

Quest'anno ho letto un articolo
che mi ha aperto gli occhi su.....

Dr.ssa Maria Teresa Infante

ASL 1 Imperiese

Il cervello che cambia 7, Genova 11/11/17



Review Article

Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions

Krista L. Lanctôt^{a,b,c,*}, Luis Agüera-Ortiz^{d,e}, Henry Brodaty^f, Paul T. Francis^g, Yonas E. Geda^{h,i,j}, Zahinoor Ismail^{k,l}, Gad A. Marshall^m, Moyra E. Mortby^{n,o}, Chiadi U. Onyike^p, Prasad R. Padala^{q,r}, Antonios M. Politis^s, Paul B. Rosenberg^t, Emma Siegel^f, David L. Sultzer^u, Eileenor H. Abraham^a

Organizzazione della presentazione

- a) Fenomenologia dell'apatia
- b) Aspetti neurobiologici
- c) Trattamenti

Organizzazione della presentazione

a) Fenomenologia dell'apatia

b) Aspetti neurobiologici

c) Trattamenti

A) Fenomenologia dell'apatia

- 1) Prevalenza dell'apatia nei disturbi neurocognitivi (NCDs) e negli stadi preclinici
 - 2) Diagnosi
- 3) Nuove tecnologie per diagnosi
 - 4) Impatto dell'apatia

TABLE 1. Percentage of Subjects with Behavioral Changes and Total NPI Scores in the Control, MCI, and Mild AD Groups

	Control (N = 50)		MCI (N = 28)		Mild AD (N = 124)		MCI vs. Control <i>p</i> (Fisher's exact test)	MCI vs. Mild AD <i>p</i> (Fisher's exact test)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Hallucinations	0	(0)	0	(0)	7	(6)	NS	NS
Delusions	0	(0)	1	(4)	32	(26)	0.359	0.010
Agitation	0	(0)	5	(18)	42	(34)	0.005	0.116
Dysphoria	4	(8)	11	(39)	62	(50)	0.002	0.403
Anxiety	1	(2)	7	(25)	43	(35)	0.003	0.379
Euphoria	0	(0)	3	(11)	10	(8)	NS	NS
Apathy	1	(2)	11	(39)	63	(51)	0.000	0.301
Disinhibition	2	(4)	5	(18)	26	(21)	NS	NS
Irritability	2	(4)	8	(29)	47	(38)	0.003	0.392
Aberrant motor	0	(0)	4	(14)	34	(27)	0.014	0.226
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	<i>p</i> (Dunnett T3)	
NPI total score	0.9	4.3	7.4	8.4	10.4	11.4	0.001	0.304

