tasso di prevalenza più elevato a livello mondiale.

E' emersa, pertanto, in modo evidente la correlazione tra incidenza dell'emicrania ed altitudine, che era in parte già stata segnalata nei Paesi andini.

Gli studi "Lifting the burden", inoltre, indicano come la cefalea non costituisca un disturbo che colpisce solo o in gran parte Paesi con benessere socio-economico come il Nord America e l'Europa, ma come in realtà sia una patologia diffusa in tutto il mondo.

L'emicrania è tra le prime 10 cause di anni di vita con disabilità (YLD) nel mondo.

3) Potrebbe confermare che, partendo da questi presupposti, l'impatto economico determinato da tale patologia sarà notevole?

Negli Stati Uniti circa 300.000 persone rimangono a letto ogni giorno a causa delle cefalee ed in Italia oltre il 50% delle persone affette da emicrania in occasione di un attacco, con grosso impatto sulla capacità lavorativa.

Si stima, infatti, che ogni persona affetta perda in media 2.5 giorni di lavoro per assenteismo e

4.1 giorni per ridotta produttività (per un totale di 6.6 giorni l'anno) e che in Europa e negli USA,

vengano perse 250 milioni di giornate lavorative o di scuola.

Se a questi dati si aggiungono gli effetti delle altre forme di cefalea il numero delle giornate di produttività perse raddoppierebbe.

L'impatto è ancora maggiore nell'emicrania cronica la cui prevalenza sembra attestarsi sul 4% della popolazione adulta ma in 2/3 presente una cefalea da abuso farmacologico inevitabilmente responsabile di ingenti costi socio-economici.

Globalmente riconosciuti come "cost of illness" (indice utilizzato per valutare l'impatto sociale di una data patologia) sono costituiti da costi diretti (spese per le cure mediche), costi indiretti (riduzione/perdita attività lavorativa), costi intangibili (difficilmente quantificabili ma legati alla qualità di vita).

Rispetto all'emicrania, i cui costi incidono per meno del 10% sul costo totale di malattia, la spesa sanitaria delle cefalee croniche complicate da abuso farmacologico supera in larga parte questa percentuale.

Poiché fra i molti parametri responsabili dei costi diretti, quello più facilmente controllabile riguarda soprattutto la spesa farmaceutica, chiaramente ed intuibilmente elevata (anche in relazione all'automedicazione) nelle cefalee da abuso, si comprende come un duplice intervento su un corretto inquadramento diagnostico e su un definito programma terapeutico porterebbe ad un miglioramento della qualità della vita e ad un contenimento della spesa sanitaria grazie anche ad un auspicabile investimento in Centri di alta specializzazione.

Sommando costi diretti ed indiretti, l'emicrania costa in Italia circa 3.5 miliardi di euro l'anno ed ogni emicranico costa annualmente 828.52 euro; nonostante ciò solo



il 25.5% si rivolge al proprio medico di base e solo il 14.7% a specialisti del settore.

La situazione è ancora più drammatica in quel 4% di pazienti con emicrania cronica in quanto la spesa annua pro capite diventa di 2648.12 euro.

Questi sono numeri che danno la dimensione di una malattia sociale quale deve essere considerata la cefalea.

4) Questa patologia invalidante, responsabile di una compromissione della qualità della vita, soprattutto nei soggetti con emicrania cronica (forma che spesso porta alla perdita di giornate lavorative in quanto presente per almeno 15 giorni al mese), è contemplata nelle tabelle ministeriali relative all'invalidità civile?

I dati predetti, dal notevole impatto socio-economico, hanno spinto la regione Lombardia, tra le prime nel mondo, ad emanare un Decreto regionale apparso sul BURL n. 3 del 15.01.2007 dal titolo "Indicazioni operative per la valutazione delle cefalee nell'ambito dell'invalidità civile".

Infatti, nonostante i problemi oggettivi causati da questa patologia, finora non si era riusciti ad ottenere il riconoscimento di invalidità, poiché trattasi di una malattia non di sicura verifica e quantificazione con riscontri strumentali; in realtà quasi sempre la diagnosi è solo clinica e basata su un adeguato periodo di osservazione e trattamento ed il timore era, quindi, che il suo riconoscimento come "infermità" invalidante rischiava di prestarsi a facili illeciti o abusi.

Considerato poi che nelle tabelle ministeriali del DM del 5.02.1992 per la valutazione dell'invalidità non esistono riferimenti neppure in via analogica per le cefalee, la Regione Lombardia nel 2006 ha attivato il piano di lavoro "Inquadramento nosografico delle cefalee, valutazione del grado di invalidità e parametri diagnostici".

Il Gruppo di Lavoro dopo aver individuato i principali quadri clinici delle cefalee primarie analizzandone e rappresentandone le caratteristiche di frequenza, durata ed intensità, ha realizzato la seguente tabella.



CEFALEE PRIMARIE E NEURALGIE ESSENZIALI			
0-15%	16-30%		31-46%
A)	B1)	B2)	C)
Forme episodiche a frequenza di attacchi medio-bassa e soddisfacente risposta al trattamento	Forme episodiche a frequenza di attacchi medio-alta e scarsa risposta al trattamento	Forme croniche con risposta parziale al trattamento	Forme croniche refrattarie al trattamento
1)Emicrania senza e con aura	1)Emicrania senza e con aura	1)Emicrania cronica	1)Emicrania cronica
2)Cefalea di tipo tensivo frequente	2)Cefalea di tipo tensivo	2)Cefalea cronica quotidiana con o senza uso eccessivo di analgesici	2)Cefalea cronica quotidiana con o senza uso eccessivo di analgesici
3)Cefalea a grappolo episodica	3)Cefalea a grappolo episodica	3)Cefalea a grappolo cronica	3)Cefalea a grappolo cronica
4)Emicrania parossistica episodica	4)Emicrania parossistica episodica	4)Emicrania parossistica cronica	4)Emicrania parossistica cronica
		5)SUNCT (Short-lasting unilateral neuralgia with conjunctival injection and tearing)	5)SUNCT
		6)Emicrania continua	6)Emicrania continua
		7)NDPH (New daily persistent headache)	7)NDPH
8)Neuralgia del trigemino classica ed altre neuralgie del capo	8)Neuralgia del trigemino classica ed altre neuralgie del capo	8)Neuralgia del trigemino classica ed altre neuralgie del capo	8)Neuralgia del trigemino classica ed altre neuralgie del capo

Anche in ambito INAIL, oltre che le cefalee post-traumatiche lì certamente più diffuse, destano grande interesse anche altre forme di cefalea così come Pucci ed al. nel 2003 affermarono “La cefalea rappresenta comune causa di assenza dal lavoro e scarsa produttività e, studiarla in alcuni gruppi lavorativi, è importante perché la cefalea spesso è il sintomo di esordio di s. da intossicazione cronica”.

A proposito della tabella in esame sarebbe auspicabile che si rivedessero le valutazioni da essa previste in quanto assai riduttive. Appare, infatti, sottostimata (max. 46%) una cefalea cronica refrattaria al trattamento che sia presente 15 e più giorni al mese costringendo spesso il soggetto a letto e che comunque lo renda assolutamente non idoneo non solo a lavorare ma anche a svolgere le normali attività della vita quotidiana.



Nelle forme più gravi si potrebbe addirittura ipotizzare un giudizio di inabilità, una volta però che si sia giunti ad una diagnosi certa della patologia. Trattandosi, infatti, di una condizione non dimostrabile e facilmente preda di abusi ed illeciti (come prima ricordato) è necessario il ricorso ad una serie di elementi indispensabili per la diagnosi (documentazione sanitaria che ne dimostri la cronicità).

La tabella di cui si è parlato non ha, comunque, valore di legge, può quindi essere tranquillamente disattesa dalle Commissioni soprattutto in quelle sedi di regioni dove non è mai stata adottata (è in vigore solo in Lombardia ed in Val d'Aosta); essa, però, è da considerarsi uno strumento indicativo e di studio.

1. Proposte di legge degli Enti Locali:

- 27.05.2012: Consiglio Regionale del Veneto (Lazzarini ed al.); 03.10.2012: Triveneto;
- 22.12.2014: Comune di Ferrara, tutti aventi il tema di “Disposizioni al riconoscimento della cefalea cronica come malattia sociale”.

1. Disegni di legge:

n. 96 del Senato della Repubblica (sen. Lumia) del 15.03.2013; n. 442 Senato (sen. Rizzotti) del 10.04.2013; n. 1077 Senato (sen. Munerato, Bitonci ed al.) del 3.10.2013; n. 1685 Camera dei Deputati (on. Pini, Bossa ed al.) del 14.10.2013; n.684 Camera dei Deputati (on. Lazzarini, Molinari ed al.) del 4.06.2018.

Tali disegni di legge tutti aventi tema di “Disposizioni per il riconoscimento della cefalea cronica come malattia sociale” inerente le seguenti forme:

1. Emicrania cronica
2. Cefalea cronica quotidiana
3. Cefalea a grappolo
4. Emicrania cronica parossistica
5. Cefalea nevralgiforme unilaterale di breve durata con arrossamento oculare e lacrimazione (SUNCT)
6. Emicrania continua

Il fatto che il legislatore si stia finalmente occupando della cefalea cronica come “Malattia sociale” non è sufficiente ai fini di un giusto riconoscimento sul piano legislativo. Nonostante, ripeto, comporti ingenti costi economici e pesanti conseguenze sul fronte lavorativo e sociale, non si è, purtroppo, ancora concluso un apprezzabile quadro normativo di riferimento.

La Cefalea, infatti, non è inserita nell'elenco nosologico delle malattie e tale anomalia è ancora più evidente se si considera (data la vastità del problema) l'esistenza in Italia di numerosi Centri per la diagnosi e la cura di questa patologia.

Si spera, pertanto, che le iniziative legislative, a partire dal progetto di legge Lazzarini, colmino finalmente questo vuoto legislativo.

Sarebbe, così assicurata ai malati una risposta positiva ed attesissima in grado di garantire una tutela sociale ed assicurativa al pari di tutte le altre patologie riconosciute.

<http://www.today.it/salute/cefalea-malattia-invalidante.html>
<http://www.facebook.com/pages/Todayit/335145169857930>



BILINGUISMO E NEUROCOGNITIVITÀ

I risultati di uno studio preliminare su 20 pazienti anziani (10 bi-trilingui vs 10 monolingui)

di **Enrico Volpe**, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva Università degli Studi di Napoli “Luigi Vanvitelli”

Riassunto

L'autore, attraverso uno studio sulle capacità cognitive di 20 anziani (10 bi-trilingui vs 10 monolingui) discute dell'influenza positiva sul rendimento cognitivo di persone ultrasessantacinquenni del bilinguismo che, in accordo con altri AA, agendo attraverso la neuroplasticità, potenzia la riserva cognitiva in quei soggetti che usano continuamente la seconda lingua e che quindi commutano spesso. In tal senso, ossia quantificando l'entità commutativa, il bi-trilinguismo potrebbe rappresentare, oltre che un fattore protettivo, un indice-biomarker precoce dell'invecchiamento cerebrale fisiologico e patologico.

Parole chiave: Bilinguismo; Strutture cerebrali; Funzione cognitiva; Invecchiamento.

Introduzione

Di recente è stato ipotizzato un possibile ruolo protettivo del bilinguismo nella demenza di Alzheimer dovuto alla maggiore connettività funzionale indotta dal bilinguismo evidenziata con FDG-PET in aree come il network fronto-parietale per il controllo esecutivo e il default mode network (1) e d'altra parte sono ben note le differenze strutturali del cervello tra bilingui e monolingui (2). Una revisione della letteratura dimostra che i benefici neurocognitivi dei soggetti bi-multilingue, legati ai cambiamenti anatomico-funzionali cerebrali, sono alla base dell'insorgenza più

tardiva (di circa 4 anni) nei bilingui della malattia di Alzheimer e di altre malattie degenerative come demenza vascolare e fronto-temporale e ciò indipendentemente dall'alfabetizzazione, dall'istruzione e dallo status sociale; mentre la competenza e l'esposizione della seconda lingua, se mantenute elevate durante tutta la vita, sembrerebbero influenzare l'entità dei benefici neurocognitivi. Altri AA (3) affermano che possa essere l'esperienza di *commutazione linguistica*, piuttosto che un'elevata conoscenza della seconda lingua, il fattore determinante del vantaggio bilingue nei processi di controllo cognitivo legati alla risoluzione delle interferenze.

La spiegazione di tale influenza potrebbe essere dovuta, per un verso, al fatto che parlare continuamente più di una lingua dipende fortemente dal controllo e dall'attenzione dell'apparato esecutivo e dall'altro in quanto il bi-multilinguismo è legato a livelli più elevati di attenzione controllata e di inibizione nel controllo esecutivo e quindi, contribuendo alla riserva cognitiva, potrebbe proteggere dal declino del controllo esecutivo dell'invecchiamento. I sistemi cerebrali (network specifici), che gestiscono queste funzioni, sono più sviluppati nei bi-multilingui, con conseguente aumento delle densità di sostanza grigia e bianca che può aiutare a proteggere dall'insorgenza della demenza (4-5). Va tuttavia ricordato che uno studio recente della scuola Filandese di una metanalisi di 152 studi sugli adulti, in cui sono



state confrontate le prestazioni dei bilingui e dei monolingui in sei domini esecutivi utilizzando 891 dimensioni di effetti, ha concluso che “nessuna prova è rimasta per un vantaggio bilingue, dopo aver corretto il pregiudizio, e che le prove disponibili non forniscono un supporto sistematico alla nozione ampiamente diffusa secondo cui il bilinguismo è associato ai benefici nelle funzioni di controllo cognitivo negli adulti” (6).

Con la finalità di apportare un contributo clinico alla discussione abbiamo effettuato un studio su 20 anziani (10 bilingui e 10 monolingui) verificandone e confrontando rispettivamente le capacità cognitive.

Metodica e casistica

Si tratta di un gruppo di 10 soggetti monolingui (5 maschi e 5 femmine) e 10 bilingui (5 maschi e 5 femmine) di età compresa tra i 65 e i 69 anni con età media di 66,2 anni nei monolingui e di 66,4 nei bilingui, di nazionalità mista o con status di emigrato per una vita intera, ma tutti bilingui permanenti che hanno sempre parlato correttamente e continuativamente entrambe le lingue (italiano-francese o inglese o tedesco). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione neurocognitiva tramite MMSE utile per la valutazione della capacità intellettuale e della presenza di deterioramento cognitivo, i cui risultati sono riportati nella Tab. 1.

MONOLINGUI

Nome	Sesso	Età	Punteggio
R. M. A.	F	65	25/30
P. M. C.	F	65	25.9/30
D. D. E.	F	65	24/30
D. M. A.	F	69	25.9/30
V. F.	F	65	24/30
I. M.	M	67	23/30
V. V.	M	68	24.9/30
C. A.	M	67	24/30
D. T. S.	M	65	27.2/30
S. D.	M	66	26/30

Età media: 66.2

Media del punteggio: 24.99

BILINGUI

Nome	Sesso	Età	Punteggio
C. C.	F	65	25.9/30
R. C.	F	65	28/30
V. M.	F	66	26/30
P. M.	F	69	25/30
C. A.	F	65	28/30
P. E.	M	69	25.9/30
M. P.	M	65	27/30
C. D.	M	66	23.9/30
S. M.	M	65	27/30



P. P. M 69 26.2/30

Età media: 66.4

Media del punteggio: 26.29

Tab1- Caratteristiche del campione e punteggio individuale al test.

Di seguito viene riportata graficamente, mediante istogrammi, la distribuzione dei risultati avuti, indicando con *x* il campione monolingue e con *y* quello bilingue **Fig. 1 e Fig.2.**

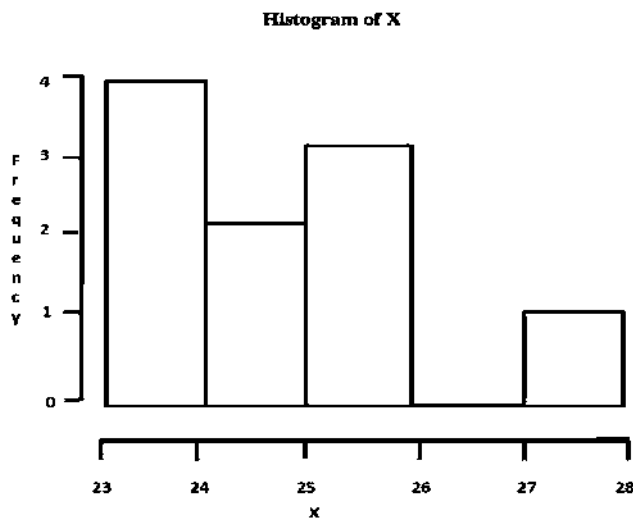


Fig. 1-Risultati del campione monolingue.

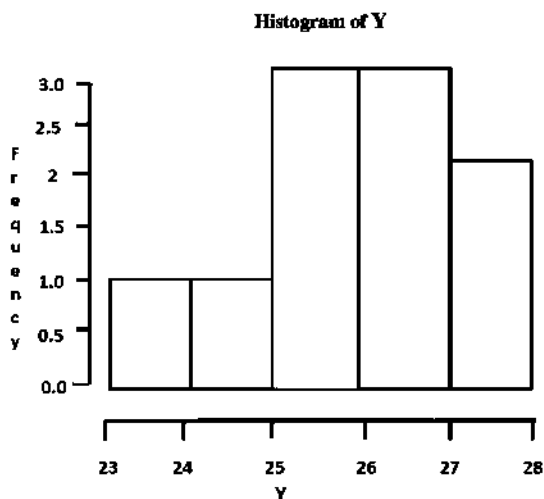


Fig. 2- Risultati del campione bilingue.



Abbiamo voluto sottoporre il campione ad un test per valutare il livello di significatività del confronto dei risultati tra le due medie. Il test di cui abbiamo usufruito con l'obiettivo di rifiutare l'ipotesi nulla è il *Test t di Student* che ha lo scopo proprio di confrontare due medie.

L'indice di significatività che abbiamo scelto per il nostro studio è stato di 0.05, valore guida utilizzato nell'ambito della ricerca scientifica.

L'ipotesi nulla, in questo caso, è che le due medie siano uguali; il calcolo statistico è stato eseguito attraverso l'utilizzo di un software statistico *R* (www.compileonline.it), nel quale sono stati inseriti tutti i valori numerici necessari, quali le medie del campione monolingue (indicato con x) e le medie del campione bilingue (y). Il valore ottenuto del *p-value* è pari a 0.03457, il quale, essendo inferiore al livello di significatività scelto, dimostra che l'ipotesi nulla è rigettata e la differenza tra le due medie è statisticamente significativa e non legata al caso.

Risultati e considerazioni

Tutti i soggetti hanno riportato un punteggio al test superiore a 24, valore che esclude un deterioramento cognitivo di tipo demenziale. Il risultato del test tra i due gruppi, con una età media quasi uguale (66.2 per i monolingui e 66.4 per i bilingui), ha evidenziato un maggiore punteggio di capacità prestazionali tra i bilingui con una media finale di 26.29, superiore di 1.3 punti rispetto al campione monolingue che ha raggiunto una media

complessiva di 24.99 punti. Tale differenza non è attribuibile al livello di scolarizzazione, in quanto, come è noto, nel test utilizzato è previsto un coefficiente in relazione al livello culturale che va aggiunto o sottratto al punteggio grezzo e che consente di azzerare la variante scolastica dal punteggio finale. L'età adulta del campione bilingue e quindi la lunga durata dell'uso di due lingue ben conosciute, nonché l'esperienza continua della commutazione linguistica rappresentano un altro elemento importante del nostro campione in quanto tutti i nostri soggetti bilingui hanno fino ad oggi utilizzato per motivi vari continuativamente e correttamente entrambe le lingue.

Conclusioni

Anche se il campione è esiguo e necessita di ulteriori conferme riteniamo che, in base alla nostra esperienza, è possibile che nei soggetti bi-multilingui, indipendentemente dal sesso e dal livello di scolarizzazione, attraverso modifiche legate alla neuroplasticità, si realizzi una maggiore riserva cognitiva che consente una migliore performance dell'età anziana ed un migliore decorso dell'invecchiamento fisiologico e patologico e che tale riserva sia proporzionata all'elevato livello di uso della seconda lingua e di commutazione. In tale ottica un metodo di quantificazione dell'uso e della frequenza commutativa nei bi-trilingui (che attualmente sono la maggioranza della popolazione mondiale), a nostro parere, potrebbe rappresentare, oltre che un fattore protettivo, un indice-biomarker precoce sia per l'invecchiamento fisiologico che patologico.



Bibliografia

- 1- Perani D, Farsad M, Abutalebi J et al.: *Il bilinguismo come risorsa: l'impatto sulla riserva cognitiva e il possibile ruolo protettivo nella demenza di Alzheimer. Proc Natl Acad Sci UZA 2017; 1114:1695-5.*
- 2- Grundy JG, Anderson JAE, Bialystok E: *Neural correlates of cognitive processing in monolinguals and bilinguals. Ann NY Acad Sci. 2017 May; 1396(1):183-201.*
- 3- Verreyt N, Woumans E, Vandelandotte D, Szmalec A, e Duyck W *The influence of language-switching experience on the bilingual executive control advantage. Bilingualism: Language and Cognition 2016; 19(1), 181-190.*
- 4- Perani D, Abutalebi J : *Bilingualism, dementia, cognitive and neural reserve. .Curr Opin Neurol. 2015 Dec; 28(6):618-25.*
- 5- Quinteros Baumgart C, Billick SB: *Positive Cognitive Effects of Bilingualism and Multilingualism on Cerebral Function: a Review. Psychiatr Q. 2018 Jun; 89(2):273-283.*
- 6- Lehtonen M, Soveri A, Laine A, Järvenpää, J, de Bruin A, Antfolk J: *Is bilingualism associated with enhanced executive functioning in adults? A meta-analytic review. Psychological Bulletin, 2018; Apr; 144(4):394-425.*



FLUTTUAZIONI MOTORIE E NON MOTORIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Il Parkinson in pillole: una revisione della Letteratura

a cura di **Carmine Gigi**

Introduzione

La progressione della malattia di Parkinson è caratterizzata dal peggioramento dei sintomi motori, che inizialmente possono essere gestiti con terapie sintomatiche. Tuttavia, con l'avanzare della malattia, emergono complicanze legate ai trattamenti sintomatici a lungo termine, incluse le fluttuazioni motorie e non-motorie, discinesie e psicosi. Queste complicanze rappresentano sfide sostanziali nella gestione clinica dello stadio avanzato della malattia [1].

Le fluttuazioni motorie o non-motorie

Definite come la ricomparsa graduale e attesa dei sintomi [2], esse insorgono abitualmente 3-5 anni dopo l'inizio della terapia e colpiscono il 40% dei pazienti dopo 4-6 anni di trattamento e il 70% circa dopo 9-15 anni di trattamento [3].

E' possibile distinguere le fluttuazioni motorie in diverse forme, prevedibili o imprevedibili [2]:

2. **Fluttuazioni prevedibili di "wearing-off"**: rappresentano la più precoce manifestazione di fluttuazione motoria e insorgono quando l'intervallo tra le somministrazioni di L-dopa è più prolungato della durata dei benefici. I pazienti si accorgono del fenomeno e possono prevedere la ricomparsa dei sintomi. Si chiamano anche "effetto di fine dose" e le condizioni motorie seguono le fluttuazioni plasmatiche della L-dopa.
3. **Risposta motoria imprevedibile, OFF improvvisi**: alcuni pazienti possono

riportare anche un ritorno dei sintomi parkinsoniani non correlati alle somministrazioni di L-dopa; tali sintomi spesso insorgono rapidamente, in pochi secondi, causando acinesia grave e disabilitante. Queste forme generalmente insorgono nelle fasi avanzate di malattia.

4. **Risposta assente, peggioramento da inizio dose, rimbalzi da fine dose**: in alcuni casi la somministrazione di L-dopa può indurre un effetto clinico ritardato o addirittura nessun effetto. Queste fluttuazioni sono solitamente dovute al rallentamento dello svuotamento gastrico tipico della MP. In alcuni pazienti può verificarsi un peggioramento transitorio dei sintomi all'inizio della somministrazione di L-dopa, spesso caratterizzati da un aumento del tremore. In rari casi i pazienti possono manifestare esacerbazioni o ricadute al termine delle somministrazioni.
5. **Fluttuazioni ON-OFF**: sono caratterizzate dal passaggio prevedibile o imprevedibile da condizione di ON a stati in OFF nel corso del giorno che, se improvvisi, possono essere paragonati all'accensione e spegnimento di una luce [2].

Il **Wearing-off** (WO) è stato definito da alcuni autori come la ricomparsa generalmente prevedibile dei sintomi motori o non-motori antecedente la dose programmata di farmaci anti-Parkinson che, normalmente migliorano



dopo l'assunzione della dose. Dopo 10 anni di trattamento con L-dopa, tra l'80 e il 100% dei pazienti sviluppa WO [4], ma questo fenomeno può verificarsi sin dai primi 2 anni di trattamento nel 50% dei pazienti [6].

IL WO ha un impatto significativo sulla disabilità neurologica e sulla qualità di vita dei pazienti [5]-[7]-[8]; ciononostante, sono disponibili strategie terapeutiche efficaci per limitare questi problemi. Quindi, è di primaria importanza riconoscere e caratterizzare per tempo i sintomi relativi al WO in modo da adottare i cambiamenti terapeutici appropriati. I sintomi del WO sono molto variabili tra pazienti e sono spesso sotto-riportati dagli stessi, così come sottostimati o diversamente considerati dai clinici. La variabilità osservata nella diagnosi del WO è principalmente dovuta alle differenti metodologie utilizzate per la rilevazione di queste fluttuazioni [4]. Stacy et al. [9] hanno sviluppato un questionario a 19 item, sensibile, autosomministrabile per il wearing-off, ossia il **WOQ-19**, che interroga specificamente i pazienti sui possibili sintomi di WO. Già validato [10] e tradotto in varie lingue, tra cui l'italiano [11], il WOQ-19 si è dimostrato un potente strumento di screening per il WO nella

pratica clinica, ed è stato riconosciuto come uno strumento raccomandato dalla Movement Disorders Society [11][12].

Il questionario a 19-Item sul WO (WOQ-19) consiste di:

- 9 items** che valutano le fluttuazioni dei sintomi motori, inclusi il tremore, la difficoltà di parola, la debolezza, disturbi dell'equilibrio, la lentezza, la ridotta destrezza, la rigidità generale, crampi muscolari, difficoltà ad alzarsi dalla sedia;
- 10 items** che valutano le fluttuazioni dei sintomi non-motori, inclusi l'ansia, la sudorazione, le alterazioni dell'umore, la sensazione di addormentamento di una parte del corpo, gli attacchi di panico, la difficoltà di concentrazione/stato confusionale del pensiero, disturbi addominali, la sensazione di caldo e freddo, il dolore, l'indolenzimento [5]. Per ogni item, al paziente viene chiesto di segnare se il sintomo è presente e se è migliorato dopo la seguente dose di farmaci anti-Parkinson.



Wearing Off Questionnaire-19 (WOO-19) (Stacy & Hauser, 2007)

Si prega di contrassegnare nella colonna 1 qualsiasi sintomo avvertito durante una giornata tipo

Si prega inoltre di contrassegnare la casella nella colonna 2 se tale sintomo solitamente migliora o scompare dopo l'assunzione del farmaco prescritto per il Parkinson

Esempio

	Sintomo avvertito	Soltanto migliora dopo l'assunzione della dose successiva
10. Sensazione di addormentamento ad una parte del corpo	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
11. Rigidità generale	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
12. Attacchi di panico	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2

Durante una giornata tipo avverte sia addormentamento per esempio delle mani che attacchi di panico

Ma solo gli attacchi di panico si attenuano dopo l'assunzione della dose successiva di farmaco

	Sintomo avvertito	Soltanto migliora dopo l'assunzione della dose successiva
1. Tremore	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
2. Difficoltà nel parlare	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
3. Ansia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4. Sudorazione	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5. Alterazioni dell'umore	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
6. Debolezza/ stanchezza	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7. Disturbi dell'equilibrio	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
8. Lentezza dei movimenti	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
9. Ridotta destrezza/agilità nei movimenti	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
10. Sensazione di addormentamento ad una parte del corpo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
11. Rigidità generale	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
12. Attacchi di panico	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
13. Difficoltà di concentrazione/Stato confusionale del pensiero	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
14. Disturbi o gonfiore addominale/pancia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
15. Crampi muscolari	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
16. Difficoltà ad alzarsi dalla posizione seduta	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
17. Sensazione di caldo e freddo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
18. Dolore	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
19. Indolenzimento	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

©2011 Duke University, Durham, North Carolina, USA
Versione italiana a cura del Gruppo di Studio DEEP, approvata da Duke University il 4 Marzo 2010

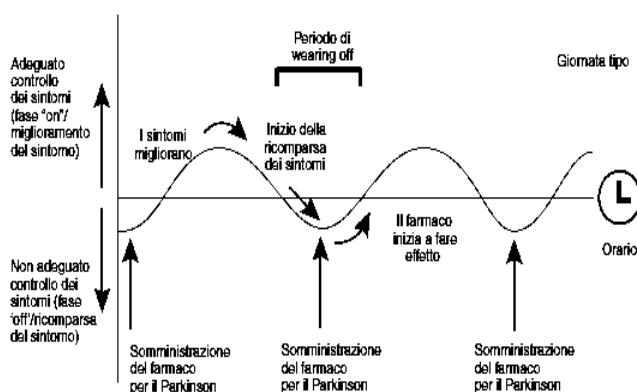


Wearing Off Questionnaire-19 (WOQ-19) (Stacy & Hauser, 2007)

SI prega di elencare eventuali altri sintomi ritenuti fastidiosi

SI prega di elencare i sintomi ritenuti maggiormente fastidiosi

Schema tipico di wearing off¹ nell'arco della giornata



¹Wearing off: peggioramento dei sintomi legati alla cessazione dell'effetto del farmaco

The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease Questionnaire. *Psychology and health* 1997

Bibliografia

[1] Kalia LV, Lang AE. *Parkinson's Disease. Lancet* 2015; 386:896-912

[2] Aquino CC, Fox SH. *Clinical spectrum of levodopa-induced complications. Mov Dis* 2015; 30, 1: 80-89

[3] Connolly BS, Lang AE. *Pharmacological treatment of Parkinson Disease. JAMA* 2014; 311(16):1670-1683

[4] Schrag A, Quinn N (2000) *Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. Brain* 123: 2297-2305



- [5] Stacy M, Bowron A, Guttman M et al (2005) Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 20(6):726–733
- [6] Parkinson Study Group (1996) Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 39:37–45
- [7] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al (2002) Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 59:408
- [8] Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE et al (2004) Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 52:784–788
- [9] Stacy M, Hauser R (2007) Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearingoff in Parkinson's disease. *J Neural Trans* 114:211–217
- [10] Martinez-Martin P, Tolosa E, Hernandez B (2008) Validation of the “QUICK” Questionnaire—a tool for diagnosis of “wearingoff” in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:830–836
- [11] Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Stocchi F, Tamburini T, Bernardi L, Amboni M, Vacca L, Posocco V, Colombo D. Linguistic, psychometric validation and diagnostic ability assessment of an Italian version of a 19-item wearing-off questionnaire for wearing-off detection in Parkinson's disease. *Neurol Sci* (2012) 33:1319–1327
- [12] Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK et al (2011) Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 26:2169–2175



IL NEUROLOGO TERRITORIALE E LE LINEE GUIDA SULLA SCLEROSI MULTIPLA

La partecipazione attiva dell'AINAT nella stesura delle Linee guida nazionali per la Sclerosi multipla

di **Francesco Rodolico**, specialista ambulatoriale territoriale, ASP 203 Catania-PTA Giarre, ambulatorio di Neurologia EEG/EMG

Introduzione

La legge Gelli-Bianco ha affrontato l'argomento spinoso della punibilità, in termini risarcitori e penali, degli operatori sanitari nell'esercizio della loro professione. Essa stabilisce che l'erogazione di sanzioni penali nei riguardi del medico non possa essere fatta se questi abbia operato in conformità alle linee guida relative alla patologia in oggetto, accettate dal Ministero della Sanità.

Se il medico si attiene ad esse, non sarà punibile penalmente ma sarà tenuto solo al risarcimento di carattere civile.

A tal fine la Società Italiana di Neurologia ha dato avvio, nel biennio di presidenza del prof. Gianluigi Mancardi, alla pratica ufficiale di redazione di linee guida relative alla Sclerosi multipla. In quest'ottica, di concerto con il Consiglio Nazionale per l' Eccellenza Clinica (CNEC) dell' Istituto Superiore di Sanità, ha organizzato, con l'ausilio dell'agenzia GIMBE - Evidence For Health, l'estensione delle linee guida per la Sclerosi multipla in Italia.

In vero non vi sono state sino ad ora linee guida per tale patologia. Pertanto, in relazione agli assunti della predetta legge Gelli - Bianco, si è resa necessaria la loro estensione.

Le metodologie

Il Ministero della Salute prevede che possano essere accettate linee guida prodotte con diverse metodologie. Una di esse è la redazione di direttive stabilite a partire dalle evidenze cliniche prodotte dalla letteratura degli ultimi anni (Evidence Based Medicine -

EBM) delle varie classi a partire dagli studi clinici randomizzati e controllati in doppio cieco, successivamente studi in aperto per arrivare ad evidenze di consensus di esperti.

In seconda istanza è possibile che le linee guida siano già prodotte e pertanto da aggiornare, ma ciò è valido solo per quelle elaborate da meno di tre anni; oppure ci si può richiamare a linee guida attualmente aggiornate ed in uso in altri paesi e che vengono adattate alla realtà italiana. A tal proposito, nella redazione delle linee guida italiane si è fatto ricorso a quelle britanniche del NICE (National Institute of Clinical Excellence) del 2019.

I criteri

La rilevanza delle linee guida nel campo della Sclerosi multipla nasce :

- a) dalla rivoluzione dei criteri diagnostici, che sono passati da quelli meramente clinici a quelli clinico-neuroimaging-laboratoristici attuali, mutuati dai criteri di Mc Donald del 2010 e rivisti e meglio precisati da Thomson nel 2017.
- b) dalla scoperta di nuovi farmaci che modificano l'evoluzione naturale della malattia e che, se utilizzati nelle fasi precoci di malattia, conducono a rilevanti riduzioni della disabilità con miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti.

L'adattamento e la redazione delle linee guida italiane, secondo le regole dettate dal Ministero, ha implicato il concorso delle



categorie interessate, ovvero associazioni di pazienti e caregivers, medici neurologi specialisti dei centri di Sclerosi multipla, Neurologi specialisti territoriali, Fisiatri, Neurofisiatri, Neurologi ospedalieri, Neuroradiologi, Infermieri, Fisioterapisti, Psicologi, Medici di medicina generale e tutte le categorie che hanno voluto contribuire.

Nel panel delle Società coinvolte nell'adattamento italiano delle linee guida sulla Sclerosi multipla del NICE del 2019 sono intervenuti SIN, SIMFER, SISM, AINR, FNOPI-AININ, SNO, SIRN, AIFI, AISM, AINAT, SIMG.

Gli incontri dei vari componenti che afferivano ai gruppi sopra menzionati sono avvenuti fra la fine del 2017 sino al 9 dicembre 2019 nella sede di Bologna dell' Hotel Royal Carlton. Allo stato, dopo avere affrontato e riadattato alla realtà italiana le linee guida NICE del 2019, ne verrà inviata la bozza definitiva a vari gruppi esterni per una revisione ed eventuali suggerimenti migliorativi. Ogni componente dal gruppo iniziale coinvolgerà altre persone del gruppo cui appartiene.

Il ruolo del Neurologo del Territorio

Qual è la rilevanza per il Neurologo territoriale delle linee guida per la Sclerosi multipla?

La diagnosi od il sospetto diagnostico della sclerosi multipla oggi è ancora più importante, vista l'importanza di una diagnosi precoce ai fini dell'utilizzo di farmaci *disease modifying*.

Il Neurologo territoriale è, assieme al Medico di medicina generale, il primo che può avere il sospetto diagnostico e che pertanto deve inviare il paziente presso i centri di riferimento.

Vogliamo qui citare solo due dei più rilevanti, possibili indicatori del sospetto diagnostico: 1) la RIS (Radiological Isolated Syndrome); 2) la CIS (Clinical Isolated Syndrome).

1) La RIS è una **sindrome radiologicamente isolata**: i reperti RM sono fortemente

suggestivi di Sclerosi multipla in un paziente senza manifestazioni neurologiche oppure altre manifestazioni chiare;

a) lesioni RM periventricolari: lesioni in t2 iperintense della sostanza bianca vicine al margine del ventricolo laterale senza interposizione di sostanza bianca fraposta fra lesione e ventricolo laterale, comprendenti lesioni del corpo calloso, ma non lesioni dei nuclei grigi profondi;

b) lesioni corticali alla RM: trattasi tipicamente di lesioni all'interno della corteccia cerebrale, evidenziabili con tecniche speciali di RM come le sequenze in doppio *inversion recovery*, *inversion recovery phase-sensitivity*, in Risonanza a magnetizzazione rapida di acquisizione con sequenze gradiente echo. Le lesioni individuate con queste tecniche sono principalmente di tipo leucocorticale; le lesioni subpiali vengono riconosciute più raramente. Cautela è richiesta nel distinguere le lesioni corticali dagli artefatti.

c) lesione iuxtacorticale: una lesione iperintensa nella sostanza bianca cerebrale che si trova a ridosso della corteccia non separata da essa da sostanza bianca;

d) lesione RM sottotentoriale: lesione iperintensa nelle sequenze in t2 (tipicamente vicina alla superficie), nei peduncoli cerebellari o nel cervelletto.

e) lesioni spinali RM: una lesione iperintensa nel midollo cervicale, toracico o lombare, evidenziata in t2 più immagini con una *short tau inversion recovery*, densità protonica, oppure altre appropriate sequenze, oppure su due piani con immagini in t2.

2) La CIS è una **sindrome clinicamente isolata**: un episodio clinico nel quale il paziente riferisce sintomi e segni che sono riferibili ad una infiammazione focale o multifocale con un evento demielinizante nel



sistema nervoso centrale (SNC), che si sviluppa acutamente o subacutamente, con una durata di almeno 24 ore, con o senza remissione, in assenza di febbre o infezioni; simile ad una tipica ricaduta di sclerosi multipla (attacco ed esacerbazione) ma in questa situazione il paziente non viene riconosciuto come affetto da malattia. Se successivamente accade che al paziente venga confermata la patologia (avente criteri di disseminazione nel tempo e nello spazio e con l'esclusione di altre diagnosi), la sindrome clinicamente isolata viene riconosciuta come il primo attacco del paziente. Una sindrome clinicamente isolata può essere monofocale (mostrando una singola lesione patologica localizzata) oppure multifocale; le specifiche manifestazioni di una sindrome clinicamente isolata dipendono dalla localizzazione anatomica (o localizzazioni) della patologia.

Le tipiche presentazioni comprendono: la neurite ottica, la sindrome sopratentoriale focale, la sindrome del peduncolo cerebrale o del cervelletto, oppure la mielopatia parziale; esempi di presentazioni atipiche comprendono: la neurite ottica bilaterale, l'oftalmoplegia completa, la mielopatia completa, l'encefalopatia, la cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, il meningismo, oppure la fatica isolata.

3) Disseminazione nello spazio: lo sviluppo di lesioni in sedi anatomicamente distinte nel che identificano un processo multifocale.

4) Disseminazione nel tempo: lo sviluppo (incremento) oppure la comparsa di nuove lesioni del SNC nel corso del tempo.

5) Ricadute: un episodio clinico monofasico con sintomi riportati dal paziente oppure con segni tipici di Sclerosi multipla che rispecchi un evento demielinizzante focale oppure multifocale infiammatorio nel SNC, che si

sviluppa acutamente o subacutamente, con una durata di almeno 24 ore, con o senza remissione, in assenza di febbre o di infezioni. Attacco, ricaduta, esacerbazione, e (quando è il primo episodio) una sindrome clinicamente isolata sono sinonimi.

