



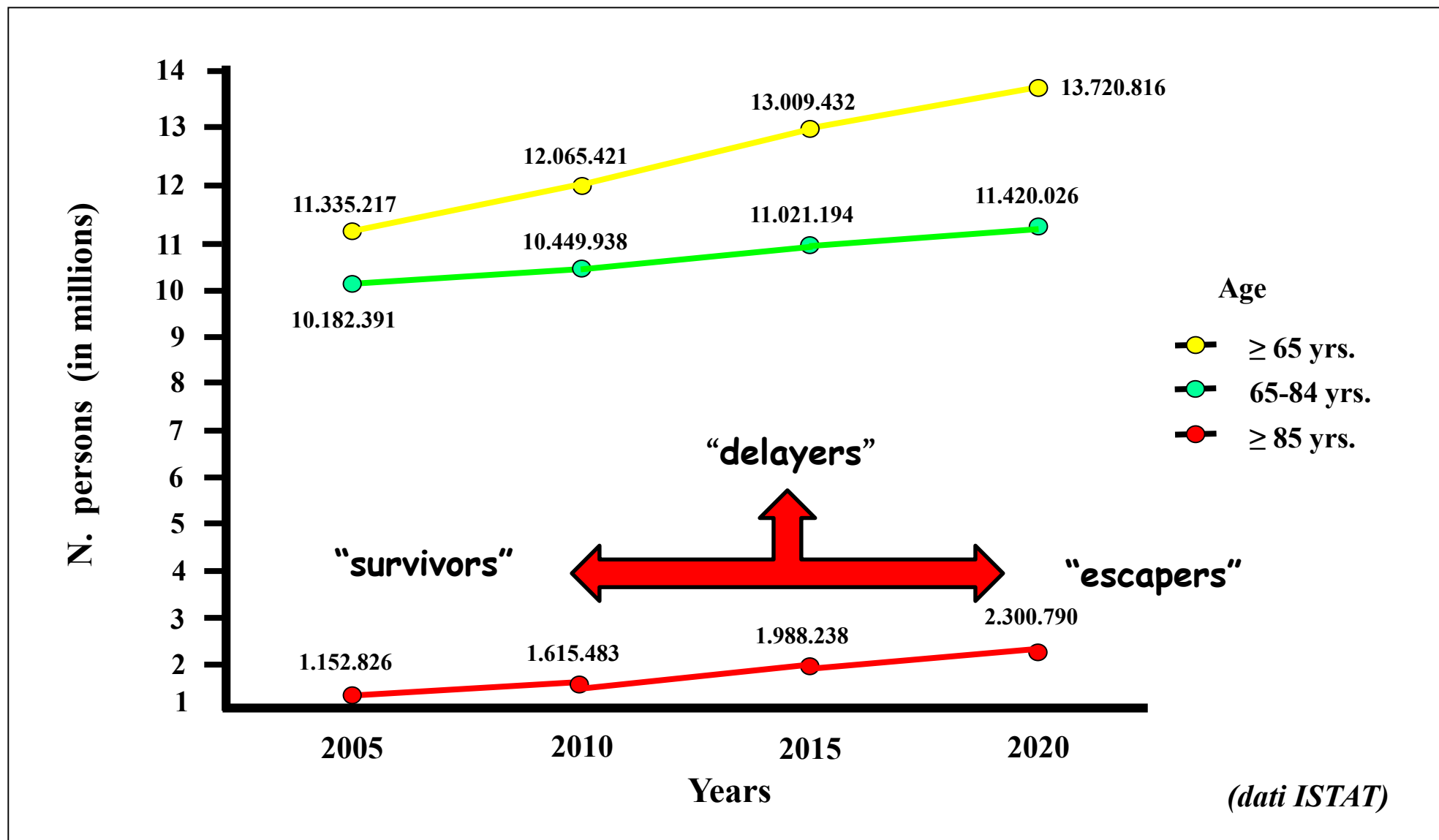
La demenza nel grande vecchio



*Patrizia Mecocci
Istituto di Gerontologia e Geriatria
Università degli Studi di Perugia*



Quanti sono gli oldest old?

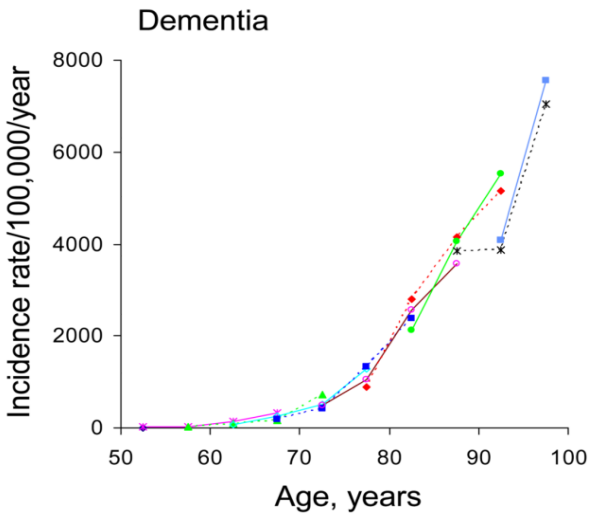


La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

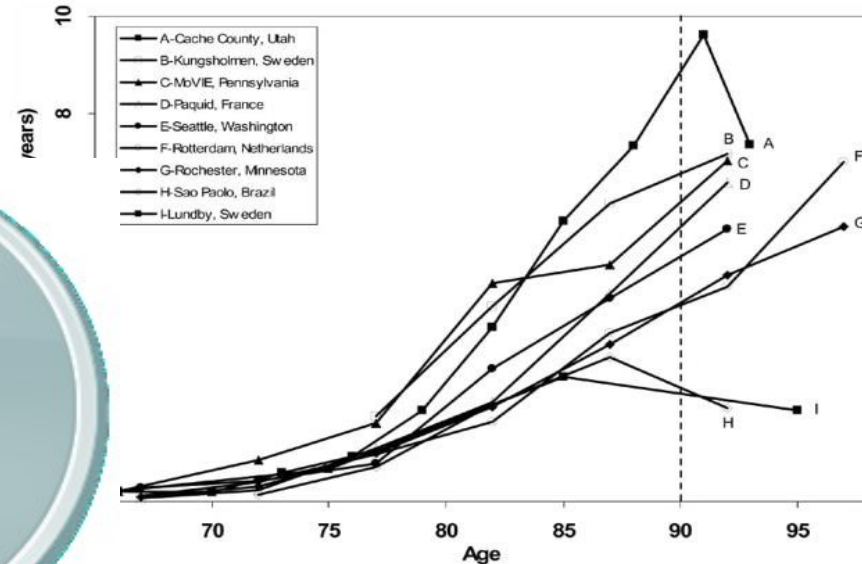
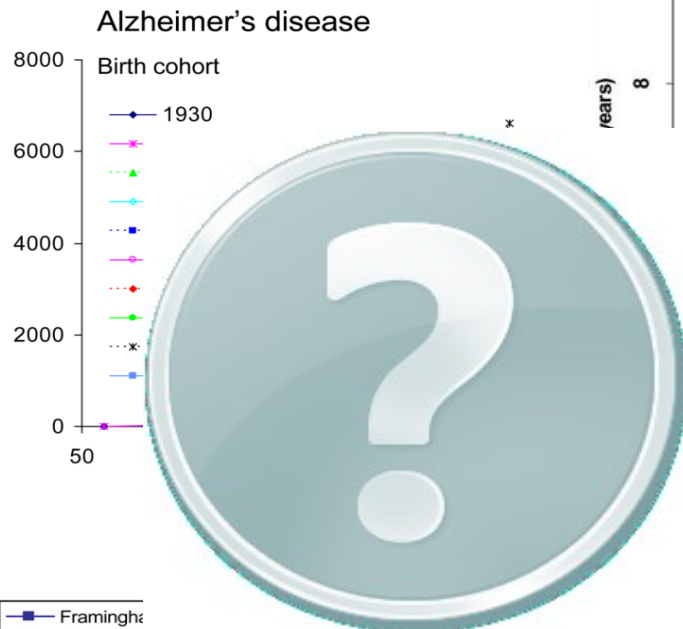
CRITICITÀ