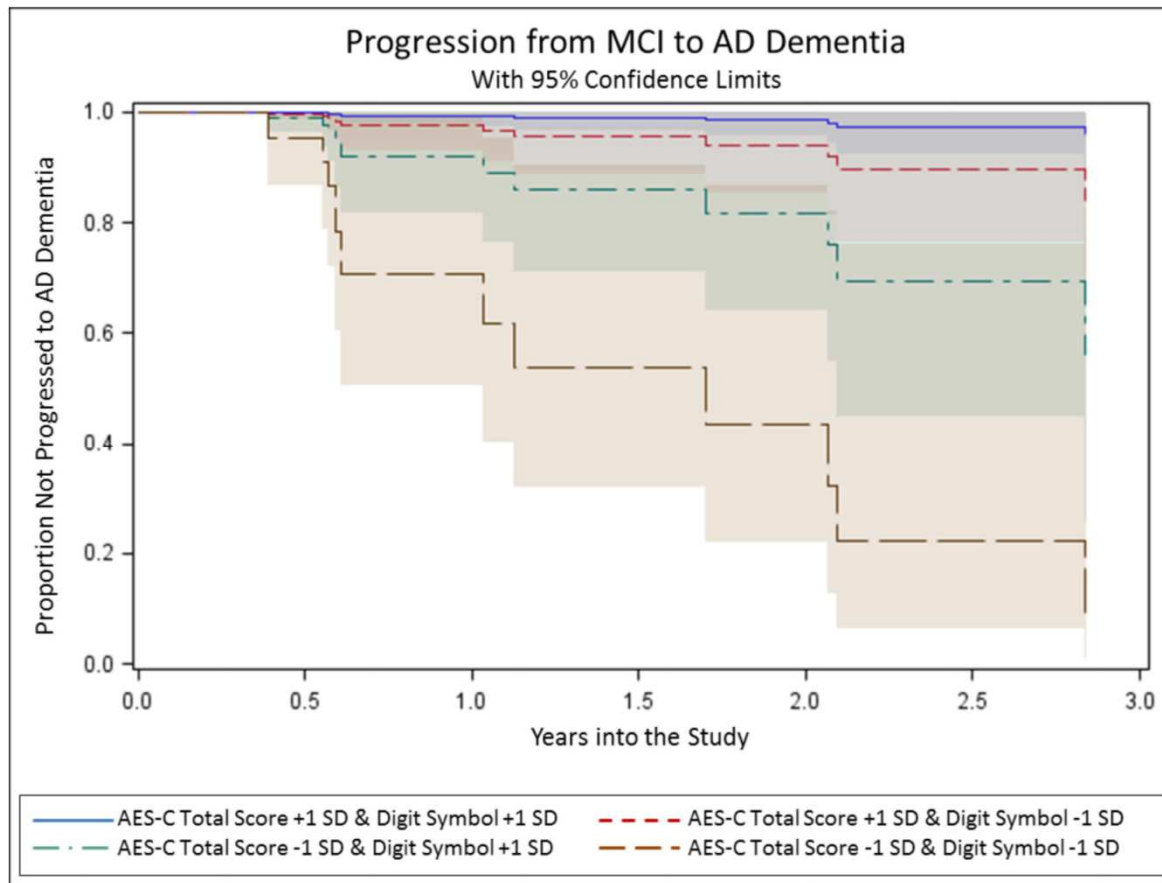
NS = $p > 0.005$ (with adjustment of multiple comparisons) in the χ^2 test among the three groups.

1) Prevalenza apatia

Cumming et al. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzh Dis Assoc Disord* 2004 Jan-Mar; 18 (1):17-21

Prevalenza apatia: altri studi

- **Copeland (2003)**: prevalenza del 41% del sintomo «passività» in un campione di anziani con MCI (DSM-III)
- **Cardiovascular Health Study (2002)**: prevalenza del 15% di apatia in soggetti con MCI e del 35% in soggetti con AD (con NPI)
- **Mayo Clinic Study of Aging (2008)**: prevalenza di apatia del 18,5% in MCI e del 4,8% in soggetti cognitivamente normali (con NPI-Q).
- In generale in tutti gli studi è stato dimostrato, nonostante i tassi variabili di prevalenza, che l'apatia è molto comune in MCI ed AD ed è un marker di progressione di malattia (da MCI ad AD) e della severità della demenza



- Guercio et al 2015
- Apathy Evaluation Scale (AES)
- Livelli di apatia aumentano con il tempo (sia in MCI che in sg normali)
- Progressione da MCI a AD
- Maggiore precisione e predittività con AES-C

Prevalenza nei stadi pre clinici

- Riscontro di apatia anche in soggetti anziani cognitivamente normali con range di prevalenza tra 2 % e 4,8 % con NPI.
- Utilizzando la AES (Apathy Evaluation Scale) la prevalenza aumenta (dal 6% al 15% in un periodo di osservazione di 5 anni). *Brodaty (2010) e Marin (1991)*.

2) Criteri diagnostici

- Definizione sec. Marin (1991) → modello tridimensionale (reattività emotiva, cognitività e comportamento)
- Criteri diagnostici del 2009 (International Apathy Workgroup Consensus Diagnostic Criteria) → il core feature è la ridotta motivazione presente per un periodo di almeno 4 settimane.
- Importante d.d. con altri NCDs ad es depressione (molto comune in AD)

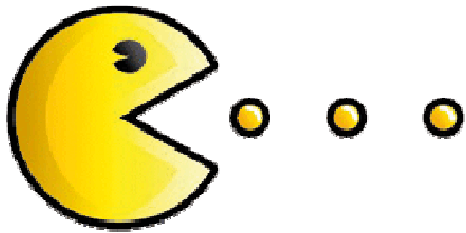
Scale di valutazione

- AES (Apathy Evaluation Scale) e AI (Apathy Inventory) → criteri di Marin
- NPI e NPI-Q (Questionnaire) → item apatia
- DAIR (Dementia Apathy Interview and Rating)
- DAS (Dimensional Apathy Scale)
- AS (Apathy Scale)

E molte altre....

