



REGIONE DEL VENETO

**Azienda
Ospedale
Università
Padova**

PERCORSO ASSISTENZIALE

PERSONA CON DISTURBO NEUROCOGNITIVO AD ESORDIO GIOVANILE

Preparazione	Coordinatore GdL C. Gabelli
Responsabile di Processo	UOSD Studio e Cura dell'Invecchiamento Cerebrale C. Gabelli
Verifica	Qualità, Innovazione e Sviluppo Organizzativo F. Scalzotto
Verifica sostenibilità organizzativa	UOC Direzione Medica Ospedaliera T. Martello M.V. Nesoti UOC Direzione delle Professioni Sanitarie M. Degan
Approvazione	Direttore Sanitario M. Tessarin
Rev. 01	Data 01.08.2023
Riconferma	Responsabile Data

INDICE

1. PREMESSA	3
1.1 IL CONTESTO DI RIFERIMENTO DEL PA	3
1.1.1 Piano Nazionale Demenze e PDTA Regionale.....	3
1.1.2 Contesto epidemiologico	3
1.1.3 Problematiche specifiche degli YOD.....	4
1.1.4 Cartella informatizzata per persone con disturbi cognitivi	6
2. GRUPPO DI LAVORO	7
3. GLOSSARIO E ACRONIMI	8
4. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	9
5. METODOLOGIA UTILIZZATA PER STESURA PERCORSO ASSISTENZIALE.....	9
6. RESPONSABILE DI PROCESSO (PROCESS OWNER)	10
7. MODALITA' OPERATIVE/RESPONSABILITA'	11
7.1 NOTA 1 - VALUTAZIONE DELLA PERSONA CON DNC	12
7.1.1 Accesso ai servizi e ruolo del MMG.....	12
7.1.2 Valutazione specialistica preliminare presso i CDCD	12
7.2 NOTA 2 - VALUTAZIONE CLINICA DI PRIMO LIVELLO.....	13
7.2.1 Criteri di inclusione ed esclusione dal percorso	13
7.2.2 Screening cognitivo	13
7.2.3 Imaging strutturale.....	13
7.2.4 L'intercettazione precoce del declino cognitivo.....	14
7.2.5 Il ruolo dello psichiatra nella valutazione clinica di Primo livello	15
7.3 NOTA 3 - VALUTAZIONE DI SECONDO LIVELLO	15
7.3.1 Valutazione Neuropsicologica estesa.....	15
7.3.2 Diagnostica per immagini	16
7.3.3 Ambulatorio multidisciplinare.....	17
7.4 NOTA 4 - VALUTAZIONE DI TERZO LIVELLO	17
7.4.1 Esami dei biumorali sul liquor	17
7.4.2 PET con tracciante per β -Amiloide	18
7.4.3 Studio genetico	19
7.4.4 Counseling genetico.....	20
7.4.5 Valutazione Logopedica	21
7.4.6 Ricovero.....	21
7.5 DIAGNOSI	21
7.5.1 Comunicazione della Diagnosi	21
7.5.2 Consulenza Familiare/Psicologica.....	22
7.6 NOTA 5 - TRATTAMENTO	23
7.6.1 Terapie farmacologiche.....	23
7.6.2 Terapie non farmacologiche e riabilitazione.....	24
7.6.3 Interventi orientati alla cognitivit�.....	24
7.6.4 Riabilitazione logopedica.....	25
7.6.5 Valutazione e trattamento motorio.....	25
7.6.6 Terapie innovative.....	26
7.8 NOTA 6 - SUPPORTO POST-DIAGNOSTICO/PRESA IN CARICO	26
7.8.1 Raccordo con le strutture del territorio.....	26
7.9 NOTA 7 - FOLLOW UP.....	27
7.10.1 Visite di controllo.....	27
7.10.2 Telemedicina	27
7.10.3 Teleriabilitazione.....	28
8. INDICATORI DI EFFICACIA ED EFFICIENZA	29
9. ELENCO DEGLI ALLEGATI	31
10. REQUISITI NORMATIVI.....	31
11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	31
12. TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE	34

1. PREMESSA

1.1 IL CONTESTO DI RIFERIMENTO DEL PA

1.1.1 Piano Nazionale Demenze e PDTA Regionale

Il presente documento si inserisce nelle azioni previste dal “Piano Nazionale Demenze (PND) - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell’appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze” pubblicato in GU nel 2015 (GU Serie generale n.9, del 13 gennaio 2015) e punta a definire, sul piano organizzativo, il percorso clinico assistenziale di una fascia di pazienti ad alta complessità. La Regione Veneto ha recepito le indicazioni del PND (vedi delibera 653/2015) dotandosi successivamente di uno proprio PDTA per le demenze (DGR 570/2019). L’AOUP con Delibera del direttore Generale n. 1417 del 21/11/2019 Presa d’atto della Deliberazione della Giunta Regionale n. 570 del 09/05/2019 e recepimento del Percorso Diagnostico Terapeutico (PDTA) regionale per le demenze ha recepito il PDTA regionale per la parte relativa all’assistenza ospedaliera.

In questo contesto si ritiene significativo poter disporre di un Percorso Assistenziale (PA) specifico per i casi di demenza ad insorgenza giovanile, casi che, data la problematicità diagnostica e assistenziale, richiedono un uso maggiore di risorse.

1.1.2 Contesto epidemiologico

A causa dell’invecchiamento della popolazione mondiale la demenza mostra dati epidemiologici e ricadute socio-economiche di proporzioni tali da essere definita, secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità, “una priorità sanitaria mondiale”.

Il numero di persone colpite a livello globale è in continuo aumento e si attesterà nel 2030 a 66 milioni e 135 milioni nel 2050, con una spesa sanitaria e assistenziale rapidamente crescente: da 548 miliardi di euro nel 2010 a 1000 miliardi di euro per il 2030. Tra le patologie croniche la demenza è una delle cause più importanti di disabilità ed è gradualmente entrata nella classifica delle prime cinque cause di morte. La quinta edizione del Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali (DSM5) ridefinisce la demenza come “disturbo neurocognitivo maggiore” in cui, a causa della progressiva alterazione di una o più facoltà cognitive, l’individuo perde l’autonomia nelle attività di vita quotidiana. Viene inoltre definito il “disturbo neurocognitivo lieve” caratterizzato da un modesto declino in uno o più domini cognitivi senza impatto rilevante sulle attività quotidiane sia semplici che complesse; il disturbo neurocognitivo lieve definibile anche come Mild Cognitive Impairment (MCI) può evolvere in disturbo cognitivo maggiore, ossia in demenza. La causa più frequente di demenza è la malattia di Alzheimer. Altre forme comuni sono la demenza frontotemporale, la malattia con corpi di Lewy e la demenza vascolare. Le fasce di popolazione più anziane sono maggiormente coinvolte dai disturbi cognitivi. Tuttavia la demenza investe anche fasce di età relativamente giovani (con meno di 65 anni) che presentano problematiche e bisogni specifici troppo spesso non riconosciuti. La consapevolezza dei sanitari di queste situazioni è insufficiente e causa ritardi nel riconoscimento della malattia, nella risposta ai bisogni del paziente e del caregiver.

I soggetti che manifestano i sintomi di malattia prima dei 65 anni sono comunemente definiti come Young Onset Dementia (YOD) o demenza ad insorgenza giovanile. Una ampia metanalisi del 2021 (Hendriks S.; JAMA Neurol 2021) ha dimostrato che la prevalenza globale di YOD è di 119 casi /100.000 nei soggetti con età compresa tra 30-64 anni, che risulta pressoché doppia rispetto alle valutazioni precedenti. Il numero totale di persone con YOD nel mondo è stimato essere 3,9 milioni, ma gli stessi autori ritengono che si tratti di una sottostima rispetto alla realtà a causa del grave ritardo con cui si arriva alla diagnosi in questa fascia di età (mediamente 4,4 anni). Basandosi sui dati di prevalenza in Europa e sui dati demografici italiani più recenti (2022) si può stimare in almeno 45.480 il numero di soggetti nel nostro Paese.

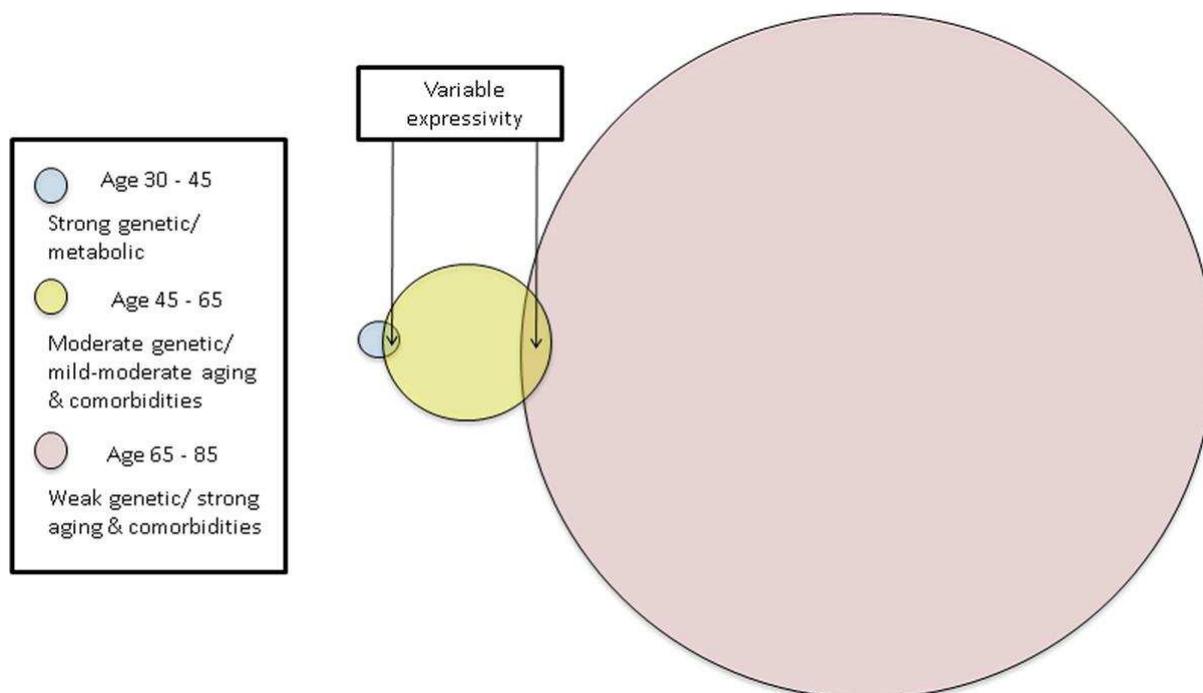


Figura 1 Rapporto epidemiologico tra i diversi gruppi di età e determinanti genetici/metabolici (da Masellis M, 2013)

Il numero di soggetti colpiti da YOD è modesto rispetto al totale delle forme di demenza (Figura 1), tuttavia esso rappresenta una popolazione con problematiche specifiche e complesse.

1.1.3 Problematiche specifiche degli YOD

Particolarmente difficile risulta la fase diagnostica, specie nelle fasi iniziali di malattia. Oltre a richiedere una maggior sensibilità medica (sia in ambito di medicina generale che specialistica) richiede un impiego di metodiche avanzate per poter dare dei responsi clinici affidabili.

In generale, la malattia presenta un andamento più veloce rispetto alle forme analoghe nell'anziano e risponde meno ai trattamenti attualmente a disposizione. In molti casi, al momento della diagnosi, i pazienti sono ancora in età lavorativa e questo ha ricadute economiche e previdenziali sulla famiglia e sull'individuo. Anche i familiari si trovano a vivere situazioni di particolare difficoltà: essi sono spesso coniugi, ma talvolta genitori o figli minori della persona malata. Inoltre non è raro che il paziente sia solo e debba fronteggiare la diagnosi di demenza senza il supporto di un familiare. Il paziente ed i suoi familiari richiedono pertanto un sostegno psicologico e assistenziale professionale.

Rispetto alla generalità dei casi di demenza, le YOD presentano specifiche problematiche:

1. Diversa tipologia di diagnosi prevalente. Lo spettro delle patologie che sottendono le forme giovanili si differenzia per una maggiore presenza di demenza frontotemporale e di forme rare in cui le anomalie metaboliche e genetiche hanno un ruolo più rilevante.
2. Latenza e difficoltà della diagnosi. Diversi studi hanno dimostrato che il tempo tra l'insorgenza dei sintomi iniziali e la diagnosi clinica è mediamente il doppio rispetto alle forme di demenza a insorgenza geriatrica. I sintomi iniziali sono spesso di tipo psichiatrico con attribuzione del quadro ad alterazioni dell'umore o altre patologie. La percentuale di casi di patologie rare o alterazioni genetiche è maggiore rispetto ai casi in età più avanzata e questo rende la diagnosi spesso complessa.
3. Insorgenza in età lavorativa. La perdita del lavoro o il demansionamento incidono sia sul piano economico che psicologico del soggetto colpito. Il sistema previdenziale troppo spesso non è in grado di valutare adeguatamente le capacità lavorative progressivamente compromesse.
4. Maggiori problematiche familiari. La diagnosi determina importanti ripercussioni all'interno del nucleo familiare, sia sul piano delle relazioni interpersonali che sul piano socio-economico. I caregiver sono spesso coniugi ancora attivi sul lavoro o sono figli giovani o

talvolta genitori anziani, tutti con grandi difficoltà a svolgere la funzione di cura nei confronti del proprio familiare malato. Possono essere presenti figli minorenni per i quali viene a mancare una delle figure genitoriali di riferimento.

5. Inadeguatezza dei servizi. I servizi per le demenze sono prevalentemente rivolti a soggetti in età geriatrica e i soggetti con YOD non trovano adeguata risposta nelle diverse strutture dedicate a queste patologie (es Centri Diurni, RSA etc).