1. Epidemiologia

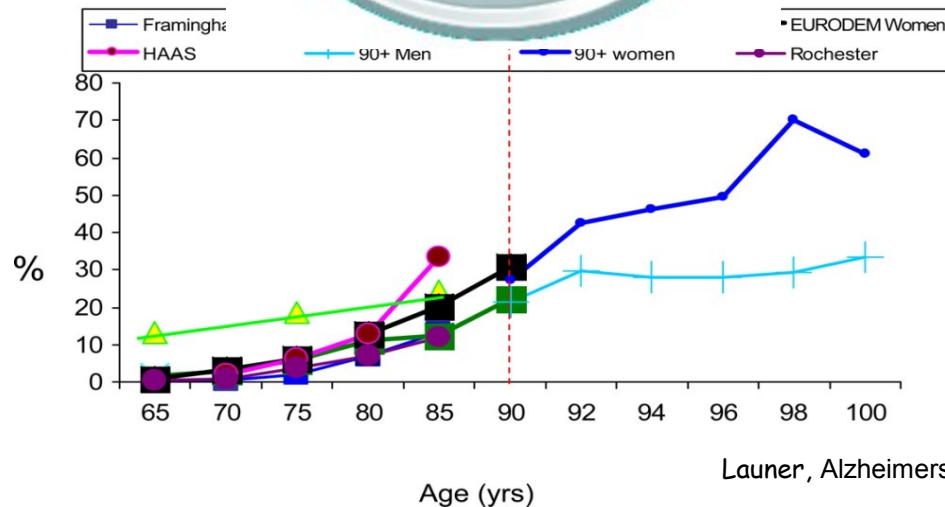
Epidemiologia



Rocca et al., Alzheimers Dementia 2011



Kawas e Corrada, Curr Alzheimer Res. 2006



Launer, Alzheimers Dement. 2011

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

CRITICITÀ

1. Epidemiologia

2. È la stessa che nel giovane?

Demenza di Alzheimer

Stigmate neuropatologiche

Auguste D. 51 anni, 1901



Demenza di Alzheimer

Stigmate neuropatologiche

young old

oldest old



Demenza di Alzheimer

Stigmate neuropatologiche

young old

oldest old

Placche senili	↑↑ deposito amiloide ↓↓ correlazione con perdita neuronale e stato cognitivo	↓↓ deposito amiloide ↑↑ correlazione con perdita neuronale e stato cognitivo
NFT	Precoci, coinvolgimento significativo CA2-3 ippocampo e corteccia entorinale Coinvolgimento corteccia associativa frontale e temporale inferiore con avanzare demenza ↓↓ coinvolgimento corteccia cingolata e parietale Rapida invasione area CA1 e interessamento della corteccia associata adiacente con avanzare malattia ↑↑ correlazione con demenza	Invasione area CA1 ippocampo anteriore e lieve invasione corteccia entorinale Risparmio relativo corteccia associativa frontale e temporale inferiore ↓↓ coinvolgimento corteccia cingolata e parietale ↓↓ invasione area CA1 ippocampo e ↓↓ coinvolgimento corteccia associativa con avanzare malattia ↓↓ correlazione con demenza
Elevata variabilità interindividuale		
Neuroni	Perdita neuroni piramidali area CA1 ippocampo e corteccia entorinale ↑↑ perdita neuronale NFT-relata	Perdita neuroni area CA1 ippocampo ma possibile risparmio relativo corteccia entorinale ↓↓ perdita neuronale NFT-relata

Demenza di Alzheimer

Stigmate neuropatologiche

oldest old sano

oldest old con AD



Demenza di Alzheimer

Stigmate neuropatologiche

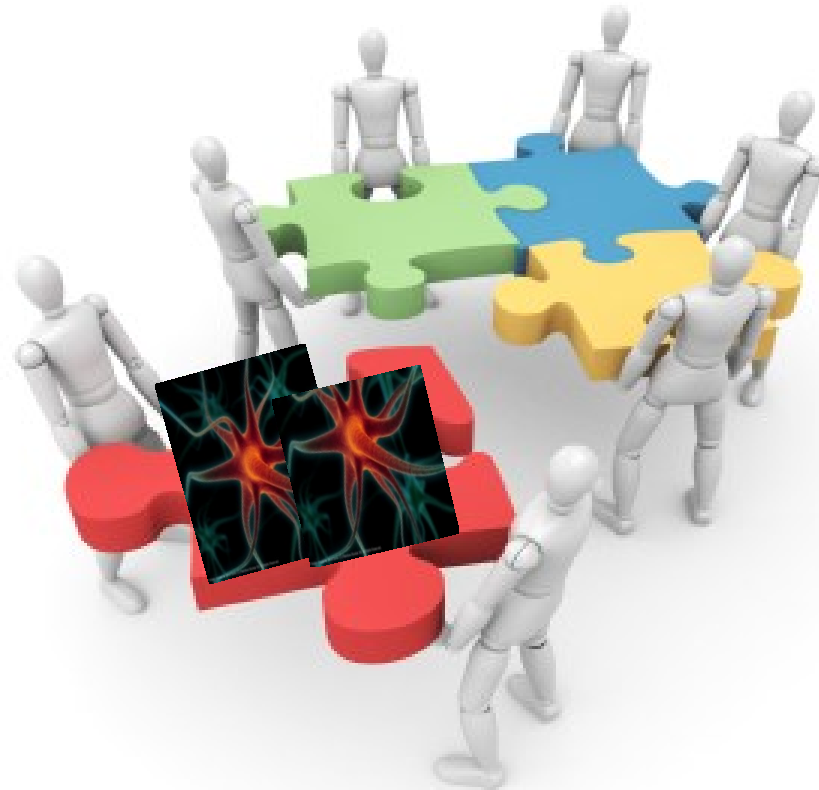
oldest old sano

oldest old con AD

Placche senili	Deposito delle lesioni simile	
NFT	Nessuna o scarsa invasione area CA1 ippocampo Densità simile campo posteriore area CA1 ippocampo Invasione simile,lieve, corteccia entorinale Possibile minor distrofia neuritica	Invasione area CA1 ippocampo Densità simile campo posteriore area CA1 ippocampo Invasione simile,lieve, corteccia entorinale Possibile maggior distrofia neuritica
Neuroni	Conta neuronale simile	
In generale scarsa correlazione con la clinica		