AES e DAIR sono state validate in pazienti con demenza.

IMPORTANTE LA VALUTAZIONE ANCHE DA PARTE DEL CAREGIVER.



3) Nuove tecnologie per diagnosi

- PAC-MAN
- Visual scanning
- ActiGraphs
- Life space



4) Impatto dell'apatia

- Valore predittivo per transizione MCI→demenza
- Associazione con disturbi cognitivi (MCI e demenza).
- Segnale per imminente declino cognitivo e fattore di rischio per futura demenza.

[Neurology](#), 2015 Mar 3;84(9):935-43. doi: 10.1212/WNL.0000000000001307. Epub 2015 Feb 4.

Neuropsychiatric symptoms, APOE ε4, and the risk of incident dementia: a population-based study.

[Pink A](#)¹, [Stokin GB](#)¹, [Bartley MM](#)¹, [Roberts RO](#)¹, [Sochor O](#)¹, [Machulda MM](#)¹, [Krell-Roesch J](#)¹, [Knopman DS](#)¹, [Acosta JI](#)¹, [Christianson TJ](#)¹, [Pankratz VS](#)¹, [Mielke MM](#)¹, [Petersen RC](#)¹, [Geda YE](#)².

[J Alzheimers Dis](#). 2015;47(2):421-32. doi: 10.3233/JAD-150146.

The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment.

[Guercio BJ](#)^{1,2}, [Donovan NJ](#)^{1,2,3,4}, [Munro CE](#)⁵, [Aghjavan SL](#)^{2,3,5}, [Wigman SE](#)^{3,5}, [Locascio JJ](#)⁵, [Amariglio RE](#)^{1,2,3,4,5}, [Rentz DM](#)^{1,2,3,4,5}, [Johnson KA](#)^{1,2,3,6}, [Sperling RA](#)^{1,2,3,5}, [Marshall GA](#)^{1,2,3,5}.

- Presente anche in altre malattie neurologiche quali demenza frontotemporale, PD, PSP.

Organizzazione della presentazione

a) Fenomenologia dell'apatia

b) Aspetti neurobiologici

c) Trattamenti

Neuropatologia

- Correlati neuropatologici dell'apatia in AD.
- Studi post mortem → associazione tra apatia e gomitoli neurofibrillari (**proteina tau**) riscontrati nelle regioni frontali, parietali e paraippocampali in tutti gli stadi di AD . *Forstl et al. Br J Psy 1993*
- Solo uno studio ha dimostrato una associazione tra apatia e **placche amiloidi** (a livello frontale e del cingolato anteriore) riscontrate negli stadi precoci di malattia (ma tale associazione può essere mediata dalla neurodegenerazione). *Mori et al. J Neurol Neurosurg Psy 2014.*
- Studi su **CSF** → risultati contrastanti.

Neurochimica

- Correlazione tra apatia e ridotti livelli di **acetilcolina** nella corteccia frontale laterale in AD mild e moderate. *Sultzer et al. A, J Geriatr Psychiatry 2010.*
- Correlazione tra apatia e ridotti livelli plasmatici di **GABA** in un campione di pazienti con AD avanzato. *Lanctot et al. Int Psycho-geriatr 2007.*
- *Insufficienti i dati della letteratura su relazioni tra apatia e captazione al DAT.*

→ **IMPORTANZA PER SVILUPPO DI TERAPIE FARMACOLOGICHE.**

Neuroimmagini

Published in final edited form as:

Int Psychogeriatr. 2014 February ; 26(2): 195–207. doi:10.1017/S1041610213001725.