6) Evidenza clinica o paraclinica (come in relazione ad un attacco corrente oppure storico):

un'alterazione all'esame neurologico, oppure delle neuroimmagini (RM oppure *optic coherence tomography* - oct), oppure relativa a test neurofisiologici (potenziali evocati visivi), che corrisponde alla localizzazione anatomica indicata dai sintomi oppure dalla sindrome clinicamente isolata- ovvero, pallore del disco ottico, oppure un difetto pupillare afferente, una iperintensità in t2 alla RM del nervo ottico, un assottigliamento degli strati del nervo ottico alla oct, oppure un incremento della latenza della p100 al potenziale evocato visivo (pev), in un paziente che ha riportato un episodio autolimitato, doloroso orbitario, con riduzione del visus unilaterale. Bisogna fare attenzione nell'accettare sintomi accompagnati solo dall'impressione soggettiva del paziente come testimonianza di un attacco precedente.

7) Sclerosi multipla: forma primariamente progressiva e forma secondariamente progressiva.

Decorso progressivo: una sclerosi multipla caratterizzata da un decorso con disabilità neurologica stabilmente ingravescente oggettivamente documentata, indipendentemente da ricadute. Possono accadere fluttuazioni, periodi di stabilità e ricadute sovrapposte. Vengono descritte: una sclerosi multipla primariamente progressiva (decorso progressivo sin dall'esordio) e secondariamente progressiva (un decorso progressivo che segue ad un decorso con remissioni e ricadute).



La gestione del malato di Sclerosi multipla sul Territorio

Il Neurologo territoriale avrà anche rilevanza nella formulazione dei PDTA, nei contatti con i centri di diagnosi e terapia della Sclerosi multipla, non solo nelle fasi iniziali del sospetto diagnostico e della diagnosi, ma anche nelle riesacerbazioni che dovrà riconoscere tempestivamente al fine di approntare in prima persona il trattamento indicato dalle linee guida, ma anche nell'inviare ai centri i pazienti che manifestano i sintomi e i segni della risacerbazione.

Il Neurologo territoriale avrà parte rilevante nell'empowerment del pubblico nei confronti della malattia, nella presa in carico nel Territorio dei pazienti che vengono restituiti dai centri. L'intervento del Neurologo territoriale andrà esteso sia verso le famiglie

che verso i gruppi di sostegno. Inoltre sarà suo compito il rilascio delle esenzioni per patologia; le certificazioni per uso personale, invalidità civile, oppure benefici ai familiari che intervengono nella sua assistenza.

Anche in relazione al rilascio della patente di guida il neurologo territoriale potrà essere chiamato ad intervenire.

Naturalmente spesso la complessità della disabilità obbligherà alla supervisione nei centri di Sclerosi multipla di neurologi esperti. La stessa cosa vale anche per la certificazione dell'invalidità gravissima. Il neurologo territoriale avrà pure parte determinante nella prescrizione delle terapie riabilitative che rivestono importanza cruciale nella prevenzione e cura della disabilità correlata, ivi compresa la prescrizione di ausili e presidi in merito agli interventi di tipo socio-sanitario.

Bibliografia essenziale

1) Legge 8 marzo 2017, n.24 disposizioni in materia di sicurezza delle cure della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie, (17g00041)(gu serie generale n.64 del 17-03.2017) note: entrata in vigore del provvedimento 01.04.2017.

2) NICE (national institute for health and care excellence) multiple sclerosis in adults: management clinical guideline [cg186] published date: october 2014 last updated: november 2019.

3) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the Mc Donald criteria - Alan J. Thompson et al. - Lancet neurology, december 2017 published online.



VALUTAZIONE DELL'INFLUENZA DELLA SOMMINISTRAZIONE DI UN NUTRACEUTICO A BASE DI BETAINA CITRATO, VITAMINE B1, B6, B12 E VITAMINA C SULLE FUNZIONI COGNITIVE IN PAZIENTI CON MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

V. Benisi, S. Musco, M.L. Fulgido, R. Sambati, F. Trincherà

Centro per i disturbi cognitivi e demenze (CDCD) di Nardò, ASL - Lecce

Introduzione

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) è un'entità nosologica proposta da Petersen (1999) al fine di individuare una fase di evoluzione dall'invecchiamento fisiologico a quello patologico. Viene diagnosticato in presenza di un deficit cognitivo (riferito dal paziente e/o da terzi) documentato da test neuropsicologici in esclusione di demenza e in assenza di compromissione grave del funzionamento delle attività quotidiane (Winblad B. et al., 2004). Al momento, l'intervento prevede la prevenzione primaria e la modificazione dei fattori di rischio portatori di declino cognitivo e demenza.

Obiettivo

Lo scopo di tale studio osservazionale è valutare l'influenza di un nutraceutico sulle funzioni cognitive di soggetti con MCI. Trattasi di un'associazione di Betaina Citrato 300mg, Vitamina B1 0.825mg, B6 1.05mg, B12 1.87mcg e Vitamina C 120mg; essa costituisce una fonte di N,N-Dimetilglicina (DMG), un derivato dimetilato della glicina, che viene convertito nel fegato in altri metaboliti tramite una demetilazione ossidativa. La DMG, attraverso la sua abilità di donare gruppi metilici, migliora il metabolismo cellulare, il consumo di ossigeno, produce Zolfoadenosilmetionina (SAME). Il SAME è cruciale per la sintesi di molti ormoni,

neurotrasmettitori, enzimi, acidi nucleici (DNA, RNA) (3).

Metodo

24 soggetti (19 donne, 5 uomini, età media 69 anni), arruolati dal CDCD di Nardò (LE), sono stati sottoposti a test neuropsicologici per la valutazione del tono emotivo e delle prestazioni cognitive quali memoria, attenzione, abilità visuo-spaziali e funzioni esecutive, a T0 (inizio della terapia con una compressa al giorno di tale nutraceutico e a T1 (dopo sei mesi di somministrazione dello stesso). Criteri di inclusione: età > 60 anni, Mini Mental State Examination > 23.8 e un punteggio deficitario ad almeno uno dei test neuropsicologici.

Test somministrati: Mini Mental State Examination, Clock Drawing Test, Span di cifre, Breve Racconto, Test della figura di Rey Immediata, Test della figura di Rey Differita, Fluenza verbale semantica, Fluenza verbale fonemica, Trail Making Test A, Trail Making Test B e GDS (Geriatric Depression Scale).

Risultati

I risultati relativi allo studio hanno valutato l'eventuale variazione tra T0 e T1 nei diversi score cognitivi (TABELLA 1), tutti i parametri osservati presentano un trend di miglioramento, in particolare (FIGURA 1) si osserva un incremento



statisticamente significativo per l'MMSE, lo SPAN cifre e il breve racconto, mentre per la variabile GDS (depressione geriatrica) si evidenzia invece una riduzione statisticamente significativa a seguito del trattamento con tale nutraceutico.

Questo suggerisce un'influenza positiva del prodotto in particolare nei test finalizzati a valutare il funzionamento cognitivo generale, la memoria verbale (sia a breve che a lungo termine) ed il tono emotivo. **Conclusioni**

I risultati preliminari ottenuti mostrano che il nutraceutico a base di Betaina citrato, vitamine B1, B6, B12 e vitamina C produce effetti positivi sulle prestazioni cognitive (generali e mnestiche) e sull'umore in pazienti con MCI e suggeriscono che il trattamento con tale nutraceutico possa essere utile ai fini della prevenzione del declino cognitivo. Studi ulteriori verranno effettuati su un campione più ampio per confermare tali risultati.

TABELLA 1.

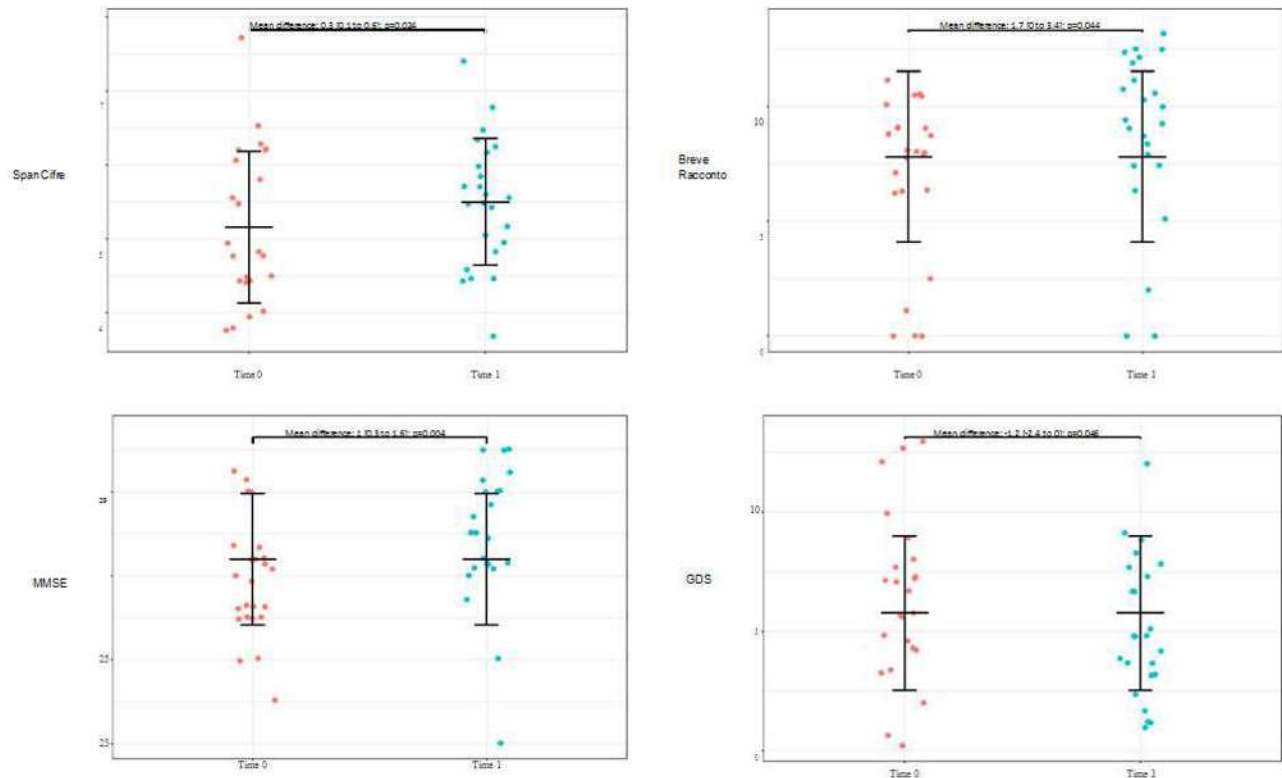
Variazioni nei punteggi medi ottenuti nei vari test al basale(T0) e dopo sei mesi (T6) di terapia con un nutraceutico a base di Betaina citrato, vitamine B1, B6, B12, e vitamina C

	Tempo 0	Tempo 1 (6 mesi)	Treatment effect [95% C. I.]	p value
MMSE	26.9 [26 ; 27.6] (24 to 29.5)	27.9 [27.2 ; 29] (23 to 30)	1 [0.3 to 1.6]	0,004
CDT	8.1+-1.8 (4 to 10)	8.6+-1.3 (4 to 10)	0.4 [-0.1 to 1]	0,094
Span Cifre	5.2+-1 (3.8 to 7.8)	5.5+-0.9 (3.8 to 7.5)	0.3 [0.1 to 0.6]	0,024
Breve racconto	7+-3.6 (0 to 11.2)	8.7+-3.7 (0 to 13.2)	1.7 [0 to 3.4]	0,044
Figura di Rey Immediata	32.2+-4.8 (21.8 to 39.7)	31.6+-5.6 (16 to 39.1)	-0.5 [-2.4 to 1.3]	0,546
Figura di Rey Di erita	16.9+-4.9 (9.5 to 27.7)	15.5+-5.5 (6.8 to 30.3)	-1.4 [-3.2 to 0.5]	0,138
Fluenza verbale Fonemica	30+-11.5 (12.5 to 55.2)	31.2+-10.3 (14.5 to 51.6)	0.8 [-2.1 to 3.8]	0,578
TMT A	41.9+-32.5 (1 to 127)	41.9+-32.5 (1 to 127)	1.3 [-12.9 to 15.4]	0,857
TMT B	66.7+-70.8 (-12 to 281)	77.7+-75.5 (-39 to 265)	-11 [-43.1 to 21]	0,483
GDS	6.4+-3.4 (0 to 13)	5.2+-2.9 (1 to 12)	-1.2 [-2.4 to 0]	0,046



FIGURA 1.

Grafici relativi ai punteggi riportati dai pazienti a T0 e T6 nei test Span di cifre, Breve racconto, MMSE e GDS.

**Riferimenti**

Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen

E. Mild cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-8.

Winblad B. et al. Mild Cognitive Impairment: beyond controversies, towards a consensus. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 240-246.

Preedy Victor R. Editor. Betaine: Chemistry, Analysis, Function and Effects. *The Royal Society of Chemistry*, 2015.



UN'ARABA FENICE... NAPOLETANIZZATA

Obiettivo raggiunto per il XIII Congresso Nazionale AINAT tenutosi a Napoli sullo splendido lungomare di Santa Lucia, dal 17 al 19 ottobre u.s. Rilevante il contributo scientifico fornito dai prestigiosi relatori, italiani ed esteri.

di **Domenico Cassano**

Nella cornice di una Napoli ancora estiva, nonostante l'autunno inoltrato, presso il Grand Hotel Excelsior, si è svolto il XIII congresso nazionale AINAT, dal 17 al 19 ottobre u.s. . Obiettivo del meeting, enfatizzare il ruolo primario della Neurologia territoriale nella gestione della patologie croniche in uno stretto rapporto di cooperazione con i fondamentali attori della scena sanitaria, vale a dire l'Università e l'Ospedale. Notevole l'impianto organizzativo: una faculty di 120 esperti, provenienti dall'Italia e dall'estero; 11 letture magistrali; 21 Simposi, di cui 2 internazionali; un corso di formazione in Neuro-riabilitazione sulla Robotica; 265 iscritti.

In apertura un Simposio sulla Solitudine, analizzata nell'ottica delle Scienze umane, a ribadire lo stretto rapporto esistente con le Neuro-Scienze, al quale hanno partecipato studiosi, tra cui *Aurelio Musi*, che ha aperto i lavori con una Lettura Magistrale dal titolo "La Solitudine come oggetto storico" allegata nell'inserito speciale di questo numero.

La sessione scientifica è stata dedicata al tema del dolore, trattato nei suoi vari aspetti: dalla fisiopatologia, con la relazione di *Rami Burstein*, dell'Università di Harvard (Boston), che ha parlato del ruolo della *cortical spreading depression* nell'attivazione del CGRP; al trattamento, con una brillante presentazione di *Diego Fornasari* sulle nuove acquisizioni in tema di terapia del dolore neuropatico (farmaci in grado di influire

sull'espressione genica sotto forma di modifiche epigenetiche del genoma).

Di notevole interesse, una patologia ancora oggetto di domande e ricerche: la fibromialgia, la cui fisiopatologia è stata brillantemente esposta da *Marina de Tommaso* dell'Università di Bari, mentre le opzioni terapeutiche per la cura di essa sono state oggetto di un'approfondita relazione da parte di *Filippo Brighina*, dell'Università di Palermo.

Il terzo Simposio ha avuto per tema il rischio tromboembolico e le patologie cerebrovascolari; la sessione ha avuto un respiro internazionale grazie alla relazione di *Lucio d'Anna*, del Charing Cross Hospital di Londra, che ha presentato uno studio innovativo sull'applicazione di un device domiciliare che consentirebbe di fare diagnosi precoce di fibrillazione atriale ed attuare precocemente una terapia profilattica anticoagulante. Sulla scia dell'innovazione si è inserito poi *Luca Gallelli*, che ha esaurientemente descritto i vantaggi nell'utilizzo di un nuovo farmaco, la Nattokinasi, nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari.

Il quarto simposio della giornata ha avuto come tema la depressione, patologia ritenuta dalle statistiche internazionali la più diffusa la mondo. Gli interventi di *Silvestro la Pia* (Università di Napoli), *Umberto Volpe* (Università di Ancona) e *Ferdinando Nicoletti* (Università La Sapienza di Roma) hanno mirabilmente descritto rispettivamente la



patogenesi, le caratteristiche fenotipiche delle depressione nel XXI secolo e le nuove terapie. Sempre in prima giornata nuovi input sulla Medicina di genere ci sono giunti dalle relazioni di due brillanti colleghe *Caterina Ermio* e *Maria Teresa Pellecchia*, che hanno affrontato le differenze di genere cliniche e terapeutiche per quanto concerne l'Epilessia e il Parkinson.

A chiudere la prima giornata, è stato un Simposio prettamente Ainatiano: le comunicazioni libere, momento di confronto e aggiornamento per i membri dell'Associazione, con esposizione di argomenti più disparati: dall'epidemiologia (*Roberto Tramutoli*) all'aura emicranica (*Giovanna Trevisi*), dall'epistemologia (*Carlo Alberto Mariani*) a malattie degenerative quali SLA e Sclerosi multipla (*Matteo De Bartolo* e *Stefania Barone*), dalle neuropatie da chemioterapici (*Mariassunta Urciuolo*) alle nuove dipendenze tra cui l'Internet game disorder (*Mariassunta Urciuolo*).

La seconda giornata del congresso si è aperta con tre letture magistrali nell'ambito di una sessione intitolata: "Le nuove stagioni dell'emicrania", in riferimento ad alcune novità terapeutiche riguardanti l'introduzione dei nuovi farmaci anti-CGRP. *Cristina Tassorelli*, dell'Università di Pavia, Presidente in carica dell'International Headache Society, ha esposto una brillante relazione dal titolo "Le stagioni dell'emicrania tra memorie e attese" fornendo una vivida descrizione del passato e del futuro in termini di fisiopatologia, diagnosi e terapia di questa patologia. Le due relazioni successive hanno visto l'avvicinarsi di *Lars Edvinsson* dell'Università di Luda (Svezia), ricercatore antesignano nel campo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP, e *Pierangelo Geppetti*, Presidente in carica della SISC, che hanno focalizzato le loro attenzioni rispettivamente sul ruolo del CGRP nella

patogenesi dell'emicrania e sulle nuove terapie che hanno come target questo neurotrasmettitore.

Il secondo Simposio della giornata ha offerto nuove prospettive in tema di malattia di Parkinson. In questa sessione la scuola neurologica salernitana e quella napoletana, in un clima di confronto e collaborazione, hanno illuminato la platea sulle innovazioni riguardo la genetica, la diagnosi e la terapia di questa patologia. Importanti nomi della neurologia si sono avvicendati nel corso del simposio: *Paolo Barone*, che, con la sua brillante Lettura magistrale, si è soffermato sulla familiarità nella malattia di Parkinson; *Alessandro Tessitore*, che ha parlato magistralmente della diagnosi clinica della malattia di Parkinson; *Roberto Erro* che ha fornito precetti chiari e semplici per la diagnosi differenziale dei parkinsonismi. Di nuovo sulla genetica si è soffermata la relazione di *Anna De Rosa*, che ha tenuto una interessante dissertazione sui parkinsonismi monogenici. Nell'ultima parte del simposio sono state esposte le novità terapeutiche grazie a contributi di tre brillanti relatori quali *Carmine Vitale*, che ha parlato delle novità farmacologiche per questa patologia; *Marina Picillo*, che ha delucidato gli aspetti sul ruolo della DBS; *Pietro Marano*, che ha parlato del ruolo della riabilitazione nel Parkinson avanzato. In ultimo *Mariangela Pierantozzi* ha fornito tutti i dati relativi alla terapia delle fluttuazioni motorie con il nuovo inibitore delle COMT: l'opicapone.

La successiva schiera di esperti si è invece confrontata su un'altra tematica complessa e ultra-specialistica, ossia le malattie rare. Brillante l'esposizione di tre illustri nomi della Neurologia, *Marina Melone*, *Salvatore Monaco*, *Francesco Habetswallner* riguardo rispettivamente l'atrofia muscolare spinale, le neuromieliti ottiche e le neuropatie disimmuni croniche.



Le nuove acquisizioni in termini di Epilessia sono state egregiamente esposte in relazioni altamente innovative. Si è spaziato dalla nuova classificazione delle epilessie al conseguente nuovo atteggiamento terapeutico ad opera di *Carlo Di Bonaventura* fino ai meccanismi alla base delle forme farmaco-resistenti, trattate da *Leonilda Bilo*. Consigli pratici sono arrivati da due giovani colleghe *Francesca Conte* e *Clotilde Ciampa*, che hanno condiviso le loro esperienze sull'utilizzo degli antiepilettici Lacosamide/Brivaracetam e Eslicarbazepina/Perampanel. Terapie nuove ed alternative sono state oggetto delle ultime due relazioni: quella di *Alfonso Giordano* sul possibile uso della cannabis e dei suoi effetti, e di *Bernardo De Martino* che ha parlato degli approcci non farmacologici al trattamento delle epilessie per alcuni pazienti selezionati.

In termini di novità terapeutiche alternative alla farmacopea tradizionale, in maniera simile *Cherubino Di Lorenzo* e *Vincenzo Pizza* hanno presentato interessanti report sugli effetti della dieta chetogenica e l'uso dei nutraceutici nel trattamento del paziente cefalalgico.

Un ulteriore approfondimento sulle relazioni tra Malattia cerebro-vascolare e rischio tromboembolico è stato svolto da *Raffaele Rotunno* (Efficacia dei NAO nella prevenzione della demenza vascolare), *Vincenzo Andreone* (Nuove strategie di riperfusione dell'ictus cerebrale in fase acuta), *Maria Grazia Gargiulo* (Nuove applicazioni cliniche del Doppler transcranico).

Il Territorio non è stato dimenticato nemmeno in questa sessione, con un Simposio dal titolo "Incontro con l'esperto" che ha avuto come focus aspetti pratici della vita del neurologo ambulatoriale: il nostro commercialista *Francesco Paolo Cirillo* e i colleghi *Gabriele Peperoni* e *Salvatore De Feo* hanno chiarito alcuni aspetti criptici di natura burocratica e

medico-legale nell'attività lavorativa quotidiana dello specialista ambulatoriale.

La giornata si è conclusa con un update sulle Demenze degenerative primarie. Ampio spazio è stato dedicato ad una delle più diffuse forme di demenza, ossia quella di Alzheimer. *Amalia Cecilia Bruni*, Direttrice del Centro di Neurogenetica di Lamezia Terme, ha presentato un quadro chiaro di alcuni sintomi prodromici che consentono di fare diagnosi precoce; *Alessandro Padovani*, dell'Università di Brescia, ha invece dissertato in maniera popperiana sull'ipotesi eziopatogenetica amiloidea; *Luca Steardo* ha proposto un modello interpretativo basato maggiormente sull'implicazione delle cellule non neuronali nella patogenesi della malattia di Alzheimer e del loro possibile uso come target terapeutici. Approcci terapeutici non farmacologici sono stati l'argomento delle relazioni di *Umberto Ruggiero* e *Gerardo Rotella*, che hanno portato l'esperienza di percorsi cognitivo-riabilitativi in pazienti con Alzheimer presso un centro diurno; e di *Gennaro Della Rocca*, che si è soffermato sul ruolo della stimolazione transcranica nel trattamento dell'apatia nei pazienti con demenza. Le restanti relazioni che hanno avuto come argomento la Demenza fronto-temporale, trattata in maniera chiara ed esaustiva da *Cinzia Coppola* e la Demenza a corpi di Levy, ad opera del giovane collega *Mariano Oliva*.

Nella giornata conclusiva l'emicrania l'ha fatta da padrone con due Simposi ad essa dedicati. Il primo, tutto incentrato sulle nuove acquisizioni in termini sia di fisiopatogenesi, con le relazioni di *Gianluca Coppola* e *Antonio Russo*; sia in termini di terapia, con i contributi di *Maria Pia Prudenzeno* e *Anna Ambrosini* riguardo rispettivamente la target therapy e i nuovi farmaci nell'emicrania (Gepanti, Ditani e anticorpi monoclonali anti CGRP) e la neuromodulazione non invasiva. Il secondo invece è stato dedicato a una



sessione internazionale sulla cefalea nell'infanzia e adolescenza che ha incluso esperti di tutto il mondo: *Aynur Ozge* (dalla Turchia) ha esposto la classificazione delle cefalee primarie in età infantile e adolescenziale; di seguito *Ishaq Abu-Arafeh* (da Glasgow) ha trattato di Linee guida in termini di terapia della cefalee in queste età; *Luigi Titomanlio*, Direttore del Hôpital Universitaire Robert Debré di Parigi, ha parlato dell'approccio alle cefalea pediatrica nel Dipartimento di emergenza. Dall'Italia, *Massimiliano Valeriani* ha esposto i risultati di proprie ricerche sulla correlazione tra cefalea infantile e sindromi episodiche. Di alta levatura scientifica la Lettura di *Vincenzo Guidetti*, dell'Università La Sapienza di Roma, che, in collaborazione con esperti di tutto il mondo, sta conducendo studi innovativi sulla cefalea e la genetica, con particolare attenzione al ruolo che l'epigenetica ha nel determinismo dei sintomi.

Protagonista della giornata è stato ancora il Territorio, nel Simposio che ha dato il titolo al convegno: "In cerca dell'araba fenice: la Neurologia del Territorio tra mito e realtà", nel corso del quale sono stati affrontati risvolti nuovi e concreti della Neurologia territoriale. Ne è esempio la possibilità di creare percorsi integrati tra Territorio, Ospedale e Università come descritto nel report sul progetto Alcmeone illustrato dalla dottoressa *Sandra Paglionico*; oppure la prospettiva del fascicolo sanitario elettronico, di cui ha parlato *Francesco Rodolico*; la Neurologia del

Territorio nei paesi in *via di sviluppo*, da *Vito Napolitano*; la gestione delle cefalee in un ambulatorio territoriale da *Teresa Catarci*. Stimolante infine lo studio sulla malattia di Alzheimer e la sindrome del caregiver ad opera di *Vincenzo Mascia*.

A concludere la giornata l'oto-vestibologo *Vincenzo Marcelli* ha mirabilmente fatto luce sulla bed side examination, un argomento poco conosciuto, utile fonte per sopperire ad errori diagnostici in corso di vertigine acuta.

Non sono mancati, come da consuetudine, i momenti di evasione: una cena sociale nella splendida cornice del Grand Hotel Parker's, dalla cui terrazza è possibile ammirare un panorama mozzafiato del golfo di Napoli; i gadget nelle sembianze di San Gennaro e i classici corni portafortuna, a ricordo di un evento che, vogliamo augurarci, resterà a lungo nei cuori di tutti.

Un plauso va al Comitato Organizzatore: vanno citati tutti, a pieno titolo, per gli immani sforzi compiuti: *Pasquale Alfieri*, *Rossana Arlomedè*, *Gennaro Cascone*, *Umberto Ruggiero*, *Fausto Sorrentino*, e, ovviamente, *il sottoscritto*. La forza delle idee, la passione in ogni gesto, la lealtà e la compattezza dell'amicizia hanno reso possibile la piena realizzazione di un evento dapprima impensabile: parafrasando Gianni Rodari, il grande scrittore per l'infanzia, "quando si segue il cuore nessun cammino ci può spaventare!". Arrivederci al prossimo evento!!!!



LA NEUROLOGIA DEL TERRITORIO IN SICILIA: WORK IN PROGRESS

Un report sul Meeting regionale svoltosi ad Agrigento il 14-16 novembre u.s.: bilancio positivo e nuovo appuntamento a Capo d'Orlando nel maggio 2020

di **Carlo Alberto Mariani**, Neurologo ambulatoriale-territoriale ASP di Palermo, Responsabile di Branca, Coordinatore Regionale AINAT Sicilia.

La Neurologia territoriale svolge da sempre un ruolo chiave e strategico nella gestione del paziente neuroleso. La sua attività associazionistica, avviata in Campania negli anni '80 in maniera reattiva alla marginalizzazione professionale di competenze compiute nel campo delle demenze, è cresciuta in questi ultimi anni in uno spazio operativo professionale e politico-sanitario strategico, affiancata ma ben distinta da altri associazionismi di natura scientifica e sindacale. Accanto alla SIN, a cui da pochissimo ci siamo affiliati, l'AINAT si comincia a presentare in contesti congressuali locali e nazionali portando un bagaglio esperienziale professionale nella gestione del paziente affetto da patologie di settore a vocazione assistenziale ambulatoriale.

Il direttivo regionale attualmente in carica sta cercando di realizzare, in maniera speculare rispetto all'opera svolta a livello nazionale, un programma caratterizzato da un progressivo inserimento della nostra associazione non soltanto in tutti i contesti governativi sanitari dove si tratti di patologie neurologiche territoriali, ma anche negli ambiti congressuali, di cui il corso di oggi è esempio, con partecipazioni attive ad eventi in cui qualche tempo fa il nostro logo societario latitava.

Nel Corso regionale, svoltosi ad Agrigento dal 14 al 16 novembre, coerentemente alla mission statutaria recentemente rinnovata a Napoli, sono state presentate tematiche neurologiche orientate alla multidisciplinarietà ed alla costituzione di reti operative e funzionali per il paziente, occupandosi anche, accanto alla componente scientifica, di tutti quegli aspetti operativi "pratici" con cui il neurologo territoriale ha quotidianamente a che fare, e la cui efficiente gestione rappresenta un plus per l'assistito.

La crescente "responsabilità" della neurologia ambulatoriale nella gestione della cronicità è emersa in tutti i suoi aspetti negli ultimi anni, quando si è preso atto che l'ambulatorio ASP territoriale, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico e riabilitativo, auspicabilmente anche con la creazione di ambulatori "dedicati", può divenire cabina di regia nella gestione di molte patologie neurologiche croniche. Sempre e comunque in rete con l'Ospedale/Università, armonicamente e funzionalmente indipendenti e collaboranti.

La partecipazione al perfezionamento dell'assistenza territoriale come percorso assistenziale e riabilitativo prevederebbe, ovviamente, la nostra partecipazione costante ed operativa nei tavoli tecnici assessoriali in



cui si progettano e discutono i piani operativi assistenziali territoriali con le relative linee-guida. Questa nostra storica “esclusione” dalle stanze dei bottoni ha favorito purtroppo il verificarsi di limitazioni alla prescrivibilità sotto piano terapeutico di alcuni farmaci, come attualmente per brivaracetam e perampanel, per i quali abbiamo depositato ad aprile scorso una memoria in Assessorato chiedendone l’abolizione. o come in passato era accaduto per safinamide, presente con orgoglio oggi nei nostri lavori congressuali, essendo riusciti a gennaio scorso a far comprendere in commissione PTORS che il decentramento assistenziale territoriale porta vantaggi al paziente affetto da patologie complesse, senza gravare sulla spesa farmacologica, e senza mortificare la professionalità di medici specialisti in possesso di requisiti professionali non inferiori ai colleghi universitari ed ospedalieri.

Tutto questo sta avvenendo in maniera parallela a livello nazionale, sia con l’opera costante e testarda del direttivo rinnovato ed allargato che ha portato ad approvazione il nuovo Statuto societario, volto ad affiancare le altre realtà associazionistiche di settore anche nella componente giuridica di rappresentanza, sia con la redazione trimestrale di AINATNews, iscritta al Tribunale attraverso l’Ordine Regionale dei Giornalisti della Campania grazie all’opera del nostro presidente /giornalista Mimmo Cassano, segnalando una realtà associazionistica vitale a tutti i livelli.

Nel progettare insieme il programma dei partecipati al nostro Congresso, Pietro Marano, Lelio Marchese Ragona ed io abbiamo cercato di avvicinare personalità accademiche, ospedaliere, territoriali, pubbliche e private, neurologiche e non, per cercare di creare uno “stampo” da seguire nei prossimi consessi in un campo scientifico, quale quello neurologico, che oggi giorno può

essere considerato un carrefour culturale e metodologico rivolto ad un paziente che purtroppo non è quasi mai soltanto “neuroleso”.

Nella prima giornata di lavori, si sono affrontati argomenti con risvolti “pratici” immediati nell’attività ambulatoriale, come il rapporto medico-paziente, il ruolo degli ambulatori “dedicati”, i criteri metodologici nella scelta dell’apporto nutrizionale supplementivo del paziente neuroleso, la neurofisiopatologia e l’assistenza del paziente “dipendente”, ed infine l’uso terapeutico della cannabis. Nella seconda giornata, dopo una Lectio Magistralis tenuta dal prof. Girlanda di Messina sulle distonie, si sono succedute due sessioni mattutine: la prima sui Disturbi del Movimento; la seconda su una miscellanea di patologie ambulatoriali come le demenze, con relativo uso terapeutico dei nutraceutici, l’emicrania e la SLA. Nel pomeriggio si sono svolte due sessioni pomeridiane, di cui la prima rivolta ad alcune malattie neuromuscolari; la seconda dedicata a farmacoterapie innovative per la malattia di Parkinson, l’emicrania e le vasculopatie cerebrali. Infine, il terzo giorno è stato dedicato interamente ai Disturbi del sonno.

Il Congresso ha avuto molti feedback positivi, giunti da moltissimi colleghi che hanno apprezzato il livello culturale delle relazioni, la possibilità di incontrare gli sponsor con la creazione di spazi espositivi discreti ed efficienti e l’organizzazione logistica offerta da Collage, che ha organizzato tutto con puntualità ed affidabilità.

Il Direttivo Regionale siciliano, dunque, dà appuntamento a tutti i lettori di AINATNews al Corso del 2020 che avrà come titolo “La neurologia territoriale itinerante siciliana: carrefour tra scienza e politica sanitaria”, che si svolgerà a Capo d’Orlando dal 7 al 9 maggio. Si attendono, da parte di tutti, proposte, idee, “movimento” come direbbe



Oliver Sacks, al fine di modellare virtuosamente la famiglia siciliana all'interno di una grande famiglia nazionale ormai volta a nuovi, stimolanti orizzonti culturali.





AINATnews

Roberto Tramutoli
Direttore editoriale

Domenico Cassano
Direttore responsabile

Gennaro Cascone
Redattore capo

Comitato di redazione

Salvatore Dieli

Carlo Alberto Mariani

Vincenzo Mascia

Francesco Rodolico

Renato Sambati





Mario Cardisco, *Adorazione dei Magi*, 1519, Cappella Palatina di Castel Nuovo, Napoli

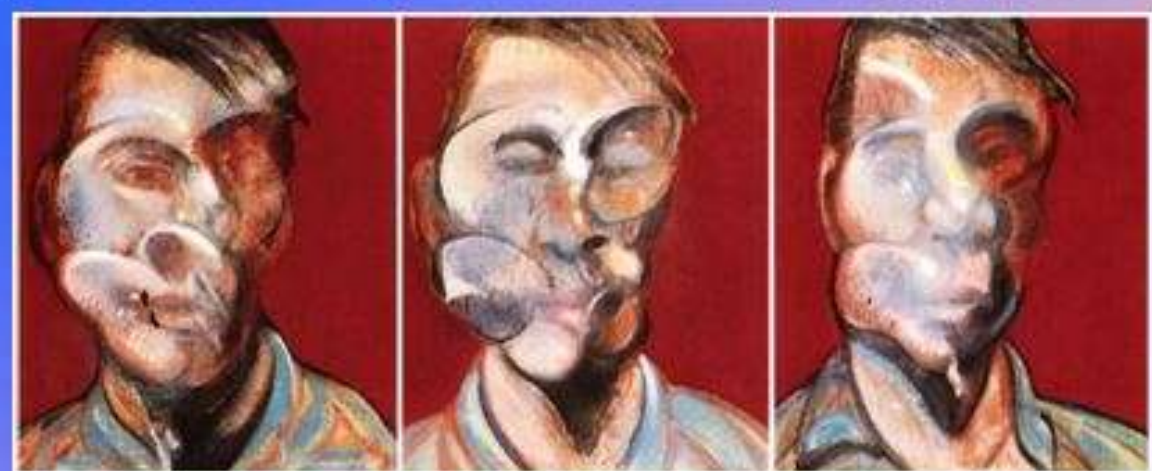
*Nel ringraziarti per il Tuo essere
attivamente parte della grande famiglia
AINAT, auguro a Te e ai Tuoi cari un sereno
Natale e un prospero 2020*

*Il Presidente
Domenico Cassano*



CINZIA COPPOLA, MARIANO OLIVA

LE DEMENZE FRONTO-TEMPORALI



SUPPLEMENTO di "AINATNews" N. 4 - Dicembre 2019
AINAT - Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali

LE DEMENZE FRONTO-TEMPORALI

**LA STORIA, GLI ASPETTI NEUROPATOLOGICI E GENETICI,
LA CLINICA, LE SINDROMI CORRELATE**

**UN ESAUSTIVO EXCURSUS IN UNO TRA I PIÙ COMPLESSI E
INTRIGANTI CAPITOLI DELLA NEUROLOGIA**

CINZIA COPPOLA E MARIANO OLIVA

**UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA
II UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA
“LUIGI VANVITELLI”**



CINZIA COPPOLA

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento.

Docente con vasta attività di ricerca scientifica e diverse collaborazioni nazionali ed internazionali:

- il gruppo di ricerca clinica e neuropatologica sulle demenze degenerative dell'Istituto Neurologico Nazionale "Carlo Besta" di Milano;
- il gruppo di ricerca dell'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Centro di Riferimento per le Demenze Rare di Parigi;
- il gruppo di ricerca del Centro di Genetica Molecolare dell'IRCSS Neuromed, Pozzilli (IS).

La prof.ssa Coppola negli ultimi tempi ha sempre di più collaborato con la nostra Associazione partecipando con entusiasmo sia alle iniziative locali dell' AINAT Campania sia a quelle nazionali ed internazionali. Il suo contributo al recente Congresso Nazionale AINAT è stato enorme ed apprezzato da tutti. La sua disponibilità nel supportare l'attività del neurologo territoriale in Campania è fondamentale per l'approfondimento diagnostico in diversi casi di deficit cognitivo.

Quando le abbiamo chiesto di produrre una monografia per *AINATnews*, la risposta è stata subito positiva ed il risultato lo si può apprezzare continuando a leggere.

Grazie a Cinzia Coppola ed al suo giovane collaboratore, Mariano Oliva. Ad entrambi auguriamo i migliori successi e le più grandi soddisfazioni in tutti i campi.

LE DEMENZE FRONTO-TEMPORALI

Cinzia Coppola, Mariano Oliva

Storia, scienza e curiosità

La demenza fronto-temporale (FTD, da “*Fronto-Temporal Dementia*”) è stata descritta per la prima volta nel 1892 da Arnold Pick, neurologo e psichiatra cecoslovacco che ebbe modo di interagire, apprendere e collaborare con menti eccelse della neurologia quali Theodor Hermann Meynert, Carl Friedrich Otto Westphal e Karl Wernicke. Tutti questi scienziati, ed in particolar modo Wernicke, influenzarono gli studi di Pick riguardanti i disturbi del linguaggio e del comportamento. Nel corso dei suoi approfondimenti egli si imbatté in una giovane paziente che si era ricoverata presso la sua clinica per un sospetto di demenza. Il disturbo singolare e prevalente che ella riferiva consisteva nella ferma convinzione di essere stata trasferita dalla clinica di Pick, situata nel centro di Parigi, ad un'altra clinica, identica alla precedente, ma dislocata più in periferia; contestualmente, sosteneva che Pick ed il personale medico lavorassero in entrambe le strutture, spostandosi continuamente dall'una all'altra. Fu proprio riferendosi ai disturbi osservati in questa paziente che Pick coniò i termini “*paramnesia reduplicativa*” e “*dementia precox*”. In particolare, la paramnesia reduplicativa è una forma di ideazione delirante caratterizzata da un'alterata identificazione dei luoghi. Chi ne è affetto è fermamente convinto che un determinato luogo o una scena siano stati duplicati, e che quindi più copie degli stessi si trovino contemporaneamente in posti diversi. Essa rientra fra le cosiddette “sindromi da falso riconoscimento”, ed è spesso associata a lesioni simultanee dell'emisfero cerebrale destro e soprattutto dei lobi frontali, come peraltro testimoniato da numerosi altri casi riportati in letteratura, clinicamente simili a quello descritto da Pick, in cui era ben evidente un danno delle regioni frontali su base traumatica o vascolare. La spiegazione di questo singolare disturbo sembra risiedere nella compromissione delle vie nervose di collegamento fra la corteccia visiva e le regioni temporo-ippocampali, a loro volta strettamente connesse ai lobi frontali, con conseguente disorientamento visuo-spaziale e difficoltà di integrazione e recupero dei ricordi.