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

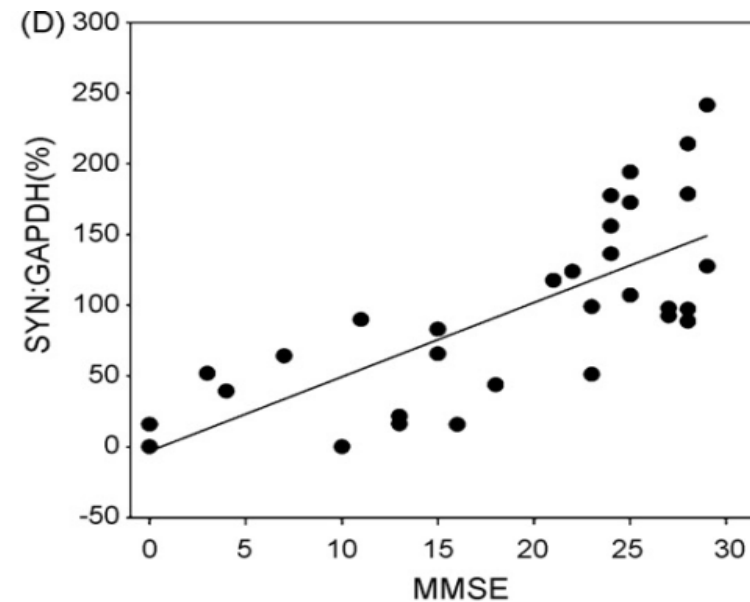
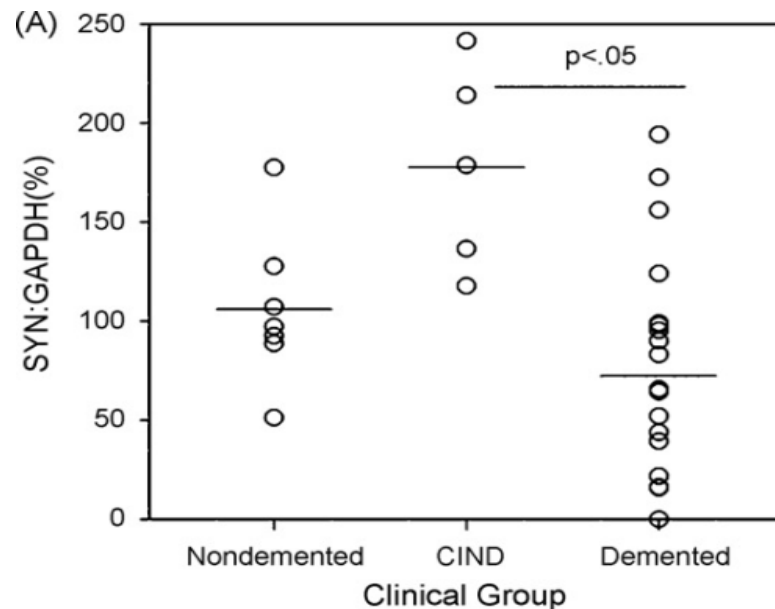
Ruolo delle proteine sinaptiche



La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Ruolo delle proteine sinaptiche

Sinaptofisina

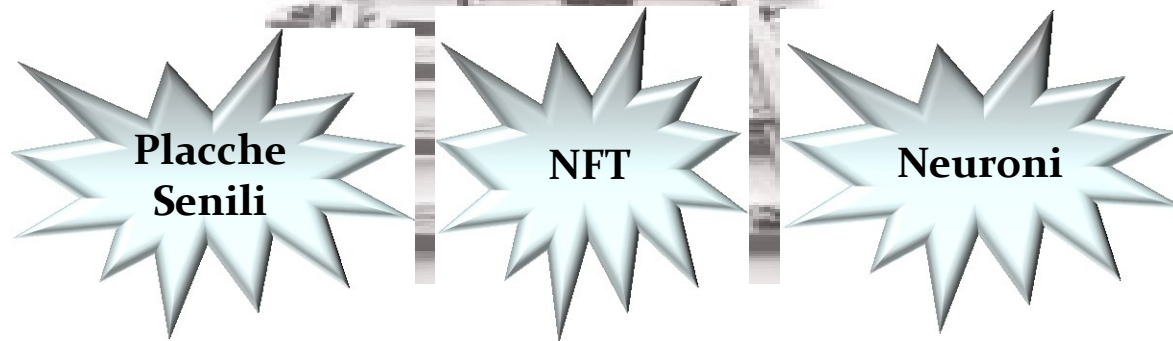


I livelli di sinaptofisina nella corteccia frontale degli individui ultranovantenni sono significativamente ridotti in caso di demenza e sono associati al punteggio ottenuto al MMSE ed alla quantità di NFT.

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Il pattern neuropatologico cambia nelle età estreme

Alzheimer



La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

CRITICITÀ

1. Epidemiologia
2. È sempre la stessa?
- 3. Ruolo della genetica**

Apolipoprotein E genotype, dementia, and mortality in the oldest old: the 90+ Study

Background:

Although the apolipoprotein E (APOE) 4 allele is a major genetic risk factor for Alzheimer's disease (AD), it is not clear whether this relationship persists among the oldest old.

Methods:

We studied 904 participants aged 90 years and older from The 90+ Study.

Results:

The APOE 4 allele was significantly associated with prevalent dementia (odds ratio = 2.06) and AD (odds ratio = 2.37) in women but not in men. The APOE 2 allele was not related to prevalent dementia in either sex. After an average follow-up of 2.4 years, 188 incident dementia cases were identified. Neither the APOE 4 nor the APOE 2 allele was related to incident dementia or AD. Five hundred ten (64%) participants died after an average follow-up of 2.3 years, and their mortality was not related to the presence of either the APOE 2 or APOE 4 allele.