A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's Disease

Christos Theleritis^{1,2,3,*}, Antonios Politis^{1,4}, Kostas Siarkos¹, and Costantine G Lyketsos⁴

¹First Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, 74 Vas. Sofias Ave., 11528 Athens, Greece

²University Mental Health Research Institute, 2 Soranou Efesiou Str., Papagou 156 01, Athens, Greece

³Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, King's College London, UK

⁴The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Neuroimmagini

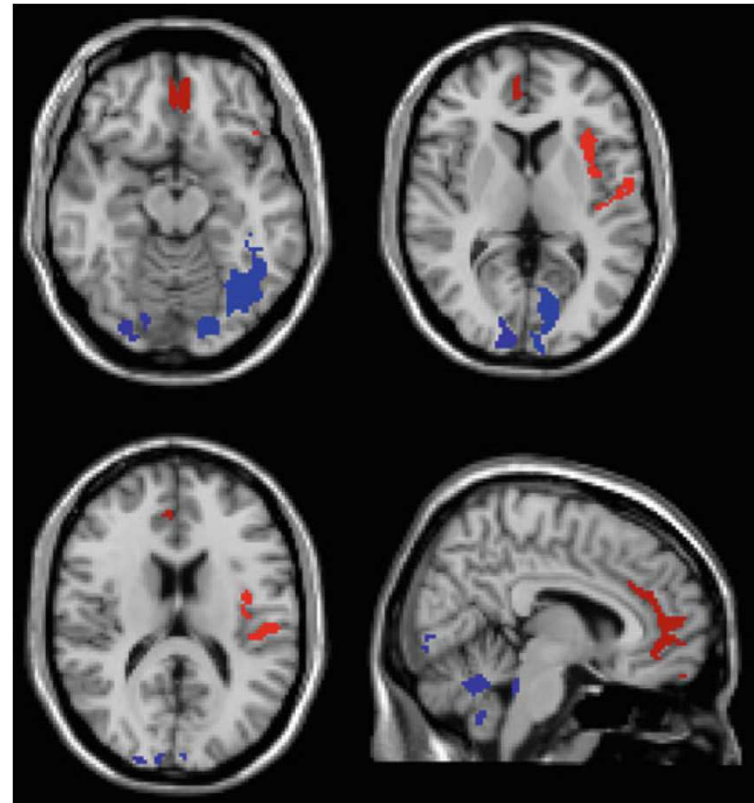
- MRI (Misure di volume strutturale, rs-fMRI, DTI)
- PET
- SPECT perfusionale

→ INTERESSAMENTO **DEL CIRCUITO FRONTALE-SOTTOCORTICALE** IN PAZIENTI CON AD ED APATIA

→ **ATROFIA E DISFUNZIONE** DEL CINGOLATO ANTERIORE E DELLE REGIONI FRONTALI MEDIALI ED INFERIORI.