In questo ed in altri casi da lui studiati Pick osservò, oltre all'atrofia delle regioni frontali, anche uno spiccato coinvolgimento del lobo temporale. Tuttavia solo nel 1911 un altro celebre studioso, Alois Alzheimer, analizzò istologicamente i casi descritti da Pick ed evidenziò, con la tecnica dell'impregnazione argentea, delle inclusioni citoplasmatiche argirofile all'interno dei neuroni. Nel 1923 Gans utilizzò il termine “*atrofia di Pick*” per indicare il peculiare pattern di localizzazione del processo atrofico nei lobi frontali e temporali. Infine, verso il 1926, Onari e Spatz, allievi di Pick, denominarono “*corpi di Pick*” le inclusioni argirofile e “*cellule di Pick*” i neuroni che le contenevano, conferendo quindi alla “*malattia di Pick*” lo status di distinta e ben definita entità neuropatologica.

Nonostante il crescente interesse della ricerca scientifica per le malattie neurodegenerative, dall'epoca di questi primi pionieristici studi sin verso la fine degli anni '60 solo un piccolo gruppo di ricercatori continuò specificamente il lavoro di Pick, attraverso accurate descrizioni cliniche corredate di dati neuroanatomici e neuropatologici. L'avanzamento delle conoscenze su questa forma di demenza fu pertanto solo marginale fino all'inizio degli anni '70, quando un gruppo di studiosi francesi pubblicò una serie di lavori incentrati sulle differenze cliniche e neuropatologiche tra la malattia di Alzheimer e la malattia di Pick. Di quest'ultima, in particolare, si delineavano la

caratteristica atrofia fronto-temporale con risparmio dei lobi posteriori, nonché reperti istologici peculiari quali le cellule balloniformi contenenti i corpi di Pick e la gliosi cortico-sottocorticale. La sindrome clinica associata alla malattia di Pick veniva descritta con prevalenti alterazioni comportamentali e perdita di insight, in assenza di aprassia ed agnosia, differenziandola quindi per questi aspetti dalla malattia di Alzheimer. Nel 1974 Constantinidis classificò la malattia di Pick in tre sottotipi, di cui solo uno, tuttavia, mostrava all'esame neuropatologico i classici corpi di Pick, suggerendo quindi che tali particolari reperti istologici non erano necessari per la diagnosi. Negli anni '80 la ricerca su questa forma di demenza fu condotta prevalentemente in Europa, in particolare da Marek-Marsel Mesulam, cui si deve l'introduzione del termine di "afasia primaria progressiva" [Mesulam, 1987].

Nel corso di oltre 120 anni di studi, numerosissimi progressi sono stati conseguiti in termini di conoscenza clinica e patogenetica relativamente a questa particolare forma di demenza. Oggi sappiamo che essa può presentarsi fenotipicamente in tre differenti varianti principali, che saranno dettagliatamente descritte nei paragrafi successivi. Prima però di concludere questa introduzione, ed addentrarci nell'approfondimento clinico, genetico e neuropatologico della malattia, restiamo un istante ancora in quel campo di confine tra storia, medicina ed arte, attraverso una curiosità: non tutti sanno che il celeberrimo compositore francese Maurice Ravel era affetto da una delle varianti di FTD. Il suo più conosciuto capolavoro orchestrale, il Bolero, è stato composto quando la malattia era già iniziata. Secondo alcuni studiosi, la spia della patologia in esordio sarebbe riconoscibile nella struttura stessa del brano, basata sulla ripetizione ostinata di soli due spunti melodici che si susseguono per ben 18 volte, senza tuttavia annoiare l'ascoltatore grazie alla sapiente coloritura orchestrale che il compositore cesella attorno ad ogni nuova riproposizione del tema: un meraviglioso "esercizio di compulsività e perseverazione", come è stato definito da una parte della critica musicale. Peraltro quello di Ravel non è un esempio isolato: sono stati descritti alcuni altri casi in cui, in concomitanza o addirittura prima dell'esordio di questa patologia, comparivano nuovi interessi e soprattutto esaltate capacità artistiche e creative.

Epidemiologia

L'incidenza della FTD, in base a numerosi studi epidemiologici effettuati in diverse parti del mondo, è all'incirca di 1.6-4.1 casi su 100.000 persone/anno [Coyle-Gilchrist, 2016], con un picco tra i 65 ed i 69 anni. Essa è la seconda più comune forma di demenza prima dei 65 anni, superata, in questa fascia di età, solamente dalla malattia di Alzheimer [Knopman, 2011]. Sebbene l'epoca di esordio sia compresa in genere tra i 45 ed i 65 anni, in letteratura sono segnalati casi con insorgenza assai più precoce, intorno alla quarta decade, ma anche in età più avanzata, oltre gli 80 anni [Snowden, 2002]. Nella revisione sistematica condotta da Hogan e colleghi nel 2016, che analizzava la prevalenza di sesso e la distribuzione delle forme cliniche della FTD, è risultato che il sesso maschile e femminile hanno la stessa prevalenza, e che la variante comportamentale è quattro volte più frequente rispetto alle varianti linguistiche [Hogan, 2016]. Secondo altre stime, la forma comportamentale rappresenterebbe il 60% circa di tutti i casi di FTD, mentre le varianti con disturbo del linguaggio il rimanente 40% [Onyike, 2013]. È peraltro ipotizzabile che la prevalenza della FTD sia in parte sottostimata, per il frequente manifestarsi di disordini che vengono inquadrati come di pertinenza esclusivamente psichiatrica e non neurodegenerativa [Lanata, 2016]. A questo proposito, un interessante spunto di riflessione è suggerito dalle cronache nazionali ed internazionali, le quali spesso riportano casi di persone che improvvisamente abbandonano il proprio contesto sociale e lavorativo senza un'apparente spiegazione, oppure che vivono in stato di

completo abbandono, talora senza che si possa neanche risalire alla loro identità. Alcune di esse potrebbero aver cambiato drammaticamente il proprio stile di vita per l'insorgenza della FTD, considerando che il ritiro sociale e il vagabondaggio rappresentano ben note alterazioni comportamentali che caratterizzano questa patologia.

Varianti cliniche delle demenze fronto-temporali e criteri diagnostici

Le FTD, come altre forme di demenze degenerative primarie, presentano un esordio insidioso ed un decorso lentamente inaggravante. I disturbi cognitivi con cui esse si manifestano appartengono per lo più alla sfera del comportamento e del linguaggio. Come in parte accennato, è possibile innanzitutto distinguere due principali forme cliniche in relazione alla modalità di esordio: la variante comportamentale e le afasie primarie progressive; queste ultime possono essere a loro volta suddivise in variante semantica e variante non fluente/agrammatica.

a) Variante comportamentale della FTD: aspetti clinici e correlati anatomici

La variante comportamentale di FTD (di seguito bvFTD, da “*behavioural variant of Frontotemporal Dementia*”) si manifesta all'esordio con precoci e marcate alterazioni del comportamento, della personalità, dell'emotività e delle funzioni esecutive. Tali sintomi possono facilmente essere confusi con disturbi di ordine prettamente psichiatrico, per cui, come accennato in precedenza, è particolarmente elevato il rischio di casi misconosciuti. Per ovviare a tale problema e pervenire ad una diagnosi appropriata sono stati elaborati specifici criteri diagnostici (Tabella 1), i quali richiedono la presenza di almeno 3 fra i seguenti 6 sintomi o segni: disinibizione, apatia, perdita di empatia, comportamenti compulsivi, iperoralità e disturbi esecutivi [Rascovsky, 2011].

- *Disinibizione*: tale disturbo include comportamenti socialmente inadeguati come invadere l'altrui spazio personale, toccare in modo inappropriato oggetti o persone, raccontare barzellette eccessivamente colorite, usare un linguaggio crudo o volgare, o dimostrare un'eccessiva confidenza con gli estranei. Possono anche riscontrarsi condotte impulsive o negligenti, come il gioco d'azzardo, il rubare o il prendere decisioni arrischiate senza pensare alle conseguenze. Nel 37-54% dei casi di bvFTD è stata osservata la comparsa di nuovi comportamenti classificabili come reati di varia gravità [Liljgren, 2015]. Un ulteriore sintomo frequentemente riscontrato è l'assenza di insight. Tale corteo sintomatologico è dovuto prevalentemente alla compromissione della corteccia orbito-frontale.
- *Apatia*: questo sintomo può presentarsi in differenti modalità. L'*apatia affettiva* si manifesta con indifferenza o noncuranza verso qualsiasi situazione dotata di significato affettivo-emozionale, sia esso positivo o negativo, ivi comprese circostanze normalmente piacevoli e gratificanti (*anedonia*). L'*apatia motoria*, invece, è caratterizzata da riduzione globale del movimento (*inerzia*) sino ad arrivare, nei casi più severi, alla completa acinesia. L'*apatia cognitiva*, infine, è la perdita del desiderio di intraprendere nuove attività finalizzate al conseguimento di uno specifico obiettivo (*abulia*). Il paziente apatico mostra chiusura verso le attività lavorative e l'ambiente familiare, disinteresse per gli svaghi, deve essere costantemente invogliato ad intraprendere una conversazione, a svolgere le faccende domestiche o persino semplicemente a muoversi. Spesso tali disturbi sono erroneamente interpretati come l'esordio di una sindrome depressiva. Dal punto di vista anatomico, l'apatia della bvFTD è stata messa in correlazione con l'atrofia del lobo prefrontale mediale e del cingolo anteriore [Rosen e Gorno-Tempini, 2002].

- *Perdita di empatia*: la caratteristica preponderante di questo sintomo è la scarsa sensibilità e il freddo distacco nei confronti di ciò che accade agli altri, in altre parole l'incapacità di assumere il punto di vista ed immedesimarsi nella situazione di un'altra persona. Un semplice esempio può essere rappresentato da un inadeguato atteggiamento di noncuranza nei confronti di un familiare che ha appena ricevuto una diagnosi medica di una certa gravità, talora accompagnato da commenti particolarmente crudeli. Tale indifferenza, d'altronde, si manifesta anche verso la propria diagnosi, atteggiamento denominato *anosodiaforia frontale* e anch'esso frequente nei pazienti con FTD [Mendez, 2011]. La perdita di empatia è stata correlata neuroanatomicamente con l'atrofia del giro subcallosale nella bvFTD, mentre nei soggetti affetti da variante semantica sembra essere associata al coinvolgimento del lobo temporale destro [Rankin, 2006].
- *Comportamenti compulsivi*: sono caratterizzati da perseverazioni, stereotipie, atteggiamenti ossessivi e spesso ritualistici. Fra le condotte motorie e verbali stereotipate si annoverano il picchiettare con le dita, il battere o lo sfregarsi le mani, lo schioccare le labbra, il ripetere continuamente esclamazioni o espressioni gergali, o ancora il replicare parole e gesti dell'esaminatore anche quando si chieda esplicitamente di non farlo (*ecolalia* ed *ecoprassia*). I comportamenti ossessivo-ritualistici comprendono il collezionismo e l'accumulo di oggetti privi di valore (ad esempio i mozziconi di sigarette), il camminare seguendo sempre gli stessi percorsi o l'andare continuamente nel bagno. Dal punto di vista anatomico, i disturbi motori di tipo perseverativo e stereotipato sono stati associati ad atrofia della porzione dorsale destra del cingolo anteriore e della corteccia premotoria sinistra [Rosen, 2005], nonché del corpo striato [Josephs, 2008]. Gli atteggiamenti più francamente ossessivo-ritualistici sembrano correlarsi all'asimmetrica atrofia del lobo temporale, in particolare del giro temporale mediale ed inferiore sinistro e, anche in questo caso, al coinvolgimento di specifiche strutture del corpo striato quali il globus pallidus ed il putamen [Perry, 2012].
- *Iperoralità e modifiche delle abitudini alimentari*: tale disturbo è solitamente caratterizzato, in una prima fase, da cambiamenti delle preferenze alimentari, e in particolare da una spiccata inclinazione verso i dolci o i carboidrati in generale, con conseguente aumento di peso. I pazienti possono mangiare con eccessiva voracità, riempiendosi la bocca di cibo nonostante il già sopraggiunto senso di sazietà. Essendo in genere coesistente un atteggiamento disinibito, essi tendono inoltre a prendere il cibo anche dal piatto degli altri. In una fase successiva può comparire l'iperoralità, ossia l'esplorazione orale o addirittura l'ingerimento di oggetti non commestibili. Le modifiche del comportamento alimentare sono state associate, dal punto di vista neuroanatomico, con l'atrofia della corteccia orbito-fronto-insulare destra e dello striato [Woolley, 2007]; alcuni autori suggeriscono inoltre il coinvolgimento dell'ipotalamo [Piguet, 2011].
- *Disturbi esecutivi*: comprendono la compromissione dell'attenzione, delle capacità di pianificazione, del pensiero astratto e della memoria di lavoro, mentre la memoria episodica a lungo termine, le funzioni prassiche e quelle visuo-spaziali risultano più a lungo conservate. I deficit disesecutivi correlano con la compromissione della corteccia prefrontale dorso-laterale e delle sue connessioni con le regioni parietali [Seeley, 2007].

Per quanto appena discusso, un esame neuropsicologico estensivo dovrebbe sempre essere eseguito ed orientato in particolare all'esplorazione del versante esecutivo. Bisogna comunque considerare che nelle fasi più precoci esso potrebbe risultare non patologico, laddove con il progredire della patologia ed il graduale coinvolgimento della corteccia prefrontale dorso-laterale si rende di solito evidente l'alterazione delle funzioni esecutive, associata al relativo risparmio della memoria

ippocampale e delle capacità prassiche, visuo-spaziali e gnosiche. Tali aspetti neuropsicologici sono particolarmente utili per la diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer [Kramer, 2003]. Sebbene meno frequentemente, i pazienti affetti da bvFTD possono talora presentare franchi disturbi psicotici come allucinazioni o ideazione delirante, in particolare nelle forme familiari e ad esordio precoce [Gossink, 2017].

<p>I. bvFTD possibile: almeno 3 dei seguenti sintomi cognitivo-comportamentali (A-F) devono essere presenti. Tali sintomi devono inoltre essere persistenti o ricorrenti, e non eventi isolati.</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Precoce disinibizione [almeno uno dei seguenti (A.1-3) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> A.1. Comportamento socialmente inappropriato A.2. Perdita dell'educazione e del decoro A.3. Azioni impulsive e avventate B. Precoce apatia o inerzia [almeno uno dei seguenti (B.1-2) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> B.1. Apatia B.2. Inerzia C. Precoce perdita di empatia [almeno uno dei seguenti (C.1-2) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> C.1. Ridotta reattività ai bisogni e ai sentimenti altrui C.2. Riduzione dell'interesse sociale e dell'affettività nelle relazioni D. Precoci comportamenti perseverativi, stereotipati o compulsivo-ritualistici [almeno uno dei seguenti (D.1-3) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> D.1. Movimenti semplici ripetitivi D.2. Comportamenti complessi, ritualistici o compulsivi D.3. Stereotipie verbali E. Iperoralità e modifiche alimentari [almeno uno dei seguenti (E.1-3) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> E.1. Modifiche delle preferenze alimentari E.2. Abbuffate compulsive, aumentato consumo di alcool o sigarette E.3. Esplorazione orale o consumo di oggetti non commestibili F. Profilo neuropsicologico: deficit astrattivo/esecutivi con relativo risparmio della memoria e delle funzioni visuo-spaziali [almeno uno dei seguenti (F.1-3) deve essere presente] <ul style="list-style-type: none"> F.1. Deficit delle funzioni esecutive F.2. Relativo risparmio della memoria episodica F.3. Relativo risparmio delle abilità visuo-spaziali
<p>II. bvFTD probabile: tutti i 3 criteri seguenti (A-C) devono essere presenti</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Soddisfa i criteri per bvFTD possibile B. Presenza di significativo declino funzionale (riportato dal caregiver ed obbiettato da specifici questionari) C. Risultati di neuroimaging compatibili con una bvFTD <ul style="list-style-type: none"> C.1. Atrofia frontale e/o temporale anteriore in RM o TC C.2. Ipoperfusione o ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore in SPECT o PET
<p>III. bvFTD con patologia definita: il criterio A e il criterio B o C devono essere presenti</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Soddisfa i criteri per bvFTD possibile o probabile B. Evidenza istopatologica di FTLD alla biopsia cerebrale o all'esame autoptico C. Presenza di una mutazione patogena nota

Tabella 1. Criteri diagnostici della variante comportamentale di FTD. FTL D: degenerazione lobare fronto-temporale. Adattata da Rascovsky et al., 2011.

Come specificato dai più recenti criteri diagnostici, le indagini di imaging morfostrutturale e/o funzionale sono indicate per supportare la diagnosi: la RM o la TC cerebrale evidenzieranno l'atrofia frontale e/o del lobo temporale anteriore (figura 1), mentre dallo studio con ^{18}F FDG-PET o SPECT sarà rilevabile l'ipometabolismo/ipoperfusione nelle medesime aree coinvolte dall'atrofia. A questo proposito, un'importante raccomandazione proveniente dalla comunità scientifica suggerisce ai neurologi di interpretare sempre in prima persona le immagini di RM, poiché i neuroradiologi non specificamente esperti nel settore delle malattie neurodegenerative potrebbero sottostimare il grado di atrofia in questi pazienti [Suarez, 2009].

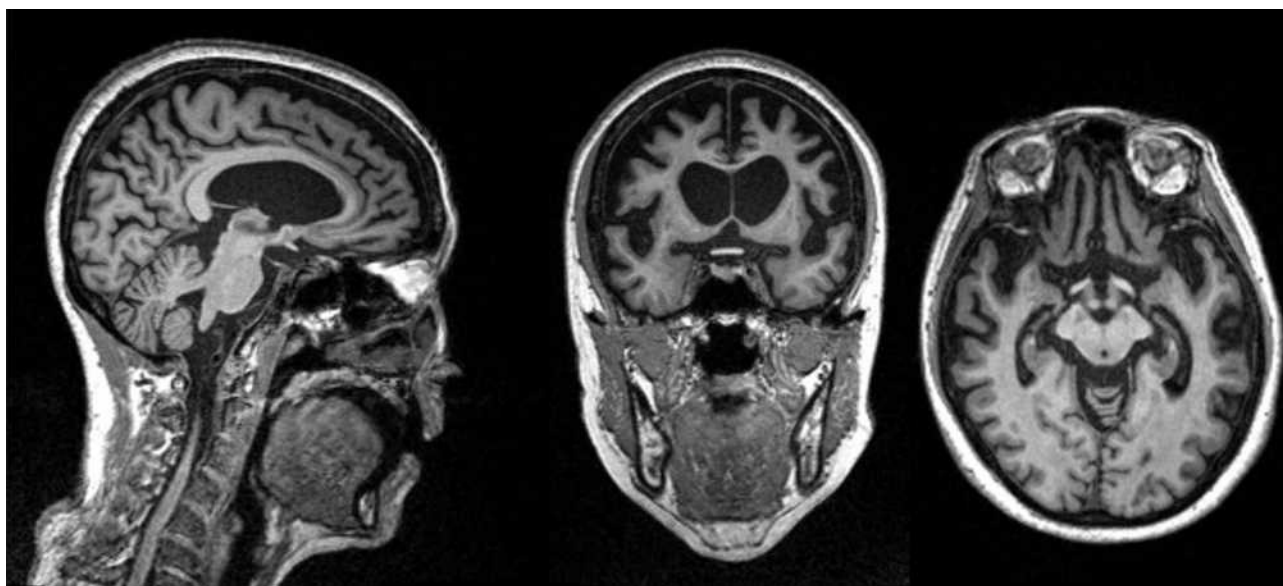


Figura 1. Immagini in RM di un paziente affetto da bvFTD; è evidente il severo grado di atrofia frontale e temporale. Da Rascovsky et al., 2011; Olney et al., 2017.

Abbiamo visto come il multiforme spettro dei disturbi comportamentali della bvFTD correli con l'interessamento di precise aree prefrontali, quali il cingolo anteriore, la corteccia orbito-frontale e la regione fronto-insulare; gli aspetti più francamente cognitivi, in primis la marcata sindrome disesecutiva, si associano invece all'atrofia della corteccia prefrontale dorso-laterale. Un interessante osservazione in merito ai network neurali coinvolti nella bvFTD proviene dagli studi di Seeley e colleghi, incentrati sul ruolo dei neuroni di Von Economo. Tale peculiare popolazione neuronale è presente solo nei cervelli di animali socialmente complessi, e nell'uomo si ritrovano proprio in quelle aree prefrontali primariamente associate ai disturbi tipici della bvFTD. Secondo Seeley, questi neuroni sarebbero selettivamente vulnerabili nella bvFTD ma non nella malattia di Alzheimer; le regioni che li contengono rappresenterebbero quindi l'epicentro della patologia associata alla bvFTD, da cui il processo neurodegenerativo diffonderebbe poi ad altre aree cerebrali [Seeley, 2006, 2007, 2008 e 2012]. Le più recenti evidenze suggeriscono che tale diffusione possa avvenire attraverso il passaggio da cellula a cellula di aggregati proteici tossici, ossia secondo quella modalità di propagazione definita dalla comunità scientifica "prion-like" [Kfoury, 2015].

b) Afasia primaria progressiva: aspetti clinici e correlati anatomici

Il termine “afasia primaria progressiva” (di seguito PPA, da “*Primary Progressive Aphasia*”) designa un gruppo di sindromi cognitive in cui il dominio del linguaggio è quello primariamente coinvolto nei primi due anni dall’esordio dei sintomi. Esse furono inizialmente descritte da Mesulam come “afasie lentamente progressive” e solo successivamente ridenominate “afasie primarie progressive” [Mesulam, 1987]. Per circa vent’anni le PPA furono distinte in demenza semantica e afasia non fluente progressiva, ma già allora era evidente come numerosi casi non rientrassero pienamente in nessuna delle due categorie. Questo portò ad identificare un terzo tipo di afasia, caratterizzata da fluenza conservata, semplificazione delle frasi, frequenti pause anomiche e marcato deficit di ripetizione. Tale ulteriore forma fu descritta per la prima volta nel dettaglio da Gorno-Tempini e colleghi, e inizialmente denominata “afasia logopenica primaria progressiva” [Gorno-Tempini, 2004]. I più recenti criteri clinici di ricerca per le PPA [Gorno-Tempini, 2011] codificano tre forme: la variante semantica (di seguito svPPA, da “*semantic variant PPA*”), la variante non fluente/agrammatica (di seguito nfvPPA, da “*non fluent variant PPA*”) e la variante logopenica (di seguito lvPPA, da “*logopenic variant PPA*”). Il substrato neuropatologico prevalente nella lvPPA è la malattia di Alzheimer [Mesulam, 2008; Rabinovici, 2008]. Gli altri due tipi, invece, rientrano nello spettro clinico delle FTD.

- *Variante semantica di PPA (svPPA)*: è correlata al preminente interessamento della porzione anteriore dei lobi temporali, con caratteristiche tuttavia differenti a seconda dell’emisfero maggiormente compromesso. Il prevalente coinvolgimento del lobo temporale sinistro delinea la cosiddetta “forma sinistra di svPPA”, più frequente, in cui il disturbo riguarda primariamente gli aspetti semantici del linguaggio. Si manifesta con un’afasia a fluenza conservata, ma con eloquio scarsamente informativo, i cui elementi più caratteristici sono la difficoltà di denominazione e di comprensione di singole parole [Gorno-Tempini, 2011]. Il disturbo ha andamento gerarchico, interessando, nell’ambito di una determinata categoria semantica, dapprima le parole a bassa frequenza, come “giraffa”, e solo successivamente quelle a più alta frequenza, ad esempio “cane”. È dunque facilmente comprensibile come la valutazione accurata di un paziente con sospetta svPPA non possa prescindere da un test di denominazione che includa vocaboli a bassa frequenza, ad esempio il Boston Naming Test; le due parole solitamente utilizzate nel MMSE, matita e orologio, non sono sufficientemente sensibili per intercettare il disturbo in fase precoce [Miller, 2014]. Oltre alla capacità di denominazione, in una fase successiva della malattia è compromessa anche la conoscenza semantica dell’oggetto, sicché la performance al test di denominazione non migliora dopo suggerimento, e l’oggetto non viene riconosciuto affatto dal paziente. Un’altra peculiare caratteristica linguistica della svPPA sinistra è la cosiddetta *dislessia superficiale*, per la quale il paziente legge le parole contenenti eccezioni di pronuncia come se fossero regolari (es. yacht, moscerino), e non è in grado di riconoscere frasi scritte in maniera foneticamente corretta ma ortograficamente errata (“l’ago è fatto di acqua”; “a dogni” invece che “ad ogni”, etc.). Nella svPPA sinistra la ripetizione è conservata, non è presente aprassia del linguaggio, la sintassi e la grammatica rimangono intatte.

Quando viene coinvolto principalmente il lobo temporale destro, configurando la “forma destra di svPPA”, i sintomi prevalenti all’esordio sono invece di tipo comportamentale, con caratteristiche tuttavia almeno in parte differenti rispetto ai disturbi tipici della bvFTD: prevalgono infatti la facile irritabilità, la perdita di cognizione sociale, le bizzarrie dell’abbigliamento, l’ossessività e le

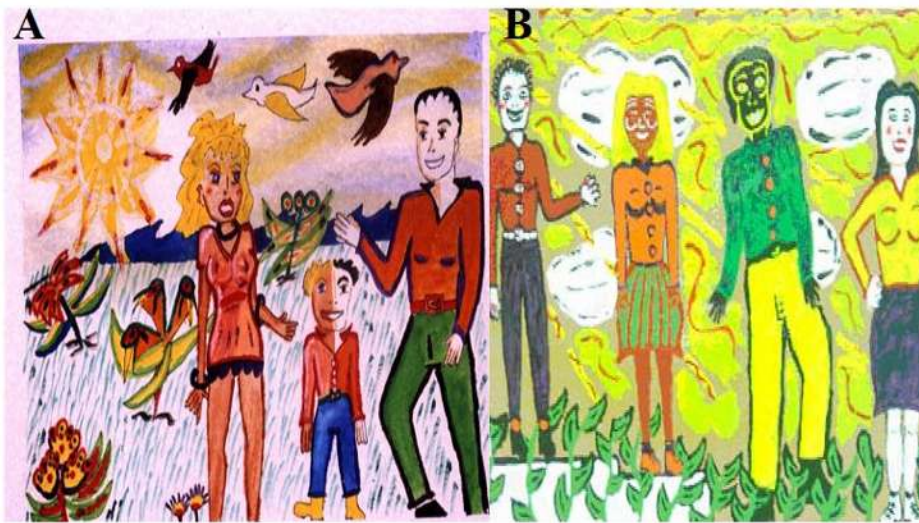
alterazioni del sonno e della libido [Seeley, 2005]. Inoltre, nella svPPA destra la compromissione dei processi di riconoscimento riguarda caratteristicamente i volti (*prosopagnosia*) e l'attribuzione di significato alle espressioni di mimica facciale, piuttosto che gli oggetti [Rosen e Perry, 2002], disturbi correlati al coinvolgimento dell'amigdala destra. Tale differenziazione fra le due sotto-varianti di svPPA è comunque applicabile solo per le fasi iniziali di malattia: con il progredire del processo patologico, la neurodegenerazione si estende infatti anche al lobo temporale controlaterale, determinando una sovrapposizione dei due disturbi. Dopo 5-7 anni dall'esordio, quando un maggior numero di strutture del lobo frontale verranno coinvolte, i pazienti presenteranno infine i sintomi comportamentali più tipici della bvFTD, come la disinibizione e l'iperoralità.

La svPPA presenta, tendenzialmente, un decorso più lento e i pazienti che ne sono affetti possono sopravvivere per oltre una decade dall'esordio dei sintomi. Tra le varie forme cliniche di FTD, la svPPA è quella che meno frequentemente ha una base genetica [Flanagan, 2015]. In alcuni pazienti con svPPA si osserva un certo coinvolgimento anche della porzione mesiale del lobo temporale, con conseguente alterazione della memoria, tuttavia le funzioni visuo-spaziali ed esecutive risultano generalmente preservate. I criteri di ricerca clinica per l'svPPA [Gorno-Tempini, 2011], applicabili in particolar modo alle forme sinistre, sono presentati nella tabella 2.

<p>I. Diagnosi clinica di svPPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrambe le seguenti caratteristiche principali devono essere presenti <ol style="list-style-type: none"> 1. Alterata denominazione 2. Alterata comprensione di singole parole • Almeno 3 delle 4 seguenti caratteristiche di supporto devono essere presenti <ol style="list-style-type: none"> 1. Alterate conoscenze semantiche, particolarmente per elementi di bassa frequenza o poco familiari al soggetto 2. Dislessia o disgrafia superficiali 3. Risparmio della ripetizione 4. Risparmio della produzione verbale (grammatica e aspetti motori del linguaggio)
<p>II. Diagnosi di svPPA con supporto del neuroimaging: entrambi i seguenti criteri devono essere presenti</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Soddisfa i criteri della diagnosi clinica di svPPA 2. Presenza di almeno uno dei seguenti reperti in neuroimaging <ul style="list-style-type: none"> ○ Atrofia predominante al lobo temporale anteriore in RM ○ Ipoperfusione o ipometabolismo predominante al lobo temporale anteriore in SPECT o PET
<p>III. svPPA con patologia definita: la diagnosi clinica (criterio 1) ed almeno uno fra i criteri 2 e 3 devono essere presenti</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosi clinica di svPPA 2. Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (ad esempio FTLD-tau, FTLD-TDP o altro) 3. Presenza di una mutazione patogenetica nota

Tabella 2. Criteri diagnostici della variante semantica di PPA. FTLD-tau: degenerazione lobare fronto-temporale associata a neuropatologia di tipo tau. FTLD-TDP: degenerazione lobare fronto-temporale associata a neuropatologia di tipo TDP43. Adattata da Gorno-Tempini et al., 2011.

Un fenomeno molto interessante osservato in questa variante clinica è il possibile sviluppo di nuove abilità artistiche. In letteratura sono descritti casi di pazienti affetti da svPPA sinistra che hanno maturato nuove capacità nel disegno, nella musica e persino nel giardinaggio, mentre pazienti con svPPA destra possono sviluppare particolari doti nella scrittura [Miller, 2014]. Un caso assai singolare, descritto da Liu e colleghi [Liu, 2009], riguarda un paziente con svPPA sinistra che sembra rivelare, attraverso i suoi dipinti, la propria alterazione nella percezione delle emozioni (Figura 2). Con il progredire della malattia i volti delle sue opere diventavano infatti meno espressivi, spesso genericamente caratterizzati da bizzarri sorrisi: si potrebbe ipotizzare che questi ritratti evidenzino la difficoltà sempre crescente dell'autore ad interpretare le emozioni altrui.



Atti del Convegno

Demenze e patologie psichiatriche nell'anziano: visione e condivisione

Best Western Hotel Ferrari – Nola-San Vitaliano (NA)

12 Aprile 2019

A cura di

**Carmine Fuschillo
Domenico Cassano**

ASL Napoli 3 Sud
Distretto Sanitario n. 50 Volla
Direttore: Dr. Ferdinando Primiano

Associazione Italiana Psicogeriatra (AIP) Regione Campania
Presidente: Prof. Vincenzo Canonico

Programma

ORE 8.00-9.30

- Registrazione dei partecipanti
- Introduzione ai lavori: *Ferdinando Primiano*
- Saluto delle autorità:
 - Direttore Generale ASL NA 3 Sud
Antonietta Costantini
 - Direttore Sanitario ASL Napoli 3 Sud
Luigi Caterino
 - Sindaco Comune di San Vitaliano
Raimo Pasquale
 - Presidente Associazione Medici Cattolici (AMCI) – Sez. Nola
Antonio Falcone
 - Presidente AIMA Napoli Onlus Sezione campana
Caterina Musella

ORE 9.30-11.30

I Sessione: Demenza e Parkinson

Moderatori: *Luigi Caterino, Ferdinando Primiano, Enrico Volpe*

- Demenza: quando la diagnosi è difficile!
Alfredo Postiglione
Discussant: *Pasquale Alfieri*
- Farmaconutrizione e fragilità cognitiva
Salvatore Putignano
Discussant: *Anna V.M.Orsini*
- La Malattia di Parkinson: update sui disturbi cognitivi e psicotici
Dario Grossi
Discussant: *Domenico Cassano*
- Discussione sugli argomenti trattati

Pausa - Coffee break

Ore 12.00-14.00

II Sessione: Psichiatria

Moderatori: *Bruno Ronga, Elena Capriola*

- La Depressione late-onset
Silvestro La Pia
Discussant: *Umberto Ruggiero*
- La Psicosi late-onset
Carmine Fuschillo
Discussant: *Giuseppe Giamundo*
- L'uso di farmaci in psicogeriatría: tra politerapia e deprescrizione
Vincenzo Canonico
Discussant: *Patrizia Bruno*
- Discussione sugli argomenti trattati

Pausa - Colazione di lavoro

ORE 15.00-17.30

III Sessione. I CDCD – Casi clinici

15.00 – I CDCD e la domanda di assistenza per le demenze. Casi clinici ed esperienze a confronto

Moderatori: *Giuliano Cerqua, Gerardo De Martino, Primo Sergianni*

Discutono:

Antonio Colin

Filomena Coppola

Gennaro Della Rocca

Lucia Iallonardo

Ciro Manzo

Saverio Marino

Virgilia Strocchia

Gina Varricchio

ORE 18.00

- Questionario di valutazione ECM e conclusione dei lavori

Responsabili Scientifici: *Vincenzo Canonico, Ferdinando Primiano*

Direttore del Corso: *Carminé Fuschillo*

Responsabili Organizzativi: *Anna Rita Di Matteo, Nunzia Grasso, Marilena Russo, Rosa Monterossi, Patrizia Tembre, Patrizia Perrotta*

Con il patrocinio di: *ASL Napoli 3 Sud, Associazione Italiana Psicogeriatría Regione Campania, Ordine Medici-Chirurghi della Provincia di Napoli*

Relatori e Moderatori

- **Pasquale Alfieri**, Neurologo ambulatoriale, CDCD DS 51 ASL Napoli 3 Sud
- **Patrizia Bruno**, Geriatra, Responsabile CDCD ASL Napoli 2 Nord
- **Vincenzo Canonico**, Presidente dell'Associazione Italiana di Psicogeriatrics – Regione Campania, Responsabile CDCD, Cattedra di Geriatria Università “Federico II” Napoli
- **Elena Capriola**, Dirigente Responsabile UOCSM Pollena Trocchia ASL Napoli 3 Sud
- **Domenico Cassano**, Specialista ambulatoriale Neurologo, Responsabile Ambulatorio Territoriale per le Cefalee ASL SA Nocera Inferiore (SA), Presidente nazionale AINAT
- **Luigi Caterino**, Direttore Sanitario ASL Napoli 3 Sud
- **Giuliano Cerqua**, Geriatra, Responsabile U.O. Cure Domiciliari e CDCD DD,SS. 22 e 23 ASL Caserta
- **Antonio Colin**, Geriatra, Specialista ambulatoriale, CDCD DS 34 ASL Napoli 3 Sud
- **Filomena Coppola**, Geriatra, Specialista ambulatoriale, CDCD ASL Napoli 3 Sud
- **Antonietta Costantini**, Direttore Generale ASL Napoli 3 Sud
- **Gerardo De Martino**, Geriatra Castellammare di Stabia, ASL Napoli 3 Sud
- **Gennaro Della Rocca**, Neurologo, Villa Camaldoli, Napoli
- **Carmine Fuschillo**, Dirigente Psichiatra DSM – UOCSM Pollena Trocchia - Centro CDCD DS 50 ASL Napoli 3 Sud
- **Giuseppe Giamundo**, Dirigente Psichiatra DSM – UOCSM Terzigno - ASL Napoli 3 Sud
- **Dario Grossi**, Direttore della Scuola di Specializzazione in Neuropsicologia, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”
- **Lucia Iallonardo**, Dirigente Responsabile Unità di Valutazione Distrettuale – Assistenza Anziani – Centro UVA Distretto 67 M.S. Severino – ASL Salerno
- **Silvestro La Pia**, Dirigente Psichiatra DSM – UOCSM Pollena Trocchia ASL Napoli 3 Sud
- **Ciro Manzo**, Geriatra, CDCD DS 51 ASL Napoli 3 Sud
- **Saverio Marino**, Geriatria, CDCD DS 53 ASL Napoli 3 Sud
- **Caterina Musella**, Presidente AIMA Napoli Onlus Sezione Campania
- **Anna Vittoria Marta Orsini**, Neurologo ambulatoriale DS 50 – CDCD DS 50 ASL Napoli 3 Sud
- **Alfredo Postiglione**, Professore Ordinario di Medicina Interna/Geriatria Università “Federico II” di Napoli
- **Ferdinando Primiano**, Direttore Sanitario DS 50 ASL Napoli 3 Sud
- **Salvatore Putignano**, Geriatra, Responsabile CDCD DS 30 ASL Napoli 1
- **Bruno Ronga**, Direttore UOC di Neurologia – Stroke Unit AORN Ospedale dei Colli Napoli
- **Umberto Ruggiero**, Neurologo ambulatoriale, ASL Napoli 1
- **Primo Sergianni**, Responsabile Servizio Assistenziale Distrettuale, ASL Napoli 3 Sud
- **Virgilia Strocchia**, Dirigente sanitario Medicina Generale Ospedale di Nola, CDCD DS 49 ASL Napoli 3 Sud
- **Gina Varricchio**, Responsabile PT UOC di Geriatria AORN – S. Anna San Sebastiano, Caserta
- **Enrico Volpe**, Professore aggregato Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

PREFAZIONE E INTRODUZIONE

F. Primiano

Direttore Distretto Sanitario 50 di Volla ASL Napoli 3 Sud

La demenza è una malattia cronica degenerativa del Sistema Nervoso che esordisce principalmente con un disturbo di memoria, e progressivamente coinvolge altri domini cognitivi quali l'orientamento temporale e spaziale, l'attenzione, le funzioni esecutive, il linguaggio e la capacità di calcolo. Possono comparire nel corso della malattia disturbi comportamentali (quali irrequietezza motoria, agitazione, alterazione del sonno, disinibizione) che provocano grave disagio e difficoltà di gestione ed inducono sovente all'istituzionalizzazione. Progressivamente il paziente affetto da demenza perde la propria autonomia, presenta disabilità, perdita dell'autosufficienza e dipendenza da terzi (in genere familiari o badanti).

Tra le demenze, la malattia di Alzheimer è la più frequente delle forme primarie (circa il 50-60%). Esistono infatti anche le demenze secondarie, alcune potenzialmente reversibili come quelle dovute a lesioni cerebrali occupanti spazio, tumori, ascessi, l'idrocefalo normoteso, secondarie a patologie internistiche o tossiche-farmacologiche).

Il meccanismo patogenetico alla base della malattia di Alzheimer è rappresentato dalla deposizione di una proteina anomala, la beta amiloide, tra le cellule neuronali di alcune aree specifiche cerebrali (ippocampo, amigdala e corteccia centrale temporo-parietale) che determina apoptosi e morte neuronale attraverso un meccanismo che vede coinvolta la neuroinfiammazione mediata da un eccesso di cortisolo e inibizione di proteine trofiche cerebrali come il BDNF. Ciò determina progressiva atrofia ippocampale e corticale che è possibile mettere in evidenza con indagini neuroradiologiche (TC e RMN). Oggi l'attenzione dei clinici si è spostata sempre più verso la diagnosi precoce di demenza, in una fase addirittura prodromica, grazie allo studio e al dosaggio liquorale di biomarcatori (Beta amiloide e tau fosforilata) e all'utilizzo di traccianti alla PET (PET per l'amiloide e PET con FDG). La diagnosi di demenza ovviamente prevede l'attento esame neurologico, clinico generale, ematochimico e la necessaria valutazione neuropsicologica.