Conclusions:

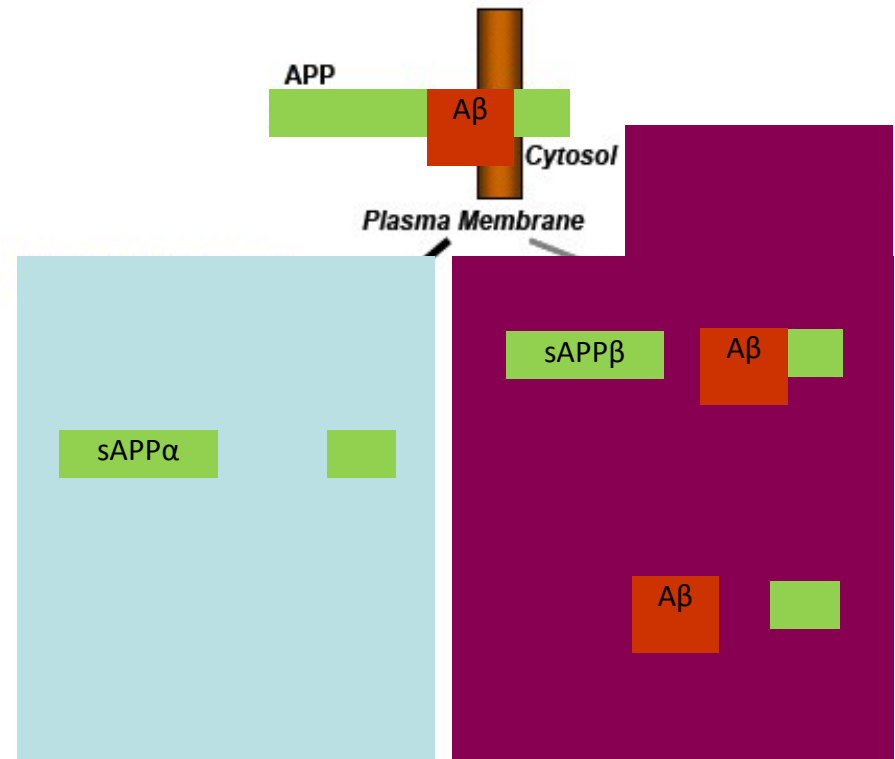
Our findings suggest that the associations between APOE 4, dementia, and mortality are age dependent, and that APOE 4 no longer plays a role in dementia and mortality at very old ages.

A mutation in *APP* protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline

Thorlakur Jonsson¹, Jasvinder K. Atwal², Stacy Steinberg¹, Jon Snaedal³, Palmi V. Jonsson^{3,8}, Sigurbjorn Bjornsson³, Hreinn Stefansson¹, Patrick Sulem¹, Daniel Gudbjartsson¹, Janice Maloney², Kwame Hoyte², Amy Gustafson², Yichin Liu², Yanmei Lu², Tushar Bhangale², Robert R. Graham², Johanna Huttenlocher^{1,4}, Gyda Bjornsdottir¹, Ole A. Andreassen⁵, Erik G. Jönsson⁶, Aarno Palotie⁷, Timothy W. Behrens², Olafur T. Magnusson¹, Augustine Kong¹, Unnur Thorsteinsdottir^{1,8}, Ryan J. Watts² & Kari Stefansson^{1,8}

Nature 2012

We found a coding mutation (A673T) in the APP gene that protects against Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly without Alzheimer's disease. This substitution is adjacent to the aspartyl protease β -site in APP, and results in an approximately 40% reduction in the formation of amyloidogenic peptides in vitro. The strong protective effect of the A673T substitution against Alzheimer's disease provides proof of principle for the hypothesis that reducing the β -cleavage of APP may protect against the disease.



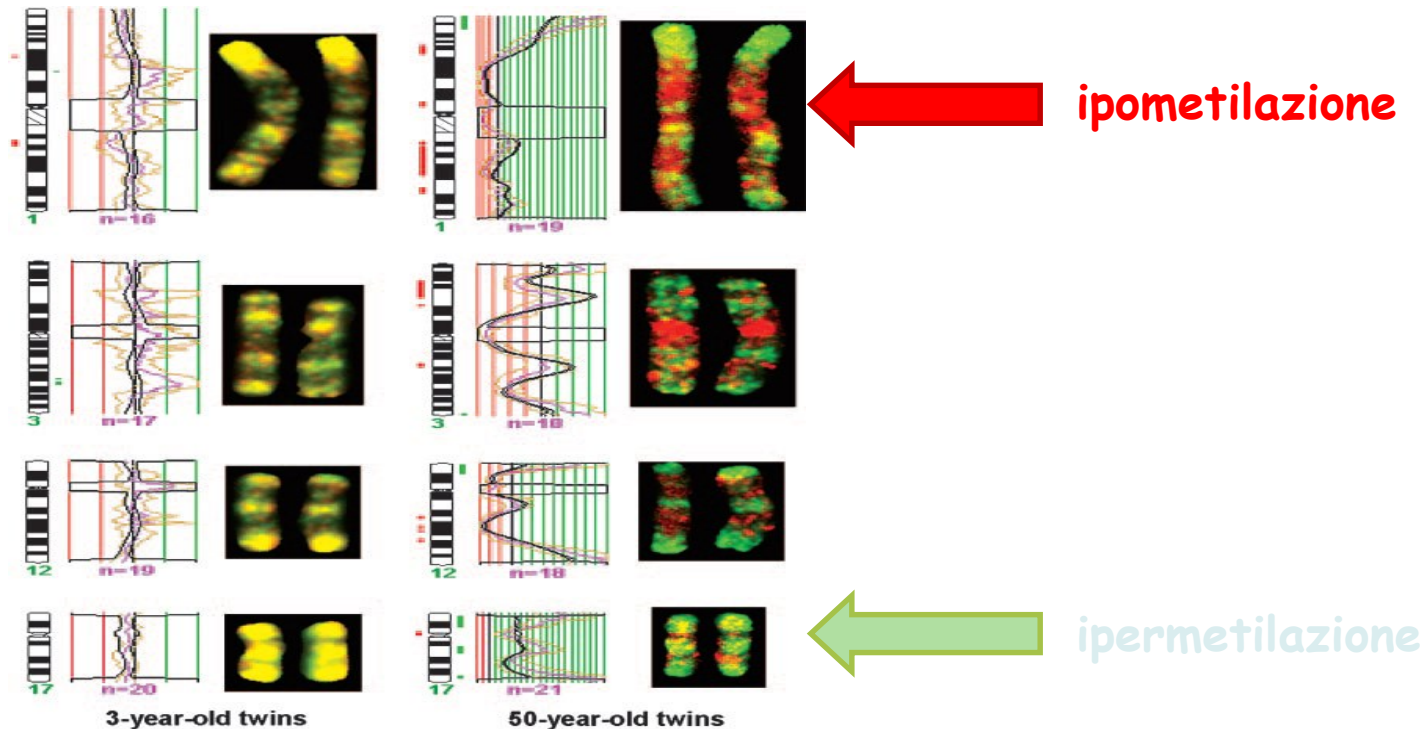
La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

CRITICITÀ

1. Epidemiologia
2. È sempre la stessa?
3. Ruolo della genetica
- 4. Ruolo della epigenetica**

Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins

Fraga et al., PNAS, 2005



Con l'avanzare dell'età si instaurano importanti differenze nel contenuto generale e nella distribuzione genomica del DNA metilato nonché nell'acetilazione degli istoni, cosa che si ripercuote sul profilo di espressione genica.