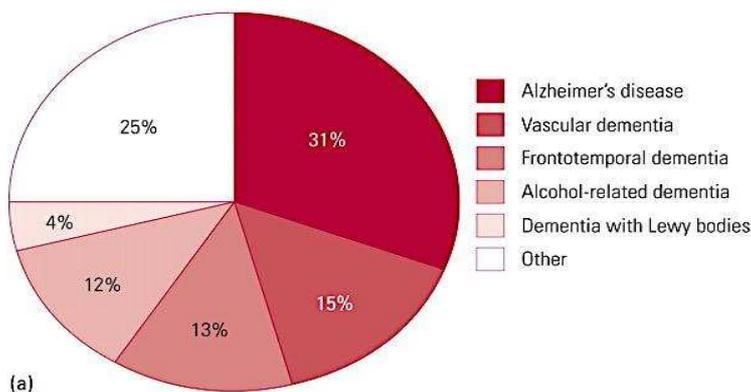


Figura 2 Distribuzione delle diagnosi nella demenza giovanile (grafico tratto da Sampson et al 2004)

In questa fascia di pazienti si concentrano le risorse diagnostiche e terapeutiche maggiori, sia per la complessità clinica che per la particolare gravità che il quadro clinico determina. Per questa ragione i pazienti con forme giovanili vengono generalmente rinviiati a strutture dell'AOUP (Tabella 1) dove devono trovare un adeguato contesto clinico e organizzativo. Parallelamente, l'uso di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche con costi elevati impone un uso razionale delle risorse da utilizzare secondo un percorso condiviso in linea con le raccomandazioni e le linee guida esistenti in materia.

AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA

PERCORSO ASSISTENZIALE: Persona con disturbo neurocognitivo ad esordio giovanile

Unità Operativa	Referente	Tipo di ambulatorio	Indirizzo	Contatti
CRIC	Dott. C. Gabelli Dott.ssa A. Codemo	CDCD CDCD per i casi giovanili	Selvazzano Piazza De Claricini, 12 Padova Via Giustiniani 2, Policlinico Piano Terra	CDCD.cric@aopd.veneto.it Tel. 049 821 7025
UOC Clinica Neurologica	Prof. A. Cagnin Prof. G. Pigato	CDCD Ambulatorio Multidisciplinare Neuropsichiatrico	Padova Clinica Neurologica Via Giustiniani 2 Ambulatori Piano Terra	CDCD.clneurologica@aopd.veneto.it Tel. 049 821 3623 (pomeriggio)
UOC Geriatria	Dott.ssa A. Coin	CDCD	Padova, Centro Clinico Ambulatoriale, Via G. Modena 9 Piano Rialzato ambulatori 1, 2, 3	CDCD.clgeriatria@aopd.veneto.it
UOC Geriatria OSA	Dott. M. R. Lo Storto	CDCD	Padova Ospedale Sant'Antonio, Via Facciolati 71 Ambulatorio al 2° piano	CDCD.geriatriaosa@aopd.veneto.it Tel. 049 821 5301 orari 9-12 dal lunedì al venerdì

Tabella 1 Elenco ambulatori CDCD

1.1.4 Cartella informatizzata per persone con disturbi cognitivi

Con la Delibera della Giunta Regionale (n. 1238 del 16-7-2013) è stato approvato il progetto "CaCEDem" consistente nell'utilizzo di un applicativo basato su tecnologia web per la gestione condivisa della cartella clinica elettronica per i pazienti affetti da Demenza. Regolamentato da una convenzione (21-1-2014) e dalla Delibera della Giunta Regionale (n. 653 del 28 aprile 2015); il progetto "CaCEDem" ha messo a disposizione di tutti i CDCD (Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze) del Veneto una cartella informatizzata che raccoglie i dati clinici raggruppati in 8 fascicoli (anagrafica; anamnesi; esame clinico; esami di laboratorio/strumentali; valutazione cognitiva e comportamentale; inquadramento diagnostico; prescrizione esami; terapia). La funzionalità della cartella CaCEDem è prevista essere trasferita a breve nel sistema SIO che andrà a rispondere alle stesse esigenze del precedente applicativo informatico.

AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA

PERCORSO ASSISTENZIALE: Persona con disturbo neurocognitivo ad esordio giovanile

2. GRUPPO DI LAVORO

Alla stesura del PA hanno partecipato gli specialisti dell'AOUP che si occupano di soggetti affetti da declino cognitivo in tutte le diverse fasi di malattia.

COMPONENTE	STRUTTURA	PROFILO PROFESSIONALE
ANGLANI MARIAGIULIA	UOC NEURORADIOLOGIA	MEDICO
BORDIGNON GRETA	UOC DIREZIONE MEDICA OSPEDALIERA	MEDICO
CAGNIN ANNACHIARA	UOC NEUROLOGIA	MEDICO
CAMPORESE GIULIA	CDGD ULSS 6	MEDICO
CASSINA MATTEO	UOC GENETICA ED EPIDEMIOLOGIA CLINICA	MEDICO
CECCHIN DIEGO	UOC MEDICINA NUCLEARE	MEDICO
CECCON ANNA	CDGD ULSS 6	MEDICO
CODEMO ALESSANDRA	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	MEDICO
COIN ALESSANDRA	UOC GERIATRIA	MEDICO
GABELLI CARLO	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	MEDICO
MUSSO GIULIA	UOC MEDICINA DI LABORATORIO	MEDICO
PACCAGNELLA SUSANNA	UOC FARMACIA	FARMACISTA
PIGATO GIORGIO	UOC CLINICA PSICHIATRIA	MEDICO
RUARO CRISTINA	UOC PSICOLOGIA OSPEDALIERA	PSICOLOGO - PSICOTERAPEUTA
SCALZOTTO FRANCESCA	QUALITÀ, INNOVAZIONE E SVILUPPO ORGANIZZATIVO	INFERMIERA
SERESIN CHIARA	UOC GERIATRIA OSA	MEDICO
STEVANIN SIMONE	UOC DIREZIONE DELLE PROFESSIONI SANITARIE	REFERENTE DI AREA
TISO ALICE	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	COORDINATORE INFERMIERISTICO

Alla stesura del documento hanno inoltre collaborato:

COMPONENTE	STRUTTURA	PROFILO PROFESSIONALE
BIDDAU FEDERICA	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	LOGOPEDISTA
FANTINATO ELENA	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	LOGOPEDISTA
GOLLIN DONATA	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	LOGOPEDISTA
SIMONI MARCO	UOSD STUDIO E CURA DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE (CRIC)	LOGOPEDISTA

3. GLOSSARIO E ACRONIMI

AD: Alzheimer's Disease
ADL: Activity of Daily Living
AIMN: Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare
AIP: Associazione Italiana di Psicologia
AOUP: Azienda Ospedale-Università Padova
APOE: Apolipoproteina E
AULSS: Azienda Unità Sanitaria Locale Socio Sanitaria
CaCeDem: Cartella elettronica informatizzata per paziente con demenza
CAT: Cognitive Activation Therapy
CBD: Degenerazione Corticobasale
CDCD: Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze
CJD: Creutzfeld-Jakob Disease
CRIC: Centro Regionale per lo studio e la cura dell'Invecchiamento Cerebrale
CSF: Cerebro Spinal Fluid (Liquido Cefalorachidiano)
CSF: Cerebrospinal Fluid
CUP: Centro Unico di Prenotazione
DDG: Delibera del Direttore Generale
DEMA: prescrizione dematerializzata
DLB: Demenza a corpi di Lewy
DLB: Lewy Body Disease (Malattia con Corpi di Lewy)
DNC: Disturbo Neurocognitivo
DSM: Diagnostic Statistic Mental Disorder
FDG: fluoro-desossiglucosio
FTD: FrontoTemporal Dementia
IADL Instrumental Activity of Daily Living
ICM: Infermiere Case Manager
MCI: Mild Cognitive Impairment
MMG: Medico di medicina generale
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
MSA: Atrofia Multisistemica
OSA: Ospedale Sant'Antonio
pCASL: pseudo-Continuous Arterial Spin Labelling
PD: Parkinson disease
PDD: Parkinson's Disease with Dementia
PDTA: Percorso diagnostico Terapeutico
PET: Positron Emission Tomography
PND: Piano Nazionale Demenze
RM: Risonanza Magnetica
RSA: Residenze Sanitarie Assistenziali
SDO: Scheda di dimissione Ospedaliera
SIN: Società Italiana di Neurologia
SINdem: Associazione autonoma aderente alla SIN per le demenze
SPECT: Tomografia ad emissione di fotone singolo
SSN: Servizio Sanitario Nazionale
StArt: Studi per l'Arte
TC: Tomografia Computerizzata
UOC: Unità Operativa Complessa
WHO: World Health Organization
YOD: Young Onset Dementia

4. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Scopo di questo documento è definire, relativamente al paziente con sospetto di disturbo neurocognitivo ad esordio giovanile, quanto deve essere messo in atto in AOUP per:

- il riconoscimento precoce e la diagnosi di sindrome clinica;
- la definizione di una diagnosi eziologica;
- il follow up clinico con piano di trattamento ed eventuale counseling;
- l'identificazione di sottogruppi di pazienti suscettibili a trattamenti specifici;
- l'utilizzo razionale delle risorse disponibili;
- la definizione delle modalità di attivazione di una presa in carico;
- la definizione di un percorso bidirezionale con la rete assistenziale territoriale.

Il percorso si applica al paziente adulto che afferisce alle UUOO dell'AOUP.

5. METODOLOGIA UTILIZZATA PER STESURA PERCORSO ASSISTENZIALE

È stata effettuata la revisione della letteratura recente, con ricerca delle Linee Guida Nazionali e Internazionali attraverso le parole chiave:

- Demenza ad insorgenza giovanile (Young Onset Dementia)
- Demenza ad insorgenza precoce (Early Onset Dementia)
- Malattia di Alzheimer
- Demenza Frontotemporale
- Demenza ereditaria familiare
- Declino cognitivo
- Biomarcatori di malattia neurodegenerativa

Sono state consultate le seguenti Banche Dati:

- NCG (National Guideline Clearinghouse),
- CMA (Canadian Medical Association),
- NeLH GF (National Electronic Library for Health Guidelines Finder),
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network),
- PNLG (Piano Nazionale Linee Guida),
- Medline,
- NICE (National Institute of Clinical Excellence).

Le linee guida prese in considerazione sono state:

1. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia 2012
2. CCCDTD4 Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012
3. LG Australiana - Cognitive Decline Partnership Centre Clinical practice guidelines for dementia in Australia 2016
4. LG EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia 2012
5. LG SINDEM Genetic Counseling and Testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. An Italian Consensus Protocol 2016

La linea guida australiana del 2016 (n. 3) è la linea guida maggiormente accreditata che, rispetto alla revisione precedente del documento, non ha subito modifiche.

Essa però fornisce indicazioni generiche sul trattamento del declino cognitivo: poiché l'obiettivo del percorso è anche quello di individuare il sottogruppo di pazienti suscettibili alla terapia con nuovi farmaci, si è ritenuto opportuno effettuare una nuova ricerca bibliografica per individuare documenti più specifici citati in bibliografia.

Il documento è stato condiviso con l'associazione dei familiari.

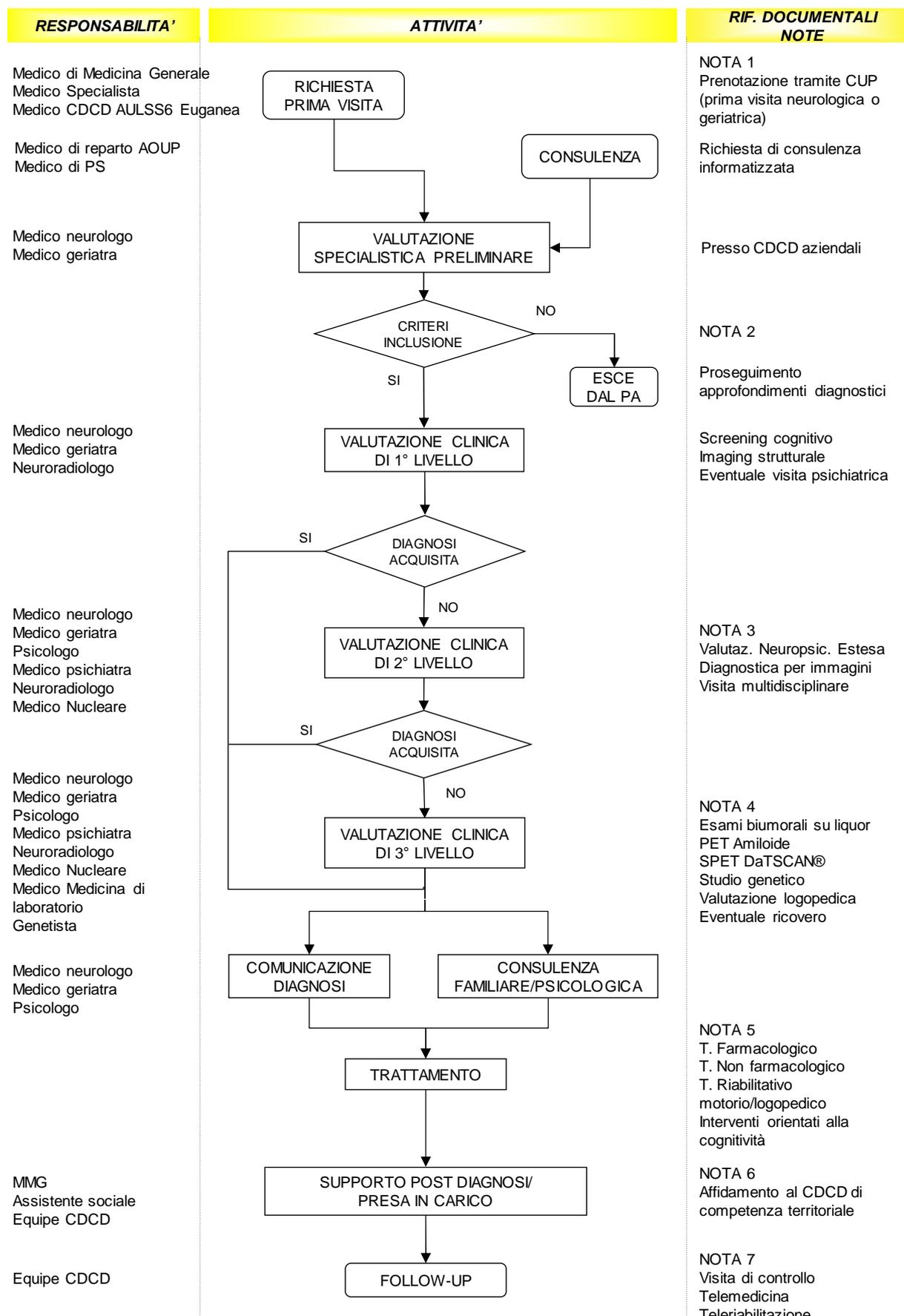
6. RESPONSABILE DI PROCESSO (PROCESS OWNER)

Il Responsabile di processo è il Dott. Carlo Gabelli, Responsabile della UOSD Studio e Cura dell'Invecchiamento Cerebrale.

AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ PADOVA

PERCORSO ASSISTENZIALE: Persona con disturbo neurocognitivo ad esordio giovanile

7. MODALITA' OPERATIVE/RESPONSABILITA'



7.1 NOTA 1 - VALUTAZIONE DELLA PERSONA CON DNC

7.1.1 Accesso ai servizi e ruolo del MMG

La persona che presenta un declino cognitivo arriva in AOUP all'attenzione del Medico Specialista (Neurologo, Geriatra, Psichiatra) secondo le seguenti modalità:

- invio da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) o da altro Specialista che opera nel Territorio (Distretti). In questo caso l'accesso avviene tramite prenotazione al CUP aziendale o prenotazione diretta presso i seguenti ambulatori:
 - Clinica Neurologica;
 - CRIC;
 - Clinica Geriatrica;
 - Geriatria OSA;
- richiesta di consulenza per un paziente ricoverato in AOUP o che accede al Pronto Soccorso. Generalmente tale consulenza viene richiesta quando è presente:
 - un quadro di decadimento cognitivo, un disturbo comportamentale o psichiatrico (che possono essere anche il motivo del ricovero);
 - un delirium prolungato.

È utile ricordare che il MMG ha un ruolo significativo nell'inquadrare i primi sintomi lamentati dal paziente o segnalati dai familiari ed è tenuto ad effettuare le prime valutazioni del caso come specificato dal PDTA Regionale (esami ematochimici, ECG, TC cerebrale, GP-Cog).

A differenza della demenza ad esordio tardivo, in cui la causa più comune è la malattia di Alzheimer o un danno di tipo vascolare, le forme ad esordio giovanile sono più spesso determinate da cause rare, con presentazioni insolite e cause genetiche. I problemi di memoria potrebbero non essere la lamentela principale. C'è invece una maggior probabilità di problemi comportamentali tanto che una diagnosi di condizione psichiatrica non è rara, sebbene errata.

Tuttavia, vale la pena ricordare che la maggior parte dei giovani adulti che riferiscono disturbi della memoria non soffre di demenza, ma probabilmente sperimenta scarsa concentrazione e difficoltà di attenzione, spesso causate da depressione e ansia. Sarebbe inopportuno sottoporre questi individui a indagini inutili e costose.

Pertanto, decidere su chi indagare e chi assicurare può essere difficile.

Sintomi di allarme comuni da intercettare (Red Flags)

1. Cambiamento di carattere, irritabilità o fluttuazioni improvvise dell'umore
2. Manifestazioni psichiatriche tardive scarsamente responsive al trattamento
3. Apatia, perdita di interessi, riduzione delle attività sociali e difficoltà lavorative
4. Alterazioni della memoria, ripetitività, difficoltà nell'espressione verbale
5. Cambiamento del peso corporeo significativo, disinibizione alimentare con atteggiamenti compulsivi, alterazioni del sonno
6. Difficoltà motorie, cadute

L'invio ai CDCD avviene con impegnativa specifica:

- Prima visita Neurologica cod 89.13_8
- Prima visita Geriatrica cod 89.7_38

specificando che i disturbi sono insorti prima dei 65 anni.

7.1.2 Valutazione specialistica preliminare presso i CDCD

La valutazione specialistica preliminare è svolta dai medici dei CDCD aziendali ed è finalizzata a raccogliere informazioni utili a includere il paziente nel percorso clinico al fine di accedere agli accertamenti di primo livello. Se il paziente non presenta i criteri di inclusione (per esempio età di insorgenza dei sintomi superiore ai 65 anni) verrà avviato ad un diverso percorso clinico o rinviato al medico curante. Nel corso della valutazione si dovranno rilevare: dati antropometrici generali,

anamnesi familiare con specifica valutazione di eventuale familiarità per patologie neurodegenerative o psichiatriche sospette o accertate, anamnesi fisiologica e farmacologica, esame neurologico e prima valutazione cognitiva e dello stato dell'umore.

Se il paziente è inviato da un CDCD dell'AULSS 6 Euganea con diagnosi di "declino cognitivo ad insorgenza giovanile" non è necessaria la valutazione preliminare. L'invio dai CDCD del territorio avverrà tramite apposita impegnativa a carico dello specialista dell'AULSS6 che contatterà direttamente gli specialisti dell'AOUP e provvederà ad inviare documentazione degli accertamenti già eseguiti. Il paziente potrà essere subito avviato alla valutazione di secondo/terzo livello.

Per agevolare l'accesso alle cure minimizzando i tempi di attesa e arrivare ad una rapida definizione del quadro clinico è stato attivato un ambulatorio dedicato ai casi giovanili presso il piano terra del Policlinico e attualmente gestito da personale del CRIC. Vengono effettuate cinque visite specialistiche alla settimana con possibilità di inserimento di casi urgenti.

7.2 NOTA 2 - VALUTAZIONE CLINICA DI PRIMO LIVELLO

Consiste nella valutazione delle indagini eseguite in precedenza e indicazione ad eseguire ulteriori accertamenti.

7.2.1 Criteri di inclusione ed esclusione dal percorso

Criteri di inclusione:

- Sospetto declino cognitivo, funzionale e/o comportamentale, persistente o in progressione nell'arco di 6 mesi/1 anno con età d'esordio <65 anni. con o senza familiarità per patologia neurodegenerativa.

Criteri di esclusione:

- patologie d'organo che possono interferire con le funzioni cognitive;
- declino cognitivo secondario ad altra patologia sistemica o esotossicosi;
- declino cognitivo secondario ad altra patologia neurologica e disturbo psichiatrico primario.

7.2.2 Screening cognitivo

Nel corso della valutazione specialistica preliminare sarà possibile utilizzare alcuni strumenti di screening cognitivo di veloce somministrazione quali ad esempio il Mini Mental State Examination (M.M.S.E.) – vedi allegato n. 1 - ed il Test dell'Orologio. Nei casi in cui le alterazioni siano preminentemente di tipo comportamentale potrà essere utilizzata la scala Frontal Behavioral Inventory (FBI); vedi allegato n. 2.

Indagini più approfondite sono previste in fase di valutazione neuropsicologica.

2.3.3 Imaging strutturale

Nella valutazione della persona con sospetto declino cognitivo risultano di primaria rilevanza alcune indagini strumentali dell'encefalo che forniscono informazioni di imaging strutturale.

La Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale è indicata al fine di escludere cause potenzialmente trattabili di demenza (tumori o ematomi sottodurali) e per valutare rapidamente l'eventuale presenza ed estensione di sofferenza vascolare ischemica cronica del parenchima cerebrale.

La Risonanza Magnetica (RM), rispetto alla TC, permette una definizione più accurata per alcune specifiche patologie, in particolare nel delineare i patterns di atrofia (patognomonici di alcune condizioni patologiche, ad esempio l'atrofia ippocampale nell'AD, la focale atrofia temporale e/o frontale nella FTD).

Per tali motivi, nella valutazione diagnostica precoce di un paziente con demenza, la RM dovrebbe essere considerata la modalità diagnostica preferenziale.

Raccomandazioni per indagini di RM strutturale secondo le linee guida:

1. Lo studio strutturale per immagini deve essere eseguito almeno una volta durante il percorso diagnostico dei pazienti con deficit cognitivo e tale indicazione persegue 3 scopi principali:

Il presente documento è di proprietà dell'Azienda Ospedale-Università Padova e ne è vietata ogni forma di riproduzione e/o divulgazione non espressamente autorizzata.

- escludere altre patologie suscettibili di trattamento, riconoscere lesioni vascolari ed identificare reperti specifici utili a distinguere forme differenti di patologie neurodegenerative.
2. La risonanza magnetica è attualmente la modalità di imaging diagnostico di scelta per la valutazione di pazienti con sospetto di demenza. Qualora la RM fosse controindicata o non disponibile, l'uso delle indagini mediante Tomografia Computerizzata può essere utile comunque ad escludere lesioni espansive, ampie lesioni ischemiche e quadri di idrocefalo.
 3. Il protocollo standard di acquisizione di immagini di RM dovrebbe includere sequenze volumetriche T1 pesate ad alta risoluzione, acquisizioni T2 e FLAIR-pesate secondo il piano assiale, sequenze con pesatura T2* (GrE o SWI) e sequenze con pesatura in diffusione (DWI) al fine di identificare eventuali lesioni ischemiche recenti o alterazioni corticali/nucleo-capsulari nei pazienti con malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD).
 4. Le immagini 3D T pesate dovrebbero essere attentamente valutate per definire eventuali patterns di atrofia focale, suggestivi di specifiche forme di demenza

7.2.4 L'intercettazione precoce del declino cognitivo

La manifestazione del declino cognitivo è spesso lenta e subdola. Inizialmente possono essere presenti sfumate difficoltà cognitive senza che vi sia un impatto sulla vita quotidiana: tale condizione è definita Mild Cognitive Impairment (MCI) o Disturbo Neurocognitivo lieve (DNC lieve). Si distinguono tre tipologie di MCI: amnesico, non amnesico e multidominio. Non tutti i soggetti MCI sono destinati a sviluppare un Disturbo Neurocognitivo Maggiore, ma certamente rappresentano una categoria ad alto rischio. Questa categoria diagnostica appare particolarmente importante in quanto vi è una crescente evidenza che lo stadio prodromico sia più reattivo ai farmaci sperimentali capaci di modificare la malattia. Un recente studio condotto da un consorzio internazionale (Cohort Studies Memory in un consorzio internazionale-COSMIC - Sachdev PS et al., 2015) ha tentato di definire i confini epidemiologici della condizione MCI mediante una metanalisi dei dati pubblicati ed ha indicato una prevalenza del 4,5% in una popolazione tra 60 e 69 anni. Il PA si propone di intercettare sin dall'esordio i soggetti con declino cognitivo includendo, tra questi, individui con MCI che possono ricevere una diagnosi precoce di malattia.

Il ruolo dei CDCD geriatrici

È possibile che giungano ai CDCD geriatrici pazienti giovani-anziani (cioè nella fascia di età compresa tra i 65 e 75 anni) con disturbo neuro-cognitivo maggiore o lieve talvolta esordito in età presenile (< 65 anni) e/o con familiarità tale da presupporre una componente eredo-familiare.

Il medico Geriatra del CDCD, alla prima visita, accerta che tali pazienti siano stati sottoposti a diagnostica di primo livello (esami ematochimici, ECG, eco-color-doppler TSA, TAC o RNM encefalica diretta), richiedendo gli eventuali esami mancanti, ed effettua la valutazione multidimensionale (VMD) geriatrica con strumenti validati (es. ADL, IADL, Multidimensional Prognostic Index).

Contestualmente o dopo rivalutazione, il geriatra del CDCD indirizza i pazienti ad approfondimenti diagnostici morfo-funzionali di 2° livello analogamente ai pazienti con patologia diagnosticata in età presenile. Le richieste degli esami diagnostici di 2° livello vengono redatte dallo specialista geriatra (impegnative DEMA) e generalmente inoltrate ai servizi eroganti tramite e-mail e breve relazione clinica contenente il quesito specifico.

Nei casi che necessitano di un ulteriore approfondimento diagnostico eziopatogenetico di 3° livello (es: esame del liquor, PET-Amiloide, indagini genetiche. vedi flow-chart) e/o con dubbie comorbidità neurologiche o psichiatriche o con esordio atipico, il geriatra del CDCD invia il paziente mediante segnalazione via mail allo specialista della UOC Neurologia o del CRIC per una prima condivisione del caso e per la definizione del successivo iter diagnostico/terapeutico in relazione alle esigenze del singolo paziente.

Per i pazienti valutati in ambito specialistico geriatrico un percorso alternativo consiste nell'invio alla Neurologia OSA per approfondimenti, in regime di Day Hospital, con rachicentesi per esame del liquor, previa condivisione del caso e valutazione preliminare del neurologo OSA. In tal caso la conclusione e la presa in carico del paziente restano in capo al medico Geriatra dei CDCD Geriatria

OSA/Clinica Geriatrica, che definirà il successivo iter diagnostico e terapeutico con eventuale successivo ricorso alla collaborazione con il CRIC o con i neurologi della UOC Neurologia.