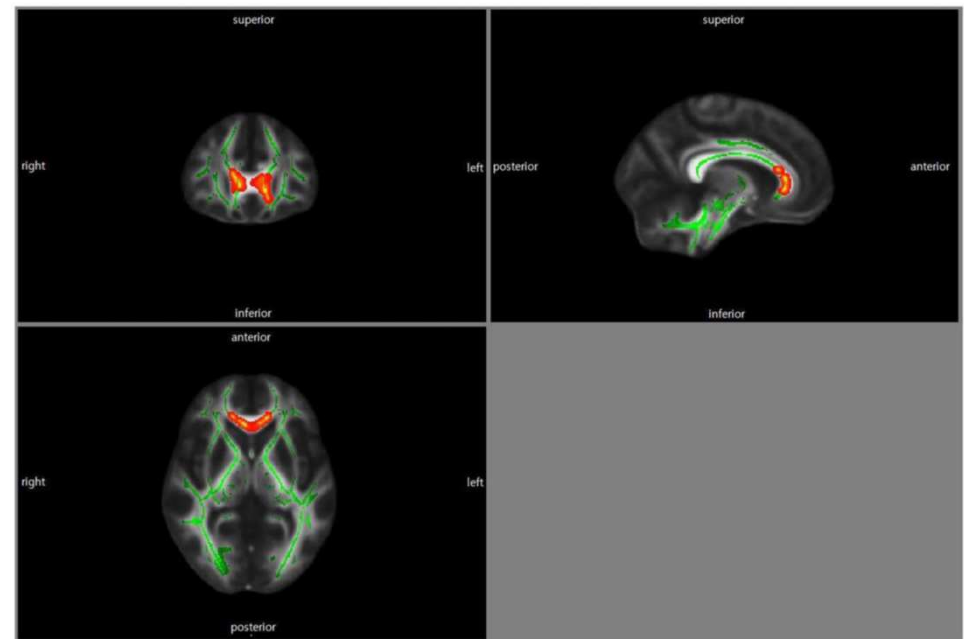
Studi di neuroimmagini: MRI

- Stanton et al. 2012
- Apatia definita con criteri del 2009
- Inclusi pazienti con AD e PSP
- Scala utilizzata: AES e NPI
- Tecnica: MRI con voxel based morphometry (VBM)
- In rosso: **riduzione di volume cerebrale** a livello fronto mediale, cingolato anteriore ed insula sinistra nei pazienti con apatia.
- In blu: aumento di volume della sostanza grigia cerebrale in a livello del cervelletto e giro linguale in pazienti con apatia.



Diffusion Tensor Imaging (DTI)

- Studio di Hahn et al 2003
- 30 pazienti con AD ed apatia e 30 pazienti senza apatia
- Misurazione della FA (integrità della sostanza bianca) correlata ad apatia (misurata con NPI)
- Correlazione negativa tra apatia e valori di FA a livello di corpo calloso, cingolo anteriore e posteriore sin, fascicolo uncinato bilaterale e fascicolo longitudinale superiore dx.
- In rosso: regioni con ridotta FA (in pazienti con apatia).
- → APATIA IN AD CORRELATA A PERDITA DI CONNESSIONI NELLA **SOSTANZA BIANCA**

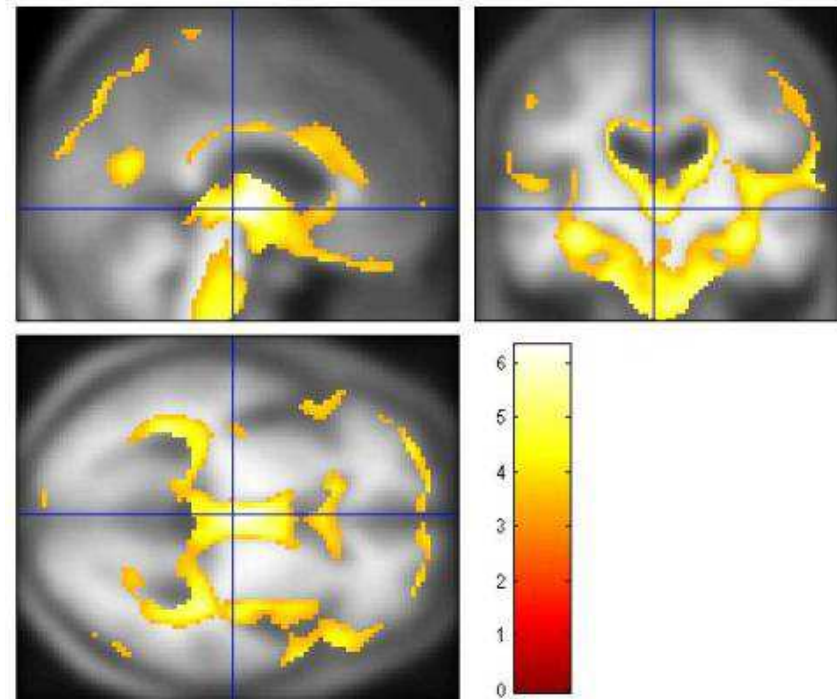


Resting-state MRI funzionale

- Munro et al 2015
- Pazienti con MCI
- Utilizzato NPI
- Correlazione tra apatia e ridotta connettività a livello del network fronto-parietale