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

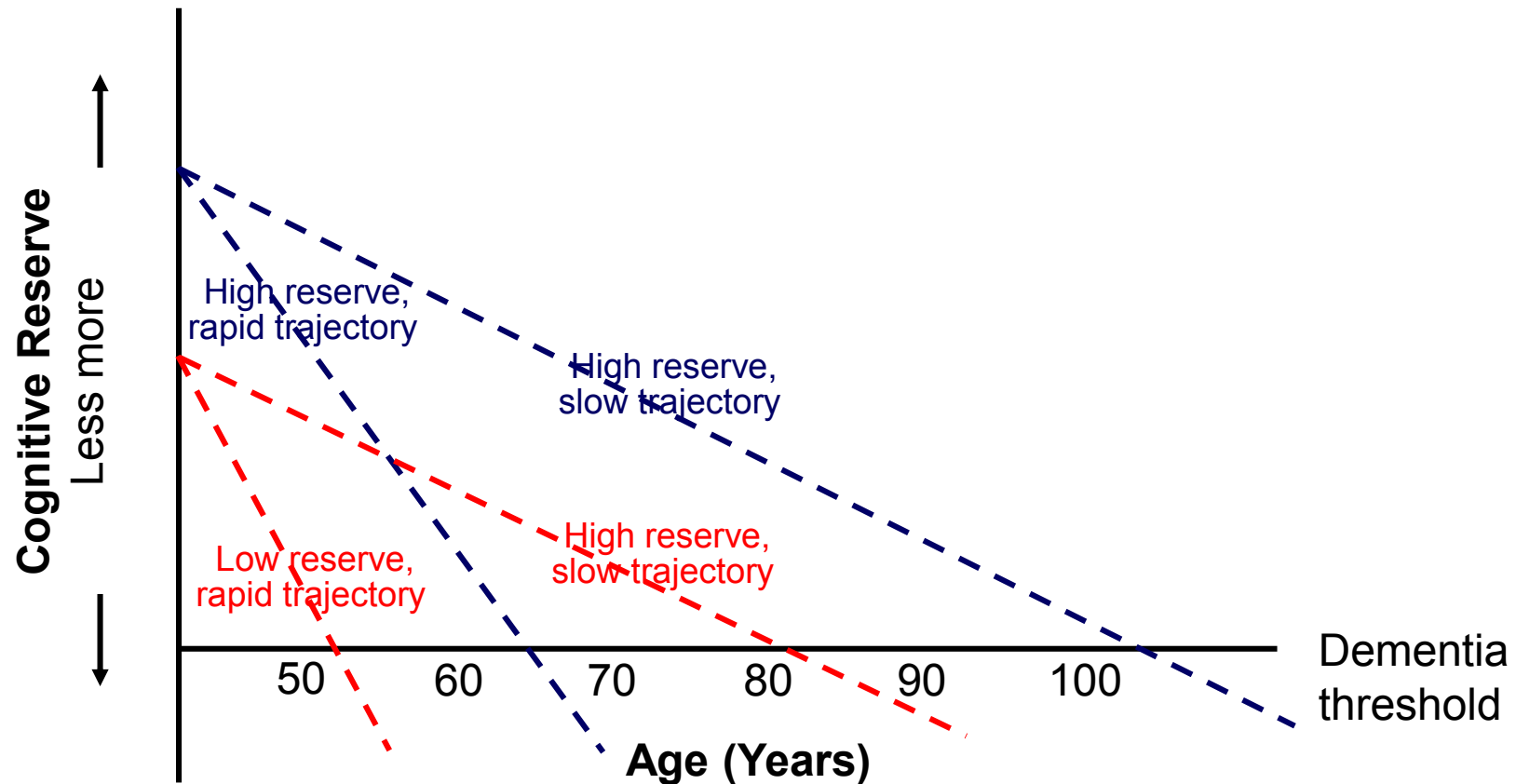
Ruolo della genetica e dell'epigenetica



Riserva cerebrale e cognitiva

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Ruolo della genetica e dell'epigenetica



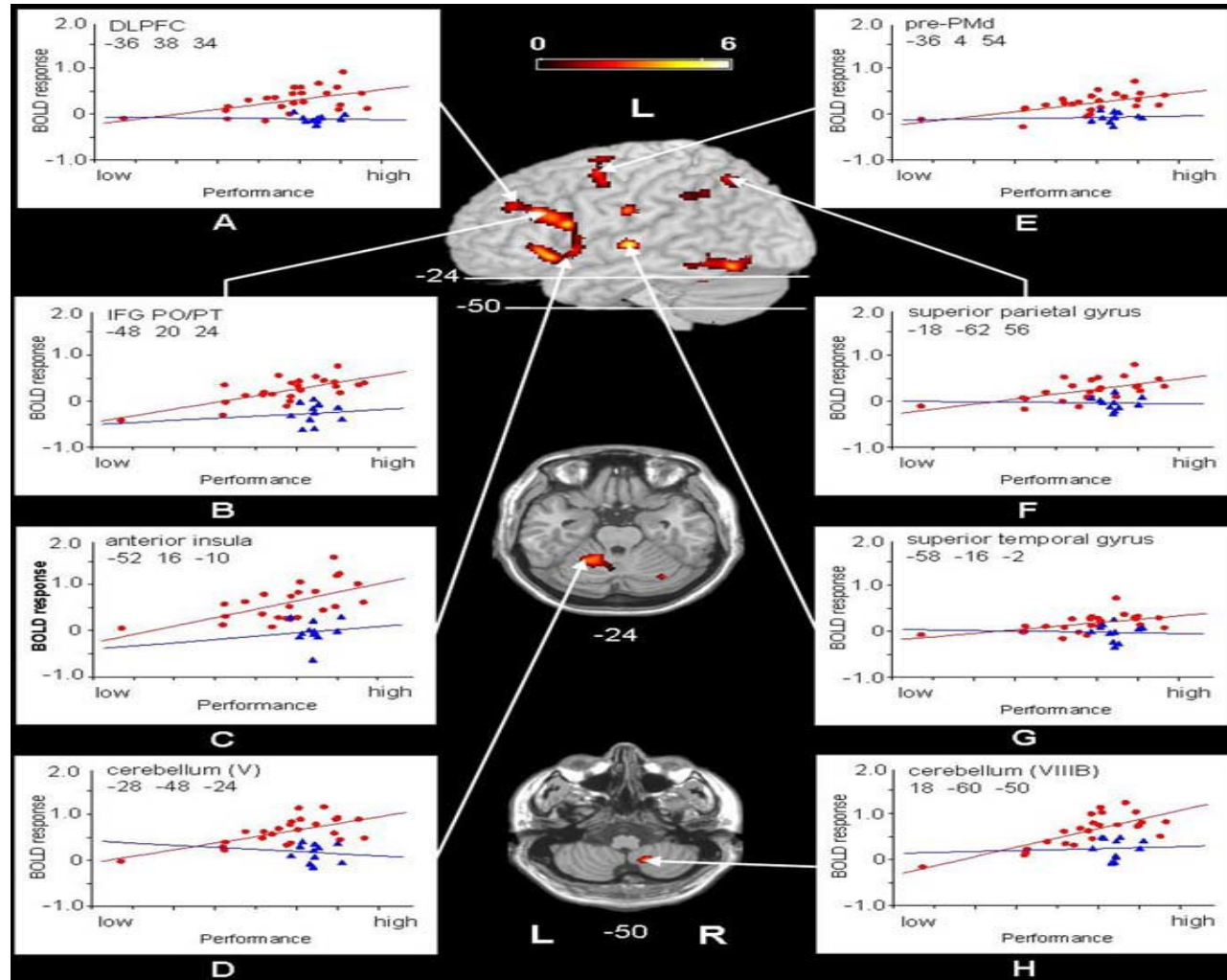
**Con l'invecchiamento
sempre, comunque, si riduce
la riserva cerebrale e cognitiva**