E' possibile che i pazienti affetti da patologie dementigene nella fascia di età 65-75 anni, che abbiano completato la fase diagnostica e intrapreso terapie specifiche, siano affidati o re-inviati dai colleghi del CRIC o della UOC Neurologia ai CDCD geriatrici (con impegnativa per "visita geriatrica di controllo per disturbi cognitivi e demenza" e/o tramite prenotazione diretta attraverso case manager) per il proseguimento delle cure, soprattutto nei casi di importanti comorbidità e disabilità e che richiedano un approccio multidimensionale alla polipatologia e polifarmacoterapia.

Ai CDCD geriatrici (afferenti alle UOC Geriatria OSA e UOC Geriatria) si accede tramite impegnativa per "prima visita geriatrica per disturbi cognitivi e demenza" (codice 89.7_38).

7.2.5 Il ruolo dello psichiatra nella valutazione clinica di Primo livello

Le patologie psichiatriche che si manifestano nella fascia di età identificata per la diagnosi di declino cognitivo ad esordio giovanile (età inferiore ai 65 anni) fanno la loro comparsa di solito in età adolescenziale o giovane adulta. I disturbi d'ansia hanno un'età media di esordio attorno agli 11 anni, la schizofrenia a 22 anni, il disturbo bipolare a 25 anni, la depressione maggiore a 32 anni, il disturbo ossessivo-compulsivo a 25 anni.

La manifestazione dei disturbi psichiatrici tra i 40 e i 65 anni rappresenta per lo più la ricorrenza di una patologia che si è manifestata in precedenza. Tuttavia, in una significativa minoranza di casi, questi disturbi fanno la loro prima comparsa tra i 40 e i 65 anni. Pertanto questo intervallo di età include casi psichiatrici sia 'ricorrenti' sia ad esordio tardivo ('late onset'). I casi 'late onset' possono associarsi ad un iniziale declino cognitivo di tipo neurodegenerativo.

Non ci sono attualmente linee guida per la diagnosi differenziale tra i sintomi psichici/comportamentali come espressione di patologia psichiatrica primaria o di patologia neurodegenerativa dementigena; e la letteratura sul tema è ancora scarsa e con deboli evidenze. Lo psichiatra può esser coinvolto in diverse fasi del percorso assistenziale: può esser il primo specialista chiamato a valutare questi casi con successivo invio al neurologo e/o al geriatra per approfondimento diagnostico, oppure può collaborare con altri specialisti nella diagnosi e nella terapia.

Le sedi di intervento dello psichiatra in AOUP sono i reparti ospedalieri e il Pronto Soccorso (attività di consulenza), il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (ricoveri ordinari e Day Hospital), l'ambulatorio sovra zonale per i disturbi affettivi della Clinica Psichiatrica, l'ambulatorio multidisciplinare neuro-psichiatrico c/o la Clinica Psichiatrica.

Le indagini diagnostiche si arrestano al primo livello per i casi in cui sia disponibile adeguata documentazione per giungere ad una diagnosi, oppure per quei casi in cui il declino cognitivo risulti essere così avanzato da non consentire una diagnosi differenziale. In caso contrario, si procede alla valutazione di secondo/terzo livello finalizzata a una diagnostica adeguata ed una presa in carico del soggetto con Disturbo Neurocognitivo.

7.3 NOTA 3 - VALUTAZIONE DI SECONDO LIVELLO

Per coloro che accedono alle indagini di secondo livello vengono sempre effettuati i seguenti accertamenti: valutazione neuropsicologica estesa e diagnostica per immagini.

7.3.1 Valutazione Neuropsicologica estesa

La valutazione neuropsicologica a fini diagnostici nei soggetti con sospetto declino cognitivo deve esaminare i principali domini cognitivi quali: attenzione (es. selettiva e divisa), funzioni esecutive (pianificazione, memoria di lavoro, flessibilità mentale, inibizione, giudizio critico), memoria (a breve e a lungo termine sia verbale che spaziale, memoria semantica), linguaggio (espressivo e ricettivo), abilità percettivo-motoria (abilità prassiche e prassico-costruttive, visuo-percettive), cognizione sociale (es. comportamento sociale, teoria della mente). L'esame di tali domini deve avvenire preferibilmente attraverso test standardizzati per i quali siano disponibili campioni normativi di riferimento, rappresentativi della persona esaminata (cultura, lingua madre, età e scolarità), con il

più alto valore di validità e affidabilità possibili. La valutazione neuropsicologica non si avvale unicamente degli elementi quantitativi per giungere alla conclusione diagnostica, ma comprende anche un'attenta analisi qualitativa (informazioni anamnestiche cliniche e cognitive, stato emotivo della persona esaminata, strategie utilizzate nell'affrontare i test, tipologia di errori, etc).

Per ottenere una valutazione neuropsicologica estesa è quindi necessario somministrare numerosi test che richiedono in genere almeno due sedute della durata di un'ora ciascuna. La programmazione delle due sedute in giornate differenti appare indicata per avere maggiori opportunità di cogliere le fluttuazioni delle performance (ad esempio nelle Demenze a Corpi Di Lewy).

I risultati quantitativi e qualitativi dell'esame dei principali domini cognitivi devono guidare lo specialista nella formulazione di ipotesi diagnostiche che determinino la selezione di ulteriori strumenti di approfondimento. L'esame neuropsicologico dovrebbe infatti saper distinguere le modificazioni cognitive compatibili con il normale invecchiamento da un declino cognitivo patologico oltre che contribuire alla diagnosi differenziale.

Qualora l'esame non fosse dirimente, ad esempio quando il quadro neuropsicologico risulti entro i limiti di norma, ma permangano elementi di sospetto declino cognitivo, oppure quando non si dispone di un gruppo normativo idoneo che aiuti a inquadrare i risultati, appare indicato programmare un monitoraggio clinico tramite un esame neuropsicologico di controllo a distanza di 6-18 mesi (follow-up). Il follow-up risulta particolarmente indicato nei soggetti con sospetto declino cognitivo ad esordio giovanile che presentano elevata scolarità o esperienze socio-professionali di alto livello. Per tali soggetti, nelle fasi iniziali di malattia, esiste infatti un elevato rischio di falso negativo (errata diagnosi di normalità); in questi casi, solamente un follow-up è in grado di intercettare precocemente le modificazioni del funzionamento cognitivo.

Nella valutazione di soggetti con declino cognitivo patologico ad esordio precoce non può essere ignorata la ricaduta funzionale; è dunque indispensabile valutare se le abilità cognitive sottese ad attività complesse (es. guida di veicoli a motore, utilizzo di macchinari potenzialmente pericolosi e attività lavorativa) siano compromesse.

La valutazione neuropsicologica si conclude con la stesura di un esaustivo referto neuropsicologico riportante in dettaglio le prove somministrate ed i rispettivi punteggi (punteggi grezzi, corretti, equivalenti o punti Z), i commenti dello specialista e la definizione di una diagnosi neuropsicologica. La produzione di un referto dettagliato garantisce la possibilità di monitorare nel tempo anche lievi modificazioni cognitive, ed appare particolarmente rilevante in soggetti altamente scolarizzati per i quali esiste un marcato rischio di falso negativo. Il referto neuropsicologico deve essere dettagliato anche in vista di un possibile intervento terapeutico per poter rilevare anche lievi modificazioni; qualora l'intervento non farmacologico consistesse in sedute di stimolazione cognitiva o training cognitivo è importante indicare oltre alle abilità cognitive compromesse, quelle preservate che possono fungere da leva nelle attività da proporre.

La valutazione neuropsicologica di secondo livello (estesa) viene richiesta su impegnative specifiche prodotte direttamente dal medico specialista del CDCD e viene effettuata da professionisti in collaborazione con la UOC Psicologia Ospedaliera.

7.3.2 Diagnostica per immagini

Nel caso in cui la patologia neurodegenerativa non fosse posta fra le diagnosi differenziali (ad esempio danno vascolare, danno infettivo etc) è utile un ulteriore approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di una Risonanza Magnetica Cerebrale.

L'esame deve possibilmente essere acquisito su magnete con intensità di campo a 3T e oltre al protocollo di sequenze precedentemente descritto, si può porre indicazione all'acquisizione sia di sequenze SWI, utili alla definizione di eventuali depositi emosiderinici parenchimali, e all'eventuale somministrazione di Mezzo di Contrasto a base di Gadolinio, salvo controindicazioni.

La recente letteratura scientifica nell'ambito dello studio delle patologie Neurodegenerative associate a declino cognitivo, ha evidenziato la crescente applicazione anche nei protocolli di studio clinico delle sequenze di Perfusion e pCASL. Tali sequenze sono in grado di generare, senza somministrazione di mezzo di contrasto a base di Gadolinio, mappe di flusso ematico cerebrale

grazie all'uso di sistemi di Labeling dei protoni di H contenuti nel sangue e all'applicazione di semplici algoritmi di sottrazione. Questo tipo di sequenza sembra promettente nell'identificazione di regioni corticali ipoperfuse secondariamente all'instaurarsi di meccanismi patologici di degenerazione, e pertanto possono contribuire a delineare precocemente il pattern di degenerazione specie nei pazienti più giovani con minori comorbidità, che poi verrà confermato da eventuale indagine PET/RM (o PET/TC) con FDG.

7.3.3 Ambulatorio multidisciplinare

I casi con sospettato/stabilito declino cognitivo associato a sintomi neuro-psichiatrici o a patologia psichiatrica primaria possono essere valutati per approfondimento diagnostico-terapeutico presso l'ambulatorio multidisciplinare neuro-psichiatrico negli ambulatori della Clinica Psichiatrica dell'AOUP. Questo ambulatorio - di secondo livello - prevede la contemporanea presenza del neurologo e dello psichiatra: la richiesta di valutazione tramite breve relazione scritta con il quesito diagnostico/terapeutico proviene da altri specialisti ospedalieri o territoriali.

I casi sono preliminarmente discussi con i medici invianti. Le visite sono programmate dai medici dell'ambulatorio multidisciplinare che concordano con l'utenza l'appuntamento. L'attività è di esclusivo 'counseling' (referto redatto su E-health), e può richiedere breve follow up. Segue la restituzione del caso al collega inviante per la successiva gestione clinica.

Sono necessarie due impegnative (visita psichiatrica cod: 94.19.1_6 e neurologica cod: 89.13_8).

7.4 NOTA 4 - VALUTAZIONE DI TERZO LIVELLO

Nelle forme di Disturbo Neurocognitivo ad esordio giovanile è sempre auspicabile definire una diagnosi quanto più precisa possibile sul piano biologico/eziologico. In particolare quando sono presenti caratteristiche cliniche come:

- familiarità;
- rapida progressione;
- complessità sintomatica.

La diagnosi di terzo livello prevede quindi:

- La valutazione dei biomarcatori di malattia neurodegenerativa su liquor ed eventuali parametri utili ad escludere patologie concomitanti (autoimmuni, virali etc);
- PET con traccianti specifici (β -Amiloide);
- SPET DaTSCAN®: studio del recettore presinaptico della dopamina;
- studio genetico (polimorfismo di APOE, screening genetico su geni candidati);
- valutazione logopedica.

7.4.1 Esami dei biomateriali sul liquor

Esami biomateriali sul liquor (obbligatori per la demenza giovanile a rapida progressione) vengono effettuati dopo rassicentesi da effettuarsi in corso di ricovero ordinario o in corso di day hospital.

I biomarcatori utili per una diagnosi YOD nel liquido cerebrospinale (CSF) sono: Total-TAU, Fosfo-TAU 181(Ptau181) e i due peptidi Beta Amiloide 1-42 e 1-40. In casi selezionati possono essere effettuati anche i dosaggi dei Neurofilamenti a catena leggera (NFL). L'uso dei biomarcatori liquorali è necessario per classificare il DNC come dovuto ad una malattia di Alzheimer secondo i criteri NIA-AA 2011 che utilizza la classificazione AT(N) (McKhann GM 2011).

La fase pre-analitica è molto importante: per l'esecuzione della rassicentesi, la raccolta e l'invio del campione di CSF vedere le raccomandazioni indicate nell'allegato n. 4 del presente documento (Raccomandazioni per l'esecuzione della rassicentesi e modalità di raccolta del campione di liquor per biomarcatori) che sintetizza le indicazioni della letteratura internazionale [Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2021].

La misurazione è effettuata su piattaforma completamente automatizzata che sfrutta il principio di chemiluminescenza. Il tempo di refertazione è di 7 giorni.

Tutte le sessioni analitiche sono validate in seguito all'accettazione del Controllo di Qualità Interno (CQI) e le prestazioni del laboratorio vengono valutate da esercizi periodici di Controlli di Qualità Esterna (VEQ).

7.4.2 PET con tracciante per β -Amiloide

Le raccomandazioni procedurali derivanti dal gruppo interdisciplinare (AIMN, AIP, SINDem) per l'utilizzo dell'imaging con amiloide pubblicate nel 2015 costituiscono una linea guida generale per l'utilizzo di tali traccianti.

Il documento stabilisce dei prerequisiti per l'utilizzo di una PET per Amiloide ovvero:

1. La presenza di un deficit cognitivo obiettivamente dimostrato da:
 - indagine clinico-neuropsicologica di esperto in demenze;
 - utilizzo di normativa in italiano per i test utilizzati.
2. La presenza di malattia di Alzheimer (AD) resta una delle possibilità diagnostiche, ma la diagnosi rimane incerta dopo la valutazione complessiva effettuata da un team di esperti (es. CDCD).
3. Il riscontro della presenza o dell'assenza di amiloidosi, oltre ad avere un valore per se della conoscenza di malattia ('value of knowing'), deve poter aumentare l'accuratezza della diagnosi e migliorare la gestione del paziente al fine di:
 - evitare terapie inutili, costose e potenzialmente dannose;
 - avere accesso ai servizi dedicati;
 - avviare una programmazione del futuro e avere un valore prognostico;
 - ottenere accesso a terapie dedicate.