Le problematiche relative alla demenza stanno assumendo una rilevanza sempre maggiore in termini di sanità pubblica per la dimensione epidemiologica (patologia in costante aumento nella popolazione generale, definita dall'OMS una priorità mondiale di sanità pubblica) nonché per l'impatto economico e la sostenibilità dei sistemi sanitari.

L'approfondimento delle tematiche legate a questa patologia, la promozione dell'aggiornamento e della formazione degli operatori impegnati nell'assistenza a queste persone, appare sempre più importante. E' importante individuare correttamente la malattia, operare una corretta diagnosi differenziale, instaurare una idonea terapia. Il focus dell'assistenza e della terapia, sia in ambito istituzionale che familiare, necessariamente deve comprendere lo stato funzionale del paziente, considerando nel debito conto i sintomi cognitivi e non cognitivi, la prevenzione delle complicanze per poter cercare in definitiva di migliorare la qualità di vita del paziente e dei familiari ed impedire o ritardare il più possibile il ricorso all'istituzionalizzazione.

Questo è il terzo anno consecutivo che il nostro distretto sanitario organizza, in collaborazione con l'Associazione Italiana di Psicogeriatrics - Regione Campania, un convegno specificamente dedicato al tema delle demenze, con il coinvolgimento di numerosi operatori sanitari impegnati nell'assistenza e presa in carico del paziente in un'ottica multidisciplinare.

Il Corso affronta inoltre tematiche di Psichiatria Geriatrica soffermandosi sui disturbi dello spettro depressivo e psicotico in età geriatrica, nonché sull'uso degli psicofarmaci e i rischi cardiologici.

UNA GESTIONE INTEGRATA DELLE DEMENZE: LA PRESA IN CARICO DELLA DIADE PAZIENTE/CAREGIVER SECONDO IL MODELLO AIMA...AMIAMOCI

Caterina Musella

Associazione Italiana Malattia di Alzheimer – AIMA Napoli Onlus - Sezione Campana, Responsabile UOS “Percorsi sociosanitari, fragilità e Alzheimer” ASL Napoli 1 Centro

Dal punto di vista epidemiologico sono in aumento le multipatologie e i quadri cronico-degenerativi correlati all'aumento dell'età media della popolazione. Questo progressivo incremento della popolazione anziana comporterà, nei prossimi anni, un aumento della prevalenza dei pazienti affetti da demenza, il cui numero, in Italia è stimato in oltre un milione, di cui circa 600.000 con demenza di Alzheimer. Sono, invece, circa 3 milioni le persone su cui ricade direttamente o indirettamente il carico assistenziale dei propri cari.

A fronte di tali dati, il 30 ottobre 2014, è stato approvato dalla Conferenza Unificata l'accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome sul documento Piano Nazionale Demenze (PND) – Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze”.

Il Piano Nazionale Demenze (PND) è stato formulato dal Ministero della Salute in stretta collaborazione con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità e le tre Associazioni Nazionali dei pazienti e dei familiari tra cui l'AIMA.

L'AIMA, presente sul territorio nazionale dal 1985 e sul territorio regionale dal 2000, si batte da sempre per la tutela dei diritti della persona con demenza e dei suoi familiari, sensibilizzando l'opinione pubblica e le istituzioni, anche attraverso eventi pubblici come *“Demenze e patologie psichiatriche nell'anziano: visione e condivisione”*, del 12 Aprile, promosso dall'ASL Napoli 3, e coordinato dal dr. Carmine Fuschillo, che ha permesso la possibilità di un confronto tra operatori del settore per discutere delle varie problematiche correlate alla Malattia d'Alzheimer e/o demenze correlate.

Ognuno, per la propria parte e con le proprie competenze rappresenta, infatti, un elemento importante per tutte quelle persone che chiedono risposte a vario titolo.

E' utile quindi conoscersi e conoscere le risorse di ognuno per rendere praticabile quella rete di cui se ne sente spesso solo parlare, onde prevedere, così come cita il PND un insieme articolato ed organico di percorsi assistenziali, secondo una filosofia di gestione integrata della malattia.

A tal proposito, AIMA Napoli Onlus, in affiancamento ai servizi già presenti, fin dal 2000, ha elaborato e realizzato, in collaborazione con la ASL Napoli Onlus ed altri Enti, un modello di umanizzazione e continuità assistenziale, per una presa in carico globale della Persona con demenza e della sua famiglia secondo un modello olistico biopsicosociale. (*AIMA...Amiamoci*).

“AIMA...Amiamoci” è volto alla ricerca di metodologie e strumenti innovativi nel riconoscere i bisogni di salute e alla definizione ed implementazione di adeguate strategie, ad integrazione di quelle più tradizionali, per la tutela della Persona Fragile affetta da demenza ed il sostegno della Famiglia/Caregiver nella gestione della malattia, attraverso interventi assistenziali sempre più appropriati e personalizzati e attraverso professionalità centrate sulla relazione d'aiuto.

Il modello, condiviso nel 2003 da un network di esperti internazionali (Bob Woods, Hazel May, Linda Clare, Dawn Brooker, Tracy Packer et al...), consente la presa in carico, durante tutte le fasi della Malattia, della Persona e della sua Famiglia, fin dall'inizio della malattia e durante tutte le sue fasi fino all'accompagnamento alla morte e all'elaborazione del lutto.

Oltre ad accogliere la Persona fin dal primo momento per poi “accompagnarla” lungo tutto il ciclo di vita della malattia, esso tiene conto di forme assistenziali innovative, a livello sia ambulatoriale che domiciliare, che favoriscono il procrastinare dei sintomi, la socializzazione e la domiciliarità nello stesso tempo, ma anche sensibilizzazione, prevenzione e promozione della salute con

l'obiettivo di migliorare la qualità di vita della persona in generale e nel rispetto della dignità, volontà ed esigenze, poi, sia del paziente che della Famiglia all'apparire della malattia.

I principali servizi offerti dall'AIMA, ad integrazione di quelli offerti dal S.S.N., possono essere riproducibili anche attraverso Gruppi operativi di riferimento dislocati su tutto il territorio regionale, con l'ausilio di un coordinamento omogeneo, il quale non potrà che evitare sovrapposizioni e produrre risultati di maggiore forza ed efficacia.

I principali servizi da noi offerti quali strategie preventive, terapeutiche ed assistenziali sono:

Centro Ascolto Regionale per un ascolto dedicato, con funzioni di informazione, orientamento e accompagnamento ai servizi presenti sul territorio, per un'appropriatezza delle cure; **Supporto Psicosociale** individualizzato e/o di gruppo al Caregiver per informazioni e consigli nella gestione di cura; **Azioni di sensibilizzazione** sul lavoro di rete nel trattamento delle patologie invalidanti; **Arte MusiCafè Alzheimer** quali momenti di condivisione e di incontro terapeutico tra pazienti, familiari, operatori e professionisti del settore; **Gruppi di Auto Mutuo Aiuto (A.M.A.)** quale luogo e momento di condivisione delle proprie esperienze e di reciproco aiuto; **Percorsi educativi alle Famiglie e ai Caregiver** e di sostegno legati alla gestione degli interventi di assistenza, conoscenze specialistiche relative alle problematiche dell'Alzheimer e/o demenze correlate e al relativo percorso di cura; **Laboratori emozionali, di stimolazione cognitiva, auto narrazione...** che mirano alla stimolazione e al mantenimento delle abilità residue al fine di procrastinare l'evoluzione della malattia; **Assistenza Domiciliare di supporto** quale prestazione di tipo sociale e sociosanitaria, per rispondere alle esigenze manifestate e per ridurre il carico assistenziale che grava sui caregivers; **Assistenza sociale e legale** attraverso azioni che possano garantire e tutelare i diritti ed il reale bisogno del cittadino; **Assistenza psicologica**, individuale e/o di gruppo durante il lungo percorso e anche dopo sostenendola nell'elaborazione di un lutto quotidiano durato anni.

Oltre al ruolo assistenziale AIMA Napoli Onlus nel corso di questi anni ha svolto un importante ruolo politico che ha visto il raggiungimento di alcuni risultati tra i quali:

- Approvazione Progetto Cronos ed attivazione Unità Valutazione Alzheimer (UVA) su tutto il territorio nazionale con dispensazione gratuita dei farmaci anticolinesterasici
- Realizzazione di una Commissione Regionale Alzheimer che ha prodotto la stesura delle prime Linee di indirizzo regionali (2003)
- Inserimento Persone con Alzheimer (e altre demenze) tra i beneficiari della L.R. 8/2003 istitutiva delle strutture residenziali e semiresidenziali
- Attivazione Centro Diurno Alzheimer presso l'ASL di Avellino con la quale vige un Protocollo d'Intesa (2005)
- Attivazione Centro Diurno Alzheimer presso l'ASL di Salerno con la quale vige un Protocollo d'Intesa (2010)
- Attivazione posti letto dedicati presso il reparto di Geriatria dell'AO Moscati di Avellino
- Attivazione letti di sollievo presso l'Hospice "il Giardino dei Girasoli" D.S. Eboli ASL SA
- Attivazione Corso di formazione Regionale "Caregiver Alzheimer" prima qualifica dedicata, in Italia, valida su tutto il territorio nazionale
- Progettualità regionali specifiche nell'ambito degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale a norma dell'art. 1, commi 34 e 34 bis della legge 662/96
- Emendamenti alla Legge di modifica alla LR 11/2007, "Misure per la semplificazione, potenziamento e modernizzazione del sistema integrato del welfare regionale e dei servizi per le non autosufficienze".
- Pubblicazione libro **"Alzheimer: storie di tutti i giorni"** Ed. Luciano 2007 in collaborazione con l'Assessorato alla Sanità Regione Campania
- Pubblicazione libro **"Alzheimer: costi dell'assistenza e bisogni delle Famiglie nella Regione Campania"** Ed. Luciano -2011

- Progettualità regionali specifiche nell'ambito degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale a norma dell'art. 1, commi 34 e 34 bis della legge 662/96
- Istituzione **Comitato Tecnico Scientifico** (D.G.R. 18/2015) sulle demenze di cui l'AIMA fa parte insieme ad altri esperti del settore nominati con **Decreto Presidente Giunta n. 202 del 05/07/2012-**
- Approvazione "**Piano Regionale Demenze**" elaborato con il contributo del CTS di cui sopra con **Decreto C.A. n. 52** del 29/05/2015 - Oggetto: Recepimento Accordo Stato-Regioni del 30/10/2014 e approvazione "Indicazioni operative per la prevenzione, la diagnosi, la cura e la presa in carico delle persone con demenza: verso il P.D.T.A."
- Approvazione Legge 33/2017 per il riconoscimento e sostegno del caregiver familiare con il contributo dell'AIMA
- Approvazione D.D. Regione Campania n. 223/2019 che prevede, in sede di UVI, l'applicazione delle scale di valutazioni previste dal D.M. 26/09/2016.

Auspichiamo una continua collaborazione con le istituzioni e gli altri stakeholder presenti sul territorio per il raggiungimento di sempre maggiori performance.

Le parole chiave di AIMA Napoli Onlus: "**Umanizzazione**", "**prevenzione tutela e promozione della salute**", "**continuità assistenziale**", "**appropriatezza delle cure**".

QUANDO LA DIAGNOSI E' DIFFICILE

A. Postiglione¹, G. Milan²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

²Centro Geriatrico Frullone, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Il numero di persone anziane affette da demenza è in progressivo aumento. Tuttavia, non sempre è possibile ottenere una esatta diagnosi del tipo di demenza. Le ragioni della difficoltà e spesso impossibilità a raggiungere una precisa diagnosi di malattia sono molteplici:

1. La persona anziana affetta da declino cognitivo con o senza disturbi del comportamento molto spesso giunge tardi all'osservazione del medico di medicina generale e delle strutture e dei servizi disponibili sul territorio della nostra Regione. Una esatta diagnosi, infatti, è possibile quando i sintomi e segni clinici sono all'inizio dell'espressione clinica di malattia: l'anamnesi, la visita internistica e neurologica, gli esami emato-chimici, la valutazione neuropsicologica e gli esami strumentali nel loro insieme sono di grande aiuto nel raggiungere una diagnosi precisa di malattia. Purtroppo tutte queste informazioni perdono di efficacia quando i segni e sintomi si sovrappongono e non si riesce a ricostruire l'evoluzione del declino dei vari domini mnemonici e cognitivi e la comparsa di eventuali disturbi del comportamento, che spesso complicano la malattia. Quando compaiono anche segni neurologici, la diagnosi è ancora più complessa, perché non è evidente se questi siano espressione di una lesione vascolare o della normale ed inevitabile evoluzione clinica della demenza. La causa di questo ritardo è in parte secondaria alle condizioni ambientali, culturali e socio-economiche delle persone anziane residenti nell'Italia Meridionale ed in Campania [1,2]. La presenza costante di familiari, che si sostituiscono nei compiti del vivere quotidiano ai loro cari anziani, rende difficile far sospettare la presenza di declino cognitivo, anche perché le persone anziane di frequente non escono di casa o compiono azioni e compiti estremamente semplici e ripetitivi. La ridotta scolarità ed il basso livello culturale, inoltre, impoveriscono il linguaggio, la capacità di astrazione e di calcolo, l'orientamento nello spazio e nel tempo e causano un forte ritardo nel far notare ai familiari segni e sintomi di declino cognitivo.
2. Spesso la valutazione clinica non corrisponde al referto di esami strumentali, sia strutturali (TAC e Risonanza magnetica, RM) che funzionali (SPECT, PET). L'atrofia della corteccia temporale e parietale spesso si accompagna a lesioni vascolari, che possono essere presenti in piccole lacune sotto-corticali o anche in una diffusa sofferenza vascolare della sostanza bianca, che prende il nome di leucoaraiosi. Il ruolo della componente vascolare rende più complessa la valutazione del paziente con declino cognitivo e certamente può far confondere il medico nel porre una esatta diagnosi e prognosi. L'esame PET con ¹⁸FDG spesso mostra una ridotta attività metabolica in distretti cerebrali, che di solito non sono considerati primari nello sviluppo della malattia. Un notevole aiuto è stato di recente fornito dalla possibilità di eseguire esame PET in grado, con opportuni traccianti radioattivi, di mostrare accumulo cerebrale di beta-amiloide e, quindi, suggerire una diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) [3]. Tuttavia, questi accumuli, se presenti, sono di solito distribuiti in tutti i territori cerebrali senza una specificità di localizzazione e, inoltre, sono presenti in quasi tutte le persone anziane di oltre 75-80 anni, anche se non affetti da segni di declino cognitivo. L'uso della PET per la ricerca di depositi di beta-amiloide deve essere utilizzato in casi in cui la diagnosi differenziale è difficile, e, quindi, solo nei casi iniziali di presentazione di malattia, perché diventa del tutto inutile nelle forme più avanzate e gravi di demenza.
3. Anche il medico, inoltre, può spesso essere causa di confusione e difficoltà nel porre una diagnosi precisa ed esatta di malattia. Terapie sedative protratte per molto tempo possono

indurre declino mnesico e cognitivo e suggerire una diagnosi di demenza, che può essere ancora curata con successo se la sospensione della terapia è precoce e persistente. L'uso frequente di antibiotici rende anche frequente la comparsa di segni e sintomi di demenza, in particolare la comparsa di allucinazioni, più di frequente visive, durante terapia con antibiotici chinolonici. Di recente, infatti, il Ministero della Sanità ha dato un allarme sull'uso di antibiotici chinolonici suggerendo di limitarne l'uso solo nei casi veramente necessari tenendo in considerazione l'alta frequenza di complicazioni anche gravi. Molto spesso pazienti con insufficienza respiratoria sono in terapia con farmaci ad attività anti-colinergica, che nel tempo possono indurre peggioramento delle capacità cognitive. Anche pazienti con demenza ed insufficienza respiratoria sono spesso contemporaneamente in terapia con farmaci ad attività anti-colinergica e farmaci inibitori delle colinesterasi creando ancora più complessa la situazione clinica e prognostica della malattia. Altri farmaci ad attività anti-colinergica sono utilizzati in campo gastro-enterico ed urologico e dovrebbero essere limitati ai casi veramente selezionati con una terapia mai molto prolungata.

4. Ulteriore causa di difficoltà nell'ottenere una esatta diagnosi, che è diritto di ogni malato e dovere di ogni medico, è la attuale inutilità di qualsiasi terapia. I tentativi finora vani di ottenere nuovi farmaci per la AD, sempre da utilizzare nelle forme iniziali di malattia, e la mancanza assoluta di terapia per forme di demenza anche molto frequenti, come la demenza fronto-temporale (FTD) ed altre forme gravi, come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la degenerazione cortico-basale (CBD) e tante altre inducono il medico a non porre una diagnosi esatta, perché la progressione e la irreversibilità della malattia è inevitabile e tutte le forme di demenza alla fine sono uguali. Questo atteggiamento è chiaramente non corretto ed ogni medico impegnato nella cura di anziani con demenza ha il compito di ricercare e porre una diagnosi esatta.

Infine, vi sono casi molto complessi in cui la diagnosi è veramente difficile. Oltre la AD e le varie forme di demenza vascolare, che certamente sono quelle maggiormente studiate e diagnosticate, vi sono altre forme di demenza molto diffuse, ma la cui diagnosi non sempre è considerata. Tra queste la FTD nelle sue varianti (tabella 1). La FTD, a differenza dell'AD, riconosce una genesi ereditaria molto elevata, che può raggiungere il 30-50% dei casi. La stessa tabella 1 indica i geni, le cui mutazioni sono maggiormente coinvolti nella patogenesi delle FTD, in particolare nella variante comportamentale, che certamente è la più frequente (bv-FTD). I criteri per la diagnosi di questa forma di demenza sono indicati nelle tabelle 2 e 3 e fanno riferimento sia a quelli pubblicati su Brain nel 2011 da Rascovsky, che a quelli più recenti contenuti nel DSM-V [4,5]: è evidente che i sintomi di malattia sono molto frequenti, anche se spesso sono confusi con disturbi del carattere e del comportamento senza suscitare, almeno nei periodi iniziali, un allarme da parte dei familiari o persone vicine. Tuttavia, anche queste forme possono presentarsi in modo anomalo e, fortunatamente, raro.

Variante comportamentale di FTD (bvFTD) a lenta progressione.

Descriviamo il caso di un paziente molto complesso per il quale la diagnosi è stata particolarmente impegnativa: uomo di 54 anni, destrimane con 17 anni di scolarità. Da oltre 15 anni gravissimi disturbi psico-comportamentali con aggressività e violenza familiare, fasi di depressione profonda alternati a periodi di maniacalità e deliri con diagnosi di disturbo bipolare. Il paziente è sempre stato considerato malato psichiatrico con numerosi ricoveri in ambiente specialistico (TSO) e trattato con antipsicotici ad alto dosaggio. Da circa sei mesi anche deficit cognitivi con compromissione della memoria e delle funzioni esecutive. Alla valutazione cognitiva il paziente si dimostrava vigile, collaborante, orientato nel tempo, nello spazio e nella persona. Presentava ossessività, ripetitività verbale, agitazione psicomotoria e maniacalità alternata a fasi di relativo benessere. Aveva modesti segni extrapiramidali (tremore, troclea, lieve riduzione del pendolarismo degli arti) e gravi disturbi comportamentali compatibili con la bvFTD. Il paziente presentava,

inoltre, totale anosognosia (incapacità di riconoscere i propri deficit) e anosodiaforia (reazione di indifferenza), alterazione della personalità e del tono dell'umore con manifestazioni positive (stati maniacali) e/o negative (stati depressivi), impersistenza e perseverazioni, con ossessività in rituali maniacali, comportamenti non adeguati al contesto. Tutti i sintomi erano compatibili con la diagnosi di bvFTD. La terapia farmacologica con antipsicotici, ansiolitici e antidepressivi ad alto dosaggio, l'intervento non farmacologico (programma di riabilitazione cognitiva, socializzazione e controllo psicologico dei disturbi comportamentali) in regime di Centro Diurno non hanno avuto alcuna efficacia. Tuttavia, analoghi trattamenti in regime residenziale (RSA demenza), hanno portato ad un netto miglioramento e stabilizzazione delle condizioni cliniche, che hanno permesso la progressiva riduzione dei farmaci, sebbene ogni tentativo di reinserire il paziente nel proprio nucleo familiare è stato impossibile.

Il quadro clinico del paziente è risultato compatibile con diagnosi bv-FTD. Il follow-up nel tempo ha permesso di formulare la diagnosi del raro fenotipo di bvFTD a lenta progressione (bv-FTD-Slowly Progressive, bv-FTD-SP) (6). I criteri diagnostici di questa forma non sono stati ancora definiti, pur presentandosi con sintomi cognitivi e comportamenti sovrapponibili alla bv-FTD se non per l'evoluzione estremamente lenta e la discreta conservazione della autonomia nelle attività basiche (ADL). La bv-FTD-SP rappresenta una entità clinica ancora controversa nella sua stessa esistenza, al punto che secondo alcuni studi potrebbe addirittura rappresentare l'esordio tardivo di un disturbo del comportamento nello spettro autistico-Asperger scompensato.

Questo caso mette in evidenza che alcune forme complesse di demenza possono essere diagnosticate solo con una attenta valutazione del paziente anche se protratta nel tempo. L'esordio di FTD è, per sua definizione, insidioso e può essere preceduto per molti anni da quadri psicotici difficilmente inquadrabili, spesso resistenti ai comuni trattamenti farmacologici, ai quali nel tempo si associano deficit cognitivi. Spesso disturbi psichiatrici rendono complessa la diagnosi di bvFTD, perché alcune patologie hanno sintomi che possono confondere. In particolare, bisogna, talvolta, effettuare una diagnosi differenziale con:

- disturbo bipolare
- schizofrenia
- depressione
- deficit attenzionali
- deficit dell'attenzione ed iperattività.

La tabella 4 mette in evidenza le differenze nei sintomi più frequenti e confondenti tra bvFTD e disturbo bipolare (7), mentre la tabella 5 illustra i criteri di diagnosi delle demenze temporali, che maggiormente interessano i disturbi del linguaggio. Anche queste forme, sebbene frequenti, sono poco diagnosticate, anche perché questi disturbi spesso si accompagnano alla compromissione di altri domini cognitivi e non sono considerate come prima causa di demenza (8).

E' evidente che per queste demenze non vi è alcuna terapia attualmente possibile, se non un trattamento sedativo o antidepressivo, ove indicato, e un trattamento logopedico per il linguaggio.

Altre forme di demenza che spesso hanno difficoltà di diagnosi, come la CBD, i cui criteri di diagnosi sono indicati nella tabella 6 (9). Tuttavia, queste forme possono presentarsi anche con sintomi inattesi e confondenti *Degenerazione cortico-basale (CBD) con afasia crociata e rupofobia*. La paziente ha 67 anni, destrimane con 17 anni di scolarità. Presenta difficoltà nell'eloquio da circa 6 mesi con i familiari che riferiscono un esordio rapido associato ad alterazioni comportamentali. La paziente è vigile, collaborante, orientata nel tempo, nello spazio e nella persona. Il tono dell'umore è depresso ed associato a stato ansioso. Ha una grave ossessione per le pulizie di casa, fobia dello sporco e compulsioni rituali di pulizia (rupofobia), esordito circa 10 anni fa ed aggravatosi progressivamente. L'esame neurologico ha messo in evidenza una lieve riduzione del pendolarismo degli arti bilateralmente, rigidità extrapiramidale dell'emilato sinistro, fenomeno della troclea all'arto superiore sinistro e mano aliena omolaterale, con minima levitazione. L'esame del linguaggio ha dimostrato un eloquio rallentato e difficoltoso, disprosodia,

parafasie fonemiche e semantiche con pause anomiche, numerose ripetizioni della prima sillaba prima di pronunciare parole polisillabiche e foneticamente complesse come da disturbo prassico pseudo-balbuziente. L'aprassia del discorso (AOS) è un disturbo del linguaggio che interessa la pianificazione e programmazione motoria della produzione del discorso. Questa condizione differisce sia dalla afasia che dalla disartria e raramente da sola rappresenta l'esordio di una patologia neurodegenerativa, portando inevitabilmente al ritardo della diagnosi. L'esame PET encefalo con ¹⁸FDG ha evidenziato una riduzione del metabolismo nella corteccia temporo-parietale, fronto-opercolare e dorsolaterale dell'emisfero cerebrale destro, nei nuclei della base e talamo destro e nel cervelletto (sin>dx). La PET-β-Amiloide è risultata negativa per accumulo di placche. L'afasia crociata è causata da lesioni delle aree corticali del linguaggio (area di Broca e area di Wernicke) dell'emisfero non dominante [10]. Nella maggior parte delle patologie neurodegenerative, in pazienti con AOS si riscontrano anomalie che coinvolgono l'emisfero destro da solo o comunque in misura maggiore. La rupofobia, che nel caso della paziente data la complessità e la gravità della sintomatologia, può essere inquadrata come un OCD (disturbo ossessivo-compulsivo), non è mai stata descritta quale sintomo di esordio delle demenze e/o della CBD. Altri tipi di OCD sono stati invece descritti in esordio delle demenze frontotemporali (FTD) possono rappresentare un fenotipo clinico di esordio, seppur raro. L'afasia crociata con aprassia del linguaggio invece è stata descritta in un unico caso clinico come esordio della CBD. Il quadro clinico della paziente risulta compatibile con una diagnosi di possibile CBD, con esordio atipico caratterizzato da afasia crociata con predominante aprassia del linguaggio ed OCD (rupofobia). La presentazione di questi casi è una semplice dimostrazione della complessità che spesso il medico specialista deve affrontare per porre una esatta diagnosi di demenza. Bisogna riconoscere che non sempre questo obiettivo si può o si riesce a raggiungere, proprio per la complessità della presentazione clinica.

E', tuttavia, necessario tener sempre presente che il paziente, nonostante la inevitabile, progressiva e non arrestabile progressione della malattia, ha sempre diritto di avere una diagnosi precisa per prendere adeguata iniziative mediche, assistenziali, sociali e familiari, così come il medico specialista ha il dovere di giungere ad una diagnosi quanto più possibile esatta nei limiti della complessità clinica.

Tabella n. 1

DISTURBO NEUROCOGNITIVO DOVUTO A DEGENERAZIONE FRONTOTEMPORALE – DSM –V (FTD FRONTO-TEMPORAL DEMENTIA)	
Fenotipi	Genotipi
<ul style="list-style-type: none"> • Variante Comportamentale di FTD (Behavioral Variant FTD, bvFTD) • Afasia Progressiva Primaria (PPA). <ul style="list-style-type: none"> ○ Variante non fluente (nfvPPA) ○ Variante Semantica ((svPPA) ○ Variante Logopenica (lvPPA) • Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) • Degenerazione Cortico basale (CBD) 	<ul style="list-style-type: none"> • MAPT (microtubulo associated protein Tau gene), • GRN (granulin gene), • C9ORF72 (chromosome 9 open reading frame 72), • CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B), • VCP (gene encoding valosin-containing protein), • TARDBP (TAR DNA-binding protein TDP-43), • FUS (fused-in-sarcoma).

Tabella n. 2

CRITERI DI DIAGNOSI DEMENZA FRONTOTEMPORALE (FTD) Rascovsky et, Brain 2011	
<p>I. Malattia neurologica di natura neurodegenerativa Il seguente sintomo deve essere presente per i criteri di bvFTD: A. Progressivo deterioramento del comportamento e/o della cognitiv�, rilevato con l'osservazione o riferito, da un caregiver informato</p>	<p>III. BVFTD PROBABILE A. Positivit� ai criteri clinici per demenza frontotemporale variante comportamentale clinicamente possibile B. Significativo declino funzionale (riferito dal caregiver o evidenziato alla Clinical Dementia Rating Scale o dagli score di Attivit� di Base e Strumentali della vita quotidiana) C. Neuroimaging consistente con demenza frontotemporale (uno dei seguenti C1-C.2 deve essere presente): C.1. Atrofia frontale o temporale anteriore alle immagini TAC o RMN C.2. Ipoperfusione o ipometabolismo frontale o temporale anteriore alle immagini PET o SPECT</p>
<p>II. BVFTD POSSIBILE Tre dei seguenti sintomi comportamentali/cognitivi (A-F) devono essere presenti. Il rilievo richiede che i sintomi siano persistenti o ricorrano, piuttosto che singoli o rari eventi A. Precoce disinibizione comportamentale [uno dei seguenti sintomi (A.1-A.3) deve essere presente]: A.1 Comportamento sociale inappropriato A.2 Perdita di educazione o di decoro A.3 Impulsivit�, fretteiosit� o azioni prive di attenzione B. Precoce apatia o inerzia [uno dei seguenti sintomi (B.1-B.2) deve essere presente] B.1 Apatia B.2 Inerzia C. Precoce perdita di empatia [uno dei seguenti sintomi</p>	<p>IV. Demenza Frontotemporale, variante comportamentale definita istopatologicamente: deve essere presente il criterio A associato al criterio B od al criterio C. A. Positivit� ai criteri clinici per demenza frontotemporale variante comportamentale possibile o probabile B. Evidenza istopatologia di degenerazione lobare fronto-temporale alla biopsia cerebrale od all'autopsia C. Presenza di mutazioni genetiche note come patogenetiche</p>

<p>(C.1-C.2) deve essere presente]</p> <p>C.1 Diminuita risposta ai bisogni e sentimenti altrui C.2 Diminuito interesse sociale, capacità di relazionarsi con gli altri e capacità emotivo-empatica</p> <p>D. Precoce comportamento perseverativo, stereotipato o compulsivo/ritualistico [uno dei seguenti sintomi (D.1-D.3) deve essere presente]</p> <p>D.1 Movimenti semplici ripetitivi D.2 Comportamenti complessi, compulsivi o ritualistici D.3 Linguaggio stereotipato</p> <p>E. Iperoralità e cambiamenti delle abitudini alimentari [uno dei seguenti sintomi (E.1-E.3) deve essere presente]</p> <p>E.1 Cambiamento delle preferenze alimentari E.2 Abbuffate compulsive, aumento del consumo di alcohol o del fumo di sigaretta E.3 Esplorazione orale di oggetti o consumo di oggetti non commestibili</p> <p>F. Profilo neuropsicologico: deficit esecutivi con relativa preservazione della memoria o delle funzioni visuo-spaziali [tutti i seguenti sintomi (F.1-F.3) devono essere presenti]</p> <p>F.1 Deficit in test che valutano le funzioni esecutive F.2 Risparmio relativo di memoria episodica F.3 Risparmio relativo di funzioni visuospatiali</p>	<p>V. Criteri di esclusione per Demenza Frontotemporale variante comportamentale</p> <p>I criteri A e B non devono trovare risposta. Il criterio C può essere positivo per bvFTD possibile, ma deve essere negativo per bvFTD probabile</p> <p>A. Il pattern dei deficit è meglio spiegato da un'altra condizione del SNC non neurodegenerativa o da un'altra condizione medica</p> <p>B. I disturbi comportamentali sono meglio spiegati da una condizione psichiatrica</p> <p>C. I biomarcatori indicano fortemente una Demenza di Alzheimer o un'altra condizione neurodegenerativa.</p>
---	---

Tabella n. 3

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, DSM-5 5TH EDITION, AMERICAN PSYCHIATRIC PUBLISHING, 2013	
<p>Disturbo neurocognitivo maggiore - Criteri diagnostici</p> <p>A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive; e 2. Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata. <p>B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., come minimo, necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci).</p> <p>C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.</p> <p>D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia). Senza specificazione</p> <p><i>Specificare se dovuto a:</i> Malattia di Alzheimer, Degenerazione frontotemporale, Malattia a corpi di Lewy, Malattia vascolare, Trauma cranico, Uso di sostanze/farmaci, Infezione da HIV, Malattie da prioni, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, Altra condizione medica, Eziologie molteplici, Senza specificazione</p> <p><i>Specificare:</i> Senza alterazione comportamentale: Se l'alterazione cognitiva non è accompagnata da alcuna alterazione comportamentale clinicamente significativa.</p> <p>Con alterazione comportamentale (specificare l'alterazione): Se l'alterazione cognitiva è accompagnata da un'alterazione comportamentale clinicamente significativa (per es., sintomi psicotici, disturbi dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali). Specificare la gravità attuale: Lieve: Difficoltà con le attività strumentali della vita quotidiana (per es., lavori domestici, gestione del denaro). Moderata: Difficoltà con attività di base della vita quotidiana (per es., alimentazione, vestirsi). Grave: Completamente dipendente.</p>	<p>Disturbo neurocognitivo lieve - Criteri diagnostici</p> <p>A. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su: 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive; e</p> <p>2. Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.</p> <p>B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci, sono conservate, ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).</p> <p>C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.</p> <p>D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per esempio, disturbo depressivo maggiore, schizofrenia). <i>Senza specificazione</i> <i>Specificare se dovuto a:</i> Malattia di Alzheimer, Degenerazione frontotemporale, Malattia a corpi di Lewy, Malattia vascolare, Trauma cranico, Uso di sostanze/farmaci, Infezione da HIV, Malattie da prioni, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, Altra condizione medica, Eziologie molteplici, Senza specificazione</p> <p><i>Specificare:</i> Senza alterazione comportamentale: Se l'alterazione cognitiva non è accompagnata da alcuna alterazione comportamentale clinicamente significativa.</p>
DISTURBO NEUROCOGNITIVO FRONTOTEMPORALE MAGGIORE O LIEVE CRITERI DIAGNOSTICI DSM-V	
<p>A. Sono soddisfatti i criteri per il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve.</p> <p>B. Il disturbo ha esordio insidioso e progressione graduale.</p> <p>C. 1) o 2):</p>	
<p>1. Variante relativa al comportamento:</p> <p>a. Tre o più dei seguenti sintomi comportamentali:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Disinibizione comportamentale. II. Apatia o inerzia. III. Perdita di simpatia o empatia. IV. Comportamento perseverante, stereotipato o compulsivo/ritualistico. V. Iperoralità e cambiamenti nella dieta. <p>b. Declino prominente nella cognitività sociale e/o nelle abilità esecutive.</p>	<p>2. Variante relativa al linguaggio:</p> <p>a. Declino prominente nella capacità di linguaggio, in forma di produzione del linguaggio, word finding, denominazione degli oggetti, grammatica o comprensione delle parole.</p>
<p>D. Relative difficoltà dell'apprendimento e della memoria e della funzione percettivo- motoria.</p> <p>E. L'alterazione non è meglio spiegata da malattie cerebrovascolari, da un'altra malattia neurodegenerativa, dagli effetti di una sostanza o da un altro disturbo mentale, neurologico o sistemico.</p>	

Un probabile disturbo neurocognitivo frontotemporale è diagnosticato se è presente uno dei seguenti criteri; altrimenti, deve essere diagnosticato un possibile disturbo neurocognitivo frontotemporale:

1. Evidenza di una mutazione genetica causativa del disturbo neurocognitivo frontotemporale dall'anamnesi familiare o da test genetici. 2. Evidenza di coinvolgimento del lobo frontale e/o temporale sproporzionato dal neuroimaging

Un possibile disturbo neurocognitivo frontotemporale viene diagnosticato se non ci sono evidenze di una mutazione genetica e il neuroimaging non è stato eseguito

Tabella n. 4

Diagnosi differenziale tra FTD e disturbi psichiatrici/Disturbo Bipolare	
<p>Disturbo Psichiatrico/ bipolare</p> <ul style="list-style-type: none">• Esordio acuto/subacuto (tra i 15-30 anni)• Storia familiare per disturbi dell'umore e/o psichiatrici• Storia di episodi multipli di disturbi del tono dell'umore• Presenza di comorbidità psichiatrica (ansia ed abuso di sostanze)• Idee di suicidio e precedenti tentativi di suicidio• Deficit cognitivi limitati	<p>Demenza Frontotemporale</p> <ul style="list-style-type: none">• Esordio insidioso (tra i 40-45 anni)• Storia familiare positiva per demenza• Decorso progressivo e continuo con involuzione costante• Progressivo coinvolgimento delle funzioni cognitive• Esami Genetici e/o neuroimaging suggestivi di demenza• Scarsa risposta alle terapie antipsicotiche

Tabella 5

Criteria per la diagnosi della variante nonfluente/agrammatica di Afasia Progressiva Primaria (nfvPPA) Gorno-Tempini, Neurology 2011	
<p>1. Diagnosi Clinica</p> <p>Almeno 1 dei seguenti aspetti deve essere presente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agrammatismo del linguaggio • Linguaggio faticoso, interrotto da inconsistenti errori e distorsione del tono (aprassia del linguaggio) <p>Almeno 2-dei 3 dei seguenti aspetti deve essere presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errata comprensione di frasi sintatticamente complesse • Comprensione di singole parole • Comprensione degli oggetti 	<p>2. Imaging</p> <p>Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di nfv-PPA • L'imaging deve avere 1 o più dei seguenti aspetti: <ul style="list-style-type: none"> a. Atrofia predominante in area fronto-insulare posteriore sinistra alla MRN b. Ipoperfusione o ipometabolismo alla Spect o alla PET in area fronto-insulare posteriore sinistra
<p>3. Conferma neuropatologica: criterio 1 e criterio 2 o 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di nfv-PPA • Evidenza istopatologica di specifica neuropatologia degenerativa • Presenza di mutazione genetica 	
Criteria per la diagnosi della variante semantica di Afasia Progressiva Primaria (svPPA) Gorno-Tempini, Neurology 2011	
<p>1. Diagnosi Clinica.</p> <p>Entrambi i seguenti aspetti devono essere presenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterata denominazione • Alterata compromissione di singole parole <p>Almeno 3 dei seguenti aspetti deve essere presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errato riconoscimento di oggetti, in particolare per oggetti di scarsa frequenza d'uso o basso rapporto familiare • Dislessia o disgrafia • Ripetizione conservata • Produzione di parole conservata 	<p>2. Imaging</p> <p>Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di sv-PPA • L'imaging deve avere 1 o più dei seguenti aspetti: <ul style="list-style-type: none"> a. Atrofia predominante del lobo temporale anteriore b. Ipoperfusione o ipometabolismo alla Spect o alla PET del lobo temporale anteriore
<p>3. Conferma neuropatologica: criterio 1 e criterio 2 o 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di sv-PPA • Evidenza istopatologica di specifica neuropatologia degenerativa • Presenza di mutazione genetica nota 	
Criteria per la diagnosi della variante logopenica di Afasia Progressiva Primaria (PPA) Gorno-Tempini, Neurology 2011	
<p>1. Diagnosi Clinica.</p> <p>Entrambi i seguenti aspetti devono essere presenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterato recupero di una singola parola nel linguaggio spontaneo e nella denominazione • Alterata ripetizione di frasi e sentenze <p>Almeno 3 dei 4 aspetti deve essere presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errori fonologici nel linguaggio spontaneo e nella denominazione • Conservata comprensione di una singola parola e riconoscimento di oggetti • Conservata capacità motoria nel linguaggio 	<p>2. Imaging</p> <p>Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di variante logopenica di PPA • L'imaging deve avere 1 o più dei seguenti aspetti: <ul style="list-style-type: none"> a. Atrofia predominante perisilviana o parietale posteriore sinistra b. Ipoperfusione o ipometabolismo alla Spect o alla PET dell'area perisilviana o parietale posteriore sinistra
<p>3. Conferma neuropatologica: criterio 1 e criterio 2 o 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica di variante logopenica di PPA • Evidenza istopatologica di specifica neuropatologia degenerativa • Presenza di mutazione genetica nota 	

Tabella n. 6

Criteri di diagnosi della Degenerazione Corticobasale (CBD) Armstrong, Neurology 2013		
A) Diagnosi della SINDROME Corticobasale (CBS)		
CBS Probabile	Presentazione asimmetrica di 2 dei seguenti sintomi: a) Rigidità o acinesia di un arto b) Distonia di un arto c) Mioclono di un arto Più due dei seguenti sintomi: a) Aprassia orofacciale o di un arto b) Deficit sensoriale corticale c) Fenomeno della mano aliena (più che la semplice levitazione)	
CBS Possibile	Può essere simmetrico uno dei seguenti sintomi: 1) Rigidità o acinesia degli arti 2) Distonia degli arti 3) Mioclono di uno o più arti 4) Aprassia orobuccale o degli arti 5) Deficit sensoriale corticale 6) Fenomeno della mano aliena	
Sindrome spaziale-comportamentale frontale (FBS)	2 dei seguenti sintomi : a) disfunzione delle funzioni esecutive, b) cambiamenti comportamentali o di personalità, c) deficit visuo-spaziali.	
Sindrome da paralisi sopranucleare progressiva (PSPS)	3 dei seguenti sintomi: a) rigidità assiale o rigidità simmetrica degli arti, b) instabilità posturale o cadute, c) incontinenza urinaria, d) cambiamento comportamentale, e) paralisi sopranucleare verticale dello sguardo o riduzione della velocità dei movimenti saccadici.	
Afasia primaria progressiva non fluente/agrammatica (NAV)	Linguaggio difficoltoso ed agrammatico in associazione con uno dei seguenti sintomi: a) deficit della comprensione grammaticale con relativa conservazione della comprensione delle singole parole, b) produzione del linguaggio distorta ed impacciata (aprassia del linguaggio)	
B) Diagnosi della DEGENERAZIONE Cortico Basale (CBD)		
	Criteri clinici di ricerca per la CBD probabile sporadica	Criteri Clinici per la CBD possibile
Presentazione	Esordio insidioso e progressione graduale	Esordio insidioso e progressione graduale
Durata minima dei sintomi, anni	1	1
Età di esordio in anni	>= 50	Non minimo
Storia familiare	Esclusa	Permessa
Fenotipi permessi	CBS probabile o FBS o NAV più almeno uno dei criteri della CBS	Possibile CBS o FBS o NAV o PSPS più almeno uno dei criteri della CBS
C) Criteri di esclusione sia per i criteri clinici di ricerca per la CBD probabile sporadica che per la CBD possibile		
Evidenza di diagnosi per Demenza a corpi di Lewy, di Atrofia Multisistemica, di Malattia di Alzheimer o di Sclerosi Laterale amiotrofica; afasia primaria variante semantica o logopenica; lesioni cerebrali suggestive di cause focali, mutazioni della progranulina o riduzione dei livelli plasmatici di progranulina, mutazioni di TDP-43 o fused in sarcoma (FUS).		