*Invecchiamento come processo che porta ad una
progressiva condizione di fragilità (omeostenosi)*

Systems Neuroplasticity in the Aging Brain: Recruiting Additional Neural Resources for Successful Motor Performance in Elderly Persons

Heuninckx et al., J Neurosci, 2008

Fragilità



Giovani ———
Anziani ———

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

CRITICITÀ

1. Epidemiologia
2. È sempre la stessa?
3. Ruolo della genetica
4. Ruolo della epigenetica
- 5. Multifattorialità patogenetica**

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Ruolo della genetica e dell'epigenetica



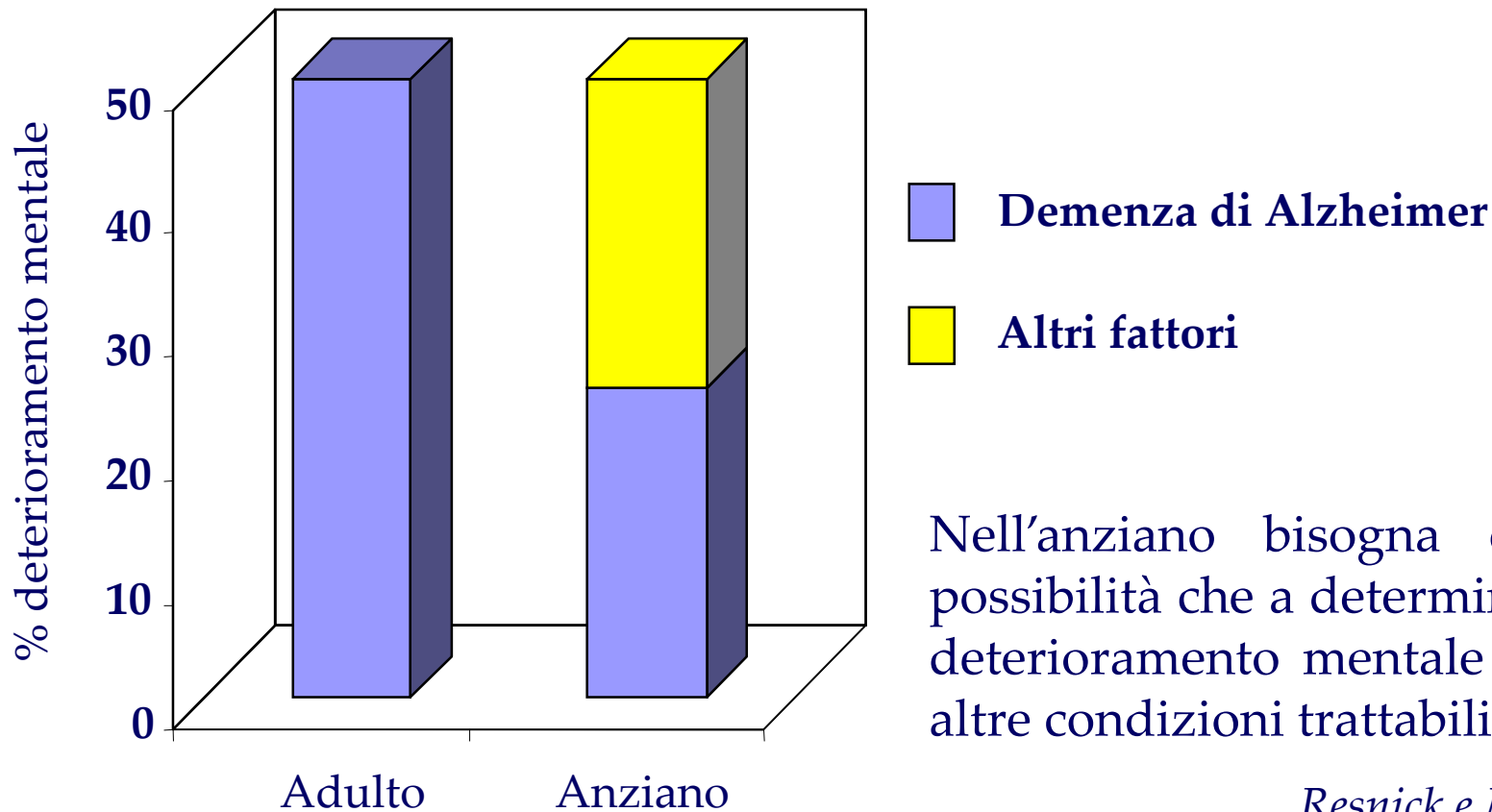
Riserva cerebrale e cognitiva



I fattori di rischio

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

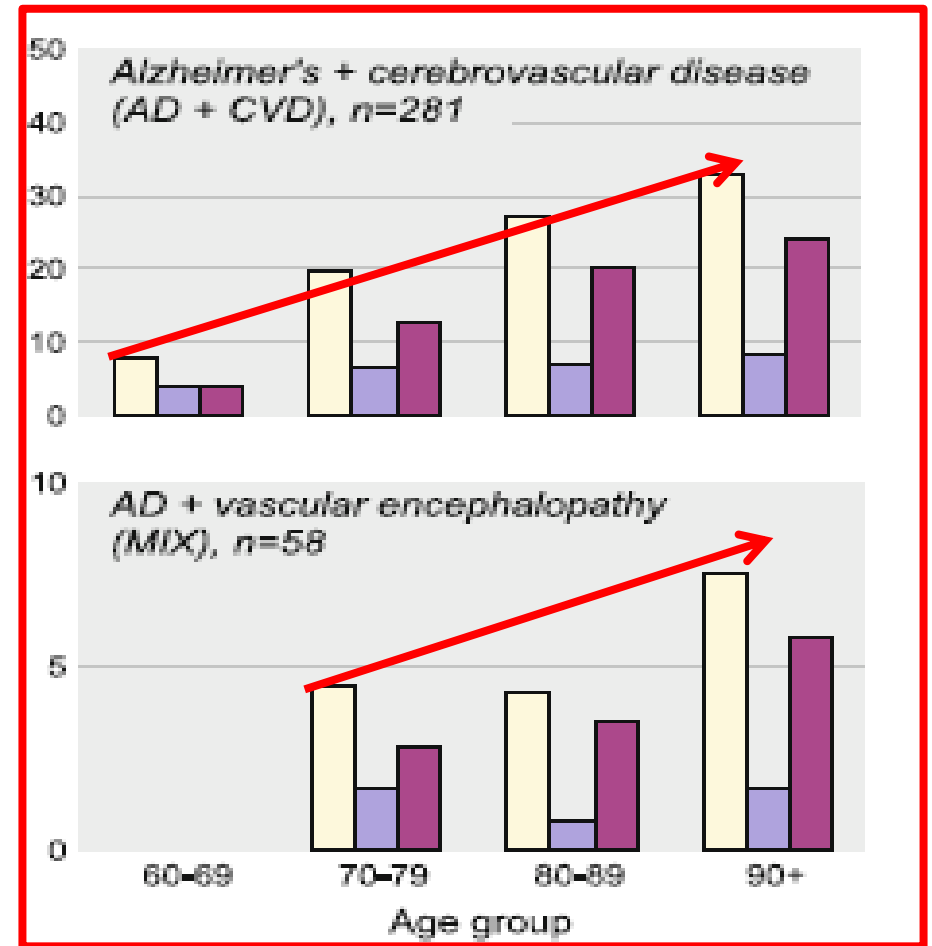
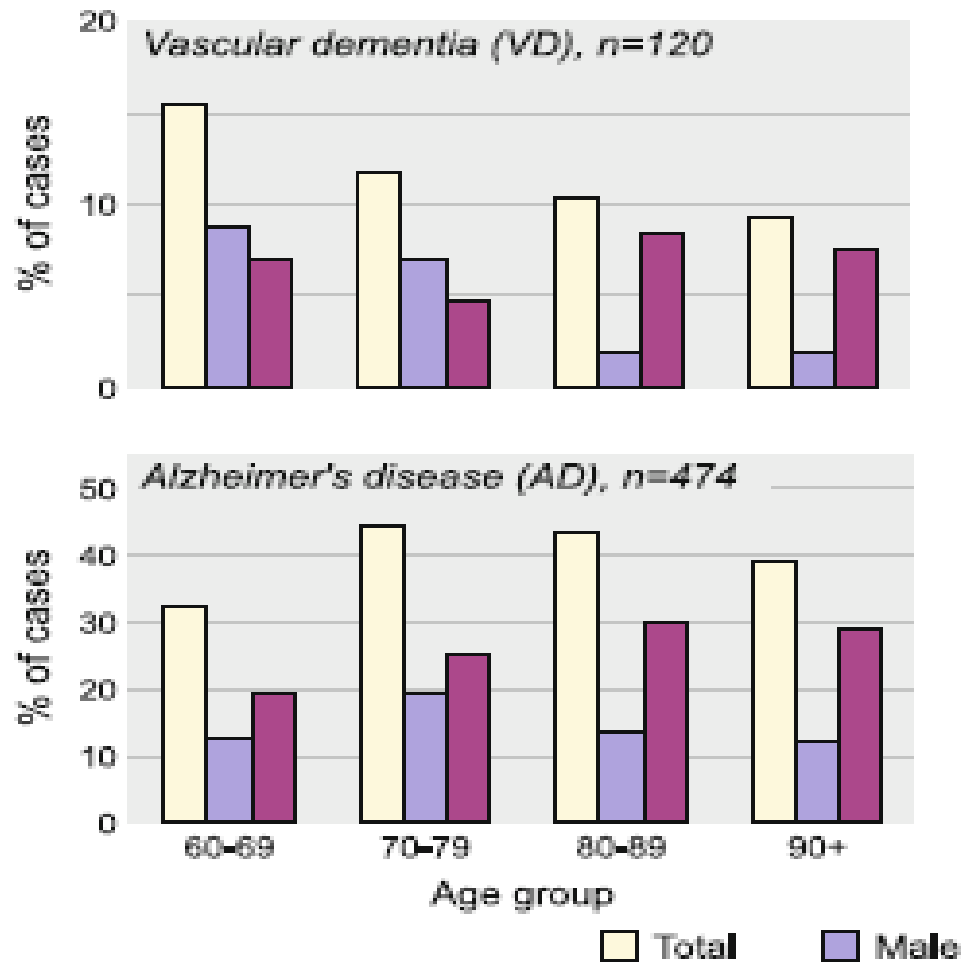
Multifattorialità patogenetica



Nell'anziano bisogna considerare la possibilità che a determinare l'entità del deterioramento mentale contribuiscano altre condizioni trattabili.

Resnick e Marcantonio, 1997

La demenza "mista"



La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Ipossia cerebrale