Inoltre definisce quale sia l'uso "appropriato dei traccianti dell'amiloide" individuando i seguenti gruppi di pazienti nei quali l'uso risulta opportuno:

1. Pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI, criteri NIA-AA 2011), persistente o progressivo (da almeno 6 mesi) dubbio dopo neuroimaging funzionale (PET-FDG/SPET/DATSCAN) o morfologico (MRI con Scheltens' scale per atrofia MTL e Wahlund's scale per lesioni vascolari)
2. Pazienti con MCI (criteri NIA-AA 2011) dubbi per:
 - a. onset atipico;
 - b. eziologia mista (comorbidità con vascolare);
 - c. fattori confondenti (farmaci/patologie sistemiche come diabete).
3. Pazienti che soddisfino i criteri per malattia di Alzheimer possibile (criteri NIA-AA 2011) con diagnosi finale incerta dopo neuroimaging funzionale o morfologico per:
 - d. presentazione atipica;
 - e. progressione atipica (es. esordio improvviso/fluttuazioni);
 - f. importanti comorbidità confondenti (vascolare/diabete/marcata atrofia cerebrale/farmaci influenti su funzioni cognitive).
4. Pazienti con decadimento cognitivo/demenza progressiva e un'età di esordio precoce (<65 anni) quando la diagnosi dell'esperto resti dubbia dopo neuroimaging funzionale o morfologico
5. Pazienti con sindromi cognitive focali quando la diagnosi resta dubbia dopo neuroimaging funzionale o morfologico quali:
 - g. afasie progressive;
 - h. agnosie progressive;
 - i. aprassie progressive;
 - j. sindrome cortico-basale.

Si evince dal punto 4 che il paziente con "declino cognitivo ad esordio precoce" risulta un buon candidato per l'imaging con amiloide in quanto la diagnosi spesso è dubbia, anche dopo imaging tradizionale, per presentazione atipica o progressione rapida.

In pazienti con caratteristiche specifiche, lo specialista di demenze può decidere di effettuare la PET Amiloide prima del neuroimaging funzionale (ovvero prima della PET-FDG) quando:

1. si voglia escludere la diagnosi di AD perché una PET amiloide negativa è virtualmente incompatibile con la diagnosi di AD (viceversa, una PET amiloide positiva di per sé non certifica che il deficit cognitivo sia dovuto ad AD).
2. Soggetti con età inferiore a 80 anni, con atrofia MTL alla RM perché richiedere la positività di un altro marcatore di neuro degenerazione (ovvero FDG) potrebbe fornire una informazione ridondante.
3. Nei casi di bassa specificità/sensibilità della 18F-FDG-PET:
 - a. interferenze farmacologiche
 - b. comorbidità (es. iperglicemia grave)
 - c. grave patologia cerebrovascolare
 - d. casi di marcata atrofia diffusa alla RM (sia superficiale che profonda).

Per comprendere invece i casi nei quali l'imaging per amiloide non è indicata si deve considerare che vista la progressiva incidenza di positività dell'amiloide all'aumentare dell'età, la PET Amiloide perde progressivamente appropriatezza dalla 7° decade in poi (oltre gli 80 anni la percentuale di positività incidentale è superiore al 25% in soggetti cognitivamente normali).

Pertanto l'indagine PET amiloide NON è raccomandata:

1. nei pazienti che soddisfino i criteri per AD probabile con età tipica di esordio, DLB probabile, PDD probabile, angiopatia amiloide (in quanto la positività della PET amiloide non la discrimina sufficientemente dalla AD),
2. per determinare la gravità e/o la progressione del disturbo cognitivo/demenza,
3. in pazienti asintomatici anche in presenza di familiarità o (1 o 2 alleli) di APOε4,
4. nei pazienti con disturbi cognitivi non confermati all'esame clinico/neuropsicologico
5. come alternativa alla genotipizzazione in soggetti sospetti portatori di mutazione autosomica causante AD,
6. per utilizzo non medico (es. copertura assicurativa, criteri di assunzione, scopi legali).

È opportuno infine ricordare che nella acquisizione di una PET per amiloide è opportuno acquisire quando possibile, oltre alla fase tardiva (in genere tra i 90-100 min. dalla iniezione) anche la fase precoce (tra 0-15 min. dalla iniezione) perché ciò dà una idea della neurodegenerazione (la N nel sistema ATN) oltre che del carico amiloide (la A nel sistema ATN). Tale fase precoce inoltre può essere usata per migliorare gli esiti della semiquantificazione.

7.4.3 Studio genetico

L'analisi molecolare dei geni associati a demenza ad insorgenza precoce è effettuata presso il laboratorio della UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica. La ricerca del polimorfismo genetico di apoE è effettuata presso il Laboratorio di Genetica della UOC Clinica Medica 1.

Test genetici erogati:

- 1) Analisi di un pannello di geni associati a demenza ad esordio precoce - malattia di Alzheimer - demenza frontotemporale** (mediante Next Generation Sequencing).
Geni analizzati: APP, CHCHD10, CHMP2B, CSF1R, CST3, FUS, GRN, HNRNPA1, ITM2B, MAPT, NPC1, NPC2, PSEN1, PSEN2, SERPINI1, SNCA, SNCB, SQSTM1, TARDBP, TBK1, TREM2, TUBA4A, TYROBP, UBQLN2, VCP.

Criteri per richiedere il test:

- a. Diagnosi clinica o sospetto diagnostico di Malattia di Alzheimer, Demenza Frontotemporale o altre patologie associate a demenza ad esordio precoce correlate ai geni inclusi nel pannello multigenico.
- b. Paziente con demenza ad esordio precoce (età d'esordio <65 anni) non inquadrabile in una specifica patologia monogenica nota ed in cui siano state escluse cause ambientali.
- c. Paziente con demenza (qualsiasi età di insorgenza e non inquadrabile in una specifica patologia monogenica nota) ed anamnesi familiare positiva (3 parenti affetti di I/II grado in due generazioni, indipendentemente dall'età di insorgenza; oppure 2 parenti affetti di I/II

grado in due generazioni, di cui almeno uno con esordio <65 anni; oppure 1 parente affetto con esordio <60 anni)

Nota: in caso di Diagnosi clinica o sospetto diagnostico di Demenza Fronto-Temporale, è indicato richiedere anche l'analisi per la ricerca della espansione esanucleotidica del gene C9orf72 (se non già precedentemente analizzata).

2) Analisi del gene C9orf72: ricerca della espansione esanucleotidica associata a Demenza Fronto-Temporale.

Criteri per richiedere il test:

- a. Diagnosi clinica o sospetto diagnostico di Demenza Fronto-Temporale.

Nota: Il test va richiesto contemporaneamente all'analisi del pannello multigenico, se non già precedentemente analizzato.

3) Analisi del gene HTT: ricerca della espansione trinucleotidica associata a Malattia di Huntington.

Criteri per richiedere il test:

- a. Diagnosi clinica o sospetto diagnostico di Malattia di Huntington.

4) Analisi dei geni HTRA1 e NOTHC3 (mediante Next Generation Sequencing).

Criteri per richiedere il test:

- a. Diagnosi clinica o sospetto diagnostico di CADASIL/CARASIL.

Per le modalità di esecuzione del prelievo vedi l'allegato n. 3 Analisi molecolare dei geni associati a demenza ad insorgenza precoce: informazioni per prelievo e ritiro referto

La prescrizione di test genetici richiede la firma del modulo per il consenso informato da parte del paziente o del tutore. Il medico specialista prescrivente il test deve illustrare al paziente vantaggi e limiti dell'analisi genetica, sottolineando che la sensibilità del test è inferiore al 100% e che vi è la possibilità di identificare anche varianti genetiche di significato clinico incerto. Durante il colloquio pre-test, il medico spiega e compila con il paziente/tutore il modulo del consenso informato. In alternativa può essere richiesta una consulenza genetica pre-test (vedi paragrafo successivo).

7.4.4 Counseling genetico

Il counseling genetico è eseguito dai medici genetisti dell'UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica dell'AOUP e si avvale di un incontro pre-test ed uno post-test genetico:

a. Consulenza genetica pre-test

La consulenza è finalizzata a chiarire il significato, i limiti, l'attendibilità, la specificità del test genetico, e ad acquisire il consenso alla sua esecuzione.

Nell'iter diagnostico del paziente con demenza ad insorgenza precoce, lo specialista che richiede il test può fornire direttamente tali informazioni al paziente. Qualora lo specialista lo ritenga indicato o il paziente necessiti di informazioni aggiuntive, è comunque possibile richiedere la consulenza genetica: consulenza specialistica in corso di ricovero ospedaliero (richiesta informatizzata in e-health) oppure consulenza presso l'ambulatorio della UOC di Genetica ed Epidemiologia Clinica dell'AOUP con impegnativa per "prima visita genetica" la cui prenotazione viene effettuata tramite CUP pediatrico.

La consulenza genetica pre-test è obbligatoria nel caso sia richiesta l'estensione del test genetico ai familiari asintomatici di pazienti in cui sia stata riscontrata una mutazione nei geni analizzati (test preclinico o pre-sintomatico).

b. Consulenza genetica post-test

La consulenza viene programmata con i medici della UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica. Durante la consulenza viene discusso il significato del risultato del test genetico.

I pazienti e/o i loro familiari ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia, alle modalità di trasmissione, al rischio di ricorrenza e alle eventuali opzioni riproduttive. Nel caso in cui il test genetico abbia individuato una mutazione patogena, viene discussa la possibilità di estendere l'analisi ai familiari a rischio.

A conclusione della consulenza la relazione scritta della consulenza sarà disponibile per il paziente dal sito aziendale con modalità indicate in prenotazione.

7.4.5 Valutazione Logopedica

Su richiesta dello specialista, la valutazione logopedica è effettuata dal logopedista che è il professionista di riferimento per formazione e competenza della prevenzione, valutazione e cura dei deficit comunicativi e linguistici e delle funzioni orali in tutte le età della vita. Nella fase diagnostica della persona con sospetto declino cognitivo è fortemente raccomandata una valutazione logopedica che si inserisce nel quadro della multi professionalità ed ha lo scopo di rilevare quanto più precocemente possibile la presenza, la tipologia e l'entità dei deficit comunicativo-linguistici e funzionali di diversa natura ed eziologica quali ad esempio:

- Difficoltà comunicativo-linguistiche conseguenti al danno neurodegenerativo;
- Afasia Primaria Progressiva (APP) con l'obiettivo di contribuire alla sua;
- intercettazione tempestiva ed alla differenziazione nelle sue tre varianti (non fluente agrammatica PPA-G, semantica PPA-S, logopenica PPA-L);
- Disartria (ad esempio quale conseguenza delle sindromi extrapiramidali);
- Disfonia;
- Deficit sensoriali (ipoacusia, presbiacusia);
- Disfagia, presbifagia.

La valutazione viene effettuata con strumenti quali-quantitativi specifici per il bilancio della competenza pragmacomunicativa, per la valutazione del linguaggio verbale orale e scritto, delle funzioni orali e fonoarticolatorie. Gli strumenti di valutazione sono basati su linee guida ed evidenze scientifiche (quando presenti) e sono scelti, sia in base alla tipologia-gravità del disturbo, sia in base all'età del soggetto. La valutazione si concluderà con una relazione scritta corredata dai punteggi ottenuti ai test.

La prestazione può essere erogata, sia in regime di ricovero, sia in regime ambulatoriale.

7.4.6 Ricovero

Il ricovero ospedaliero viene proposto nel caso in cui debbano essere eseguiti alcuni accertamenti di secondo e terzo livello come la rachicentesi (secondo livello) o l'angiografia cerebrale o valutare trattamenti farmacologici e riabilitativi di particolare complessità.

Il ricovero è utilizzato in casi selezionati:

- a. diagnosi sindromica di demenza a rapida progressione;
- b. casi clinici complessi o ad alta comorbidità;
- c. condizioni socio-assistenziali o comportamentali che rendono difficile la compliance del paziente all'esecuzione di esami in regime ambulatoriale.

7.5 DIAGNOSI

7.5.1 Comunicazione della Diagnosi

Quando lo Specialista individua la diagnosi (sindromica o eziologica), deve provvedere alla comunicazione della diagnosi al paziente e qualora questi lo desideri, ai suoi familiari. La comunicazione della diagnosi è accompagnata dalla consegna di una relazione clinica scritta e circostanziata. Vista la natura della diagnosi (progressiva compromissione cognitiva) è fortemente raccomandato il coinvolgimento della famiglia per un'ottimale presa in carico. La comunicazione

della diagnosi rappresenta un processo estremamente delicato in quanto il clinico deve sintonizzarsi con il malato (e la sua famiglia) per comunicare quanto essi sono capaci di elaborare (impatto psicologico) e di utilizzare un linguaggio comprensibile, senza nascondersi dietro tecnicismi.

La comunicazione della diagnosi rappresenta generalmente per il paziente e la sua famiglia un trauma tale da impedire un'immediata e completa comprensione delle implicazioni. Per tale motivo la diagnosi richiede di essere modulata in base alle caratteristiche del paziente e della sua famiglia, ma anche di essere ribadita ed ulteriormente esplicitata nel corso dei successivi incontri.

La comunicazione della diagnosi viene effettuata dallo specialista, tuttavia tutto il personale del CDCD concorre a fornire informazioni sulla malattia.