Bibliografia

1. Iavarone A, Milan G, Vargas G, et al. Role of functional performance in diagnosis of dementia in elderly people with low educational level living in Southern Italy. Aging Clin

- Exp Res. 2007 Apr; 19(2):104-9.
2. Milan G, Iavarone A, Vargas NF, et al. Effects of demographic and environmental variables on cognitive performance in a rural community sample of elderly people living in Southern Italy. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Oct; 16(5):398-402.
 3. Dumba M, Khan S, Patel N, et al. Clinical ¹⁸F-FDG and amyloid brain positron emission tomography/CT in the investigation of cognitive impairment: where are we now? *Br J Radiol*. 2019 May; 14:20181027.
 4. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep; 134(Pt 9):2456-77.
 5. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*, 5th edition. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013
 6. Brodtmann A, Cowie T, McLean C, et al. Phenocopy or variant: a longitudinal study of very slowly progressive frontotemporal dementia. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 6; 2013.
 7. Galimberti D, Dell'Osso B, Altamura AC, et al. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015 Nov 15; 78(10):684-92.
 8. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* (2011); 76:1006–14.
 9. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80:496–503.
 10. Brodtmann A, Pemberton H, Darby D, et al. Diagnostic Distortions: A Case Report of Progressive Apraxia of Speech. *J Alzheimers Dis*. 2016 Apr 19; 53(1):79-83

FARMACONUTRIZIONE E FRAGILITA' COGNITIVA

S. Putignano¹, D. Putignano², F. Santamaria¹

¹Geriatra ASL Napoli 1; ²AGEAS

Lo sviluppo di nuove tecnologie, di nuove conoscenze e le continue nuove acquisizioni della medicina hanno, negli ultimi anni, contribuito, in maniera fortemente significativa, ad un miglioramento della qualità della vita che ha comportato un invecchiamento della popolazione e la conseguente necessità di ridefinire il concetto di “anziano” (Ultrasessantenne? Ultrasessantacinquenne? Che ha superato l'età media?..). Cresce la speranza di vita alla nascita (trend in aumento) (fig.1) che è di circa 80,8 anni per i maschi ed è ormai vicina a 85 anni per le donne. Proiezioni attendibili, inoltre, prevedono che nel 2065, in Italia, la fascia di popolazione con età maggiore di 65 anni supererà il 33,3% con particolare incremento degli ultraottantacinquenni che passeranno dal 4,1% al 9,3% della popolazione generale (fig.2). L'impatto assistenziale sarà sempre più forte perché l'invecchiamento della popolazione sta comportando un aumento in numero assoluto delle cronicità che, tra l'altro, si presentano in età più avanzata caratterizzando il fenomeno della “compressibilità delle malattie” (fig.3). Il nuovo assetto demografico, ma particolarmente l'età elevata raggiunta da così tante persone, sta di fatto spostando gli obiettivi della ricerca e della medicina nel migliorare la qualità della vita piuttosto che nel cercare di allungarla ulteriormente. Le demenze rappresentano la quarta causa di morte negli ultrasessantacinquenni dei paesi occidentali e il 60% di tutti i casi di demenza è rappresentato dalla AD per cui l'interesse del mondo geriatrico è particolarmente alto verso queste patologie. La prevalenza di demenza, stimata in 50 mln di casi nel 2018 e con una previsione di 152 mln di casi nel 2050, ha comporta costi economici superiori a un milione dollari nel 2018 (World Alzheimer Report 2018). L'assenza di terapie risolutive per le demenze e il previsto ulteriore invecchiamento della popolazione disegnano proiezioni epidemiologiche preoccupanti e stanno determinando grande attenzione sulla prevenzione (fattori di rischio modificabili) e sull'individuazione precoce di sintomi indicativi di declino cognitivo patologico. L'“alert” è così alto che l'International Association of Gerontology and Geriatrics (I.A.G.G.) e l'International Academy on Nutrition and Aging (I.A.N.A.) hanno avvertito la necessità di costituire un gruppo di lavoro comune per individuare e definire la condizione di fragilità cognitiva. Il gruppo di lavoro ha formulato il concetto di “fragilità cognitiva” come “Stato di riserva cognitiva ridotta, diverso dal fisiologico invecchiamento del cervello e potenzialmente reversibile”, (CDR:0,5).

Una recente review sulla definizione di fragilità cognitiva ha evidenziato associazioni significative tra fragilità cognitiva e fragilità fisica o velocità dell'andatura assegnando alla perdita di massa muscolare un ruolo fondamentale nello sviluppo di questa condizione. Ulteriori studi, in particolare un'altra review, dimostrano che un ridotto apporto proteico e di vitamina D aumentano il rischio di sviluppo della fragilità e raccomandano di controllare e bilanciare lo stato nutrizionale negli anziani per prevenire la sarcopenia. In ogni caso, pur riconoscendo un ruolo protettivo al supplemento proteico contro la sindrome da fragilità, mancano indicazioni certe sulla quantità di integratori proteici da somministrare quotidianamente e sono, anche in considerazione di possibili danni derivanti dall'eccesso di somministrazione di proteine nell'anziano, necessari ulteriori studi in tal senso.

La sintesi proteica è alla base della memoria (Breve, Lungo termine, Sensoriale, Cellulare, Metabolica, Batterica) per cui qualunque intervento nutrizionale, metabolico, ormonale, farmacologico può determinare alterazioni della sintesi proteica cellulare e neuronale con conseguente azione, in negativo e/o in positivo, sulla memoria (cosciente e non cosciente). Le conoscenze attuali, anche se non ci danno indicazioni chiare e conclusive su possibili terapie integrative, sicuramente ci forniscono dati e “alert” da tenere presente per assicurare una adeguata

sintesi proteica cellulare e neuronale. Le proteine sono composte da aminoacidi e quindi carenze di questi ultimi e, comunque, interventi e/o variazioni di sostanze (Ossigeno, Glucosio, Insulino-resistenza, GPL-1, Aminoacidi essenziali, EPA – DHA, Omocisteina, FT3, Citochine infiammatorie, LPS, Cortisolo, Vit.D, etc.) che ne modifichino l'attività determinano inevitabilmente alterazioni della sintesi proteica e quindi della memoria.

In ogni caso l'assenza di significative innovazioni farmacologiche e la sempre più diffusa consapevolezza che una corretta alimentazione accompagnata ad un sano stile di vita riducono il rischio di malattie e sono fondamentali per mantenere il proprio stato di salute stanno determinando un notevole aumento di interesse per il rapporto tra alimentazione e salute.

D'altronde è, in ogni caso, fondamentale assicurare i normali livelli di assunzione dei nutrienti (fig.4) (antiossidanti, immunostimolanti, antinfiammatorie) e ripristinare la normale vitalità del tratto gastrointestinale.

Si fa spazio per questo la ricerca nutraceutica che si basa sul principio di sinergia nutrizionale (più ampio è lo spettro dei nutrienti assunti, maggiore ne è l'assimilazione e l'efficacia e, nello stesso tempo, minori sono le quantità necessarie di ciascun specifico nutriente) agendo su più fronti (Sostegno all'ecosistema intestinale, alla produzione energetica mitocondriale, alla fluidità delle membrane cellulari, alla produzione di neurotrasmettitori, alla funzione epatica. Contrasto all'infiammazione cronica, disregolazione della risposta immune, ai processi neurodegenerativi e di aging) (fig.5).

Gli alimenti nutraceutici vengono comunemente anche definiti alimenti funzionali, pharma food o farmalimenti. Un nutraceutico è un alimento che associa a componenti nutrizionali selezionati per l'alta digeribilità e l'ipoallergenicità, le proprietà curative di principi attivi naturali di comprovata e riconosciuta efficacia. In realtà si dovrebbe distinguere tra i termini "nutraceutico" e "alimento funzionale" o "farmalimento" in quanto il primo si riferisce alla singola sostanza con proprietà medicamentose presente nell'alimento, il secondo tende piuttosto a identificare l'intero cibo che presenta proprietà benefiche.

I nutraceutici possiedono proprietà utili per il mantenimento della normale funzione del sistema nervoso centrale (SNC) e per il trattamento delle patologie che possono compromettere le funzioni cognitive. I percorsi neurali, se stimolati, subiscono modificazioni positive (trofismo e arricchimento delle connessioni/complessità delle reti), mentre si impoveriscono e si atrofizzano se l'attività si riduce o diventa scarsamente strutturata (carenza di stimoli ambientali/ danno strutturale).

Così, per la salute del SNC sono necessari:

1. il mantenimento di un adeguato trofismo neuronale e una buona integrità delle reti neurali (salute anatomica del SNC);
2. l'adeguata attività delle suddette reti, affinché si rafforzino e strutturino le architetture funzionalmente efficaci e si ottimizzi lo sviluppo dei sistemi più utilizzati (salute funzionale del SNC).

Pertanto si dovrebbero:

- prevenire patologie (anche sistemiche) che compromettono la vascolarizzazione del SNC, che ne alterano il metabolismo o producono infiammazione (aterosclerosi, diabete, multimorbilità, tossicosi endogene/esogene, carenze di elementi essenziali);
- promuovere una adeguata attività cerebrale (coinvolgimento quotidiano in attività stimolanti, miglioramento del flusso cerebrale, della neurotrasmissione e del metabolismo neuronale).

La neurogenesì e neuroplasticità, che sembrano contribuire al mantenimento di un adeguato livello cognitivo anche in età adulta/avanzata, sono stimulate da una vita attiva sia fisicamente che intellettualmente, ma non possono tuttavia prescindere dal substrato di una buona funzione neuronale. Pertanto, l'effetto dei nootropi (farmaci che migliorano le capacità cognitive, come gli anticolinesterasici) può essere vanificato se sono carenti/assenti alcuni elementi essenziali per il funzionamento del SNC e per il mantenimento della sua architettura (vitamine, precursori dei fosfolipidi e dei neurotrasmettitori), oppure quando il danno è così esteso da compromettere

irreversibilmente la funzione. In questo ambito la nutraceutica offre possibili spunti di intervento, alcuni ormai consolidati, altri promettenti in ambito pre-clinico, ma attualmente privi di solide evidenze nell'uomo.

Vi sono molte sostanze che rappresentano insostituibili precursori di composti fondamentali per il metabolismo neuronale e il mantenimento della salute cerebrale. Alcune di esse sono meritevoli di essere citate sia per il loro apporto fondamentale al funzionamento del SNC che per le ripercussioni assai deleterie sulla cognitivtà che sicuramente implica una eventuale loro carenza.

Normale funzione del sistema nervoso centrale

Acidi grassi mono e polinsaturi

Da tempo sta emergendo l'importanza della frazione lipidica degli alimenti come possibile modulatore nello sviluppo di patologie croniche, prevalentemente in ambito cardiovascolare e cognitivo. Per quanto riguarda la performance cognitiva, essa sembra essere correlata:

- negativamente con l'introito di acidi grassi saturi (SFA),
- positivamente con quello di acidi grassi mono- (MUFA) e polinsaturi (PUFA, ω -3 ed ω -6), le cui principali fonti alimentari sono il pesce e gli oli vegetali.

Diete con un elevato rapporto PUFA/SFA sono state associate a miglior metabolismo cerebrale; inoltre, l'introito di PUFA e il rapporto PUFA/SFA e ω -3/ ω -6 sembrano modulare l'infiammazione e il danno vascolare nel SNC.

L'assunzione con la dieta di acido docosaesaenoico (DHA) presenta notevole rilevanza per la sintesi dei fosfolipidi che vanno a formare la membrana neuronale che è fondamentale nella modulazione del segnale, nel funzionamento delle sinapsi e nei processi di neuroplasticità. Due recenti metanalisi hanno mostrato gli effetti benefici apportati dall'introito di pesce con la dieta (>100g/settimana) in termini di prevenzione della AD (RR 0,89; IC 95% 0,79-0,99) così come dell'introito di DHA, in termini di prevenzione di demenza da tutte le cause (RR 0,86; IC 95% 0,76-0,96). L'incapacità, da parte dei trial clinici, di dimostrare in modo convincente l'effetto di integratori contenenti ω -3 sulle funzioni cognitive potrebbe essere imputabile al modo/tempo di somministrazione dei supplementi oltre che ad altri fattori possibilmente associati all'introito alimentare di PUFA (ma assenti nei supplementi).

Vitamine e antiossidanti

Tra le vitamine sono sicuramente meritevoli di menzione le vitamine del gruppo B, specialmente folati, vitamina B6 e B12, essenziali nella clearance dell'omocisteina e nella rigenerazione della S-adenosil-metionina (SAM, importante donatore di metili per reazioni enzimatiche con un forte impatto sulla metilazione del DNA, possibilmente coinvolto in processi neurodegenerativi). Al momento le metanalisi su studi di intervento che esplorano l'effetto dell'integrazione "aprioristica" di queste vitamine sulle funzioni cognitive non hanno mostrato particolare efficacia. Quello che si può affermare con sicurezza è che si tratta di sostanze essenziali per il normale funzionamento neuronale; inoltre, le manifestazioni da carenza di molte vitamine del gruppo B hanno conseguenze cognitive e comportamentali ben note da decenni e per questo andrebbero accuratamente prevenute. Anche la carenza di vitamina D sembra associarsi a declino cognitivo, almeno parzialmente reversibile dopo reintegro. Nonostante i loro effetti antiossidanti e il loro possibile ruolo nella prevenzione del danno neuronale, non vi sono forti e sicure raccomandazioni per la somministrazione di vitamine A, C ed E per il trattamento del declino cognitivo, in assenza di una loro carenza nutrizionale.

Nelle patologie che possono compromettere le funzioni cognitive

L'epidemiologia delle demenze vede la malattia di Alzheimer (AD) e, in minor misura, la demenza vascolare (VD) come principali cause di declino cognitivo età correlato. Da molti anni è discussa la possibile condivisione, da parte di AD e VD, di numerosi fattori eziopatogenetici (ipertensione, diabete, fumo, ecc.) e sicuramente, il danno vascolare contribuisce all'aggravamento delle

manifestazioni cliniche dell'AD. I nutraceutici disponibili per il trattamento del declino cognitivo senile mirano pertanto a compensare le principali manifestazioni cliniche dell'AD attraverso un potenziamento del sistema colinergico e il contenimento della deposizione di amiloide nel SNC, oltre a mantenere l'integrità del sistema cerebrovascolare favorendo il flusso ematico locale.

L'acetilcolina è uno dei neurotrasmettitori più rappresentati a livello del SNC e ricopre un ruolo cruciale nel mantenimento delle funzioni cognitive. Nei pazienti affetti da AD la trasmissione colinergica risulta severamente compromessa; per questo motivo, un potenziamento del sistema colinergico rappresenta un approccio terapeutico razionale in questa patologia. I due principali approcci terapeutici sono l'aumento della produzione di acetilcolina, indotto dalla somministrazione di precursori, e l'aumento della persistenza sinaptica del neurotrasmettitore, tramite l'impiego di inibitori delle acetilcolinesterasi, gli enzimi responsabili della clearance sinaptica dell'acetilcolina.

La citicolina può avere effetti benefici sia nel declino cognitivo degenerativo che in quello vascolare in vari modi (inibizione dell'apoptosi, potenziamento della neuroplasticità, sintesi fosfolipidica e dell'acetilcolina (ACh)).

Il CITICOLINAGE Study (Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study) incoraggia il ruolo della somministrazione combinata nella gestione della demenza di Alzheimer in quanto rallenta la progressione della malattia. Nel trial ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) la colina alfoscerato (1200 mg/die) associata agli anticolinesterasici ha dimostrato migliori risultati rispetto alla sola terapia anticolinesterasica con rallentamento della progressione del deficit cognitivo, riduzione dei disturbi comportamentali e del quadro di apatia in pazienti affetti da AD con componente vascolare. Altri studi mostrano come la somministrazione di citicolina con o senza anticolinesterasici migliora le abilità cognitive rispetto a un gruppo di pazienti controllo.

L'omotaurina, composto isolato da diverse specie di alghe marine rosse, sembra avere una discreta attività nel ridurre la tossicità indotta dalla beta-amiloide ($A\beta$). In modelli animali, il meccanismo di azione sembra consistere nella proprietà di agonista dei recettori per l'acido γ -amino-butyrico (GABA) e in una (non completamente spiegata) riduzione delle concentrazioni di $A\beta_{40-42}$ nel SNC. Purtroppo, i risultati dei trial condotti sull'uomo sono stati messi in discussione per problemi statistici. Tuttavia, i dati dello studio ALPHASE (più di mille soggetti con AD lieve-moderata, seguiti per 18 mesi) suggeriscono che la somministrazione dell'analogo sintetico dell'omotaurina, il tramiprosato, al dosaggio di 300 mg/die in 2 somministrazioni, può avere effetti benefici in termini di minor riduzione del volume ippocampale (misurato con RM) e di ridotta progressione del deficit cognitivo. L'effetto sarebbe più marcato nei pazienti portatori dell'allele 4 dell'apolipoproteina E (noto fattore di rischio per AD).

Tra gli estratti di piante più impiegati nella terapia del declino cognitivo, sono sicuramente da citare quelli di Ginkgo biloba, in uso ormai da molti anni in ambito clinico. Le sue foglie contengono un'elevata concentrazione di terpeni e flavonoidi, con proprietà di modulazione del flusso cerebrale ed antiossidanti, che si uniscono ad altri effetti benefici riscontrati in studi pre-clinici, possibilmente sinergici nel trattamento della neurodegenerazione. Alcune recenti metanalisi depongono a favore di un effetto positivo (in termini di performance cognitiva e disturbi comportamentali) dell'estratto di Ginkgo biloba (EGB-761) in pazienti con declino cognitivo lieve o AD; in particolare, sembra che l'impatto della terapia sia significativo per dosaggi superiori ai 200 mg/die. I flavonoidi e più in generale i polifenoli di origine vegetale (tra cui anche curcumina e resveratrolo) hanno mostrato ottimi risultati negli studi pre-clinici, migliorando la perfusione cerebrale e dimostrando ulteriori attività benefiche tra cui il controllo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del carico di amiloide. Alcuni di essi raggiungono sicuramente il SNC e migliorano le performance cognitive nei modelli animali; tuttavia, i trial randomizzati controllati con polifenoli condotti sull'uomo sono pochi e di piccole dimensioni, hanno spesso valutato gli effetti di integrazioni con alimenti contenenti (anche) la sostanza da studiare e non hanno dato purtroppo risultati univoci.

Ad oggi il mondo della “neuro-nutraceutica” offre buoni spunti di ricerca e nel prossimo futuro potrebbe aprire finestre interessanti su trattamenti efficaci e sicuri, anche in pazienti con demenza già diagnosticata. Molte sostanze di origine alimentare sono potenzialmente utili nella prevenzione e nel trattamento del declino cognitivo negli studi pre-clinici; tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare il loro effetto benefico nell’uomo.

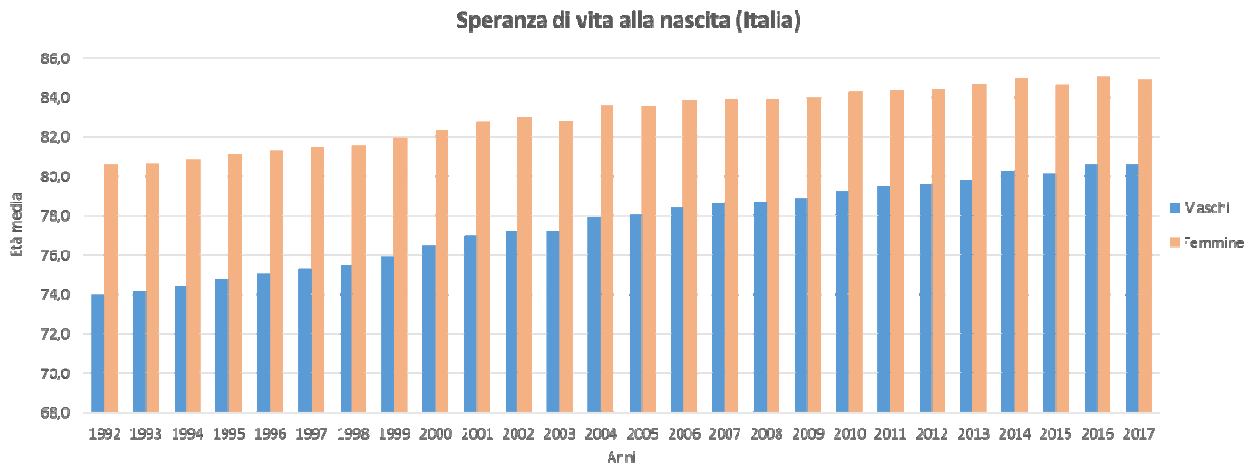


Fig.1

Composizione percentuale della popolazione italiana (proiezioni 2025- 2065)

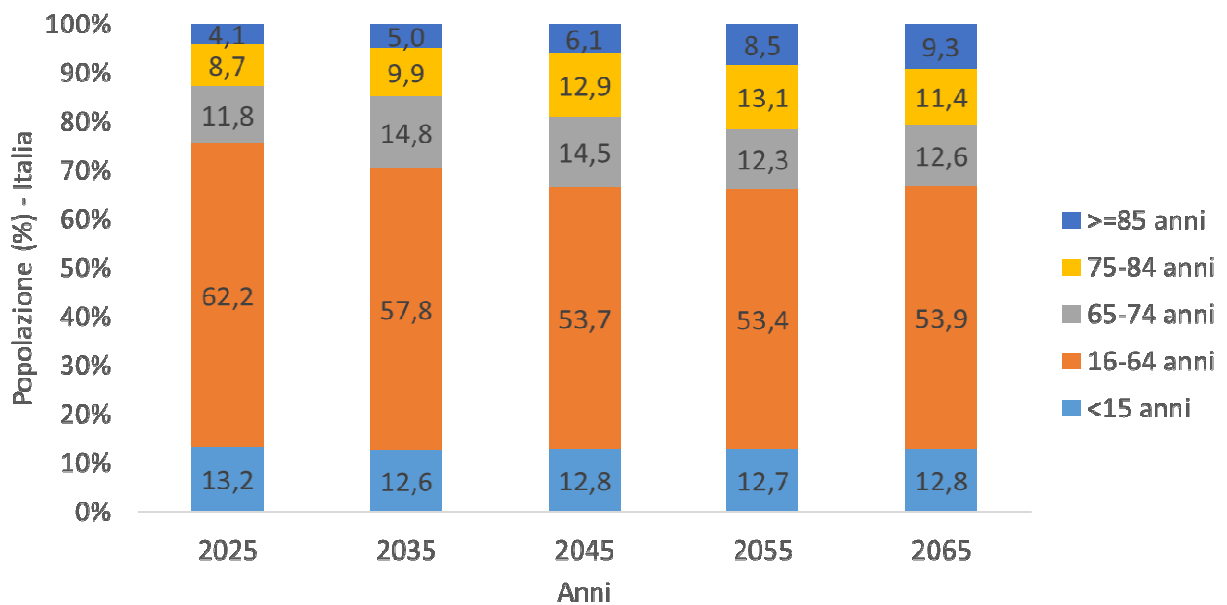


Fig.2

Soggetti con almeno una malattia cronica grave o con due o più malattie croniche per fascia d'età – Italia – 2016 (% calcolata sul totale della popolazione per fascia d'età)

Fasce d'età	Almeno una malattia cronica grave (%)*	Due o più malattie croniche (%)*
0-14	8,5	1,6
15-17	15,5	3,2
18-19	15,8	2,8
20-24	19,2	3,7
25-34	18,2	4,4
35-44	23,6	6,6
45-54	38,0	15,3
55-59	53,0	25,4
60-64	60,9	33,9
65-74	74,1	47,2
≥75	85,3	66,7
Totale	39,1	20,7

*M

malattie croniche gravi: diabete; infarto del miocardio; angina pectoris; altre malattie del cuore; ictus; emorragia cerebrale; bronchite cronica; enfisema; cirrosi epatica; tumore maligno (inclusi linfoma/leucemia); parkinsonismo; Alzheimer; demenze.

Annuario Statistico Italiano 2017

Fig.3

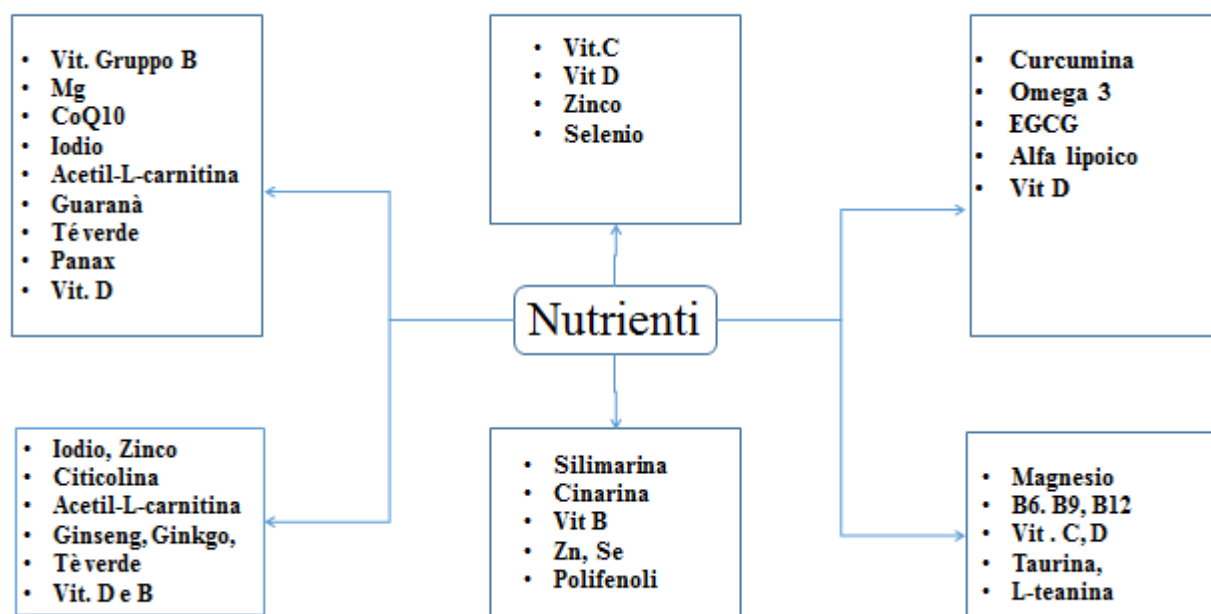


Fig.4

Sinergia nutrizionale

(immuno-neuro-funzionale)

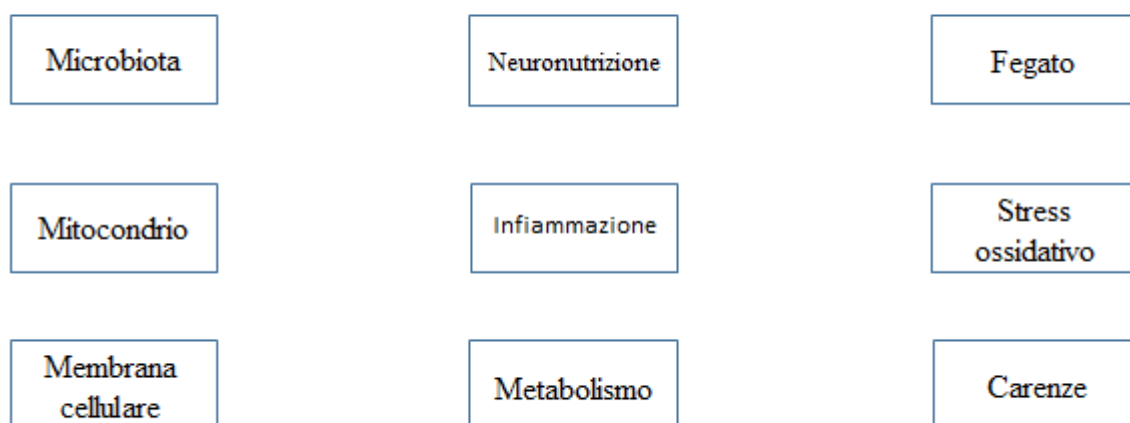


Fig.5

Bibliografia

1. Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA et al. When Neurogenesis Encounters Aging and Disease. *Trends Neurosci.* 2010; 33: 569-79.
2. Lee CW, Shih YH, Kuo YM. Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014; 11: 4-10.
3. Dodge HH, Zhu J, Woltjer R et al; SMART data consortium. Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease. *Alzheimers Dement.* 2016 Dec 22. pii: S1552-5260(16)33091-6. [Epub ahead of print].
4. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25: 178-93.
5. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 (Suppl. 3): S281-8.
6. Carotenuto A, Rea R, Traini E et. al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016 Dec 30. [Epub ahead of print].
7. Rea R, Carotenuto A, Traini E et al. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48: 377-83.
8. Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. *J Ethnopharmacol.* 2014; 151: 528-35.
9. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M et al. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28: 53-9.
10. Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, et al. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiol Behav.* 2005; 83: 699-709.
11. Kennedy DO, Dodd FL, Robertson BC, et al. Monoterpenoid extract of sage (*Salvia lavandulaefolia*) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 1088-100.
12. Yang G, Wang Y, Tian J, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2013; 8: e74916.
13. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N et al. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res.* 2012; 24: 580-7.
14. Saumier D, Duong A, Haine D et al. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13: 808-12.
15. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(6):550-7. Erratum in: *J Nutr Health Aging.* 2010; 14: 80.
16. Spalletta G, Cravello L, Gianni W et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50: 807-16.

17. Lanni C, Lenzken SC, Pascale A et al. Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharm Res.* 2008; 57: 196-213.
18. Martorana A, Di Lorenzo F, Manenti G, Semprini R, Koch G. Homotaurine induces measurable changes of short latency afferent inhibition in a group of mild cognitive impairment individuals. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 254.
19. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and metaanalysis. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 14.
20. Tan MS, Yu JT, Tan CC et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43: 589-603.
21. Yuan Q, Wang CW, Shi J et al. Effects of Ginkgo biloba on dementia: an overview of systematic reviews. *J Ethnopharmacol.* 2017; 195: 1-9.
22. Pérez-Hernández J, Zaldívar-Machorro VJ, Villanueva-Porras D et al. A Potential Alternative against Neurodegenerative Diseases: Phytodrugs. *Oxid Med Cell Longev.* 2016: 8378613.
23. Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli R et al. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci.* 2005; 8: 111-120.
24. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem.* 2012; 60: 5736-42.
25. Krikorian R, Shidler MD, Nash TA et al. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 3996-4000.
26. Mazzanti G, di Giacomo S. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What is the Clinical Evidence? *Molecules.* 2016; 21: 1243.
27. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C et al. Dietary fatty acids and predementia syndromes. *ScientificWorldJournal.* 2009; 9: 792-810.
28. Oleson S, Gonzales MM, Tarumi T et al. Nutrient intake and cerebral metabolism in healthy middle-aged adults: Implications for cognitive aging. *Nutr Neurosci.* 2016 May 30:1-8. [Epub ahead of print]
29. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2010; 5: 45-61.
30. [30] Wu S, Ding Y, Wu F et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 48: 1-9.
31. [31] Y, Chen J, Qiu J, et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 330-40.
32. Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6: 133-45.
33. Fuso A, Nicolia V, Ricceri L et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiol Aging.* 2012; 33: 1482.e1-16.
34. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD004514.
35. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD004393.
36. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37: 147-71.
37. Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients.* 2014; 6: 1701-1710.

38. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multicenter, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 4: 471-480211.
39. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012; 31: 225-36.
40. De Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014; 9: e86558.
41. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1094-103.
42. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 1318-25.
43. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17: 544-52.
44. Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1015-22.
45. Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1007-14.
46. Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):215-21. doi: 10.3945/ajcn.114.103283. Epub 2015 Apr 15.
47. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging.* 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.
48. Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome. *Clin Interv Aging.* 2012;7:113-8. doi: 10.2147/CIA.S29366. Epub 2012 May 10.
49. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):557-565. doi: 10.3233/JAD-160808.
50. Kim MS, Bang JH, Lee J, et al. Ginkgo biloba L. extract protects against chronic cerebral hypoperfusion by modulating neuroinflammation and the cholinergic system. *Phytomedicine.* 2016 Nov 15;23(12):1356-1364. doi: 10.1016/j.phymed.2016.07.013. Epub 2016 Aug 1.
51. [Diamond BJ](#), [Bailey MR](#). Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. [Psychiatr Clin North Am.](#) 2013 Mar;36(1):73-83. doi: 10.1016/j.psc.2012.12.006.
52. [Facal D](#), [Maseda A](#), [Pereiro AX](#), et al. Cognitive frailty: A conceptual systematic review and an operational proposal for future research. [Maturitas.](#) 2019 Mar;121:48-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.12.006. Epub 2018 Dec 7.
53. [Hernández Morante JJ](#), [Gómez Martínez C](#), [Morillas-Ruiz JM](#). Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. [Nutrients.](#) 2019 Jan 5;11(1). pii: E102. doi: 10.3390/nu11010102.

LA DEPRESSIONE LATE-ONSET

S. La Pia

Direttore ff Unità Operativa Salute Mentale DS 59 ASL Napoli 3 Sud – Docente di Psicofarmacologia - Scuola di Specializzazione in Psichiatria - UniFg

I. Introduzione

La depressione costituisce un rilevante problema di salute pubblica nell'età geriatrica, a causa dell'alto tasso di morbilità e di mortalità e dell'elevata frequenza di suicidio, che si traducono in incremento dei costi sociali e sanitari [1,2]. Soprattutto, la depressione geriatrica è ancora intollerabilmente poco riconosciuta come peculiare entità clinica, ricevendo di conseguenza scarsa attenzione sul piano del trattamento. In un contesto di incremento epidemiologico del fenomeno depressivo in tutte le classi di età, che ha visto la depressione maggiore aumentare del 18% nel decennio 2005-2015, le classi di età senili (≤ 65 a.) mantengono la prevalenza più bassa [3]. Ciò può, essere spiegato, almeno in parte, dall'effetto di confondimento dell'evoluzione frequente verso la demenza della depressione senile [4]. Tra le persone anziane non istituzionalizzate, i tassi di prevalenza, per la categoria della depressione maggiore (DM), oscillano nelle varie casistiche tra il 4.4% e il 9.3%, mentre se si considera l'ampio spettro dei fenomeni depressivi geriatrici, il limite superiore supera il 17% [5]. Come già dimostrato in uno studio epidemiologico "porta a porta" del nostro gruppo, ciò è in larga misura dovuto alla presenza, oltre alle manifestazioni secondarie a patologie mediche generali, di forme sub-sindromiche o sotto-soglia [6]. Anche il decorso clinico risente di questa variabilità, potendo prevedere, accanto all'andamento fluttuante o a rapida risoluzione, la più frequente evoluzione cronica. Degno di nota il rilievo che le forme sub-sindromiche e sotto-soglia, generalmente raggruppate nel concetto di depressione minore (Dm) non raramente sviluppano nel tempo il quadro sindromico completo della DM, sottolineando il caratteri dinamico ed evolutivo della depressione geriatrica [7].

II. Nosografia, presentazione clinica e patogenesi della depressione geriatrica

Si è soliti distinguere, nell'ambito della depressione dell'età avanzata (Late-Life Depression, LLD), una forma ad esordio precoce (Early-Onset Depression, EOD), che costituisce la ricorrenza della DM esordita in età giovanile o adulta, da quella con un primo episodio nell'età senile (Late-Onset Depression, LOD). All'interno di quest'ultima si riconoscono quadri tipici, caratterizzati da ridotta neurogenesi, alterazioni della plasticità sinaptica e della connettività cerebrale. Sul piano fenomenologico, l'impronta è data dalla c.d. "sindrome dis-esecutiva", con sintomi di ridotta funzionalità frontale [8]. Oltre la disfunzione cognitiva e l'apatia [9], caratterizzano la LOD l'alta prevalenza di sintomi somatici e la minore espressività dei sintomi depressivi nucleari, in confronto con la EOD [10]. Questi rilevati costituiscono l'epifenomeno della sottostante patogenesi caratterizzante la c.d. "depressione vascolare", ritenuta caratteristica delle LOD [11], nella cui genesi si riconoscono meccanismi di natura vascolare ed infiammatoria, convergenti verso la neurodegenerazione e la disfunzione cognitiva [12]. Un ruolo di primo piano nella patogenesi della disfunzione cognitiva spetterebbe, nelle forme vascolari, alla malattia dei piccoli vasi (Small Vessel Disease, SVD), attraverso fenomeni di alterata permeabilità vasale che favoriscono la diffusione, nel parenchima cerebrale, dei mediatori cellulari e umorali dell'infiammazione [13,14].

III. Rapporti tra depressione geriatrica e demenza

Studi di neuroimaging cerebrale evidenziano specifici patterns topografici di riduzione di volume della sostanza grigia cerebrale nella EOD, rispetto alla LOD [15]. Queste ed altre informazioni, tra cui la relazione tra sintomi depressivi e funzione cognitiva [16] ripropongono il problema dei rapporti tra depressione e demenza, ovvero se la prima costituisca un prodromo, ovvero un fattore di rischio per la seconda [17]. Recenti studi epidemiologici documentano che i sintomi depressivi ad insorgenza precoci nella mezza età, anche quando ricorrenti o cronici, non incrementano il rischio di demenza; viceversa, la depressione ad insorgenza entro una finestra temporale tra i 12 ed i due anni incrementa in modo progressivo il rischio di comparsa di demenza, secondo il comportamento tipico di un prodromo [18]. E' possibile che il rapporto tra depressione ed incidente demenza si declini lungo la traiettoria che lega i meccanismi della reazione allo stress con la neuroinfiammazione e la conseguente atrofia neuronale [19].