Studi di neuroimmagini: PET

- Studio di Sultzer et al 2016.
 - PET imaging of $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic cholinergic receptor binding using 2-[^{18}F]fluoro 3(2(S)azetidinylmethoxy)pyridine (2FA)
 - Dimostrato ridotto legame del tracciante al recettore per acetilcolina a livello di:
 - ✓ Cingolato anteriore bilat
 - ✓ Corteccia orbitofrontale laterale
 - ✓ Ippocampo dx
- RUOLO DIRETTO DELLA DISFUNZIONE REGIONALE DEL **RECETTORE COLINERGICO** NELL'ESPRESSIONE DELL'APATIA



Studi di genetica

- Correlazione tra allele **APO ε4** ed apatia in pazienti con AD possibile (Senin et al 2006) e anche correlazione tra presenza di tale allele e rischio raddoppiato di apatia in AD (D'Onofrio et al 2011)
- Assenza di correlazione tra gene **COMT** e apatia in AD.
- Altre correlazioni segnalate con mutazioni o polimorfismi (ex mutazione del gene LRRK2 in pazienti con MPI ed apatia)

Modelli animali

- Studi limitati su modelli animali di apatia in AD
- Studio su modello animale di apatia in PD (Brown et al 2012)



- 3 diversi traccianti presinaptici dopaminergici PET (Fluorodopa, DTBZ e CFT)
- Associazione tra apatia e ridotta captazione dei **markers dopaminergici** a livello dell'area tegmentale ventrale (VTA), corteccia prefrontale dorsolaterale, insula, corteccia prefrontale ventromediale.

Organizzazione della presentazione

a) Fenomenologia dell'apatia

b) Aspetti neurobiologici

c) Trattamenti

Trattamenti farmacologici

- Non dimostrata efficacia degli antidepressivi



GLI SSRI POSSONO PEGGIORARE L'APATIA!!!

- Molti trials effettuati con inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina nell'AD → ChEIs det miglioramento dell'apatia o ritardano l'insorgenza. Memantina → efficacia dubbia.
- Modafinil → azione stimolante multimodale. Efficacia dubbia.
- Metilfenidato (RITALIN[®]) → dimostrata efficacia in molti trials. In corso RCT multicentrico doppio cieco, placebo-controlled in AD.
- Case report con ropirinolo

Neuromodulazione

- rTMS (Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva) → DLPFC
- tDCS (stimolazione diretta transcranica)

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Apathy in Alzheimer's Dementia

This study is currently recruiting participants.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified February 2016 by Prasad R. Padala, Central Arkansas Veterans Healthcare System

Sponsor:

Central Arkansas Veterans Healthcare System

Information provided by (Responsible Party):

Prasad R. Padala, Central Arkansas Veterans Healthcare System

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02190084

First received: July 11, 2014

Last updated: February 9, 2016

Last verified: February 2016

[History of Changes](#)

Trattamenti non farmacologici

[Am J Geriatr Psychiatry](#). 2012 Jul;20(7):549-64. doi: 10.1097/JGP.0b013e31822be242.

Nonpharmacological management of apathy in dementia: a systematic review.

[Brodaty H¹](#), [Burns K](#).

- Pochi studi di qualità
- Analizzati studi basati sulle attività terapeutiche quali stimolazione, creatività, cucina, metodo Montessori, approcci comportamentali, musica, esercizio fisico, pet therapy, stimolazione multisensoriale ec con risultati positivi.
- Necessari studi più ampi e di migliore qualità, utilizzando scale di valutazione adatte.

Conclusioni

- Migliorare la definizione di apatia (criteri diagnostici) e la sua misurazione (scale) → ruolo della tecnologia, neuroimmagini, biomarkers.
- Valutare effetti degli interventi nel ridurre la progressione da MCI a demenza
- Utilizzare biomarkers, neuroimmagini, neurochimica
- Valutare l'impatto del trattamento

Take home messages

- Importanza della diagnosi di apatia in NCDs
 - Impatto della apatia sulla prognosi
 - Interventi terapeutici appropriati

Grazie per l'attenzione