La diagnosi di malattia neurodegenerativa in una persona ancora nel pieno dell'età produttiva rappresenta uno sconvolgimento della prospettiva di vita (spesso comporta un'inversione di ruolo: da perno della famiglia a bisognoso di cure) che richiede un sostegno psicologico al malato ed alla sua famiglia. Lo svolgimento di colloqui psicologici prima della comunicazione della diagnosi risulta indicata.

La diagnosi comporta il rilascio della documentazione per esenzione per patologia e la segnalazione dei bisogni, oltre che al MMG, ai servizi assistenziali territoriali per l'immediata presa in carico e messa in atto dei provvedimenti di tutela (lavorativa o altro).

7.5.2 Consulenza Familiare/Psicologica

Le persone con Disturbo Neurocognitivo in età precoce e le loro famiglie vivono un impatto psicologico, sociale ed economico generalmente più elevato rispetto a quello esperito dai malati anziani e le loro famiglie e questo è legato a molteplici ragioni:

- la stigmatizzazione della malattia in soggetti giovani è maggiormente accentuata; paziente e familiari e la società sono quasi sempre del tutto impreparati a riconoscere e ricevere una diagnosi in giovane età;
- generalmente le persone con diagnosi giovanile necessitano di assistenza più a lungo termine (laddove non vi sia un rapido decorso);
- in molti casi il paziente rappresenta una fonte di sostentamento per la famiglia (a volte l'unica); famiglia che spesso è costituita anche da adolescenti o bambini. Di frequente la malattia comporta un prematuro ritiro dall'attività lavorativa a causa della perdita di competenze;

Tutto questo comporta un incremento del rischio di burden, il quale tende a insorgere con maggiore anticipo rispetto ai soggetti anziani.

In questa situazione complessa il sostegno psicologico dovrà tenere conto di tutti i soggetti coinvolti:

- il caregiver principale;
- i figli (anche minorenni);
- il paziente stesso;

In linea generale gli interventi di consulenza e sostegno rivolti alla famiglia ed al paziente possono avere molteplici scopi quali:

- migliorare la conoscenza della malattia e dei possibili disturbi comportamentali ad essa connessi;
- ridurre lo stress, aumentando il senso di competenza;
- modificare o adattare le strategie di coping;
- accompagnare nel percorso di accettazione della malattia.

I colloqui di sostegno psicologico possono essere effettuati solamente se vi è una motivazione al trattamento da parte dei familiari e/o del paziente stesso.

Supporto ai familiari

In alcuni casi particolarmente critici può essere utile programmare un colloquio psicologico in fase pre-diagnostica, finalizzato a individuare criticità, potenzialità del paziente e dei familiari oltre che a

verificare l'estensione della possibile rete di supporto sociale. Il primo colloquio potrà inoltre porre le basi per proseguire nel percorso di sostegno, utile se non necessario, laddove emergano evidenti rischi di burden nei familiari (verificati con colloquio o Caregiver Burden Inventory-CBI).

In casi selezionati, in cui a causa della patologia del paziente risulti evidente una situazione di grave disagio dei figli minorenni e manchi una qualsiasi forma di sostegno per quest'ultimi, potrà essere interpellata l'Unità di Crisi per il Bambino e la Famiglia dell'AOUP (Struttura di Riferimento Regionale per il Bambino Maltrattato).

Supporto alla persona con disturbo neurocognitivo

Come recita anche il Piano Nazionale Demenze "Una persona con diagnosi di demenza non deve essere automaticamente considerata incapace di esercitare il suo diritto di scelta. La presunzione di competenza deve essere garantita alle persone con demenza durante l'intero corso della malattia, e vanno previsti anche tutti gli eventuali meccanismi di supporto in tale direzione".

I cambiamenti lavorativi, sociali e relazionali legati alla malattia sono generalmente accompagnati da ansia e deflessione del tono dell'umore e possono risultare particolarmente gravi per quelle persone che mantengono una buona consapevolezza di malattia. Bisogna perciò tenere presente che il paziente può avere necessità di affrontare, analizzare e riflettere sulla nuova condizione accompagnato da personale specializzato. La programmazione di un incontro con lo psicologo permette al paziente di esprimere i propri timori e angosce e di valutare insieme le possibili soluzioni alle problematiche più urgenti. In alcuni casi sarà opportuno suggerire/inviare il paziente ad un percorso psicoterapeutico.

Per tutti i pazienti (consapevoli o meno) risulta indicato individuare attività significative tali da restituire un senso di competenza, partecipazione e di dignità; le attività proposte devono tener conto oltre delle abilità cognitive anche delle inclinazioni e delle preferenze della persona in un'ottica di intervento personalizzato.

7.6 NOTA 5 - TRATTAMENTO

7.6.1 Terapie farmacologiche

La terapia farmacologica varia in base alla diagnosi clinica ottenuta come esito degli accertamenti diagnostici eseguiti.

In caso di diagnosi di Malattia di Alzheimer verrà proposta una terapia con anticolinesterasici e/o memantina in accordo con le linee guida internazionali (Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology 2017).

In caso di diagnosi di degenerazione frontotemporale non ci sono farmaci approvati per contenere il declino cognitivo e ci si focalizza sul trattamento dei disturbi comportamentali (vedi oltre).

In caso di diagnosi di Malattia a corpi di Lewy si imposterà un percorso terapeutico volto ad affrontare i vari aspetti della malattia: anticolinesterasici e/o memantina per il declino cognitivo, Levodopa o altri farmaci pro-dopaminergici per l'aspetto extrapiramidale e farmaci che riducono il disturbo comportamentale del sonno REM (melatonina, clonazepam).

Il trattamento dei disturbi comportamentali riguarda potenzialmente tutto lo spettro delle sindromi diagnostiche, e quindi include schemi farmacologici anche complessi (politerapia psicotropa). In casi selezionati il trattamento con numerosi farmaci attivi sul SNC (sali di litio, antiepilettici, antidepressivi, antipsicotici) può essere monitorato attraverso la metodica del dosaggio plasmatico (Therapeutic Drug Monitoring, TDM), disponibile presso il Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedale-Università Padova.

La terapia con farmaci psicotropi fa riferimento a linee guida internazionali sui disturbi psichici e comportamentali delle demenze o su recenti reviews sul trattamento farmacologico dei sintomi neuro-psichiatrici associati o precedenti il declino cognitivo.

I suddetti farmaci sono rimborsabili dal SSN secondo la normativa vigente.

7.6.2 Terapie non farmacologiche e riabilitazione

Diversamente dai trattamenti farmacologici, che sono diretti ai sistemi biologici, i trattamenti non farmacologici sono rivolti alla sfera cognitiva, fisica, funzionale o psico sociale e comprendono numerose tipologie di interventi (riabilitativi, psicosociali, tra i quali sostegno psicologico e psicoterapia, interventi ambientali e interventi mediati dalle tecnologie assistive).

La riabilitazione è “un insieme di misure che assistono gli individui che vivono la disabilità, nel raggiungimento e mantenimento del miglior funzionamento possibile, nell’interazione con l’ambiente” (Organizzazione Mondiale della Sanità -OMS-,2011).

L’OMS descrive, inoltre, come la riabilitazione possa essere necessaria a chiunque viva con difficoltà motorie, visive, uditive, cognitive, comunicative, deglutitorie (WHO, 2011). Questo concetto è applicabile quindi alle persone con DNC, che nel corso della loro condizione, molto probabilmente, sperimentano la maggior parte di questi sintomi. Il piano di azione globale dell’OMS per la demenza (2017-25) richiede chiaramente agli stati membri di sviluppare percorsi di cura efficienti e coordinati, inclusivi di riabilitazione (WHO, 2017).

L’assenza di terapie farmacologiche capaci di mutare significativamente il processo neurodegenerativo delle Demenze e l’efficacia parziale dei trattamenti attualmente disponibili ha prodotto negli ultimi anni un aumento delle ricerche su terapie alternative di tipo non farmacologico. Recentemente la qualità delle pubblicazioni su tali interventi è notevolmente migliorata (studi randomizzati e controllati) ed ha fornito importanti raccomandazioni nell’uso di alcune di queste terapie, spesso impiegate in associazione tra loro. In particolare sono emerse raccomandazioni di grado B per le attività di stimolazione cognitiva dei pazienti e per approcci multicomponente, capaci di contrastare la progressione del deficit cognitivo, migliorare l’umore e la qualità di vita, ridurre i disturbi comportamentali (ansia, depressione, agitazione). Raccomandazioni di grado A sono emerse per le attività di sostegno e formazione ai familiari con effetto di ritardare l’istituzionalizzazione del malato, migliorare la qualità di vita di malato e familiare.

7.6.3 Interventi orientati alla cognitivà

Pur essendo la demenza una malattia progressiva che compromette le funzioni cognitive, tale processo non avviene secondo una modalità “tutto o nulla”. Soprattutto nei primi stadi di malattia alcune funzioni sono conservate e possono rappresentare il target di interventi orientati alla cognitivà e riabilitativi.

Gli “interventi orientati alla cognitivà” fanno riferimento a un gruppo di interventi non farmacologici che prevedono l’impiego di tecniche che stimolano il pensiero e la cognitivà a diversi livelli di profondità e specificità, i cui obiettivi includono il miglioramento o mantenimento dei processi cognitivi, o l’impatto dei disturbi cognitivi sulle abilità funzionali quotidiane associate (Bahar Fuchs, Martyr, Goh, Sabates e Claire 2019).

Gli interventi orientati alla cognitivà in base al target, al contesto, al focus dell’intervento, al meccanismo d’azione ed all’obiettivo che si prefiggono, vengono distinti in tre diverse tipologie (Linda Clare and Robert T. Woods, 2004):

1. **Stimolazione cognitiva.** Dati di letteratura hanno dimostrato e confermato l’efficacia della stimolazione cognitiva (revisione Cochrane 2012, upgrade 2023) nel migliorare lo stato cognitivo e la qualità di vita della persona che vive con disturbo neurocognitivo.
2. **Training cognitivo.** Sulla base di quanto emerso nella recente revisione Cochrane (2019) il training cognitivo standardizzato (TC) può portare a piccoli miglioramenti nella cognizione generale alla fine del trattamento e questi miglioramenti possono essere mantenuti nel medio termine dopo la fine del trattamento (tra 3 e 12 mesi).
3. **Riabilitazione cognitiva.** C’è una crescente quantità di evidenze scientifiche a sostegno del fatto che la riabilitazione cognitiva orientata agli obiettivi potrebbe migliorare la performance e la soddisfazione personale rispetto alla propria capacità di riuscire in attività quotidiane significative, (Clare L. Woods B. 2019). Una revisione sistematica è attualmente in corso.

Presso il CRIC vengono erogati interventi orientati alla cognitività, in modo particolare, per quanto riguarda la stimolazione cognitiva, a partire dal 2001 è stata sviluppata una terapia non farmacologica per l'attivazione cognitivo-comunicativa e sociale della persona affetta da deterioramento cognitivo nella fase lieve e moderata di malattia che ha come matrice e base concettuale la stimolazione cognitiva ed è caratterizzata da un focus specifico e dedicato sugli aspetti comunicativo linguistici. Il metodo è denominato Cognitive Activation Therapy CAT. Si articola in 18 sedute a cadenza bisettimanale di due ore ciascuna.

La CAT può essere svolta individualmente o in piccolo gruppo (3-5 persone), può essere mediata dall'utilizzo di opere d'arte e prevedere sedute di riabilitazione erogate all'interno dei Musei Civici di Padova (progetto StArt). La CAT può inoltre essere erogata anche da remoto, con modalità sincrona o asincrona.

7.6.4 Riabilitazione logopedica

Le difficoltà comunicativo-linguistiche sono presenti, anche se in modo diversificato, in tutte le patologie neurodegenerative con impatto negativo sulla qualità di vita della persona malata e sul caregiver. Le difficoltà comunicativo-linguistiche producono infatti isolamento sociale, frustrazione nella persona malata e nel caregiver, difficoltà nei programmi di cure e disturbi del comportamento. Inoltre, competenza comunicativa e competenza cognitiva sono strettamente correlate e possono reciprocamente influenzarsi sia in termini di perdita che di recupero. All'interno dell'assessment multidisciplinare la valutazione deve dare luogo alla definizione del piano di trattamento e quindi alla realizzazione di interventi riabilitativi precoci a forte valenza preventiva e pro-attiva. L'intervento logopedico sarà erogato ai pazienti ritenuti idonei e potrà essere individuale o in gruppo, erogato nell'ambulatorio dedicato, oppure in un contesto maggiormente ecologico quale ad esempio il domicilio del paziente, anche da remoto, mediante i più diffusi sistemi di video-chiamata. Il trattamento può avvalersi di ausili tecnologici, può essere diretto e/o indiretto (con il caregiver).

Nel caso specifico dell'Afasia Primaria Progressiva, vi è un crescente interesse per gli approcci terapeutici non farmacologici (Tippett 2015). Questi includono interventi di riabilitazione logopedica (che include, ad esempio, il training sul recupero lessicale (Hameister 2017), la formazione del partner di comunicazione (O'Rourke 2018), lo script training (Henry 2018), il training fonologico (Louis 2001), training per l'utilizzo di strumenti di comunicazione aumentativa alternativa e ausili per la comunicazione (Fried-Oken 2012) ed interventi educativi. Le scelte terapeutiche terranno conto delle necessità e delle preferenze dei singoli pazienti, per questo saranno guidate anche dalle informazioni fornite dai familiari e dai partner di cura in merito alla rilevanza funzionale delle attività proposte (Croot 2018).

7.6.5 Valutazione e trattamento motorio

La valutazione motoria viene effettuata su indicazione dello specialista: È utile per l'individuazione dei disturbi motori (ad esempio il deficit di controllo posturale, l'instabilità e la limb apraxia), delle ricadute funzionali sulla autonomia e valuta la possibilità di un percorso di riabilitazione motoria specifico.