IV. Il trattamento della depressione geriatrica

Una recente network metanalisi ha valutato l'efficacia e la tollerabilità comparativa dei trattamenti psicologici e farmacologici proposti per la depressione geriatrica in 53 studi randomizzati e controllati (RCTs) con 9724 partecipanti. Per l'outcome primario della risposta alla terapia, quetiapina e duloxetina hanno evidenziato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo. Anche agomelatina, imipramina e vortioxetina hanno mostrato una differenza significativa verso il placebo nelle analisi "pairwise". Limitate evidenze suggeriscono un ruolo per il training competitivo per la memoria, il trattamento geriatrico di gruppo domiciliare e la mindfulness [20]. Riguardo la possibilità che la correzione del deficit cognitivo possa incidere sullo sviluppo della incidente demenza le evidenze sono, al momento, poco robuste. Duloxetina e vortioxetina hanno dimostrato, in RCTs specificamente disegnati per valutare l'effetto sulla dimensione cognitiva nella depressione geriatrica, di migliorare le prestazioni in test di memoria e di valutazione delle funzioni esecutive. L'effetto appare largamente indipendente dal miglioramento globale della depressione [21,22]. Di rilievo il fatto che, nello studio di Katona, il farmaco di riferimento per la valutazione di efficacia di vortioxetina verso placebo è stata la duloxetina [22]. Di conseguenza, è auspicabile che, nel prossimo futuro, almeno alcuni antidepressivi possano svolgere un ruolo nel trattamento anche della demenza di Alzheimer [23].

VI. Conclusioni

La depressione geriatrica rimane una condizione poco riconosciuta ed ancor meno trattata. La LLD ed soprattutto la LOD possono predisporre, precedere o complicare la demenza. L'alterazione delle connettività cerebrale, all'interno di specifici network funzionali, quali il Default Mode Network (DMN), il Central Executive Network (CEN), ed il Salience Network (SE), può costituire la neuropatogenesi sottostante la LLD e la LOD. In questi network funzionali esercitano la loro funzione regolatoria le monoamine cerebrali, il GABA ed il glutammato. Il deficit cognitivo è un aspetto fondamentale della LOD. Nuove terapie, in particolare specifici antidepressivi, sembrano promettenti nell'alleviare i sintomi cognitivi della LOD.

Bibliografia

1. Mitty E, Flores S. Suicide in late life. *Geriatr Nurs* 2008; 29(3):160-5.
2. Royall DR, Schillerstrom JE, Piper PK, et al. Depression and mortality in elders referred for geriatric psychiatry consultation. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8(5):318-21.
3. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Accessed September 17, 2017.
4. Helvik AS, Barca ML, Bergh S, et al. The course of depressive symptoms with decline in cognitive function - a longitudinal study of older adults receiving in-home care at baseline. *BMC Geriatr* 2019; 19(1):231.
5. Luppá M, Sikorski C, Luck T, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012; 136(3):212-21.
6. La Pia S, Giorgio D, Rivellini M, et al. Prevalence of geriatric depressive disorders. A door-to-door survey in Pollena, Naples province, Italy (in French). *Sem Hop Paris* 1996; 72 (3-4): 79-87.
7. Beekman AT, Geerlings SW, Deeg DJ, et al. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(7):605-11.
8. Smith EE, Salat DH, Jeng J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* 2011; 76(17):1492-9.
9. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2007 Feb 21;6:7.
10. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, Giltay EJ. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012; 200(4):275-81.
11. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18(9):963-74.
12. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry* 2016; 6(3):283-93.
13. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke* 2018; 20(3):302-320.
14. Razing MP, Veerhuis R, Westendorp RGJ et al. Inflammation in older subjects with early- and late-onset depression in the NESDO study: a cross-sectional and longitudinal case-only design. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 99:20-27.
15. Ancelin ML, Carrière I, Artero S, et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44(1):45-53.
16. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(6):323-31.
17. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2003; 60(5):753-9.
18. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(7):712-718.
19. [Kaup AR](#), [Byers AL](#), [Falvey C](#), et al. Trajectories of Depressive Symptoms in Older Adults and Risk of Dementia. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(5):525-31.
20. Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(9):1003-1022 .

21. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007 Jun;164(6):900-9.
22. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of LuAA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(4):215-23.
23. Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2010;5:10.

LA PSICOSI LATE-ONSET

C. Fuschillo¹, A. Fuschillo², S. Cepparulo³, A.V.M. Orsini³, G. Giamundo⁴, E. Capriola¹

¹ASL Napoli 3 Sud - Dipartimento Salute Mentale – UOSM Pollena Trocchia; ²Psichiatra ASL Napoli 3 Sud; ³Neurologo ASL Napoli 3 Sud; ⁴ASL Napoli 3 Sud - Dipartimento Salute Mentale – UOSM Terzigno

La psicosi classicamente è un grave disturbo psichiatrico, espressione di una severa alterazione dell'equilibrio psichico dell'individuo, con perdita di contatto con la realtà, ed, in accordo con il DSM-V (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-V Edizione), è definita dalla presenza di deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato, comportamento motorio anomalo (incluso la catatonìa) e/o sintomi negativi [1].

I sintomi della schizofrenia sono complessi. Si possono avere infatti:

- sintomi negativi (abulia, anergia, anedonia, alogia, appiattimento affettivo, apatia)
- sintomi positivi (deliri, allucinazioni)
- sintomi affettivi (depressione, ansia, senso di colpa, tensione e irritabilità)
- sintomi cognitivi (incoerenza e deficit nell'elaborazione e nell'apprendimento dell'informazione, deficit dell'attenzione, memoria, concentrazione)
- sintomi comportamentali (disorganizzazione comportamentale, aggressività verbale o fisica, ostilità).

E' possibile parlare di modello dicotomico della schizofrenia (prevalenza di sintomatologia positiva o negativa):

- Tipo I e Tipo II [2]
- Schizofrenia positiva/negativa [3]
- Schizofrenia deficitaria e non deficitaria [4].

Dal punto di vista clinico la schizofrenia deficitaria (tipo II o negativa) è caratterizzata da prevalenti sintomi negativi, peggiore adattamento premorbo, esordio insidioso, peggiore esito a lungo termine e più frequente resistenza al trattamento con farmaci antipsicotici [5].

La psicosi schizofrenica colpisce per lo più le persone giovani (classicamente la 2-3 decade di età), ma può presentarsi in ogni età [6].

La presenza di sintomi psicotici in età più tardiva inducono il clinico ad una serie di considerazioni. Esiste realmente la schizofrenia late-onset? Il DSM-5 non la considera ancora come disturbo specifico malgrado le evidenze in letteratura.

E' possibile parlare di:

- Late-onset schizophrenia (LOS) (dopo i 40 anni)
- Very late-onset schizophrenia (VLOS) (dopo i 60 anni) [7,8].

Un paziente con sintomi psicotici insorti dopo i 40-45 anni, dovrebbe indurre il medico ad un corretto inquadramento diagnostico differenziale tra quadri clinici propriamente psichiatrici oppure di altra natura, con ovvie conseguenze in termini prognostici e di trattamento (Tab. 1).

Tabella 1 - Psicosi late-onset

Propriamente Psichiatrica	Di altra natura
<ul style="list-style-type: none">• Disturbo psicotico cronico• Disturbo schizoaffettivo• Disturbi dell'umore con manifestazioni psicotiche• Disturbo delirante cronico• Disturbo schizofrenico late-onset• Disturbo psicotico da sostanze o alcool	<ul style="list-style-type: none">• Demenza (BPSD) (Malattia di Alzheimer, Demenza a Corpi di Lewy, Malattia di Parkinson, Demenza Fronto-Temporale, Demenze reversibili)• Delirium<ul style="list-style-type: none">- da intossicazione o astinenza di sostanze (alcool, oppioidi, ipnotici, altre sostanze)

	<ul style="list-style-type: none"> - indotto da farmaci (anticolinergici, ipnotici, sedativi, oppiacei, ecc.) - dovuto ad altra condizione medica (malattie endocrine, metaboliche, ematologiche, neurologiche, infettive, cardiovascolari, da carenza, ecc.)
--	---

Bisognerebbe quindi parlare di psicosi late-onset quando i sintomi psicotici insorgono in età avanzata e dopo aver escluso altre forme di psicosi di natura psichiatrica o internistica.

Indicazioni su diagnosi, inquadramento, linee guida di trattamento della psicosi late-onset comparvero nel 2000 (International Late-Onset Schizophrenia Group Consensus meeting di Howard R. et al.), in cui la VLOS fu definita una psicosi schizofrenica insorta dopo i 60 anni, non secondaria a disturbi affettivi o a patologie cerebrali focali o diffuse, o alcool o sostanze d'abuso (Tab. 2) [8].

Tabella 2 – Criteri per VLOS

<ul style="list-style-type: none"> • Inizio dei sintomi dopo 60 anni • Presenza di delirio fantastico, persecutorio, di grandezza, con o senza allucinazioni • Assenza di demenza primaria • Assenza di alterazione della coscienza • Nessun disturbo neurologico, abuso di sostanze o alcool in anamnesi • Normalità del quadro ematochimico

Nella Tab. 3 è riportata l'epidemiologia e le manifestazioni cliniche della psicosi late-onset [9]

Tabella 3- Epidemiology and Clinical Features of Psychosis in Later Life

Disorder	Epidemiology	Clinical features
Schizophrenia 45 to 64 years >65 years	1.0% lifetime prevalence 0.3% lifetime prevalence	In comparison to EOS, patients with LOS more commonly have visual, olfactory, and tactile hallucinations, and may be more likely to have persecutory and partition delusions; positive symptoms may also be less severe in LOS
Delusional disorder	0.18% lifetime prevalence	Presence of at least one delusion for at least one month in the absence of functional impairment or bizarre behavior
Psychotic depression	0.35% lifetime prevalence	Diagnosis of MDD with the presence of psychotic features, which are usually mood congruent; late-onset psychotic depression tends to involve more severe depression, greater psychic anxiety and symptoms of

		hypochondriasis, increased frequency of somatic delusions, but fewer delusions of guilt and paranoia
Schizoaffective disorder	0.32% lifetime prevalence	A depressed or manic episode in the presence of an uninterrupted psychotic illness; additionally, psychotic features must be present for at least a two-week period in the absence of mood features ¹
Alzheimer's disease	41.1% prevalence of psychotic symptoms in Alzheimer's disease	Hallucinations tend to be visual, and delusions tend to be simple and non-complex; delusions most commonly involve the misidentification of people and paranoid delusions; the most common delusions are ones of theft
Parkinson's disease	43% prevalence of psychotic symptoms in Parkinson's disease	Stereotyped and nonfrightening visual hallucinations are the most common psychotic feature in Parkinson's disease; delusions are less common and tend to be paranoid and non-bizarre
Parkinson's disease dementia	89% prevalence of visual hallucinations in Parkinson's disease dementia	
Lewy body dementia	78% prevalence of hallucinations; 56% prevalence of misidentifications; 25% prevalence of delusions	Visual hallucinations are common and, compared to Alzheimer's disease, tend to occur early in the disease course; the visual hallucinations tend to be well formed and nonfrightening, as in Parkinson's disease; dementia tends to occur within one year after the onset of parkinsonism, unlike what happens in Parkinson's disease dementia
Vascular dementia	Variable estimates of psychotic symptoms	Psychotic symptoms are variable and depend on location and severity of infarction
EOS, early-onset schizophrenia; LOS, late-onset schizophrenia; MDD, major depressive disorder.		

I fattori di rischio dei pazienti con LOS sono costituiti principalmente da [6]:

- Sesso femminile
- Isolamento sociale
- Disoccupazione
- Polipatologia e polifarmacoterapia

Caratteristicamente i pazienti con LOS presentano:

- Prevalenza: sesso femminile
- Maggiore frequenza di allucinazioni tattili, olfattive e visive
- Minore severità dei sintomi positivi
- Più alta mortalità (dovuta anche alla frequente comorbidità)

Neuroimaging

Gli studi di pazienti con LOS riportano una variabilità nelle conclusioni. In generale i pazienti con LOS rispetto a quelli con EOS, possono avere differenti patterns di neurodegenerazione o di atrofia. Alcuni hanno segnalato una maggiore ampiezza dei ventricoli alla RM, specie il terzo e il laterale [10,11], con atrofia dell'ippocampo e dell'amigdala [12]. Studi di neuroimaging funzionale con PET hanno mostrato una riduzione della perfusione in regione frontale e temporale [13,14]. E' stata frequentemente riscontrata inoltre un'iperintensità della sostanza bianca, specie periventricolare, in questi pazienti (correlabile anche all'età avanzata, agli eventuali disturbi cognitivi o a fattori di rischio vascolare) [15,16,17].

Trattamento

Gli antipsicotici (AP) nei pazienti anziani vanno utilizzati con cautela, considerando

- i cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici legati all'età
- la comorbidità e la polifarmacoterapia
- i problemi di sicurezza (warning FDA, AIFA, Black Box) e l'efficacia dei trattamenti farmacologici (possibilità di efficacia limitata).

Queste pazienti infatti possono essere più sensibili agli effetti avversi rispetto ai giovani. I più comuni sono: sedazione, sintomi anticolinergici (secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, stipsi, glaucoma, confusione mentale), cardiovascolari (ipotensione ortostatica, tachicardia, alterazioni ECG), extrapiramidali (acatisia, parkinsonismo, reazioni distoniche, discinesia tardiva), iperprolattinemia, meno frequentemente agranulocitosi e sindrome neurolettica maligna. Sebbene alcuni di questi sintomi possono essere associati all'uso di AP sia tipici che atipici, i sintomi motori si riscontrano per lo più con i tipici, mentre gli effetti metabolici sono dovuti più agli atipici [9].

Nei pazienti con LOS non responsivi al trattamento non farmacologico (interventi sull'ambiente e sulla famiglia, terapia cognitivo-comportamentale, social skills training), gli AP andrebbero utilizzati, inizialmente a dosi basse con eventuale incremento graduale, in presenza di sintomi persistenti e gravi. L'effect-size può risultare modesto e i benefici potenziali vanno bilanciati con il rischio di eventi avversi. Considerata inoltre la carenza di dati circa un beneficio persistente e il rischio documentato di mortalità, l'opinione più condivisa è che il trattamento continuativo con AP va ponderato attentamente e comunque sottoposto a monitoraggio periodico (almeno bimestrale) [18,19].

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: APA, 2013.
2. [Crow TJ](#). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry.1980;137:383-6.

3. [Andreasen NC](#), [Olsen S](#). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. [Arch Gen Psychiatry](#). 1982;39(7):789-94.
4. [Carpenter WT Jr](#), [Heinrichs DW](#), [Wagman AM](#). Deficit and non deficit forms of schizophrenia: the concept. [Am J Psychiatry](#). 1988;145(5):578-83.
5. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: An overview of clinical, biological and treatment aspects. [Eur Psychiatry](#). 2009; 24(8): 493–500.
6. Chen L., Selvendra A., Stewart A., Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. [Compr Psychiatry](#). 2018; 80:155-162.
7. Howard RJ, Almeida O, Levy R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging volumetry distinguishes delusional disorder from late-onset schizophrenia. [Br J Psychiatry](#). 1994;165:474–80.
8. Cort E, Meehan J, Reeves S, et al. Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis 2018; [J Psychosocial Nurs](#). 2018; 56:37-47.
9. Colijn MA, Nitta BH, Grossberg GT. Psychosis in Later Life: A Review and Update. [Harv Rev Psychiatry](#). 2015; 23(5):354-67.
10. [Howard R](#), [Rabins PV](#), [Seeman MV](#), et al. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. [Am J Psychiatry](#). 2000 Feb;157(2):172-8.
11. Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. [Am J Psychiatry](#). 1995;152:447–9.
12. Sachdev P, Brodaty H, Cheang D, et al. Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenic patients as assessed by magnetic resonance imaging. [Psychiatry Clin Neurosci](#). 2000;54:105–12.
13. [Wake R](#), [Miyaoka T](#), [Araki T](#), et al. Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-ECD. [Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci](#). 2016 Feb;266(1):3-12.
14. Hahn C, Lim HK, Lee CU. Neuroimaging findings in lateonset schizophrenia and bipolar disorder. [J Geriatr Psychiatry Neurol](#) 2014;27:56–62.
15. Benedictus MR, Goos JD, Binnewijzend MA, et al. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer’s disease. [Neurobiol Aging](#). 2013;34:2488–94.
16. Jacobs HI, Visser PJ, Van Boxtel MP, et al. Association between white matter hyperintensities and executive decline in mild cognitive impairment is network dependent. [Neurobiol Aging](#). 2012;33:201.e1–8.
17. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. [Stroke](#). 1996;27:1274–82.
18. Vampini C. I dati della letteratura scientifica internazionale sul trattamento farmacologico dei BPSD: focus sugli antipsicotici. [Psicogeriatría](#). 2014; Suppl 1: 13-28.
19. Gareri P, Segura-Garcia C, Manfredi VG, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. [Clin Interv Aging](#). 2014; 9:1363-73.

L'USO DEI FARMACI IN PSICOGERIATRIA: TRA POLITERAPIA E DEPRESCRIZIONE

V. Canonico, B. Giordano

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Geriatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

L'insieme delle condizioni parafisiologiche e patologiche che incidono sulla crescente longevità media porta inevitabilmente con sé una serie di "effetti collaterali". Tra questi la pluripatologia e la conseguente politerapia uniti ad un aumento dell'incidenza di demenza, depressione ed insonnia o sindrome ansiosa ed altri disturbi psico-comportamentali (BPSD) che complicano la demenza. Una recente metanalisi [1] ha evidenziato quanto queste sindromi che possiamo definire psicogeriatriche siano prevalenti tra i pazienti con demenza d'Alzheimer (AD): apatia, depressione, aggressività, ansia, disturbi del sonno ed irritabilità incidono ognuno su circa il 40% dei pazienti con AD. Tale larga prevalenza è strettamente correlata ad un esteso uso e talvolta abuso di farmaci antipsicotici, antidepressivi, AChE- inibitori, antiepilettici e benzodiazepine negli anziani. Sebbene le poche linee guida presenti in letteratura pongano indicazioni all'uso di tali farmaci nei BPSD, poca attenzione viene data alle raccomandazioni circa la breve durata del trattamento e la eventuale sospensione.

Tra i farmaci utilizzati nei BPSD gli antipsicotici sono i farmaci che sicuramente hanno il più alto tasso di consenso in letteratura e nelle varie linee guida succedutesi dal 2005 al 2009 [2]. Sono ben noti tuttavia gli effetti collaterali degli antipsicotici tipici e non vanno ignorati quelli degli atipici, sempre più utilizzati negli ultimi anni: la Quetiapina può dare sedazione, l'Olanzapina aumento di peso, la Clozapina agranulocitosi. Uno studio pubblicato sul British Medical Journal nel 2014 ha offerto un altro punto di vista, le benzodiazepine, utilizzate spesso nei pazienti con demenza, possono a loro volta addirittura conferire un rischio del 50% in più di sviluppare AD rispetto a chi non ne fa uso, il livello di rischio è direttamente proporzionale sia al dosaggio che all'emivita delle benzodiazepine utilizzate, raggiungendo un picco del 100% in più per dosaggi oltre i 180mg/die e per emivita >20 ore [3]. Anche la conoscenza del profilo degli effetti collaterali degli antidepressivi è fondamentale per la loro sicurezza d'impiego. Esistono effetti collaterali immediati e protratti da blocco recettoriale (come su recettori alfa1, muscarinici e antistaminici) ed effetti collaterali legati ad un aumento del trasmettitore da blocco del reuptake, abitualmente transitori. Per quanto concerne gli anticolinergici, un uso improprio aumenta il rischio di demenza, del 26% tra gli anziani che hanno già un background depressivo [4]. L'effetto degli anticolinergici infatti può determinare direttamente un declino cognitivo di grado lieve: sia in termini di aumento del tempo di reazione che di riduzione dell'attenzione, riconoscimento dei volti, fluenza verbale, abilità visuospatiali, memoria a breve termine, con netta differenza rispetto a chi non fa uso di anticolinergici [5] (Fig. 1).

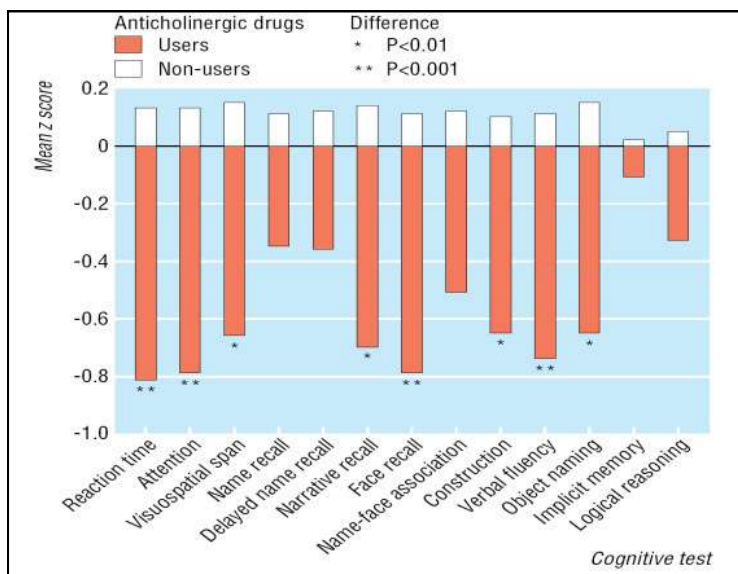


Figura 1

TABLE 3. QTc-Prolongation Risk Stratification for Commonly Used Antipsychotic Medications*

	Association with QTc Prolongation	Association with Torsades de Pointes
High risk		
Thioridazine	+++	+++
Haloperidol (IV)	+++	+++
Ziprasidone	+++	+
Moderate risk		
Fluphenazine	++	-
Haloperidol (PO/IM)	++	++
Haloperidone	++	-
Paliperidone	++	-
Risperidone	+	+
Low risk		
Asenapine	+	-
Lurasidone	+	-
Olanzapine	+	+
Quetiapine	+	+
Minimal risk		
Amisulpiride	-	-

IV = intravenous; PO = orally; IM = intramuscularly.

* The relative risks for QTc prolongation may vary depending on dose, concomitant medications, and other medical illnesses.

Figura 2

È nota anche la cardiotoxicità di alcuni antipsicotici, in particolare Ziprasidone ed Aloperidolo somministrato endovena sono ad alto rischio per sindrome del QT lungo e torsione di punta (per Aloperidolo intramuscolo il rischio è moderato) [6] (Fig. 2). Sono stati riportati casi di torsione di punta anche per Quetiapina, Risperidone ed Amisulpiride [7].

A queste evidenze va aggiunto il dato del proporzionale aumento delle reazioni avverse a farmaci, poiché è noto che aumenta negli anziani il numero dei farmaci prescritti. Si moltiplicano infatti anche le probabilità di interazioni farmacologiche, comuni e non comuni [8]. Spesso ci troviamo di fronte a terapie ricche di associazioni di farmaci psicotropi senza un'attenta considerazione degli effetti collaterali da interazione [9] (Fig.3).

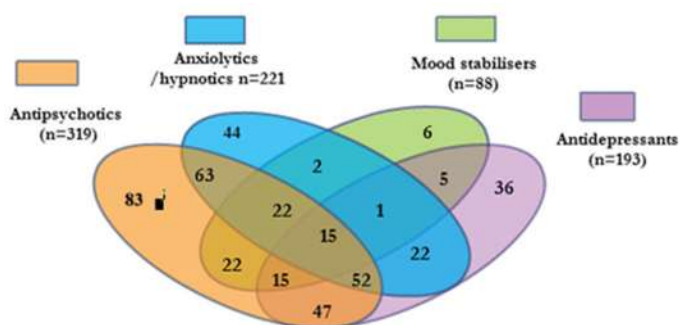


Figura 3

Ad esempio, alcune classi di farmaci presentano una più alta probabilità di insorgenza di delirium e tra questi spiccano le benzodiazepine, i cortisonici, gli analgesici oppioidi ed alcuni antidepressivi e antiparkinsoniani che hanno anche azione anticolinergica [10]. La maggior incidenza di eventi avversi, tuttavia, non è correlata soltanto al numero di farmaci ma anche alle modificazioni

fisiologiche del metabolismo e della quota di recettori dell'anziano, che modifica sia la farmacocinetica che la farmacodinamica delle molecole [11]. Inoltre tra gli effetti della polifarmacoterapia non vanno trascurati i deficit sulle capacità fisiche, da deficit lievi fino alla instabilità posturale, deficit della deambulazione e della forza, eventi che possono determinare cadute ed innescare quindi la cascata clinica che può portare alla sindrome da immobilizzazione [12].

A questo va associato una riduzione dell'aderenza alla terapia se il paziente non viene assiduamente seguito da un caregiver, condizione che, unita all' incremento di reazioni avverse, interazioni farmacologiche, al ridotto stato funzionale ed alle conseguenti sindromi geriatriche (delirium, cadute, incontinenza urinaria) sta già oggi determinando un incremento dei costi della salute. Quali strategie adoperare quindi per affrontare la politerapia eccessiva? Utilizzare principi prescrittivi per età, minimizzare l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati e *deprescrivere* quando possibile. Il concetto di deprescribing sta finalmente facendosi spazio nel pensiero medico ed è meglio utilizzarlo nella giusta direzione. Sono ormai molte le evidenze circa la inappropriata prescrizione negli anziani in ogni ambito sanitario (ospedaliero, ambulatoriale o domiciliare) [13,14,15,16].

Definiamo quindi il concetto di Deprescribing: sospendere farmaci nel momento in cui eventi avversi presenti o potenziali possano superare benefici presenti o potenziali nell'iter terapeutico di un paziente, tenendo sempre in considerazione livello di funzionamento, aspettativa di vita e preferenze del paziente [17]. Quando pensare a deprescrivere? In caso di comparsa di nuovi sintomi attribuibili a reazioni avverse, pazienti in fase terminale, combinazioni di farmaci o farmaci ad alto rischio, farmaci ad uso preventivo che abbiano svolto il loro compito (ad esempio i bifosfonati dopo 5 anni di terapia, in assenza di fratture osteoporotiche) [18]. La condotta del deprescribing necessita tuttavia di un'attenta valutazione della complessità clinica, le tempistiche, medici prescrittori multipli (alto tasso di polifarmaco), informazioni incomplete, goal di cura variabili nel tempo o comunque non chiari, incertezza sui rischi e benefici, filosofia errata del "more is better". Ecco ad esempio alcune raccomandazioni dell'American Geriatric Society ("choosing wisely", anno 2013, iniziativa della ABIM Foundation) [19]:

1. Evitare alimentazione parenterale in pazienti con demenza avanzata, favorire invece nutrizione orale assistita.
2. Non usare antipsicotici come prima scelta per trattare BPSD.
3. Evitare di utilizzare farmaci diversi dalla metformina per raggiungere livelli di HbA1c <7,5% nella maggior parte degli anziani. Un controllo moderato è generalmente preferito.
4. Non usare benzodiazepine o altri sedativi-ipnotici in anziani come prima scelta per insonnia, agitazione o delirium. L'eventuale scelta di un farmaco psicoattivo deve basarsi su evidenze robuste, sul minor numero possibile di effetti collaterali, attenzione alle comorbidità, attenta sorveglianza e pronta riduzione delle dosi una volta stabilizzati i sintomi.
5. Non utilizzare antibiotici per trattare batteriuria asintomatica negli anziani.

Potremmo quindi racchiudere quanto su detto con i seguenti 9 principi:

- 1) Sorveglianza del paziente
- 2) Studiare i possibili meccanismi di interazione farmaco-farmaco, farmaco-alimenti, farmaco-malattia

- 3) Aggiornamento costante sul rischio dei farmaci
- 4) Rivalutare continuamente la terapia assunta dal paziente
- 5) Informare sempre il paziente o il suo *caregiver* dei possibili effetti collaterali dei farmaci
- 6) Considerare deficit visivi, uditivi che ostacolano la corretta esecuzione della terapia
- 7) Individualizzare e semplificare la terapia, scegliendo il farmaco più appropriato, partendo dalla dose più bassa ed aumentandola gradualmente
- 8) Ridurre nei limiti del possibile il numero di farmaci per avere una migliore *compliance*
- 9) Avere ben chiaro che non esistono linee guida per fronteggiare le comorbidità e la complessità gestionale dell'anziano e soprattutto del grande anziano.

Sicuramente non abbiamo ancora delle linee guida concrete né farmaci modificanti la patologia demenza e/o i BPSD ma di certo siamo ben oltre i metodi di Mastro Giorgio, al secolo dott. Giorgio Cattaneo, che presso l'Ospedale Incurabili di Napoli trattava i pazienti psichiatrici più difficili con un bagno in acqua gelata. In conclusione un'attenta gestione delle terapie che abbiamo a disposizione è necessaria ed in questo processo la figura dello psicogeriatra è e sarà sempre più rilevante.

Bibliografia

1. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15; 190:264-271. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Epub 2015 Oct 24. Review. Erratum in: *J Affect Disord.* 2016 Dec;206:8;
2. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, et al. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012 Jan;11(1):78-86. doi: 10.1016/j.arr.2011.07.002. Billioti de Gage S *BMJ* 2014;349:g5205;
3. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014 Sep 9; 349:g5205. doi: 10.1136/bmj.g520;
4. Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, et al. Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016 Jun; 24(6):485-95. doi: 10.1016/j.jagp.2015.12.011;
5. Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006 Feb 25; 332(7539):455-9;
6. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013 Jan-Feb;54(1):1-13. doi: 10.1016/j.psym.2012.11.001;
7. Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014 Oct; 28(10):887-920. doi: 10.1007/s40263-014-0196-9;
8. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc.* 1991 Nov; 39(11):1093-9;

9. O'Dwyer M, Peklar J, Mulryan N, et al. Prevalence, patterns and factors associated with psychotropic use in older adults with intellectual disabilities in Ireland. *J Intellect Disabil Res.* 2017 Oct; 61(10):969-983. doi: 10.1111/jir.12391.
10. Bowen JD, Larson EB. Drug-induced cognitive impairment. Defining the problem and finding solutions. *Drugs Aging.* 1993 Jul-Aug; 3(4):349-57. Review. PubMed PMID: 8369594.
11. Gareri P, Marigliano NM, De Fazio S, et al. La gestione del rischio iatrogeno nell'anziano. *Pratica Medica & Aspetti Legali.* 2010; 4(1);
12. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, et al. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018 May; 66(5):916-923. doi: 10.1111/jgs.15317;
13. Yoon SJ, Kim JS, Jung JG, et al. Factors associated with potentially harmful drug-drug interactions in older Korean people: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 May; 19(5):463-464. doi: 10.1111/ggi.13640;
14. Jastaniah NA, Almaqati AS, Alsuraihi AK, et al. Inappropriate Prescribing in Elderly Inpatients at a University Hospital in Saudi Arabia. *Drugs Real World Outcomes.* 2018 Dec; 5(4):211-216. doi: 10.1007/s40801-018-0142-0;
15. Xing XX, Zhu C, Liang HY, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2019 Oct;53(10):1005-1019. doi: 10.1177/1060028019853069;
16. Cox N, Louie JM, Sederholm BH. Inappropriate Medication Use in Hospitalized Patients Diagnosed with Parkinson's Disease. *Pharmacy (Basel).* 2018;6(3):100. Published 2018 Sep 15. doi:10.3390/pharmacy6030100;
17. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015 May; 175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324;
18. Lynsey E. Brandt, MD, PharmD, Deprescribing Demystified, Geriatrics Consult Program, Christiana Care Health System, September 1, 2016;
19. <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AGS-Choosing-Wisely-List.pdf>

CASO CLINICO: “LA CANTANTE NAPOLETANA”

A. Colin

Geriatra territoriale ASL Napoli 3 Sud - Distretto Sanitario 34 di Portici

Donna di 72 anni, nata a Cuba, emigrata negli Stati Uniti (Florida) dove incontra e sposa un uomo di origini napoletane. Dopo alcuni anni si trasferiscono nella provincia di Napoli, in cui vivono da circa 20 anni. Ha lavorato per molti anni come cantante (interprete di canzoni napoletane, in specie). Ottima conoscenza dello spagnolo, inglese ed italiano.

ANAMNESI:

- Ipertensione arteriosa di grado lieve-moderato
- CervicoUncoArtrosi
- Osteoporosi
- In terapia con farmaci ACE Inibitori, Calcio e Vit. D3
- Non fumatrice
- Non bevitrice di alcool.

ESORDIO (1 anno prima della visita):

- Sindrome Depressiva
- Tremore arti superiori
- Lieve deficit mnesico (memoria di fissazione)
- Lievissimi e sfumati segni di aprassia
- MMSE: 28/30 (Corretto: 27/30)
- ADL: 6/6
- IADL: 8/8.

ESAMI STRUMENTALI:

- ECG: lievi ed aspecifiche turbe della fase di ripolarizzazione
- Rx Torace: Ectasia arco aortico
- Esami Ematochimici: lieve ipertrigliceridemia (nella norma gli altri indici, compresi folati, Vit. B12, VDRL ed ormoni tiroidei) –
- TC Cerebrale: lieve atrofia cortico-sottocorticale.

TERAPIA:

- Antidepressivo SSRI
- Emoreologico cerebrale
- Integratore a base di colina
- Indirizzo dietetico
- Controllo a tre mesi

CONTROLLO, a distanza di un anno. La paziente:

- Non parla e non comprende più la lingua italiana ed inglese
- Pronuncia solo parole e frasi in lingua spagnola (le frasi non sempre hanno un senso compiuto)
- Tremore e lieve bradicinesia
- Bulimia
- Variabilità dell'umore
- Assenza di episodi cerebrovascolari.

IPOSTESI DIAGNOSTICA: DEGENERAZIONE FRONTO – TEMPORALE (VARIANTE PPA)

BREVE DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:

La Degenerazione frontotemporale è caratterizzata principalmente dalla perdita di empatia e da turbe ingravescenti del comportamento sociale, ed è conosciuta clinicamente come variante comportamentale della Demenza Fronto-Temporale (bv-FTD), malattia di Pick, o come variante frontale (fv-FTD). Quando predominano i disturbi di linguaggio, si definisce Afasia progressiva primaria (PPA).

La FTD con malattia del motoneurone, la sindrome cortico-basale, e la paralisi sopranucleare progressiva sono sottotipi di FTD caratterizzati da debolezza muscolare, rigidità e/o sintomi parkinsoniani.

Bibliografia:

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):263-9.
2. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in *tau* with the inherited dementia FTDP-17. *Nature.* 1998;393(6686):702-5.
3. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, et al. TREM2 in neurodegeneration: evidence for association of the p. R47H variant with frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2013;8:19.
4. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):686-99.

MIGLIORAMENTO DELLO SGUARDO VERTICALE NELLA PSP TRATTATA CON TDCS E RIABILITAZIONE COGNITIVE INTEGRATE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

G. Della Rocca¹, B. Bernardi¹, G. Conchiglia¹, A. Visciglio¹, F. Avvento², N. Lettieri¹, F. Di Santo¹, S. Vittozzi¹, P. Russo¹, D. Grossi²

¹Camaldoli Hospital, Rep¹arto di Neurologia Comportamentale, Napoli

²Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli” – Dipartimento di Psicologia

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP), o malattia di Steele-Richardson, è una taupatia che clinicamente si manifesta con un parkinsonismo atipico caratterizzato dalla paralisi dei movimenti verticali dello sguardo, instabilità posturale e cadute. L'esordio può presentarsi fenotipicamente come malattia di Parkinson, Degenerazione Cortico Basale, variante comportamentale della demenza Fronto-Temporale, e perfino come malattia di Alzheimer o variante non fluente dell'Afasia Progressiva Primaria, come indicato dalla Società per i Disordini del Movimento [1]. Clinicamente i pazienti presentano acinesia, paralisi progressiva dello sguardo verticale, afasia ipofluente, deficit cognitivi esecutivi ed apatia. Vari trattamenti sono stati impiegati senza successo: tossina botulinica per l'aprassia palpebrale, coenzima Q, riluzolo, davunetide, tideglusib, vari anticorpi monoclonali, DBS nel nucleo peduncolo-pontino, ed altri studi sono in corso [2].

Qui presentiamo il trattamento riabilitativo di un caso di PSP. Il soggetto è un uomo di 67 anni, C. G., destrimane e con scolarità di 13 anni, che aveva esordito tre anni prima con depressione del tono dell'umore, acinesia, disturbi del linguaggio, a cui si sono aggiunti disturbi dell'equilibrio da un anno e cadute da qualche mese, ed in terapia con levodopa 125 mg ter in die. L'intervento riabilitativo era costituito dalla stimolazione elettrica transcranica a corrente diretta continua (tDCS) seguito da una terapia cognitiva ed una neuromotoria. La tDCS è stata praticata con apparecchio Star-Stim della GEA soluzioni 8-canali e secondo un protocollo diretto al trattamento dell'apatia [3]. Il montaggio consisteva in due anodi ai poli frontali (Fp1 ed Fp2) con intensità di 1 mAmp per anodo, circondato da tre catodi (AF3, AF4 ed FZ) e monitorato con tre elettrodi EEG (FPZ, P07 e P08). La terapia prevedeva la somministrazione di venti sedute consecutive seguite da una stimolazione settimanale per quattro settimane, ed il risultato atteso era il rinforzo della motivazione. La riabilitazione cognitiva e neuromotoria era centrata sulle aree cognitive esecutive e l'attenzione, che erano quelle risultate maggiormente deficitarie alla valutazione neuropsicologica. Per rinforzare l'effetto neuromodulatorio della tDCS si impiegava la palmitoiletanolamide (PEA) al dosaggio di 1200 mg die per tutto il periodo di stimolazione [4], per un totale di otto settimane.

Nella tabella 1 sono riportati i risultati dai tests neuropsicologici e comportamentali effettuati. Dai risultati emerge un miglioramento delle funzioni esecutive, dell'apatia, dell'affaticamento e dell'enterocezione, ed un netto miglioramento dei sintomi depressivi e dell'aneidonia. Clinicamente dopo il trattamento combinato poteva camminare senza aiuto e più velocemente con un equilibrio stabile, senza incertezze, riusciva ad abbassarsi per raccogliere un oggetto dal suolo senza appoggiarsi, poteva allacciarsi le fibbie delle scarpe da solo, ma soprattutto era in grado di muovere nuovamente gli occhi sul piano verticale, anche se per pochi gradi sia in alto sia in basso. I movimenti oculari rapidi erano più veloci, quelli lenti non erano più saccadizzati, ed al gaze evoked nystagmus non vi era più il rimbalzo, a differenza di quanto rilevato prima del trattamento.

Le registrazioni EEG evidenziavano un aumento delle ripples ippocampali e dei ritmi gamma, stimolanti la LTP [5]. Sia l'ippocampo sia il loop fronto-ponto-cerebellare stimolati dalla tDCS, sappiamo che attivano la corteccia cingolata anteriore, connessa con l'area tegmentale ventrale (ATV) del mesencefalo. Nella ATV vi sono i centri deputati al controllo dei movimenti oculari

verticali [6], e la partenza delle tre vie dopaminergiche, dirette ai gangli della base, alla regione ippocampale e, tramite il talamo, alle aree parietali [7].

In questo soggetto la stimolazione anodica dei poli frontali si è dimostrata efficace nel ridurre l'apatia e nel migliorare il comportamento motorio, suggerendo il verificarsi di ciò grazie alla capacità di attivare l'ATV. La riabilitazione cognitiva e neuromotoria hanno consentito di recuperare il deficit cognitivo esecutivo e l'attenzione consentendo l'utilizzazione delle informazioni visive verticali nella programmazione del movimento in misura più adeguata all'ambiente. Per il soggetto è stato come passare "da un mondo bidimensionale ad un mondo tridimensionale", come lui stesso lo ha definito. Resta da verificare se tale risultato possa ripetersi in altri soggetti e quanto a lungo possa mantenersi per comprendere il reale potenziale di questo trattamento combinato, il che potrebbe aiutare a comprendere meglio il significato del disturbo apatico.

Tabella 1. Punteggi dei tests prima e dopo il trattamento

Test	Pre	Post	Test	Pre	Post
MMSE	25/30	23/30	Hamilton – D	12	8
FAB	9/18	11/18	Fatigue SS	45	26
MoCA	13/30	14/30	Apathy ES auto	51	45
Fluenza verbale	8.5	8.5	AES etero	36	46
Span verbale	3	3	D-AES	-14	1
RALVT imm	24/75	27/75	SHAPS	5	1
RALVT diff	6/15	5/15	SAQ	6	9

Bibliografia

1. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord.* 2017; 32(6):853-864.
2. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, et al.. New diagnostics therapeutics for progressive supranuclear palsy. *Lancet Neurol.* 2017; 16(7):552-63.
3. Soutschek A, Kang P, Ruff CC, et al. Brain stimulation over the frontopolar cortex enhances motivation to exert effort for reward. *Biol Psychiatry.* 2018; 84(1):38-45.
4. [Basavarajappa](#) BS, [Shivakumar](#) M, [Joshi](#) V, et al. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. [J Neurochem.](#) 2017; 142(5):624-648.
5. Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci,* 2016; 17(4):239-249.
6. M Dieterich, T Brandt. Perception of verticality and vestibular disorder of balance and falls. *Front Neurol.* 2019 April 3; 10:172.
7. Serra L, D'Amelio M, Di Domenico C, et al. In vivo mapping of brainstem nuclei functional connectivity disruption in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2018; 72:72-82.