La bassa saturazione ematica di ossigeno è associata con deficit attentivi e nelle funzioni esecutive anche dopo aggiustamento per età, sesso, scolarità e disturbi depressivi. Uno screening potrebbe essere un'utile procedura per riconoscere e trattare una potenziale e reversibile causa di deterioramento cognitivo.

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Deprivazione neurosensoriale

Hearing loss and incident dementia.

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether hearing loss is associated with incident all-cause dementia and Alzheimer disease (AD).



CONCLUSIONS: Hearing loss is independently associated with incident all-cause dementia. Whether hearing loss is a marker for early-stage dementia or is actually a modifiable risk factor for dementia deserves further study.

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Nutrizione

High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects



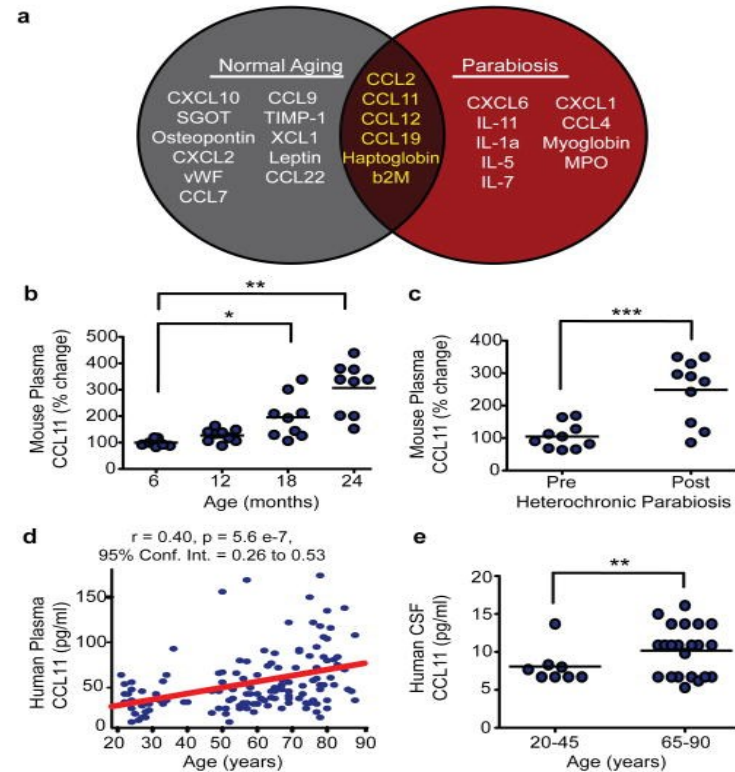
Healthy subjects of any age with a **high daily intake of fruits and vegetables** have **higher antioxidant levels**, lower levels of biomarkers of oxidative stress, and **better cognitive performance** than healthy subjects of any age consuming low amounts of fruits and vegetables. Modification of nutritional habits aimed at increasing intake of fruits and vegetables should be encouraged to lower prevalence of cognitive impairment in later life.