Gli effetti dell'esercizio fisico in ogni sua modalità (aerobico, anaerobico e di rinforzo) sulla riduzione dell'infiammazione, sulla stimolazione della neurogenesi e delle funzioni cognitive sono ben riconosciuti (Santiago, Quinn and Potashkin 2022).

L'ambito delle patologie neurodegenerative è però molto ampio e diversificato dal punto di vista motorio. Come tale richiede diversi tipi di approccio, basato su un'azione preventiva o maggiormente rieducativa, in relazione alla tipologia del quadro clinico e allo stadio di malattia.

Il paziente con iniziale disturbo cognitivo spesso non presenta evidenti disturbi motori, se non lievi difficoltà esecutive correlabili a quadro aprassico. In tali casi l'esercizio fisico è prescrivibile come attività preventiva, nello specifico sono consigliati programmi di 75-150 minuti/settimana di attività aerobica a vigorosa-moderata intensità e training ad alta intensità (HIIT) associato all'esercizio di rinforzo muscolare (da Luz Scheffer, Latini, 2020; Ben-Zeev, Shoenfeld et. 2022).

Il peggioramento del deficit esecutivo e l'insorgenza di disturbi visuo-spaziali conseguenti al progredire della malattia possono richiedere un trattamento riabilitativo più specifico ed individuale, aggiungendo esercizi di coordinazione e controllo per il mantenimento delle capacità motorie. I soggetti con parkinsonismo (PD, DLB, CBD e MSA) manifestano limitazioni funzionali più marcate, conseguenti a specifici disturbi motori: rigidità, deficit posturali e di equilibrio, apraxia of gait, freezing e sindrome dell'arto alieno. In tali casi l'esercizio fisico assume un ruolo riabilitativo, inteso come trattamento motorio individuale. Possono essere effettuati quindi esercizi di stimolazione motoria con tecniche di AOT – Action Observation Therapy (Ryan 2021), esercizi di coordinazione ed equilibrio in condizioni multitask avvalendosi, se possibile, anche dell'uso di strumenti digitali (Ahmed Zarie M. Shahhar 2022).

Le attività riabilitative motorie possono essere effettuate sia come attività ambulatoriale sia nel corso di un ricovero riabilitativo presso il CRIC.

7.6.6 Terapie innovative

Accanto ai trattamenti farmacologici approvati, i pazienti e le famiglie debbono poter contare su un sistema di cura integrato dove le diverse competenze cliniche vengano erogate in modo coordinato e sinergico. La diagnosi tempestiva assieme alle informazioni al paziente e alla famiglia e il sostegno al caregiver possono aiutare la persona colpita ad affrontare la malattia sin dal suo esordio.

Sono in corso una serie di trial clinici che studiano le modalità di bloccare i processi neurodegenerativi o migliorare le capacità di recupero neurologico. Tuttavia la definizione di trattamenti innovativi sia con nuovi farmaci che con strategie non farmacologiche richiede un forte impegno clinico e organizzativo. Poter disporre di tutte le tecnologie diagnostiche accanto a risorse organizzative di alto livello permetterà ai pazienti di accedere a trattamenti innovativi e valutarne con precisione l'eventuale efficacia.

7.8 NOTA 6 - SUPPORTO POST-DIAGNOSTICO/PRESA IN CARICO

Una volta posta la diagnosi sindromica e/o eziologica, dopo l'impostazione della specifica terapia, lo specialista potrà decidere di affidare il caso al CDCD di competenza territoriale, oppure assumere la presa in carico del paziente in collaborazione con il MMG.

In base alle necessità assistenziali del malato e della sua famiglia potrà valutare l'opportunità di attivare i servizi territoriali, semi-residenziali o residenziali.

Un ruolo rilevante nelle attività di presa in carico dei CDCD verrà svolta dalla figura dell'Infermiere Case Manager (ICM). L'ICM ha il compito di mettere in connessione e coordinare tutti i nodi della rete socio-sanitaria e assistenziale garantendo la continuità delle cure in tutte le fasi di malattia (L'introduzione dell'ICM rientra nell'obiettivo 4.0 "Presa in carico multiprofessionale del paziente e della famiglia" – 4.1 "Introduzione dell'ICM" - del Programma triennale di miglioramento dei centri CDCD - DGR 2561 del 12/12/2022).

7.8.1 Raccordo con le strutture del territorio

Le attività inerenti il PA delle demenze ad insorgenza giovanile devono trovare un adeguato raccordo con le attività proprie della Rete per le Demenze Regionale. In questo senso il presente documento si affianca agli atti regionali ed in particolare va a integrare quanto descritto nel PDTA Regionale per le Demenze (definendo alcune delle attività peculiari del Centro Hub Regionale) e nei PDTA delle singole Aziende AULSS.

Al fine di garantire una continuità assistenziale che possa aiutare il paziente e la famiglia a domicilio e in ogni momento successivo alla diagnosi, le strutture cliniche aziendali che hanno in carico la persona si raccorderanno efficacemente con le strutture che compongono la Rete, in particolare:

1. **Medico di medicina generale** (MMG): sarà cura delle strutture AOUP informare costantemente il MMG delle diverse fasi della diagnosi e cura e delle eventuali specifiche situazioni di criticità che richiedano attenzioni particolari (ad es. interazioni farmacologiche,

possibili rischi a cui è esposto il paziente a domicilio, problematicità socio familiari e psicologiche).

2. **Assistente sociale referente per il Comune di competenza:** per definire un piano di intervento atto a risolvere o contenere le situazioni critiche sul piano lavorativo, relazionale ed economico.
3. **CDCD territoriali:** persone seguite nelle strutture AOUP che necessitino di un passaggio alla presa in carico territoriale nella rete CDCD dell'AULSS 6 possono essere inviati al CDCD di competenza territoriale attraverso la presa di contatto con il Case Manager o lo specialista del CDCD, la condivisione del caso e la definizione delle modalità di invio in relazione alle esigenze del singolo paziente. Tale percorso necessita del raccordo tra la figura di Case Manager del territorio e la figura del Case Manager AOUP. Per quanto concerne i compiti dell'infermiere case manager si rimanda alla DDG n. 2561 del 12/12/2022.

I Case Manager dell'AOUP e dei 5 CDCD AULSS6 si raccordano efficacemente con la rete dei Servizi peculiare per ogni singolo territorio, in particolare con i Centri Sollievo e con i Servizi Sociali per l'accesso (tramite l'apposita Unità di Valutazione Multidimensionale) ai benefici amministrativi/economici, al Servizio di Assistenza Domiciliare e ai Centri Servizi semiresidenziali e residenziali.

In caso di persone residenti nel territorio di altre AULSS del Veneto sarà necessario, per l'invio alla presa in cura territoriale, il contatto con il referente regionale per i CDCD di ogni singola AULSS che indirizzerà al CDCD di competenza secondo PDTA interno.

7.9 NOTA 7 - FOLLOW UP

7.10.1 Visite di controllo

In base alla diagnosi formulata viene proposto un piano di trattamento che può comprendere sia una terapia farmacologica specifica che trattamenti riabilitativi (ad esempio logopedico) e interventi psico-sociali. Il piano di trattamento richiede che paziente e familiari operino concordemente con i sanitari del CDCD AOUP assicurando piena collaborazione per una massima compliance terapeutica e una attenta valutazione dell'efficacia terapeutica.

Il paziente e la famiglia vengono periodicamente rivalutati presso gli ambulatori CDCD aziendali. La frequenza dei controlli è dettata dalle condizioni specifiche del paziente, dal piano di trattamento in corso e dalle eventuali problematicità emergenti.

Di volta in volta vengono rilevati e aggiornati:

- Condizioni generali del paziente e della famiglia;
- Condizioni cognitive e comportamentali;
- Grado di autonomia;
- Terapia farmacologiche;
- Trattamento riabilitativo.

7.10.2 Telemedicina

“La telemedicina supporta l'interazione dei diversi professionisti sanitari con l'assistito nelle diverse fasi di valutazione del bisogno assistenziale, di erogazione delle prestazioni e di monitoraggio delle cure. Facilita inoltre lo scambio di informazioni tra professionisti e la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare sui singoli casi clinici. Implica il trasferimento di dati e informazioni, anche personali e relativi alla salute, in diversi formati (numerici, testuali, grafici, multimediali, etc.) e modalità di interazione (sincrona o asincrona).” (Definizione del Ministero della Salute)

Non è infrequente che il paziente e la famiglia richiedano il supporto specialistico, ma non sia possibile programmare ed erogare la prestazione in presenza fisica per varie ragioni (distanza, trasportabilità del paziente, tempistiche, disponibilità di spazi). In questo caso, facendo seguito all'esperienza maturata nel corso della recente pandemia da Coronavirus, e ottemperando alle direttive contenute nel documento ministeriale:

- Ministero della salute, Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali, pubblicate il 17/3/2014, aggiornate il 27/10/2020, approvate in conferenza stato-regioni il 17/12/2020 e in linea con i contenuti del successivo documento di programmazione;
- Ministero della Salute, Decreto 23 maggio 2022 n.77, Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale sono state messe a punto delle modalità di assistenza del paziente da remoto che sono utilizzate, al momento, solo in casi selezionati.

È quindi possibile pertanto organizzare l'effettuazione di:

- supporto al caregiver (teleassistenza) in modalità asincrona mediante comunicazione mail che rimane poi nella documentazione del paziente presso la struttura ambulatoriale;
- valutazione terapeutica di controllo (televisita) in modalità sincrona mediante l'utilizzo di piattaforme di videoconferenza.

7.10.3 Teleriabilitazione

“La teleriabilitazione consiste nell'erogazione a distanza di prestazioni e servizi intesi ad abilitare, ripristinare, o comunque migliorare, il funzionamento psicofisico di persone di tutte le fasce di età, con disabilità o disturbi, congeniti o acquisiti, transitori o permanenti, oppure a rischio di svilupparli. È un'attività sanitaria di pertinenza dei professionisti sanitari, può avere carattere multidisciplinare e, quando ciò costituisca un vantaggio per il paziente, può richiedere la collaborazione di caregiver, familiari e non, e/o di insegnanti” (Ministero della Salute, 2021)

Le attività di teleriabilitazione sincrona o asincrona, individuale o di gruppo con riferimento specifico ai trattamenti orientati alla cognitivà e alla riabilitazione logopedica sono strutturate al fine di ampliare le possibilità terapeutiche e di favorire l'accesso ai percorsi non farmacologici post diagnostici ad un maggior numero di pazienti, superando possibili barriere di carattere geografico, socio economico, sanitario e culturale (Volkmer et al., 2020).

Attualmente, per casi selezionati, si prevedono percorsi di:

- stimolazione cognitiva da remoto in modalità sincrona, individuale o di gruppo;
- mediante l'utilizzo di piattaforme di videoconferenza;
- stimolazione cognitiva da remoto in modalità asincrona individuale mediante l'utilizzo di un'App (INFORMA) e di un tablet ad essa dedicato;
- riabilitazione logopedica da remoto in modalità sincrona, individuale mediante l'utilizzo di piattaforme di videoconferenza.

8. INDICATORI DI EFFICACIA ED EFFICIENZA

INDICATORE	RACCOLTA DATI	ANALISI DATI
<p>Indicatore 1 Numero di soggetti YOD nel percorso assistenziale /totale pazienti seguiti dai CDCD in un anno</p>	<p>Responsabile Raccolta dati: CDCD CRIC Dott.ssa A Codemo CDCD Clinica Neurologica Dott.ssa A Cagnin CDCD Clinica Geriatrica Dott.ssa A Coin CDCD Geriatria OSA Dott. M R Lo Storto</p> <p>Fonte raccolta dati: Cartelle Cliniche e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) CaCEDem /SIO</p> <p>Frequenza di raccolta dati: Annuale</p> <p>Modalità di calcolo dei dati: Numeratore: Di tutti i pazienti seguiti nell’anno dai CDCD vengono selezionati i pazienti con =< 65 (età uguale inferiore a 65 anni al momento della visita o al momento del sospetto esordio del disturbo) Denominatore: totale dei pazienti seguiti dai CDCD</p> <p>Modalità di rappresentazione: Numerica</p>	<p>Responsabile analisi dati: Prof.ssa Cagnin / Dott. Gabelli</p> <p>Frequenza di analisi dati: Annuale</p>
<p>Indicatore 2 Età media dei soggetti YOD nel percorso assistenziale seguiti dal CDCD in un anno</p>	<p>Responsabile Raccolta dati: CDCD CRIC Dott.ssa A Codemo CDCD Clinica Neurologica Dott.ssa A Cagnin CDCD Clinica Geriatrica Dott.ssa A Coin CDCD Geriatria OSA Dott. M R Lo Storto</p> <p>Fonte raccolta dati: Cartelle Cliniche e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) CaCEDem /SIO</p> <p>Frequenza di raccolta dati: Annuale</p> <p>Modalità di calcolo dei dati: Numeratore: Totale età dei pazienti con età =< 65 anni* Denominatore: totale dei pazienti seguiti con età =< 65 anni* *(età uguale inferiore a 65 anni al momento della visita o al momento del sospetto esordio del disturbo)</p> <p>Modalità di rappresentazione: Numerica</p>	<p>Responsabile analisi dati: Prof.ssa Cagnin / Dott. Gabelli</p> <p>Frequenza di analisi dati: Annuale</p>