INDICE

Programma	pag. 2
Relatori e moderatori	pag. 4
Prefazione e Introduzione, <i>F. Primiano</i>	pag. 6
Una gestione integrata delle demenze: la presa in carico della diade paziente/caregiver secondo il modello AIMA... <i>Amiamoci, C. Musella</i>	pag. 7
Quando la diagnosi è difficile, <i>A. Postiglione, G. Milan</i>	pag. 10
Farmaconutrizione e fragilità cognitiva, <i>S. Putignano, D. Putignano, F. Santamaria</i>	pag. 20
La Depressione late-onset, <i>S. La Pia</i>	pag. 30
La Psicosi late-onset, <i>C. Fuschillo, A. Fuschillo, S. Cepparulo, A.V.M. Orsini, G. Giamundo, E. Capriola</i>	pag. 34
L'uso dei farmaci in Psicogeriatría: tra politerapia e deprescrizione, <i>V. Canonico, B. Giordano</i>	pag. 39
Caso Clinico: "La cantante napoletana", <i>A. Colin</i>	pag. 44
Miglioramento dello sguardo verticale nella PSP trattata con TDCS e riabilitazione cognitive integrate: descrizione di un caso clinico, <i>G. Della Rocca, B. Bernardi, G. Conchiglia, A. Visciglio, F. Avvento, N. Lettieri, F. Di Santo, S. Vittozzi, P. Russo, D. Grossi</i>	pag. 46

Inserto speciale (Prima parte)

Rosso scarlatta

I colori della solitudine: un percorso entro le Scienze umane



“La prima immagine ritornava sempre: la stanza rossa con le donne vestite di bianco... Avevo respinto questa immagine e rifiutato di porla alla base di un film. Ma l’immagine si era dimostrata ostinata e io, malvolentieri, l’ho identificata: il rosso scarlatta è l’interno dell’anima”.

Ingmar Bergman, Sussurri e grida, 1971

In questo inserto speciale sono pubblicati i contributi scientifici presentati al Simposio satellite del XIII Congresso Nazionale AINAT tenutosi a Napoli il 17 ottobre u.s. presso il Grand Hotel Excelsior.

Il suggestivo titolo **“Rosso scarlatta. I colori della solitudine: un percorso entro le Scienze umane”** allude al tema della Solitudine, “odiosamata” compagna di viaggio della nostra esistenza, analizzata nelle varie forme e modi con cui essa si articola nelle esperienze della vita, del dolore e della malattia.

Una profonda riflessione su una tematica complessa e articolata, condotta da un team di esperti - filosofi, umanisti, teologi, medici, sociologi - a ribadire che solo nei meandri della sofferenza e della malattia è possibile scorgere il senso - vero e unico - della nostra *mission*, della nostra storia, della nostra vita.

SOMMARIO

1. Prefazione

Un'odiosamata compagna di viaggio

di Domenico Cassano

2. La solitudine come oggetto storico

Un'acuta analisi di una condizione umana che racchiude una pluralità di significati: i suoi aspetti storici in un percorso che va dal medio evo fino ai nostri tempi.

di Aurelio Musi

3. La solitudine nell'immaginario letterario e antropologico

Un avvincente Viaggio nei territori della Letteratura e dell'Antropologia alla scoperta dell'essenza della Solitudine

di Franco Salerno

4. Il silenzio eloquente della solitudine

Un tentativo di risposta ad una condizione della vita dal duplice aspetto: disgrazia da rifuggire o esigenza che ha una sua utilità per l'anima?

di Luigino Rossi

5. Il lessico della solitudine nella produzione letteraria francofona del XVIII-XX secolo: uno studio *corpus-based*

Un suggestivo excursus nella produzione letteraria francese del XVIII, XIX e XX secolo per evidenziare come grandi autori della letteratura europea hanno affrontato il tema.

di Nicla Mercurio

Prefazione

Un'odiosamata compagna di viaggio

La solitudine rappresenta una delle condizioni esistenziali più difficili da descrivere nella sua ricchezza e problematicità.

Alcune riflessioni di Romano Guardini sugli aspetti psicologici, umani e spirituali della solitudine ci spingono a una comprensione più profonda: “*La vita umana rimane sana solo quando continuamente si rinnova l'esperienza della solitudine...*”. In essa “*l'uomo inserito strettamente nella trama dei rapporti della comunità si desta alla consapevolezza della sua persona.*”

In realtà, molti sono i modi d'essere della solitudine: vi è quella *positiva*, creativa, fonte di conoscenza di sé e meditazione, in cui si cela una domanda di serenità e di speranza; vi è quella *negativa*, dolorosa, che isola e separa dal mondo, che si genera nella malattia, nel dolore dell'anima e del corpo, nella perdita della speranza. La solitudine rappresenta la *dimensione diastolica* della vita che rischia di essere divorata dall'*homo faber* che si nasconde in ciascuno di noi. Un aspetto caratterizzante è rappresentato dalla relazione con l'io-l'altro: ci si apre al dialogo interiore, alla trascendenza; si travalicano i confini della propria individualità e si continua ad essere aperti al mondo delle persone e delle cose, al desiderio, alla nostalgia di mantenersi in una relazione significativa con gli altri.

Nell'isolamento, di contro, ci si allontana dal mondo e ci si immerge in esperienze divorate dall'indifferenza e dal rifiuto di ogni comunicazione, finendo col pietrificarsi in un *io* che diventa monade chiusa che soffoca qualunque speranza che si apra al futuro.

Stretti sono i rapporti col silenzio. Non c'è solitudine senza silenzio: silenzio è tacere ma anche ascoltare. Rientrando nel silenzio dischiudiamo i sentieri della riflessione e della meditazione, meglio distinguendo le cose essenziali della vita da quelle che non lo sono e che non di rado sopravvalutiamo nei loro significati; meglio comprendendo l'importanza di valori quali la sensibilità e la carità, le attese e la speranza, la contemplazione e la preghiera - che sono quelli a cui dovremmo affidare i nostri pensieri e le nostre azioni. Nel confronto con gli altri è fondamentale ricercare e intravedere le possibili ombre del dolore e della sofferenza, gli smarrimenti interiori e il grido silenzioso della disperazione che è in loro.

Un film-documentario *Il grande silenzio*, girato nel 1995 dal regista Philip Groningin un monastero certosino dell'Alta Savoia, ci dice come, nell'incontaminato silenzio di quelle montagne incantate, si possa scoprire l'infinitudine della vita e trasformare l'apparente isolamento dei luoghi nell'esperienza di una solitudine che si fa comunione e dialogo.

Quando la sofferenza, quella senza fine, scandisce la nostra esistenza si realizza la sconfitta del *tempo della clessidra*. Inspiegabilmente, passato, presente e futuro si intrecciano e si frantumano; memoria e speranza si mescolano l'una all'altra senza che sia possibile distinguerle. In tal modo crollano le certezze storiche, della *nostra* storia e della storia come scansione della vita e non si sa nemmeno più se

ci confrontiamo con qualcosa che è realmente accaduto o con qualcosa che non è mai accaduto. Di fatto, nella solitudine si realizza, rispetto all'isolamento, una diversa declinazione temporale: la vittoria del tempo vissuto e l'apertura al futuro, all'avvenire, alle attese, alla speranza; l'isolamento, di contro, è congelato su un *presente agostiniano*, staccato dal passato e dal futuro: una miseria imperitura e una sofferenza senza fine invade ogni anfratto della nostra esistenza.

Ci si avvia a liberarsi da una condizione fenomenologica di isolamento quando si riesca a trasformarlo in solitudine.

Etty Hillesum, ebrea olandese, è riuscita a modificare la condizione di atroce isolamento, a cui era stata consegnata nel campo di concentramento di Westerbork, in una condizione interiore di solitudine creatrice e spiritualmente salvifica. Pur nella consapevole attesa di essere avviata alla morte ad Auschwitz, ella scrive parole di una straordinaria bellezza, suscitanti emozioni intense e laceranti, che lasciano stupefatti per il coraggio e la speranza contro ogni speranza: *“Le minacce e il terrore crescono di giorno in giorno. M’innalzo intorno la preghiera come un muro oscuro che offra riparo, mi ritiro nella preghiera come nella cella di un convento, ne esco più ‘raccolta’, concentrata e forte. Questo ritirarmi nella chiusa cella della preghiera diventa per me una realtà sempre più grande, e anche un fatto sempre più oggettivo”*.

Il cammino della cura, la psicoterapia, la farmacoterapia sono in grado di ricreare questo passaggio, dalla maschera della solitudine, che è l'isolamento, a una condizione che abbia a riempirsi di contenuti emozionali autentici.

Colui che vive nel fragile guscio di una condizione dolorosa e segreta, va aiutato a riconoscerne le tracce invisibili, ricercando altresì le possibili motivazioni di fondo. Fondamentale è l'educazione all'ascolto: decodificare il linguaggio delle parole recise e di quelle inesprese; interpretare il linguaggio dei volti e dei gesti che si sostituisce a quello delle parole; vestirsi sempre della *“mimica dello spirito”*, vale a dire il sorriso; usare tutto ciò che è in nostro possesso per mantenere tenere sempre accesa la fiaccola della speranza: per ridare una luce a chiunque sia immerso negli oscuri meandri della propria solitudine.

Concludiamo con alcune parole tratte dal Diario di Agnese, delicata figura del film *Sussurri e grida* di Bergman, vittima di un male che la relega in una solitudine immobile e pietrificata: *“Ho avuto il regalo più bello che una persona possa ricevere in vita sua. Il regalo ha molti nomi: solidarietà, amicizia, calore umano, affetto. Credo che la grazia sia proprio questo!”*.

Domenico Cassano

LA SOLITUDINE COME OGGETTO STORICO

Un'analisi acuta e profonda di una condizione umana che racchiude una pluralità di significati, i suoi aspetti storici in un excursus che va dal medio evo fino ai nostri tempi

Aurelio Musi, professore ordinario di Storia Moderna, Università di Salerno

1. Un excursus semantico

Gli storici greci, Erodoto e Tuciddide in particolare, al termine *éremos* attribuiscono un duplice significato: “solitario”, ma anche “abbandonato”. Nelle *Dissertationes* di Epitteto la parola si arricchisce di un nuovo senso: quello di “estraniato”. Scopriamo dunque nella tradizione classica più risalente e in quella più recente la polisemia della solitudine, che è venuta arricchendosi, rispetto al suo ceppo originario, nel corso del tempo.

Se consultiamo oggi un vocabolario italiano qualsiasi, ad esempio il De Mauro, esso ci dice che la solitudine è la condizione di chi vive solo, in modo permanente o per un lungo periodo, ricercata per acquisire pace interiore o subita per assenza di affetti e/o appoggi materiali. Quella forma della vita è realizzata in luogo appartato e intimo, che può essere caratterizzato, in via estrema, anche da assenza di abitanti o di vita umana.

La semantica della solitudine, così illustrata, mostra vari profili. Il primo è l'oscillazione fra fisiologia e patologia, o meglio fra una condizione psicologica con la quale si può convivere senza alterare qualità, ritmi di vita, e una condizione border-line di disagio o, al limite, di malattia, in cui una donna o un uomo avvertono insieme la solitudine soggettiva, interiore, e quella oggettiva, della realtà esterna. Il secondo profilo, differente dal primo, è quello della solitudine come scelta e come via per raggiungere la pace interiore e realizzare un rapporto privilegiato con se stessi. In tali casi – e siamo al terzo profilo – la solitudine intreccia condotte con luoghi della vita, come meglio si vedrà più oltre.

Se ripercorriamo, fin dai titoli, libri che appartengono sia al genere letterario sia al genere storico, ritroviamo i significati della solitudine prima indicati, ma anche altre sfumature. Così, in un elenco assai superficiale e casuale: Emile Cioran, in *Al culmine della disperazione*: <<Due modi di sentire la solitudine: sentirsi soli al mondo o avvertire la solitudine del mondo>>; Arthur Schnitzler, in *Il libro dei motti e delle riflessioni*, : <<Lo stare con se stessi è la forma più dolce e piacevole di socievolezza>>. E ancora: *Una meravigliosa solitudine. L'arte di leggere nell'Europa moderna*, titolo della ricerca di Lina Bolzoni; *Una solitudine abitata*, la biografia dedicata da Chiara Frugoni a Chiara d'Assisi; Octavio Paz, *Il labirinto della solitudine*.

In un'epoca come quella che stiamo vivendo, caratterizzata dall'ideologica contrapposizione di natura populistica fra élite e popolo, la condizione della solitudine investe tutti, il singolo e la massa, alto e basso della società, élite e popolo, soggetti e oggetti del potere. Da questo punto di vista non ammette differenze sociali, di status, di reddito, ecc. : è costituzionalmente, per così dire, democratica.

2. L'oggetto storico

E' da questa premessa che si deve partire, a mio modesto parere, per individuare gli aspetti storici di una condizione umana, identificarne le specificità e i tratti comuni entro la lunga durata, storicizzarli, periodizzarli, collegarli cioè in qualche modo allo spirito dei tempi differenti entro il quale si riesce meglio a spiegarli.

Pertanto, a volo d'uccello e selezionandoli in modo forse arbitrario, affronterò i seguenti profili:

- I luoghi e le forme della vita solitaria nell'eremo medievale
- Montagne o della ragionevole solitudine
- L'età barocca: solitudine e melanconia
- Tra prima rivoluzione industriale e capitalismo
- Nella società di massa

3. I luoghi e le forme della vita solitaria nell'eremo medievale

Monasterium è parola tardo-latina e ripresa direttamente dal greco: definisce la casa, l'abitazione del monaco nella sua dimensione di vita organizzata e autonoma. Ma per disporre del complesso di significati e funzioni addensatisi nel corso del tempo storico su questo luogo della vita, bisogna far ricorso a equivalenti e sinonimi di monastero. Così il chiostro (*claustrum*) indica il luogo chiuso, separato dal mondo esterno, la condizione cioè di clausura. Nel nome *abbazia* si allude a un'altra condizione di vita monacale: il far parte, cioè, di una gerarchia di potere. *Cenobio*, dal greco *koinos* e *bios*, è voce che si riferisce alle origini del monachesimo orientale, da cui il termine latino *coenobium*, che designa, in opposizione all'eremitismo primitivo dei Padri della Chiesa, l'istituzione della vita comune. Più storicamente determinato è il termine *convento*: in esso coesistono due significati, quello di abitazione e quello di vita collegiale, comunitaria.

Fin dalla prima età cristiana il modello ascetico fondato sulla carità, l'umiltà, la mortificazione, l'imitazione del Cristo induce a individuare due luoghi in cui realizzare l'ideale della *fuga mundi*: l'eremo e il cenobio. Nella dualità di questi luoghi si riproduce l'ambivalenza della *fuga mundi*. È stato efficacemente notato che il religioso fugge il mondo, totalmente o parzialmente, perché la *fuga mundi* è un modo di attuare la rinuncia alla propria volontà e perché il mondo gli appare come un pericolo a causa delle troppo assillanti tentazioni e delle troppe occasioni di peccato che offre. Ma è a questo punto che si fa luce l'autentico motivo personale della vocazione, motivo che è oltremodo arduo determinare nelle sue origini profonde perché risulta assai difficile, per lo storico, sondare gli individui nelle più intime fibre. Di fatto è sicuro che lo stato religioso risponde, per chi lo abbraccia, a un profondo desiderio di partecipazione alla salvezza universale e di aiutare i fratelli a guadagnarsi il cielo. Tuttavia è pure evidente che il religioso, adottando questo tipo di vita, pensa anche alla propria salvezza personale. Infatti rompe con il mondo perché ha paura dell'inferno; rinuncia a certi piaceri perché grazie a questo sacrificio, che esige un notevolissimo coraggio, pensa di garantirsi la salvezza eterna. Dunque, è animato da un certo egoismo che contraddice alla carità e alla solidarietà cristiane, che, per altro verso, sono le forze che lo spingono alla sua scelta di vita.

4. Montaigne o della ragionevole solitudine

Giovanni Macchia ha annoverato Montaigne tra i primi "moralisti classici", coloro cioè che, tra Cinque e Seicento, hanno acutamente osservato costumi e comportamenti dell'uomo. Montaigne realizza un complesso equilibrio fra epicureismo e neostoicismo, ragione e ragionevolezza, il suo ideale è la saggezza come guida e misura dell'anima. E filosofare equivale a dubitare.

E' noto come uno dei più importanti *Saggi* di Montaigne sia dedicato alla solitudine. In realtà anche questo tema viene affrontato dallo scrittore francese in stretta relazione col suo ideale di ragionevolezza. Pertanto, partendo dalla premessa che l'uomo è "antisociale per vizio e per natura", egli invita a perseguire la solitudine come scelta non assoluta e integrale, per non dire integralistica, ma relativa, ossia come condotta di vita sempre nel segno delle "regole della ragione". Il ritiro e la solitudine sono il "retrobottega" in cui "sequestrarsi e raccogliersi in se stessi". Perché, continua Montaigne, "la più grande cosa del mondo è saper stare con se stessi". Tuttavia bisogna prestare molta attenzione a non cedere agli estremi. Per esempio, scrive il grande moralista, i libri e la lettura sono piacevoli attività, ma l'intellettuale solitario, chiuso in se stesso nel suo studio, isolato e senza capacità di guardare il mondo, corre il rischio di perdere "gaiezza e salute". Dunque, per Montaigne, il passo dall'isolamento e dalla solitudine intellettuale come scelta alla melanconia, alla tristezza, cioè ad una condizione patologica, è assai breve. E sembra di capire che l'equilibrio sia come appeso a un filo.

Così, ad uno stadio più maturo del Rinascimento europeo, che ormai prelude alla cultura barocca, lo scrittore francese, anche attraverso il suo pensiero sulla solitudine, mette a punto un ideale di saggezza ragionevole, per così dire. Egli scrive che "c'è modo di fallire

Penso, in particolare, alle biografie di Richelieu, del conte-duca di Olivares, di Masaniello. Come si può facilmente comprendere dai nomi citati, si tratta di statisti di primo piano, le élite di cui ho

parlato all'inizio di questo mio contributo, ma anche di un personaggio di origini popolari come il leader della rivolta napoletana del 1647. Che cosa essi hanno in comune? Sono personalità "fuori media" – l'espressione è sempre di Benjamin – che oscillano di continuo tra delirio di onnipotenza e tendenze maniaco-depressive. La dimensione della solitudine accomuna Richelieu, Olivares e Masaniello. Elliott, in un'opera dedicata alle "vite parallele" di Richelieu e Olivares, contemporanei nella loro azione di governo in Francia e nella monarchia spagnola, ha ripreso la questione analizzando psicologia e stati d'animo dei due statisti. I risultati a cui perviene lo storico non sono molto dissimili da quelli di Benjamin. In Olivares "momenti di euforia si succedevano a tetri periodi di scoraggiamento e i suoi stati d'animo non di rado erano spinti all'estremo". Sia nel *valido* spagnolo, il ministro favorito di Filippo IV, sia nel ministro francese Richelieu, scorgiamo i tratti della personalità "fuori media". Chi era Richelieu? "Un uomo che senza dubbio era in grado di fornire al mondo un'esteriorità imperturbabile, ma che al contempo soffriva di acutissima ipersensibilità, che, come Olivares, andava soggetto a improvvisi, spaventosi accessi d'ira; che scoppiava in lacrime con imbarazzante facilità; condizionato da un sistema nervoso talmente fragile da ridurlo al collasso fisico nei momenti di depressione". Indole collerica e melanconica, ipocondria, vene di pazzia sono riscontrate da Elliott nelle due personalità. Soggetti "border-line" nell'impossibilità di vivere una dimensione equilibrata dell'esistenza, ai vertici come alla base della società barocca, inclini a varcare spesso la soglia della follia e della condizione psicotica.

Ma è la solitudine del potere che alimenta sia la condizione psicologica di Richelieu e Olivares, sia gli eccessi e le paure di Masaniello che ho ricostruito nel mio volume *Freud e la storia*.

6. Tra prima rivoluzione industriale e capitalismo: l'alienazione

La condizione alienata dell'uomo moderno è al centro della riflessione di Hegel, Marx, Weber, Fromm, Marcuse, Adorno e Horkheimer: una sequenza di intellettuali che attraversa tempi storici diversi, tra prima rivoluzione industriale e capitalismo maturo. A questo livello la solitudine è la condizione ricorrente, che rispecchia la frattura fra individuo e società. Per Marx l'uomo non sperimenta se stesso come soggetto delle proprie azioni, ma si riconosce solo nelle cose che ha creato. L'operaio-merce vede il prodotto del suo lavoro come un oggetto estraneo: è l'estraneazione dell'uomo dalla vita.

La riflessione più acuta di Marx su questo tema è nelle opere giovanili e nei *Grundrisse*: prima, nell'età precapitalistica l'operaio *si serve* della macchina; dopo l'operaio *serve* la macchina.

Per Eric Fromm, l'alienazione è la malattia dell'io, la solitudine diventa così il nucleo della psicopatologia dell'uomo moderno. La nevrosi è la conseguenza dell'alienazione: ed è parte del percorso che dalla solitudine può condurre fino alla devianza e alla delinquenza.

7. Nella società di massa

Giungo ora alla conclusione di questo rapsodico e frammentario contributo. A me pare che la riflessione più compiuta e matura sulla solitudine, adatta anche ad affrontare la questione nella nostra vita e attualità contemporanea, sia nelle pagine finali de *Le origini del totalitarismo* di Hannah Arendt. La premessa è nell'identificazione del rapporto tra estraneazione, sradicamento, superfluità. "Essere sradicati significa non avere un posto riconosciuto e garantito dagli altri; essere superflui significa non appartenere al mondo. Lo sradicamento può essere la condizione preliminare della superfluità, come l'isolamento può esserlo dell'estraneazione". Ma l'estraneazione non è, per la Arendt, solitudine: l'uomo estraniato è circondato da altri, ma è privo di contatti con loro, è esposto alla loro ostilità. L'uomo solitario è con se stesso, è due in uno. Nell'estraneazione io sono invece solo uno, abbandonato da tutti. "Il problema della solitudine – continua la Arendt – è che questo due in uno ha bisogno degli altri per ridiventare uno". Per la conferma della sua identità dipende interamente dagli altri. Così, "quel che rende l'estraneazione così insopportabile è la perdita del proprio io, che può essere realizzato nella solitudine, ma confermato nella sua identità soltanto dalla compagnia fidata e fiduciosa dei propri simili".

Ma è soprattutto il nesso tra estraneazione e dominio totalitario che si mostra particolarmente

attuale nell'Italia di oggi. Il dominio totalitario, secondo la Arendt, è preparato proprio dall'estraneazione "che, da esperienza limite, usualmente subita in certe condizioni sociali come la vecchiaia, è diventata un'esperienza quotidiana delle masse crescenti del nostro secolo. L'inesorabile processo in cui il totalitarismo inserisce le masse, da esso organizzate, appare come un'evasione suicida da questa realtà".

Le condizioni della nostra esistenza politica contemporanea, caratterizzata dalla solitudine di massa, ben diversa dalla solitudine individuale come scelta, e dal nesso estraneazione/sradicamento/superfluità, possono essere ancora minacciate, come nel tempo storico su cui riflette la Arendt, da rischi di totalitarismo. E così conclude con lucidità e chiarezza la filosofa e conclude anche chi vi parla: "La crisi del nostro tempo e la sua esperienza centrale hanno portato alla luce una forma interamente nuova di governo che, in quanto potenzialità e costante pericolo, ci resterà probabilmente alle costole per l'avvenire, al pari di altre forme che, apparse in momenti storici diversi e basati su diverse esperienze di fondo, hanno accompagnato dopo d'allora l'umanità a prescindere dalle temporanee sconfitte: monarchie e repubbliche, tirannidi, dittature e dispotismo".

LA SOLITUDINE NELL'IMMAGINARIO LETTERARIO E ANTROPOLOGICO

Un avvincente Viaggio nei territori della Letteratura e dell'Antropologia alla scoperta dell'essenza della Solitudine

Franco Salerno, scrittore e socio-antropologo

Esergo

“Ha una sua solitudine lo spazio,/ solitudine il mare/ e solitudine la morte – eppure/ tutte queste son folla/ in confronto a quel punto più profondo,/ segretezza polare,/ che è un'anima al cospetto di sé stessa:/ infinità finita.”

Ci piace collocare nel presente saggio come *esergo* (o epigrafe) questa originale poesia di Emily Dickinson (1830-1886), che dopo il 1855 visse per più di 30 anni senza uscire di casa, convinta che la solitudine e il rapporto con sé stessa fossero veicoli per la felicità. Dickinson stessa distingue la solitudine dall'isolamento. Mentre quest'ultimo è una condizione fisica, la solitudine è una condizione esistenziale e uno stato -momentaneo o perenne- dell'essere. Che, a nostro parere, procede attraverso la via delle quattro “M”: mistero, mito, mistica e musica. Tutti termini, questi, derivanti dalla radice indoeuropea “mu”, che significava “porre il dito indice dinanzi al naso per invitare al silenzio”. Il silenzio, si potrebbe aggiungere, della solitudine.

Etimologia del termine “solo”

L'etimologia del vocabolo “solo” è molto interessante: esso deriva dal latino *solus*, variante di *sollus*, che vuol dire “intero” e “a sé stante”. Perciò *solus* non contiene soltanto il concetto di “separazione”: “se-parare” ha certamente come prefisso la particella “se”, che indica “divisione” (ma la divisione è anche un mettere assieme: una “divisione” di soldati, ad esempio, è una schiera unita e compatta). *Solus*, infatti, può richiamare anche, come suggestione filologica, il “se parare” (“sé” come complemento oggetto del pronome personale), nel senso, dunque, di “pre-parare sé stessi a qualcosa”. Tutta la Vita, del resto, è un “pre-pararsi ad una tappa ulteriore” (il bambino si prepara all'adolescenza, l'adolescente alla giovinezza, il giovane alla maturità, la maturità alla senilità).

E ogni passaggio comporta un cambiamento, fisico e psicologico. Spesso è proprio la separazione che ci fa capire l'importanza dell'oggetto o della persona da cui ci si separa: di qui sia la nostalgia (dal greco *àlgos* = “dolore” e *nòstos* = “ritorno”, dunque “sofferenza per il non ritorno”) sia il desiderio (parola -derivante dal latino *de* e *sideribus*- che esprime un amore profondo per una persona, al punto tale che l'amante è disposto ad andare anche sulle stelle e “trarre di là” tutte le cose belle che ci sono per portarle all'amata). Per preparare sé stessi, dunque, bisogna compiere un Viaggio, che è quello che noi compiremo nei Territori della Letteratura e dell'Antropologia.

Il Canto della sentinella

Uno dei testi canonici sul “pre-pararsi” è il “Canto biblico della sentinella”, *Shomèr ma mi-llailah?* (Isaia 21,11) espressione che è la domanda di un passante e significa "Sentinella, quanto resta della notte?". La sentinella risponde: “Se vi piace interrogare, tornate...”. Insomma, non importa sapere, ma tenere vivo l’interesse verso il sapere e verso il domandare. La sentinella è il “pro-feta”, cioè “colui che parla prima”, “colui che parla davanti a tutti” e “colui che parla a nome di Dio”. I profeti a volte non sanno nemmeno loro completamente la verità, non sanno, nel buio cupo della notte illune, come sarà l’alba, ma sanno che l’alba verrà. “E’ ancor notte, figliol mio, - diceva San Pio da Pietrelcina- ma non ti spaventare, il giorno si avvicina”.

La frase *Shomer ma mi-llailah?* ritorna nel titolo e nel testo di una canzone metafisica di Francesco Guccini (1983), che riprende le parole di Isaia (canzone esemplare, dunque, in relazione alle vie del Mistero, della Mistica e della Musica). Anche nella canzone moderna una sentinella sta effettuando il suo turno di guardia, ma non sa nemmeno bene per che cosa (“Io, la vedetta, l’illuminato, guardiano eterno di non so cosa”); e a questo punto non possiamo non ricordare la situazione simile (ne *Il Deserto dei Tartari* del 1940 di Dino Buzzati) del sottotenente Giovanni Drogo che, assegnato alla Fortezza Bastiani, attende dei nemici che non arriveranno mai. Al passante egli chiede non smettere di cercare (“Tornate ancora, se lo volete, non vi stancate”). La canzone moderna si chiude con una profezia apocalittica sulla caduta dei regni e dell’umana stirpe: “Cadranno i secoli, gli dei e le dee, cadranno torri, cadranno regni, e resteranno di uomini e idee, polvere e segni”. Che è poi la transcodificazione di un grande testo classico, il canto del *Pulvis et umbra sumus* (Orazio, *Odi*, IV,7).

La solitudine degli scrittori

Entrando nel territorio della Letteratura, potremmo esordire dicendo che ogni Poeta è, parafrasando Salvatore Quasimodo, “solo” nella sua avventura di Uomo e di Scrittore, “trafitto da un raggio di sole” nel suo intimo, mentre fuori della sua mente “è subito sera”. La sua missione è quella di avvertire, “con animo perturbato e commosso” (Giambattista Vico) il cafarao dell’Esistenza e intuire (cioè “guardare dentro”) l’universalità della sua solitudine. Vediamo ora il concetto e l’essenza della solitudine nei maggiori scrittori italiani.

Dante oltre la solitudine, grazie a Ragione e a Fede

L’aggettivo “solo” è una parola-chiave della *Divina Commedia* di Dante Alighieri (ricorre 92 volte, nella forma maschile e femminile singolare e in quella maschile plurale). Del resto, Dante è “solo” nel ritrovarsi nella selva oscura del Peccato, da cui inizia il suo Viaggio come *agens*, cioè come colui che compie l’itinerario (“...e io sol uno/ m’apparecchiava a sostener la guerra/ sì del cammino e sì de la pietate...”, *Inf.*, II, 3-5). Dante, per superare la sua solitudine, avrà bisogno dell’ausilio di Virgilio-Ragione e di Beatrice-Fede. I dannati, invece, sono soli, perché nella loro vita si sono posti fuori della Comunità dei fedeli e sono venuti meno al messaggio divino del “destino significativo”.

Scegliamo il caso emblematico di qualche dannato: ad esempio, Paolo e Francesca.

Il colore della loro solitudine e del loro peccato è il rosso: a Dante che va “per l’aere perso” (il perso era un colore rosso scuro, tipico del sangue raggrumato) Francesca si presenta così: “noi che tignemmo il mondo di sanguigno» (*Inf.*, V, 89-90). Paolo e Francesca sono soli quando peccano (“Soli eravamo”, v. 120), ma c’è una terza presenza (Gianciotto, marito di Francesca) e soprattutto

una quarta presenza (eterea, impalpabile, cosificata). Chi è? O che cosa è? E' il romanzo di Lancillotto (che narra l'innamoramento fra Lancillotto e Ginevra): esso è l'intermediario ("galeotto") d'Amore, ma anche causa della caduta nel peccato. Ed anche l'autore del testo, per Dante, è un cattivo maestro, che lascia "solo" il lettore dinanzi alle scelte della vita.

Leopardi oltre la solitudine, grazie alla solidale catena

Per Leopardi partiamo dalla conclusione del *Dialogo di Plotino e di Porfirio* (1827), in cui il maestro Plotino convince il discepolo Porfirio a non suicidarsi, anzi a scegliere insieme ai suoi amici la via del sostegno e del conforto reciproco, per sopportare la fatica e l'infelicità dell'esistenza. "Viviamo, Porfirio mio, e confortiamoci insieme: non ricusiamo di portare quella parte che il destino ci ha stabilita, dei mali della nostra specie. Sì bene attendiamo a tenerci compagnia l'un l'altro; e andiamoci incoraggiando, e dando mano e soccorso scambievolmente; per compiere nel miglior modo questa fatica della vita. ... E quando la morte verrà, allora non ci dorremo: e anche in quell'ultimo tempo gli amici ci conforteranno: e ci rallegrerà il pensiero che, poi che saremo spenti, essi ci ricorderanno e ci ameranno ancora". Questo testo si colloca in pieno "pessimismo cosmico" leopardiano (1824-30), tesi che parte dalla consapevolezza del carattere matrigno della Natura e della inevitabilità dell'infelicità. Ed è all'intellettuale che Leopardi attribuisce il ruolo di consolare con la sua pietà attiva "colui che non sa".

Ancor più profonda e originale è la tesi de *La ginestra* (1836): la Natura matrigna ci pone fin dalla nascita soli dinanzi al dolore e alla morte, ma l'uomo, ogni uomo, combatte contro la Natura prendendosi per mano con una "social catena". Significativo e pregnante è l'*esergo* de *La ginestra*: *Kài egàpesan òi ànthropoi màllon tò skòtos è tò phòs* = "E gli uomini preferirono le tenebre alla luce" (*Vangelo di Giovanni*, III, 19). L'aoristo *egàpesan* esprime un'azione "puntuale", còlta nel momento in cui si svolge, delimitata a livello temporale, circoscritta da un inizio e una fine. Pertanto, come tale, è un'azione che in altro tempo può essere anche cambiata.

Pavese di fronte alla solitudine del gorgo della Morte

Il terzo ed ultimo scrittore che affronta la solitudine di fronte alla Morte è Cesare Pavese (1908-1950). Uno dei momenti apicali della sua biografia è rappresentato dal confino, per antifascismo, a Brancaleone Calabro. Qui, nel 1935, scrive una lirica, *Lo steddazzu*, che segna una svolta fondamentale del suo poetare: "L'uomo solo si leva che il mare è ancor buio/ e le stelle vacillano... /...Non c'è cosa più amara/ che l'inutilità. Pende stanca nel cielo/ una stella verdognola, sorpresa dall'alba.../ L'uomo solo vorrebbe soltanto dormire./ Quando l'ultima stella si spegne nel cielo,/ l'uomo adagio prepara la pipa e l'accende". Così recitano i versi più significativi, intessuti di metafore antropomorfe, come "le stelle vacillano" e "pende stanca.../ una stella", che sono una spia del concetto pavesiano della realtà permeata dal dolore e da rimandi mitici (il mito, per lui, riguarda qualcosa avvenuto una volta per sempre).

L'ultima sua lirica *Verrà la morte ed avrà i tuoi occhi* (1950) si conclude con un verso straziante e icastico al tempo stesso: "Scenderemo nel gorgo muti". Un'epigrafe (a suo modo, un altro *esergo*) in cui si celebra la struggente musica dei valori fonico-timbrici di vocali e consonanti. La "o" richiama la rotondità della voragine della Morte in cui si cade, la "r" il rotolare dentro di essa e la "g" il ghirigoro-voragine che avvinghia colui che è risucchiato dall'abisso delle Tenebre. Eppure, Pavese ha lottato fino alla fine contro il "vizio assurdo" dell'auto-estinzione. Nel dialogo *La belva*,

il pastore Endimione narra ad uno straniero, sotto cui si cela il dio Hermes, il suo strano e tragico amore per la dea Artemide. Il suo destino è quello di vedere la dea, cioè la Morte, poiché è costretto ad un sonno eterno tenendo gli occhi aperti. Endimione avverte il suo errore: ha osato da solo varcare la soglia tra umano e divino e dire l'indicibile, che all'essere umano non è concesso.

Un caso antropologico: la solitudine di Natuzza, che ha sofferto per gli altri

Concludiamo questo nostro Viaggio, addentrandoci nel territorio dell'Antropologia con due argomenti diversi eppur convergenti: il misticismo di Natuzza Evolo e la musica conturbante della pizzica. Cominciamo da Natuzza (1924-2009), che è nata e vissuta a Paravati, in Calabria. Per l'antropologia e per la Scienza resta un mistero inspiegabile la presenza delle Stimmate che si manifestavano sul suo corpo nel periodo pasquale. Molti testimoni sostengono di averla vista poggiare su parti del corpo un fazzoletto, su cui poi è comparsa una scritta di argomento sacro (fenomeno della "emografia"). Il dolore fu da lei sopportato in piena solitudine, per la consolazione degli afflitti, anche se le gerarchie ecclesiastiche insinuarono inizialmente dei dubbi sulla veridicità del fenomeno. Una persona speciale, insomma, che ha dimostrato con la sua vita eccezionale, quanto la sua solitaria sofferenza con il proprio corpo serva ad alleviare il dolore degli altri.

Il tarantismo, la pizzica e la musicoterapia. Il tarantismo è un fenomeno diffuso nel Salento e studiato dagli antropologi della seconda metà del '900. Ne erano protagoniste quelle donne, che si pensava fossero vittime del morso di un animale (la "tarantola"), per cui cadevano in uno stato di offuscamento della coscienza secondo modalità non dissimili dall'[epilessia](#) o dall'[isteria](#). Fu il grande antropologo Ernesto de Martino, che nel suo fondamentale saggio *La terra del rimorso* (1959) affermò decisamente che la "tarantola" era un animale simbolico che, con il suo "morso", portava alla luce conflitti psichici individuali che *rimordono* nell'oscurità dell'inconscio. La tarantata veniva "liberata" con una sorta di musicoterapia, incentrata prevalentemente su brani di pizzica, eseguita con vari strumenti, tra cui tamburello, violino e organetto. Ella si agitava freneticamente, vivendo prima nella chiusa solitudine della sua stanza lo stato di convulsione (esorcismo a domicilio), affrontando poi anche in pubblico la guarigione a suon di musica.

Il fenomeno del tarantismo -scrive de Martino- "presta figura all'informe, ritmo e melodia al silenzio minaccioso, colore all'incolore, in un'assidua ricerca di passioni articolate e distinte lì dove si alternano l'agitazione senza orizzonte e la depressione che isola e chiude: offre una prospettiva per immaginare, ascoltare, guardare ciò per cui si è senza immaginazione, sordi, ciechi e che tuttavia chiede perentoriamente di essere immaginato, ascoltato, visto". Grazie alla danza della pizzica le donne del Sud hanno potuto vivere momenti di liberazione dalla repressione secolare della loro femminilità. Alla fine del nostro viaggio abbiamo scoperto che esiste tuttora una straordinaria realtà popolare, quella della pizzica, che ingloba le 4 "M": è musica coinvolgente, richiama il mistero della donna punta da un animale mitico ed è una esperienza di vita interiore che porta la tarantata -spesso in atteggiamento mistico- verso un'intima unione con una realtà superiore, diversa, assoluta.

IL SILENZIO ELOQUENTE DELLA SOLITUDINE

Un tentativo di risposta ad una condizione della vita dal duplice aspetto: disgrazia da rifuggire o esigenza che ha una sua utilità per l'anima

Luigino Rossi, docente di Storia contemporanea, Università di Salerno

L'Araba fenice, che si redime dalle ceneri della morte risorgendo a nuova vita evocata come logo del convegno celebrato a Napoli, è simbolo di resilienza, preziosa dote per non farsi abbattere dalle circostanze, praticabile se si conoscono i propri limiti e si accetta l'evolversi delle situazioni, vigili nel gestire ogni causa di stress. E' una dinamica interiore vincente, capace di avvalersi anche dei momenti di solitudine e apprezzare le variegate tonalità del silenzio e la musicalità delle parole per fissarne meglio il significato e scoprire la dimensione dell'infinito che è in noi.