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Ruolo dell'infiammazione cronica

The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function

Le citochine identificate (CCL2-11-12) e localizzate sul cromosoma 11 murino, sono state trovate anche sul cromosoma 17 umano, ed i loro livelli (nello specifico quelli della CCL 11 chiamata anche eotassina) sembrano correlare con la ridotta neurogenesi sia nei modelli animali di età più avanzata che nell'uomo: la loro concentrazione risulta infatti aumentata nel plasma e nel liquido cerebrospinale di soggetti anziani sani. Infine, è stato osservato che l'incremento periferico della CCL11, in vivo nei giovani topi, riduceva la neurogenesi da adulti e comprometteva l'apprendimento e la memoria, portando quindi a rafforzare l'ipotesi dell'interazione tra il sistema infiammatorio e quello cognitivo



La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

CRITICITÀ

1. Epidemiologia
2. È sempre la stessa?
3. Ruolo della genetica
4. Ruolo della epigenetica
5. Multifattorialità patogenetica
- 6. Diagnosi**

La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Diagnosi

Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease.

Abstract

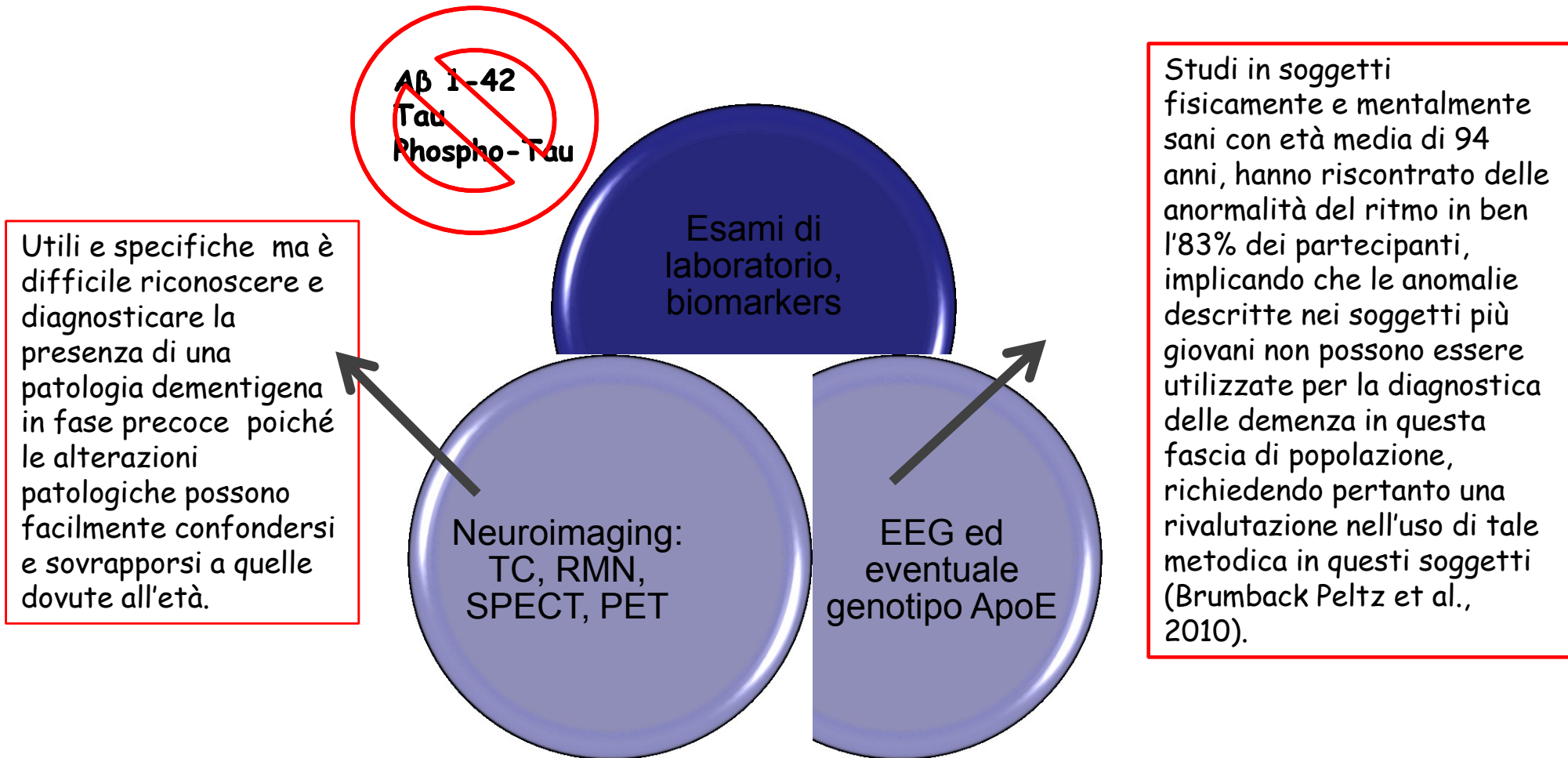
OBJECTIVE: To determine whether age-standardized brain morphometric and cognitive profiles differ in young-old (aged 60-75 years) and very-old (aged 80-91 years) patients with Alzheimer disease (AD).

CONCLUSIONS: The typical pattern of AD-related cognitive and morphometric changes seen in the young old appear to be less salient in the very old. Thus, mild cases of AD in the very old may go undetected if one expects to see the prototypical pattern and severity of cognitive or brain changes that occur in the young old with AD. These results underscore the importance of interpreting neuropsychological test performance and morphometric brain measures in reference to the individual's age.



La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Criticità diagnostiche: esami complementari



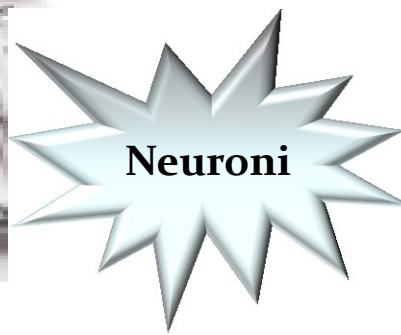
La demenza di Alzheimer nel grande vecchio

Il pattern neuropatologico cambia nelle età estreme

Alzheimer



Malattia di Alzheimer?
Demenza senile tipo Alzheimer?
Demenza di Alzheimer + MCV?
Demenza senile?
.....?





CONCLUSIONI

Con l'invecchiamento della popolazione e l'incremento degli oldest-old aumenta la probabilità di dover curare nel prossimo futuro i centenari non come "rarità", bensì come nuova categoria di pazienti: un gruppo bisognoso di attenzioni ed interesse intesi nel più profondo significato del "prendersi cura".

La demenza nel grande vecchio presenta un comportamento sui generis sia in termini eziopatogenetici, clinici che diagnostico-terapeutici.

Gli studi disegnati su questa specifica fascia di popolazione sono pochi e costruiti con un numero spesso esiguo di partecipanti. Si finisce quindi per uniformare gli oldest old agli young old commettendo spesso errori nella gestione di tali soggetti.

Sarebbe pertanto auspicabile, per il prossimo futuro, trovare tutti quegli strumenti in grado di far affrontare a ciascuna persona l'età più estrema nel rispetto della dignità e dell'inviolabilità della vita che ogni soggetto, in qualunque fase della propria esistenza, merita di ricevere.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



*Patrizia Mecocci
Istituto di Gerontologia e Geriatria
Università degli Studi di Perugia*