AZIENDA OSPEDALE–UNIVERSITÀ PADOVA

PERCORSO ASSISTENZIALE: Persona con disturbo neurocognitivo ad esordio giovanile

INDICATORE	RACCOLTA DATI	ANALISI DATI
<p>Indicatore 3 Terzo Livello: Percentuale di YOD che arrivano ad effettuare il terzo livello diagnostico</p>	<p>Responsabile Raccolta dati: CDCD CRIC Dott.ssa A Codemo CDCD Clinica Neurologica Dott.ssa A Cagnin CDCD Clinica Geriatrica Dott.ssa A Coin CDCD Geriatria OSA Dott. M R Lo Storto Medicina Nucleare Prof. Cecchin Medicina di Laboratorio Dott.sa Musso</p> <p>Fonte raccolta dati: Cartelle Cliniche e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) CaCEDem /SIO</p> <p>Frequenza di raccolta dati: Annuale</p> <p>Modalità di calcolo dei dati: Numeratore: Di tutti i pazienti seguiti nell'anno dai CDCD vengono selezionati i pazienti con età =< 65 anni* che abbiano effettuato una rachicentesi e/o una PET/amiloide, e uno studio genetico. *(età uguale inferiore a 65 anni al momento della visita o al momento del sospetto esordio del disturbo) Denominatore: totale dei pazienti YOD seguiti</p> <p>Modalità di rappresentazione: Numerica</p>	<p>Responsabile analisi dati: Prof.ssa Cagnin / Dott. Gabelli</p> <p>Frequenza di analisi dati: Annuale</p>
<p>Indicatore 4 Raccordo con le strutture del territorio: Numero di soggetti con diagnosi YOD condivisi con la ULSS 6/anno</p>	<p>Responsabile Raccolta dati: CDCD CRIC Dott.ssa A Codemo CDCD Clinica Neurologica Dott.ssa A Cagnin CDCD Clinica Geriatrica Dott.ssa A Coin CDCD Geriatria OSA Dott. M R Lo Storto CDCD ULSS 6 Euganea Dott.ssa A. Ceccon</p> <p>Fonte raccolta dati: Cartelle Cliniche e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) CaCEDem /SIO Segnalazione di casi giovanili da parte della AOUP/ULSS 6 Euganea</p> <p>Frequenza di raccolta dati: Annuale</p> <p>Modalità di calcolo dei dati: Soggetti con età < 65 anni segnalati</p> <p>Modalità di rappresentazione: Numerica</p>	<p>Responsabile analisi dati: Prof.ssa Cagnin / Dott. Gabelli / Dott.ssa Ceccon</p> <p>Frequenza di analisi dati: Annuale</p>

9. ELENCO DEGLI ALLEGATI

Allegato 1: Mini Mental State Examination

Allegato 2: Frontal Behavioural Inventory

Allegato 3: Analisi molecolare dei geni associati a demenza ad insorgenza precoce: informazioni per prelievo e ritiro referto

Allegato 4: Raccomandazioni per l'esecuzione della rachicentesi e modalità di raccolta del campione di liquor per biomarcatori

10 REQUISITI NORMATIVI

- Piano Socio Sanitario 2012-2016 (LR 23/2012)
http://www.agenas.it/images/agenas/oss/psr/VENETO_PSR_2012-2016.pdf
- Piano Nazionale Demenze (PND) – Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze" (GU n. 9 del 13-1-2015)
<http://cureintermedie.regione.veneto.it/pianodemenze>
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 653 del 28 aprile 2015. Costituzione della Rete regionale per l'Alzheimer
<https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=297442>
- "Il Percorso Diagnostico Assistenziale (PDTA) per le Demenze" della Regione Veneto DGR 570 del 9/05/2019 <https://demenze.regione.veneto.it/PDTA/documento>

11 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Alberici A, Geroldi C, Cotelli M, Adorni A, Calabria M, Rossi G, Borroni B, Padovani A, Zanetti O, Kertesz A "The frontal behavioural inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar de generation variants from Alzheimer's disease" *NeuroSci* (2007) 28:80–86
- 2 American Psychiatric Association " DSM-5-TR Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali." Test revision Raffaello Cortina Editore 2023
- 3 Andreasen et al. Cerebrospinal-fluid beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *ArchNeurol*. 1999;56:673-80.
- 4 Anholt GE et al, Age of onset in obsessive-compulsive disorder: admixture analysis with a large sample. *PsycholMed*. 2014;44(1):185-94.
- 5 Apostolova LG, et al. The Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study (LEADS): Framework and methodology. *Alzheimers Dement*. 2021. PMID: 34018654
- 6 Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 25;3(3):CD0130.
- 7 Bherer L, A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. 2013; 657508
- 8 Bherer.L A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *J Aging Res*. 2013;2013:657508
- 9 Bianchi A, "L'esame neuropsicologico dell'adulto. Applicazioni cliniche e forensi." Giunti O.S. 2013
- 10 Buckman R, La comunicazione della diagnosi in caso di malattie gravi, 2003, Raffaello Cortina Editore.
- 11 Celia F. Hybels, PhD*, Dan G. Blazer, MD, PhD Epidemiology of late-life mental disorders *ClinGeriatrMed* 2003;19 663–69
- 12 Croot K. Treatment for lexical retrieval impairments in primary progressive aphasia: a research update with implications for clinical practice. *Seminars in Speech and Language* 2018;39(3):242-56.
- 13 Cupidi C, Frangipane F, Gallo M, Clodomiro A. Role of Niemann-Pick Type C Disease Mutations in Dementia *Journal of Alzheimer's Disease* 55 (2017) 1249–1259
- 14 Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers NICE guideline [NG97] 2018
- 15 Devanand DP, Jeste DV, Stroup TS, Goldberg TE. Overview of late-onset psychoses. *Int Psychogeriatr*. 2023 Mar 3:1-15.
- 16 Engelborghs et al. Diagnostic performance of CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1143-59.
- 17 Folsom DP et al Schizophrenia in late life: emerging issue *Clinresearch*. 2006; 45-50

- 18 Fox S, Cahill S, McGrown R, Kilty C. Young Onset Dementia: A Review of Diagnostic and Post-diagnostic Process and Pathways University College Cork, Ireland september 2020 Eur J Neurol
- 19 Fried-Oken M, Rowland C, Daniels D, Dixon M, Fuller B, Mills C, et al. AAC to support conversation in persons with moderate Alzheimer's disease. *Augmentative and Alternative Communication* 2012;28(4):219–31.
- 20 Gallagher D et al. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017; 62(3) 161-169
- 21 Gallo JJ Epidemiology of Mental Disorders in Middle Age and Late Life: Conceptual Issues
Epidemiologic review 1995, 1: 83.94
- 22 Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M, Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
- 23 Hameister I, Nickels L, Abel S, Croot K. "Do youhavemowing the lawn?" – improvements in word retrieval and grammar following constraint-induced language therapy in primary progressive aphasia. *Aphasiology* 2017;31(3):308-31.
- 24 Hampel et al. Core biological markers candidates of Alzheimer's disease-perspectives for diagnosis, prediction of outcome and reflection of biological activity. *J. Neur. Reans.* 2004;111:247-72
- 25 Hansson O, et al. The Alzheimer's Association International Guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau. *Alzheimers Dement.* 2021 Sep;17(9):1575-1582. doi: 10.1002/alz.12316
- 26 Hendriks S, Peetoom K, Tange H, van Bokhoven MA, van der Flier WM, Bakker C, Papma JM, Koopmans R, Verhey F, Köhler S, de Vugt M. Pre-Diagnostic Symptoms of Young-Onset Dementia in the General Practice up to Five Years Before Diagnosis. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(1):229-239. doi: 10.3233/JAD-220215. PMID: 35570494; PMCID: PMC9277692.
- 27 Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT, et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain* 2018;141(6):1799-814.
- 28 Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update. *Pharmacopsychiatry* 2017.
- 29 Howard R et al Late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia psychosis: an International consensus *An J Psychiatry* 2000; 171-178
- 30 IHL R et al & WFSBP TASK FORCE ON TREATMENT GUIDE. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2011; 12: 2–32
- 31 Ismail Z et al. the ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment *Alzheimers Dement.* 2016; 12(2): 195–202
- 32 Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *AlzheimersDement.* 2018 Apr;14(4):535-562.
- 33 Khouzam HR et al late life psychosis: assessment and general treatment strategies *Comp Therapy.* 2007: 127-145
- 34 Kudlicka A, Martyr A, Bahar-Fuchs A, Woods B, Clare L. Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Aug 5;2019(8):CD013388.
- 35 Laver K et al. "Clinical practice guidelines for dementia in Australia" *MJA.* 2016
- 36 Lehmann et al. Impact of harmonization of collection tube on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzh. & Dem.* 2013;1-7.
- 37 Linea guida UCC University Colege Cork, Ireland Young Onset Dementia: A review of diagnostic and post-diagnodstic precess and pathways September 2020
- 38 Loi SM, Cations M, Velakoulis D. Young-onset dementia diagnosis, management and care: a narrative review. *Medical Journal of Australia.* 2023 Mar 6;218(4):182-9.
- 39 Louis M, Espesser R, Rey V, Daffaure V, Di Cristo A, Habib M. Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model of brain plasticity in neurodegenerative disease. *Brain and Cognition* 2001;46(1-2):197-201.
- 40 M Boccardi, V Nicolosi, C Festari, A Bianchetti, S Cappa, D Chiasserini, A Falini, U P Guerra, F Nobili, A Padovani, G Sancesario, S Morbelli, L Parnetti, P Tiraboschi, C Muscio, D Perani, F B Pizzini, A Beltramello, G Salvini Porro, M Ciaccio, O Schillaci, M Trabucchi, F Tagliavini, G B Frisoni Italian

- consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients 2020 Mar;27(3):475-483. doi: 10.1111/ene.14117. Epub 2019 Dec 18.
- 41 Ma H, Lu X, Zhou A, Wang F, Zuo X, Zhan M, Zou Q, Gong S, Chen Y, Lyu J, Jia L, Jia J, Wei C. *Front Neurol. Clinical Practice Guidelines for the Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review With AGREE II.* 2022 May 25;13:799723 NUOVO?
- 42 Marin O Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. 2016; 22:1229-1238
- 43 Masellis M, Sherborn K, Neto P, Sadovnick DA, Hsiung GY, Black SE, Prasad S, Williams M, Gauthier S. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5(Suppl 1):S7.
- 44 McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Kack Jr, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, R. and Mhos, R.C., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's & dementia, 7(3), pp.263-269
- 45 Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, Méndez-Orellana C, Villagra R, González-Billault C, Ibáñez A, Hornberger M, Lillo P. Alzheimer's Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(3):833-848. doi: 10.3233/JAD-190924.
- 46 News - Guerra UP. *Neurol Sci.* 2015 - PMID: 25616445
- 47 O'Brien JT et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association Journal of Psychopharmacology for Psychopharmacology. 2017; 1-22
- 48 O'Rourke A, Power E, O'Halloran R, Rietdijk R. Common and distinct components of communication partner training programmes in stroke, traumatic brain injury and dementia [10.1111/1460-6984.12428]. *International Journal of Language & Communication Disorders* 2018;53(6):1150-68.
- 49 Orsi L, De Biasi F, Sempereboni A, Busatta L, Mazzon D, La comunicazione della cattiva notizia in ambito sanitario: da sconosciuta a perno della relazione di cura *BioLaw Journal – Rivista di Bio Diritto*, n. 1/2017 www.biodiritto.org. ISSN 2284-4503
- 50 Parsons MW et al. "Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment. Third Edition 2014
- 51 Peskind et al. Cerebrospinal-fluid: when is it Worthwhile to do a lumbar puncture. *CNS Spectr.* 2008;13:25-7
- 52 Peskind et al. Safety and acceptability of the research lumbar puncture. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19:220-5.
- 53 Peskind et al. Safety of lumbar puncture procedures in patients with Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2009; 6:290-2.
- 54 Pose M et al The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adult hood. *International Review of Psychiatry.* 2013; 25(2): 159–167
- 55 Raskowsky K et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2012-1: 134; 2456-2477
- 56 Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010 Aug; 9(8):793-806.
- 57 Schoonenboom et al. Effects of processing and storage conditions on amyloid beta (1-42) and Tau concentrations in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice. *Clin Chem.* 2005;51:189-95.
- 58 Silbereis JC et al. The cellular and molecular landscapes of the Developing Human Central Nervous System. *Neuron.* 2016; 89:248-268
- 59 Silverberg N, Elliott C, Ryan L, Masliah E, Hodes RNI A commentary on the NIA-AA Research Framework: Towards a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr; 14(4):576-578.
- 60 Simon Ducharme, M.D., et al. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*, 172(9), pp. 827–837. September 2015
- 61 Teunissen et al. Standardization of assay procedures for analysis of the CSF biomarkers amyloid beta (1-42), tau, and phosphorylated tau in Alzheimer's disease: report of international workshop. *Int. J. Alzheimers Dis* 2010;2010:635053.
- 62 The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia May 2016
- 63 Tippett DC, Hillis AE, Tsapkini K. Treatment of primary progressive aphasia. *Current Treatment Options in Neurology* 2015;17(8):362.
- 64 "Una mappa per le demenze" piattaforma web della Regione Veneto <https://demenze.regione.veneto.it/home>
- 65 Vanderstichele et al. Standardization of measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal-fluid and plasma. *Amyloid: Int J; Exp. Clin. Invest.* 2000;7:245-58.

- 66 Vanderstichele et al: Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU (181P) assay for discrimination between Alzheimers's disease and dementia with Lewy bodies. ClinChem Lab Med 2006;44:1472-80.
- 67 Vanmechelen et al. Quantification of Tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal-fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. Neurosci. Lett. 2000;285(1):49-52.
- 68 Woods B, Rai HK, Elliott E, Aguirre E, Orrell M, Spector A. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 1. Art. No.: CD005562.
- 69 Wooley JD et al. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J ClinPsychiatry 2011; 72(2):126-133

12 TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE

Il documento entra in vigore dalla data di pubblicazione nella rete intranet aziendale.