Strumenti sempre più sofisticati consentono di connettersi col mondo, ma non basta a vincere il senso di solitudine sempre più diffuso; moltiplicare i contatti, infatti, non significa essere veramente in rete per intessere relazioni umane. In quest'epoca troppo tecnica e di affievolito senso religioso, un numero sempre maggiore di vecchi deve affrontare in solitudine l'ultimo e più penoso tratto dell'esistenza mentre fatti e voci arrivano nelle nostre case da ogni angolo del globo. Si ha la sensazione di essere a contatto con tutto e con tutti ma, appena cala il silenzio e domina il buio, troppi sperimentano una vita deserta e vuota, precipitati in una condizione di abituale isolamento perfino quando, sperduti in folle anonime, anelano ad un rapporto di amicizia, auspicano la cordialità dello stare insieme, la possibilità di condividere gioie e dolori. Non sono solo gli anziani a precipitare in questa condizione e sentirsi stranieri in una società complessa. Anche i giovani si sentono isolati, incapaci di comprendere atteggiamenti e scelte altrui; sovente non riescono a comunicare, assillati dalla lontananza umana pur nel progressivo annullamento delle distanze geografiche in un pianeta affollatissimo. I caseggiati somigliano ad alveari brulicanti, ma vi convive il crescente disagio di una umanità costituita da persone solo fisicamente contigue. Abitazioni anche comode rendono estranei coloro che vi abitano; si teme la vicinanza, spiritualmente e moralmente distanti, sconosciuti e stranieri. I media non agevolano la partecipazione, cresce quindi l'insoddisfazione determinata da una lancinante solitudine. Molti si percepiscono naufraghi su un relitto alla deriva; eppure basterebbe sentirsi chiamare per nome per riaccendere la speranza, percepire il calore di una presenza, comunicare un pensiero, sperimentare l'amore che salva dal nulla e infonde speranza e fiducia.

Oggi l'iperconnessione alimenta l'illusione di essere in relazione tramite i *social*, mentre si rimane soli e, senza rendersene conto, si perde l'intensità del rapporto dedotto dalla consapevolezza di essere presenti qui e ora. Persiste l'interrogativo: si tratta di disgrazia da rifuggire o di un'esigenza che ha la sua utilità per l'anima? Leopardi ne traccia in vantaggi, asserendo che è utile se "ravvalora e mette in opera l'immaginazione", anticamera della creatività, quindi non va respinta. La solitudine può essere grazia nella vita di un individuo se determinata da una condizione o un sentimento per scelta, o da vicende personali e accidentali se si possiede un'indole solitaria. Può essere anche frutto di timidezza e/o apatia, ma in questo caso si acquiscono i motivi di disagio. Si determinano così due esperienze diverse e opposte, che la lingua inglese rende con i termini *solitude* e *loneliness*, distinzione difficile da rendere in lingua italiana. Gli effetti possono essere positivi se si è capaci di rimanere ben connessi con sé stessi, pronti a prendere le distanze da interazioni frustranti per cercare di ricaricarsi di benessere psicologico che rende più forti. *Loneliness*, invece, indica un'esperienza dolorosa, determinata dal sentirsi incompresi; si determina una condizione passiva, nella quale si precipita per ricercare protezione, ma di fatto spia di problemi. Ne deriva la necessità d'introversione per riconnettersi col proprio io più autentico e porre riparo all'ansia sociale causata da timore o imbarazzo che spinge all'isolamento percepito come protezione preventiva. Si conferma così la profonda differenza tra essere soli e sentirsi tali. Perciò si può sperimentare anche il deserto non come luogo del vuoto e dell'assenza. Si percepisce

allora che l'isolamento sta alla solitudine come il mutismo al silenzio, soddisfatti di aver scoperto che tacere implica che si abbia qualcosa da dire ed essere soli presuppone la possibilità di non esserlo.

Oggettiva se determinata dallo sfaldamento di strutture sociali, soggettiva se collegata a scelte personali, la solitudine può causare disagi bio-psico-sociali, una sensazione di dolore per l'assenza di relazioni alla quale si accompagnano abitudini malsane ritenute adeguate compensazioni. Va quindi contrastata chiedendo aiuto senza distinguere se procura dolore fisico, alterazioni psichiche o un senso d'inadeguatezza. Averne consapevolezza stimola l'empatia. A questo proposito indicativa è la scelta degli Indiani d'America i quali, prima di concludere il passaggio terreno, trascorrono del tempo in solitudine per riconnettersi nel silenzio con se stessi e con l'universo; vi riscontrano potere curativo, un aiuto per rigenerare la mente e, riconoscendosi frammenti dell'infinito, la possibilità di scendere nel profondo del proprio spirito alla ricerca di risorse interiori.

A queste dinamiche della psiche filosofia, psicologia e religione danno risposte diverse. Sono considerazioni che traggono spunto anche da una attenta lettura della Bibbia. Nell'Antico Testamento la solitudine spesso viene presentata come una prova, un castigo, condizione di povertà e causa di umiliazione. Il Creatore asserisce «Non è bene » (Gen. 2, 18) che Adamo sia solo e gli fa superare tale condizione ponendolo in una dinamica di coppia. La colpa successiva causa ancora solitudine, di fronte alla quale si reagisce in vario modo. Davide, ad esempio, quando si percepisce solo, avversato dal figlio e con Israele che lo costringe a fuggire, trova l'unica risorsa nell'implorare misericordia promettendo conversione (25:16–21), Giobbe si lamenta, Anna piange dando voce all'angoscia della solitudine (Gb. 19, 13-19.21; I Sam. 1, 6-7.9.10). Solitudine suprema è quella della morte che si supera sperando in Dio.

Un proverbio arabo ritiene che il gemito del vento sia il pianto del deserto che vorrebbe essere prateria. Una condizione, questa, sempre più spesso riscontrabile nell'uomo perché, secondo Hermann Hesse, «Nessun essere conosce l'altro/ognuno è solo» e ciò, nel nostro tempo, nonostante il moltiplicarsi dei mezzi di comunicazione.

Israele attraversa il deserto per giungere nella Terra Promessa, ricordo indelebile dei quarant'anni trascorsi guidati dal Signore, epoca privilegiata non per l'esperienza di benessere ma per l'idillio di una relazione che prepara all'Alleanza del Sinai. Osea ricorda la tenerezza di Jahvè in questa circostanza e i profeti, riflettendo sul periodo, annunziano il secondo Esodo, quello della liberazione definitiva, confermata dai salmi che descrivono la traversata personale che ciascuno deve compiere. Un antidoto a queste esperienze negative è fare deserto, cercare la solitudine per ricucire nel silenzio la trama dell'anima, tappa indispensabile per ritornare poi tra gli uomini, pronti, se necessario, a pagare la ragione di pena e di fatica. In questo senso il sostantivo "deserto" è anche aggettivo per intendere "solo" o "abbandonato" in senso oggettivo o soggettivo, cioè coniugare il verbo *deserere* (de e serere), vale a dire non più legato. Senza riferimenti si è preda dell'angoscia che mette a rischio la sopravvivenza; privi di orientamento e della possibilità di nascondersi, aumenta la paura nella lotta tra indipendenza e bisogno. Non rimane che soccombere o arrendersi a Dio (Is 35); è anche un'esperienza necessaria perché luogo di verità dove ci si reca per bisogno di essenzialità, aiuta ad indagare sulle vere necessità della vita, liberi perché purificati grazie allo spazio dedicato all'ascolto. Il profeta Osea (2:14) descrive questo luogo di decisione come un'oasi per godere della presenza di Dio, occasione che aiuta chi si fa nomade per scoprire che nulla è superfluo. E' l'esperienza della letteratura patristica, che sollecita l'incontro con l'Assoluto. L'ascetismo del monachesimo orientale a volte è difficile da comprendere per gli occidentali, come è arduo accettare un genere di vita che fa del rischio una sorta di norma. Ma è quanto hanno sperimentato Antonio, Pacomio, Macario, Nilo, Saba, Basilio per cui Origene afferma "nei deserti è Dio più vicino". Tema vasto quanto la storia sacra, dà spazio alla libertà del Signore nel formare i suoi profeti, come asserisce il

cardinale Leger. Benedetto ne traccia la *Regola*, divenuta seme di civiltà per l'intera Europa, quindi per l'Occidente. Spiritualità non anacronistica per l'attuale civiltà della spersonalizzazione e dell'automazione.

Carlo de Foucauld addita nel deserto la perenne sorgente di riscatto riflettendo sulla vita di Gesù, vissuto nella solitudine e nel nascondimento di Nazareth. Il «figlio del fabbro» (Lc. 2, 39-52), abituato prima dell'alba a ritirarsi «in luoghi solitari» per pregare, trasforma silenzio e solitudine in spazio per ascoltare il Padre e se stesso, un dialogo circolare che si trasforma in stimolo per irrobustire la scelta della missione anche se lo attende l'incomprensione (Lc. 9, 18), il tradimento (Lc. 22, 47-48; Gv. 13, 21-30), la condanna senza difensori, abbandonato agli avversari (Gv. 18, 12; Mt. 26, 55), rinnegato (Mt. 26, 69-75; Mc. 14, 66-72; Lc. 22, 66-72; Lc. 22, 54-62; Gv. 13, 36-38; 18, 15. 18. 25-27). Il massimo del rifiuto lo percepisce sulla croce quando sembra assente perfino dal Padre. Prossimo alla morte, il grido di angoscia non gli fa perdere la fiducia. Come nel deserto, Egli supera la prova. Nulla lo può separare da Dio (Mc 4, 1-11) perché continua a preferire la sua parola al pane, la fiducia nel Padre al gesto miracoloso, il servizio di Dio alla dominazione terrena.

Gesù ha sperimentato questa condizione durante il suo ministero pubblico. Pressato da individui che sollecitano il suo intervento, una parola, un briciolo di attenzione perché li guarisca, trascorre interminabili ore in mezzo alla calca, ma non disdegna momenti vissuti da solitario per entrare in contatto con il proprio io più profondo. In questi momenti di solitudine egli sperimenta la comunione col Padre che tiene solo per sé. Del resto, pur tra amici e amiche, la sua anima rimane in parte incompresa; non riesce a farsi capire dai discepoli, solo anche in mezzo ai seguaci, esperienza che lo prepara alla salita al Calvario, abbandonato come gli era capitato poco prima sul monte degli Ulivi. Egli sollecita compagnia e sperimenta soltanto una presenza assonnata e distratta di discepoli svegliatisi di soprassalto al momento dell'arresto quando «abbandonatolo, fuggirono tutti» (Mc 14,50). Solo la compagnia consolatrice del Padre non gli fa sentire il peso della sconfitta.

Dio è con lui, vicinanza che trasforma la solitudine nel calore di un rapporto di amore. Già nel deserto, luogo della tentazione (Mc. 1, 12 ss.), aveva consolidato l'unione con Dio. Il tentatore non riuscì a turbarlo; tenne duro. I suoi «no» sono un «sì» al Padre, reiterato nel Getsemani, quando pronuncia una delle preghiere più umane e drammatiche. (Mc 14,32-34, Mt 26,36-46, Lc 22,40-46). Egli implora senza nascondere la tristezza propria di chi si sente esiliato. Nella descrizione degli evangelisti si alternano atteggiamenti, parole e pensieri simili a quelli di Giobbe: dalla stanchezza alla rassegnazione (Gb 29,4), all'amara ironia (Gb 7,20) cercando spiegazioni logiche (Gb 10,8), alla sfiducia (Gb 10,2) mentre supera effimeri rifugi convenzionali e manifesta il suo mondo interiore ferito dal male. Addolorato e isolato, Gesù non è compreso dagli apostoli. Il suo è un doloroso conflitto dell'animo, ma non si abbandona, fiaccato nella volontà; continua la missione di servo sofferente, anche se la psicologia si ribella all'eccesso del martirio. Prega per consolidare le proprie scelte, angosciato sollecita il conforto dei tre discepoli, ma rimane deluso. La violenza del conflitto interiore determina anche effetti fisiologici.

Nel deserto interiore del Getsemani di questa preghiera gli evangelisti colgono quattro momenti. Persiste la tenerezza verso Dio di un Gesù non in piedi, come era prassi, ma crollato a terra, azione descritta da verbi all'imperfetto per sottolinearne la durata prolungata (14,35). Anzi Mt, ancora più grafico, riferisce (26,39) che «cadde con il viso a terra», un prostrarsi in adorazione per accentuare la prospettiva religiosa. Lc preferisce evidenziare l'ardore della preghiera di un forte lottatore (22,41); «piegate le ginocchia pregava...» rivolgendosi al Padre, intanto continua a dominare la situazione. Nel dolore di questa estenuante solitudine Gesù rimane Figlio obbediente. Chiede che gli sia risparmiato il calice di dolore «se fosse possibile» (Mc. 14,35; Mt. 26,39; Lc. 22,42), distinguendo la propria volontà da quella del Padre, il tutto esaltato dal tragico contrasto col sonno incosciente dei tre apostoli. Frustrato il suo umano bisogno di

conforto, è veramente solo. Va avanti ed indietro per tre volte, gesto psicologicamente verosimile, mentre cresce la tristezza al punto

che per le violentissime emozioni il suo sudore prende un colore sanguigno, fenomeno naturale ancorché raro. Gesù vive un dramma che evidenzia la sensibilità e la reale capacità di sofferenza della sua natura umana. Ma la preghiera in perfetta solitudine ha il suo effetto: quando termina il suo stato d'animo è mutato. Non si abbandona impotente al destino, lo abbraccia volontariamente in serena coscienza. L'effetto tonificante della supplica gli ha ridato l'energia per affrontare la Passione.

IL LESSICO DELLA SOLITUDINE NELLA PRODUZIONE LETTERARIA FRANCOFONA DEL XVIII-XX SECOLO: UNO STUDIO *CORPUS-BASED*

Un suggestivo excursus nella produzione letteraria francese del XVIII, XIX e XX secolo per evidenziare come grandi autori della letteratura europea hanno affrontato il tema.

Nicla Mercurio, Università degli Studi di Napoli “Parthenope”, nicla.mercurio@uniparthenope.it

Introduzione

La solitudine, definita dal vocabolario Treccani “la condizione, lo stato di chi è solo, come situazione passeggera o duratura”¹, è indubbiamente una delle condizioni psicologiche più frequentemente vissute dall’individuo nel corso della sua esistenza. In questa sede non ci si soffermerà a sottolinearne l’ampiezza e la complessità²: oltre all’ambito medico-scientifico, anche la storia, l’antropologia, la filosofia, il cinema, la letteratura, praticamente ogni sfera del sapere ha mostrato interesse per le solitudini umane, che ne sono al tempo stesso protagoniste e oggetto di studio.

Il presente contributo muove dalla letteratura, di cui la solitudine rappresenta uno dei “temi eterni”: per Lubomír Doležel, si tratta di una delle tematiche più antiche, sebbene il teorico ne abbia criticato il ricorrente inserimento nella medesima categoria di temi imparentati, quali l’alienazione e l’isolamento (Doležel, 1988: 188). Secondo Doležel, infatti, la tematica della solitudine in letteratura è generata da un mondo ad un solo agente:

Le thème de la solitude n’est engendré que si une seule personne existe dans le monde fictionnel. Les thèmes de l’aliénation et de l’isolement sont au contraire engendrés par un contraste physique, mental ou moral entre un personnage fictionnel non conforme et son groupe, sa communauté ou sa société. Un tel contraste présuppose la présence dans le monde fictionnel d’autres personnages, quoique passifs, qui fournissent la motivation de l’aliénation ou de l’isolement. Ces thèmes se placent donc dans un monde à multiples agents.³ (Doležel, 1988: 189)

La riflessione di Doležel è estremamente interessante, ma, ai fini degli obiettivi dello studio, si metterà da parte la differenziazione concettuale da lui elaborata.

In ragione del nostro campo di ricerca – la linguistica francese e la terminologia –, ci si occuperà del lessico della solitudine nella produzione letteraria francese del XVIII, XIX e XX secolo, cercando di evidenziare, in un’ottica lessicologica e attraverso un’analisi quantitativa e qualitativa, come grandi autori fra i più significativi della storia della letteratura europea hanno affrontato il tema.

Metodologia, corpus e obiettivi dello studio

1

¹ <http://www.treccani.it/vocabolario/solitudine/>.

2

¹ Evincibili, del resto, dagli altri interventi presentati al simposio di apertura del XIII Congresso Nazionale AINAT *Rosso scarlatto. I colori della Solitudine. Un percorso entro le Scienze umane*, tenutosi il 17 ottobre 2019 a Napoli.

3

¹ Si traduce di seguito l’estratto in italiano: “Il tema della solitudine è generato soltanto se una sola persona esiste nel mondo fittizio. Al contrario i temi dell’alienazione e dell’isolamento sono generati da un contrasto fisico, mentale o morale tra un personaggio fittizio non conforme e il suo gruppo, la sua comunità o la sua società. Un simile contrasto presuppone la presenza, nel mondo fittizio, di altri personaggi che, benché passivi, forniscano la motivazione di alienazione o isolamento. Questi temi si situano dunque in un mondo a molteplici agenti”.

“E se la solitudine non fosse né bella né brutta, ma solo umana, senza drammi e senza gloria?”, si chiede Majorano (Majorano, 2012). Soffermandosi sulla prima parte della riflessione, si noterà che la solitudine sembra poter essere bella o brutta. Infatti, in una logica lessicologica, se da un lato il lemma “solitudine” evoca sensazioni negative come “paura”, “tristezza”, “silenzio”, “assenza”, dall’altro c’è anche un altro registro che può esserle associato: quello della “serenità”, della “calma”, della “pace”. Questo rimanda al concetto di prosodia semantica – o prosodia del discorso – che descrive il modo in cui certe parole, apparentemente neutre, possono essere percepite con associazioni positive o negative, in base a particolari collocazioni.

La prosodia semantica rientra nell’approccio adottato per il presente contributo, la linguistica dei corpora (*Corpus Linguistics*)⁴, una branca della linguistica che studia il linguaggio attraverso esempi contenuti in testi reali (la lingua è dunque in contesto), scritti o orali, esplosa negli anni Ottanta con l’avvento dei pc, motivo per cui è strettamente legata alla linguistica computazionale. Mutuando anche concetti dalla statistica, la linguistica dei corpora sfrutta i *concordancers*, software di estrazione terminologica che si occupano dell’analisi quantitativa dei dati basata sulla frequenza dei termini. L’analisi qualitativa spetta, invece, al ricercatore.

L’unità minima della linguistica dei corpora è il corpus, cioè una raccolta di testi in formato, oggi, prevalentemente digitale. Il presente contributo, muovendo da una domanda di ricerca che il corpus può verificare, si definisce *corpus-based*⁵.

Il software da noi utilizzato, in particolare per le liste di frequenza e le collocazioni, è Sketch Engine, sviluppato nel 2003 dalla Lexical Computing Limited⁶. Disponibile su Sketch Engine, il corpus oggetto di studio, *Frantext*, elaborato dal CNRTS (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales) dell’università di Nancy: *Frantext* contiene oltre 300 testi, per un totale di 26.265.698 termini. Fra gli autori inclusi figurano Diderot, Lamartine, Madame de Staël, Flaubert, Constant, de Vigny, Zola, Voltaire, Senancour, Musset, i fratelli Goncourt, Moréas, Loti, ecc.

L’obiettivo del contributo è, in primo luogo, individuare il lessico della solitudine nella produzione letteraria francese del XVIII-XX secolo; successivamente, determinarne il valore, attraverso dati quantitativi, confermando la duplice accezione – negativa e positiva – del fenomeno nel dominio preso in esame.

Estrazione terminologica e analisi linguistica

Si procede con l’analisi dei risultati ottenuti a seguito dell’estrazione terminologica. Ci si è serviti innanzitutto della funzione *Wordlist*, che permette di ottenere la lista delle parole che appaiono più frequentemente nel corpus. È evidente che, a prescindere dalla tipologia del corpus, le parole più frequenti saranno sempre le *function words* – cioè morfemi grammaticali, dunque parole “vuote” – come pronomi, determinanti, preposizioni, che non veicolano le informazioni lessicali a noi necessarie, contrariamente alle *content words* – parole “piene” come verbi, nomi, aggettivi e, secondo alcuni, anche avverbi –.

Dato l’approccio e l’obiettivo terminologico dello studio, ci siamo concentrati sulle *content words* e, per farlo, è stata caricata una lista di esclusione, mantenendo soprattutto sostantivi e aggettivi⁷.

4

¹ Cf. Sinclair John McHardy (1991), *Corpus, Concordance, Collocation*. Oxford, OUP; Tognini-Bonelli Elena (2001), *Corpus Linguistics at Work*, Amsterdam, John Benjamins Publishing.

5

¹ Si parla, invece, di studio *corpus-driven* quando è dal corpus stesso che si ricavano non solo i dati, ma anche la domanda di ricerca.

6

¹ <https://www.sketchengine.eu/>.

7

¹ Si è utilizzata, integrandola, la lista di esclusione in lingua francese disponibile all’indirizzo <http://members.unine.ch/jacques.savoy/clef/frenchST.txt>.

Visualizzando i primi venti risultati (*tabella 1*), si possono dedurre gli interessi degli scrittori e dei principali temi delle loro opere: l'uomo (*homme, hommes*), la vita (*vie*), il tempo (*temps*), il mondo (*monde, terre, nature*), la spiritualità (*Dieu, esprit*).

In questa sede, l'attenzione dello studioso e del lettore non può non ricadere sull'aggettivo *seul*, solo, che compare con una frequenza di 12.351 volte, più di amore (*amour*) e donna (*femme*), soggetti sempre cari ai letterati.

Tabella 1. Lista di frequenza ottenuta su Sketch Engine.

1	homme	32,260	11	Dieu	15,277
2	vie	22,100	12	nature	14,583
3	temps	21,199	13	terre	14,261
4	grand	19,244	14	esprit	14,020
5	jour	18,900	15	seul	12,351
6	cœur	17,752	16	amour	12,130
7	hommes	17,724	17	femme	12,100
8	monde	16,789	18	père	12,018
9	fois	16,489	19	chose	11,936
10	yeux	15,284	20	grande	11,792

È da tener conto, ovviamente, che l'aggettivo *seul*, come in italiano, può essere anche sinonimo di "unico" e non racchiudere in sé il valore semantico di solitudine; ancora, *seul* può avere una funzione avverbiale ("solamente").

È però possibile ottenere alcuni esempi dell'uso di *seul* ricorrendo alla funzione *Concordance*, che consente di visualizzare la parola nel suo contesto (KWIC, *keyword in context*), mostrando una stringa, l'insieme lessicale in cui appare. Se ne riportano di seguito alcuni fra i più significativi:

[1] "J'étais **seul** au bord de la mer"

"Mi trovavo **solo** in riva al mare"⁸

[2] "Quand je me retrouvai **seul** dans le silence et l'obscurité"

"Quando mi ritrovai **solo** nel silenzio e nell'oscurità"

[3] "Je marchais **seul**, moi, triste et inconnu d'eux tous"

"Camminavo **solo**, io, triste, ad essi sconosciuto"

[4] "Le canard malheureux, au contraire, nageait **seul**, abandonné"

"La sfortunata anatra, al contrario, nuotava **da sola**, abbandonata"

[5] "**Seul**, ruiné, je me pends"

"**Solo**, rovinato, mi impiccherò"

[6] "Il descendit là, pour être **tout seul** à envisager cette joie qui lui arrivait"

"Scese là, per essere **tutto solo** a contemplare la gioia che gli arrivava"

[7] "Je me revois et me retrouve si bien, **seul** au fond du vieux jardin à l'abandon"

"Mi rivedo e mi ritrovo *così bene*, **solo** in fondo al vecchio giardino abbandonato"

[8] "Je passais des heures **seul**, tranquille"

"Trascorrevo delle ore da **solo**, tranquillo"

[9] "Mais... chanter, rêver, rire, passer, être **seul**, être libre"

"Ma... cantare, sognare, ridere, saltare, essere **solo**, essere libero"

È interessante notare che l'aggettivo in questione è associato alla natura (1, 7), ma anche a contesti negativi legati a tristezza (2), sfortuna (4), abbandono (4, 7), morte (5). Si noti anche il contrasto fra

¹ Le traduzioni in italiano degli estratti sono le nostre.

l'io ed un gruppo (3) a cui l'io è sconosciuto e da cui dunque è escluso, il che rimanda alla riflessione di Doležel presentata in precedenza (*par. 1*). È però molto significativo che *seul* compaia anche con termini legati alla gioia (6), alla tranquillità (8), ai sogni (9) e addirittura alla libertà (9). Avvalendosi della stessa funzione, si è ricercato il lemma *solitude*, che è risultato ricorrere 1.509 volte, cioè lo 0,005% circa dell'intero corpus, una percentuale più bassa del risultato che ci si aspettava in partenza. Questo perché evidentemente gli autori non hanno sempre fatto ricorso al termine *solitude* per esprimerne il concetto, ma si sono avvalsi anche di sinonimi, perifrasi ed altre figure retoriche.

Per rispondere alla domanda di ricerca, e avvalorare dunque la connotazione positiva della solitudine nella produzione letteraria francese dei secoli presi in esame, è stata utilizzata la funzione *Collocations*, che dà le "amicizie" dei termini: mostra, cioè, i termini che tendono ad occorrere con più frequenza insieme con altri termini. Da qui si può provare a stabilire la prosodia semantica. Prima di soffermarci sui risultati, si analizzano alcuni estratti in cui appaiano le collocazioni di *solitude*:

[10] "L'inexorable cercle bleu, la **solitude** *resplendissante, profonde*, qui ne finissait pas"

"L'inesorabile cerchio blu, la **solitudine** *splendente, profonda*, senza fine"

[11] "Des chênes clairsemés les entourent, et puis, c'est la **solitude** *lumineuse aux horizons indéfinis* sur les montagnes"

"Li circondano querce sparse, e poi, la **solitudine** *luminosa con orizzonti indefiniti* sulle montagne"

[12] "Qu'une chapelle est *charmante* et solide au milieu d'une **solitude** *champêtre* ! Comme elle ramasse et rassure nos rêveries !"

"Che una cappella sia *affascinante* e solida nel mezzo di una **solitudine** *rurale*! Come raccoglie e *rassicura* i nostri *sogni* ad occhi aperti!"

[13] "La **solitude** *libératrice* de la vieille, qui *affranchit* de la femme"

"La **solitudine** *liberatrice* della vecchiaia, che *lascia andare* la donna"

[14] "Il faisait très chaud, dans cette vallée *étroite*, d'une **solitude** *lourde*"

"Faceva molto caldo, in questa *stretta* valle, di una *pesante* **solitudine**"

[15] "Adieu aux **solitudes** *poétiques* que les pèlerines devaient traverser"

"Addio alle **solitudini** *poetiche* che i pellegrini dovevano attraversare"

[16] "Ce fut donc pendant quelque temps une **solitude** *terrible*, et bien plus **menaçante** que ne l'eût été le voisinage"

"Per qualche tempo fu quindi una *terribile* **solitudine**, e molto più *minacciosa* di quanto sarebbe stato il vicinato"

[17] "Je trouvai une **solitude** *austère* comme l'*abandon* que je cherche"

"Trovai una **solitudine** *austera* come l'*abbandono* che *cerco*"

[18] "Cette terre d'exil où tu m'as délaissée n'est qu'une **solitude** ouverte à mon *ennui*, et du monde, avec toi, mon *bonheur*"

"Questa terra di esilio dove mi hai lasciato non è che la **solitudine** aperta alla mia *noia*, e del mondo, con te, la mia *felicità*"

[19] "Est-ce ma **solitude** *noire* ? Tu seras dans la compagnie de la *pourriture* universelle !"

"La mia **solitudine** è *nera*? Tu sarai in compagnia del *marcio* universale!"

[20] "Emportant avec moi ma **solitude** *volontaire*"

"Portando con me la mia **solitudine** *volontaria*"

[21] "*Seul avec la nature*. Tout ce qui traverse seulement cette **solitude** trouble ou interrompt cet entretien muet entre le **génie de la solitude**"

"*Solo con la natura*. Tutto ciò che passa attraverso questa **solitudine** disturba o interrompe questo muto dialogo tra il **genio della solitudine**"

[22] "La **solitude** *splendide* où je vis"

"La *splendida* **solitudine** in cui vivo"

[23] "*Joie* et de louanges. Ce livre semble fait pour présager la **solitude** *refleurissante* et *glorieuse* de Port-Royal à l'époque de 1669"

"*Gioia* e lodi. Questo libro sembra presagire la *fiorente* e *gloriosa* **solitudine** di Port-Royal nel 1669"

[24] "Dans le plus *pittoresque* assemblage de décors *féeriques*, de **solitudes** *splendides* et de recoins *charmants*, je m'impatientais et je m'effrayais"

“Nel più *pittoresco* insieme di scenari *fatati*, di *splendide solitudini* e *incantevoli* angoli, mi spazientivo e *spaventavo*”

[25] “Notre existence eût été fort *agréable* dans cette **solitude romantique**, en dépit de la *sauvagerie* du pays et de la *chiperie*”

“La nostra esistenza fu molto *piacevole* in questa **solitudine romantica**, nonostante la *ferocia* del paese e la *povertà*”

[26] “Nous disions : ‘adieu, **solitude charmante** ! Adieu, temple de la *sérénité* !”

“Dicevamo: ‘addio, *affascinante solitudine*! Addio, tempio della *serenità*!”

[27] “**Solitude heureuse et champêtre**, séjour du *repos* le plus *doux*, le printemps”

“*Felice solitudine rurale*, soggiorno del *riposo* più *dolce*, la primavera”

In alcuni esempi, si vede il termine comparire in un contesto ben positivo, rassicurante e affascinante (12, 26): in opposizione all’oscurità (2), la solitudine è anche splendente (10), luminosa (11). Ritroviamo ancora la natura (11) (la solitudine è rurale, 12, 27), la libertà (9) e l’abbandono (17), che però è cercato dall’autore, come si vedrà in seguito. La solitudine, talvolta, è dunque volontaria (20), portatrice di serenità (26).

La solitudine non è soltanto poetica (15), ma anche terribile e minacciosa (16): interessante notare l’opposizione con il vicinato (16), dunque di nuovo il gruppo che si oppone all’io, visto in questo caso come meno negativo della solitudine ma non per questo da auspicare. Per Fromentin, si tratta cioè del male minore. Al contrario, per Flaubert, la solitudine è da preferire alla compagnia, definita il marcio universale (19).

La solitudine può risultare splendida (22, 24), gloriosa (23), romantica (25). Sand introduce dunque un altro elemento, l’amore, che non è in contrasto con la solitudine nonostante la presenza dell’aggettivo possessivo di seconda persona plurale “noi”: l’amore è un sentimento nobile, che si oppone, ancora una volta, ad un gruppo il paese.

Molto interessanti anche i seguenti tre estratti:

[28] “Oh ! Ne la troublez pas ! La **solitude seule** et le silence *ami* par son souffle *adouci* ont le droit de savoir”

“Solo la **solitudine** e il silenzio *amico* grazie al suo respiro *ammorbidito* hanno il diritto di sapere”

[29] “Il conduit loin, bien loin du hameau, dans une **solitude isolée** et profonde, où l’eau, comme des pleurs, coule auprès”

“Guida lontano, lontano dal borgo, in una **solitudine isolata** e profonda”

[30] “La majesté grandie et la **solitude déserte** de ce portique sur le vide barrant le ciel et ses étoiles”

“La maestosità e la **solitudine deserta** di questo portico nel vuoto che sbarrano il cielo e le sue stelle”

Il senso della solitudine risulta addirittura rafforzato attraverso l’impiego di termini appartenenti allo stesso campo semantico: la solitudine è sola (28), isolata (29) e deserta (30).

Dei primi cinquanta risultati (*tabella 2*), alcuni termini – molti dei quali cooccorrono più frequentemente con *solitude* – rimandano all’idea dell’assolutezza, della vastità del fenomeno: *profonde* (profonda), *absolue* (assoluta), *silence* (silenzio), *vaste* (vasta), *complète* (completa), *environne* – dal verbo *environner*, circondare –, *constante* (costante), *immense* (immensa), *régnait* – dal verbo *régner*, regnare –. Questi verbi trasmettono l’idea di come la solitudine sia un fenomeno che abbracci l’essere umano a trecentosessanta gradi.

Si osservano termini riferiti al tempo (*années*, anni; *heures*, ore) e alla sfera personale e strettamente soggettiva come l’aggettivo possessivo *ma*, mia, e il verbo *habite*, da *habiter* (abitare).

Sorprende invece l’assenza, fra le prime 50 collocazioni, di termini appartenenti al campo semantico della natura, a parte *bois*, bosco.

Tabella 2. Lista delle collocazioni del lemma "solitude" ottenuta su Sketch Engine⁹.

1	profonde	44	2,189	6.61	8.45	8.61	26	paisible	4	580	1.98	6.91	5.97
2	absolue	18	1,007	4.23	8.28	7.87	27	peupler	3	60	1.73	9.77	5.97
3	silence	29	4,361	5.34	6.85	7.34	28	immense	8	2,804	2.77	5.63	5.93
4	vaste	15	2,024	3.84	7.01	7.12	29	obscur	4	654	1.98	6.73	5.92
5	complète	11	1,103	3.30	7.44	7.11	30	cherché	4	664	1.98	6.71	5.91
6	affreuse	8	581	2.82	7.90	6.97	31	champêtre	3	175	1.73	8.22	5.87
7	riante	6	205	2.44	8.99	6.84	32	retraite	5	1,318	2.20	6.05	5.86
8	ma	118	33,068	10.69	5.96	6.81	33	désolation	3	197	1.73	8.05	5.85
9	ennui	8	1,012	2.81	7.10	6.70	34	ombrages	3	198	1.73	8.04	5.85
10	abandon	6	506	2.44	7.69	6.61	35	régnait	3	236	1.72	7.79	5.82
11	repos	12	2,559	3.42	6.35	6.59	36	chère	7	2,659	2.59	5.52	5.78
12	cette	183	64,587	13.25	5.62	6.50	37	triste	8	3,279	2.76	5.41	5.77
13	solitude	8	1,500	2.80	6.54	6.44	38	pieuse	3	310	1.72	7.40	5.76
14	morne	5	542	2.22	7.33	6.32	39	don	4	933	1.97	6.22	5.75
15	calme	9	2,345	2.96	6.06	6.26	40	demeure	5	1,572	2.20	5.79	5.73
16	recueillement	4	252	1.99	8.11	6.22	41	milieu	15	7,834	3.76	5.06	5.72
17	environne	4	329	1.99	7.73	6.16	42	bois	11	5,562	3.22	5.11	5.67
18	Ma	9	2,657	2.95	5.88	6.15	43	charme	5	1,719	2.19	5.66	5.67
19	dans	437	201,558	20.35	5.24	6.14	44	années	8	3,749	2.75	5.22	5.64
20	isolement	4	357	1.99	7.61	6.13	45	pauvreté	3	488	1.72	6.74	5.62
21	désert	7	1,800	2.61	6.08	6.12	46	joies	3	507	1.72	6.69	5.61
22	âpre	4	408	1.99	7.41	6.10	47	heures	12	6,607	3.35	4.98	5.60
23	troubler	4	472	1.99	7.20	6.05	48	Dans	17	10,184	3.98	4.86	5.57
24	constante	4	477	1.99	7.19	6.04	49	compagnon	3	571	1.71	6.51	5.56
25	habite	4	509	1.99	7.10	6.02	50	douce	6	2,667	2.39	5.29	5.56

Gli altri termini, attribuendo una polarizzazione positiva e negativa, possono essere schematizzati come segue (tabella 3):

Tabella 3. Polarizzazione delle collocazioni del lemma "solitude".

+	-
<i>riante</i> (ridente)	<i>affreuse</i> (spaventosa)
<i>repos</i> (ripos)	<i>ennui</i> (noia)
<i>calme</i> (calma)	<i>abandon</i> (abbandono)
<i>recueillement</i> (raccoglimento)	<i>morne</i> (triste, desolata)
<i>paisible</i> (serena, tranquilla)	<i>isolement</i> (isolamento)
<i>cherché</i> (cercato)	<i>désert</i> (deserto)
<i>champêtre</i> (rurale)	<i>âpre</i> (acre, aspra)
<i>retraite</i> (ritiro)	<i>troubler</i> (turbare)
<i>chère</i> (cara)	<i>obscur</i> (oscura)
<i>pieuse</i> (pia)	<i>désolation</i> (desolazione)
<i>don</i> (dono)	<i>ombrages</i> (ombreggiature)
<i>charme</i> (fascino)	<i>triste</i> (triste)
<i>joies</i> (gioie)	<i>pauvreté</i> (povertà)
<i>douce</i> (dolce)	

⁹ Le cifre che appaiono nella tabella corrispondono a dati statistici prodotti da Sketch Engine per l'elaborazione della lista di collocazioni.

Si osserva che, numericamente, le due colonne quasi si equivalgono, con una leggera prevalenza della polarizzazione positiva. Interessanti la presenza di *compagnon*, che sembra in netto contrasto con la solitudine, e *ennui*, che per i romantici europei si traduceva nella meditazione dell'anima ma soprattutto nel male di vivere (*mal de vivre, spleen*).

Conclusioni

Il sentimento di solitudine presenta una duplice valenza e, in letteratura francese, quella positiva sembra talvolta prevalere, come la nostra analisi quantitativa e qualitativa, basata su esempi tratti da un vasto corpus della produzione di tre secoli, ha dimostrato. Questo è senza dubbio naturale se si tiene conto del contesto artistico e letterario, in particolare delle tendenze dei principali movimenti di quei tempi. In primis, il Romanticismo – e dunque il Neoromanticismo –, che rivaluta il rapporto dell'uomo con la natura e l'individualismo, quindi il rapporto dell'uomo con sé stesso. Inoltre, la solitudine generata e alimentata dalla completa immersione dell'individuo nella natura risalta anche nella produzione simbolista, dove la natura è vista come la cassa di risonanza dei sentimenti e dello stato dell'animo umano.

D'altro canto, anche movimenti che si possono definire opposti a quelli appena menzionati, come Positivismo e Naturalismo, rappresentano la solitudine dell'uomo in una realtà meschina, in cui la compagnia è talvolta da fuggire. Come riportato da importanti manuali di letteratura francese¹⁰, infatti, mentre da un lato la solitudine è vista come un mezzo per fuggire il degrado provocato dalla partecipazione alla vita politica o sociale, risultando così “feconda e utile” (Michel, 1993), dall'altro, se legata al contesto cittadino – in particolar modo parigino – può creare un sentimento negativo e di sofferenza, ma anche in quest'ultimo caso è voluta e coltivata con cura.

Questo contributo vuole fornire uno spunto di riflessione sulla tematica della solitudine trattandolo da un ulteriore punto di vista – letterario, linguistico ma anche statistico – e si pone come punto di partenza di indagini future: sarebbe interessante, per esempio, in un'ottica contrastiva e diacronica, esaminare il lessico della produzione letteraria contemporanea, registrando le differenze che di sicuro si riscontrerebbero, confermando l'indissolubile legame fra lingua, parlanti e società.

Bibliografia

- Doležel Lubomír (1988), « Thématique de la solitude », *Communications*, n° 47, pp. 187-197.
- Majorano Matteo (a cura di) (2012), *Nuove solitudini. Mutamenti delle relazioni nell'ultima narrativa francese*, Macerata, Quodlibet Studio.
- Mauzi Robert (a cura di) (1990), *Précis de littérature française du XVIII^e siècle*, Paris, PUF.
- Mcintyre Dan, Walker Brian (a cura di) (2019), *Corpus Stylistics Theory and Practice*, Edimburgo, Edinburgh University Press.
- Michel Arlette (a cura di) (1993), *Littérature française du XIX^e siècle*, Paris, PUF.
- Pagès Alain (2000), « L'espace littéraire du naturalisme », *Pratiques. Linguistique, littérature, didactique*, n°107-108, pp. 89-114.
- Sinclair John McHardy (1991), *Corpus, Concordance, Collocation*, Oxford, OUP.
- Stubbs Michael (1996), *Text and Corpus Analysis*, Oxford, Blackwell.
- Thorel-Cailleteau Sylvie (1997), *Panorama de la littérature française. Réalisme et naturalisme*, Paris, Hachette.

¹ Cf. Michel Arlette (a cura di) (1993), *Littérature française du XIX^e siècle*, Paris, PUF ; Thorel-Cailleteau Sylvie (1997), *Panorama de la littérature française. Réalisme et naturalisme*, Paris, Hachette ; Pagès Alain (2000), « L'espace littéraire du naturalisme », *Pratiques. Linguistique, littérature, didactique*, n°107-108, pp. 89-114.

Tognini-Bonelli Elena (2001), *Corpus Linguistics at Work*, Amsterdam, John Benjamins Publishing.