

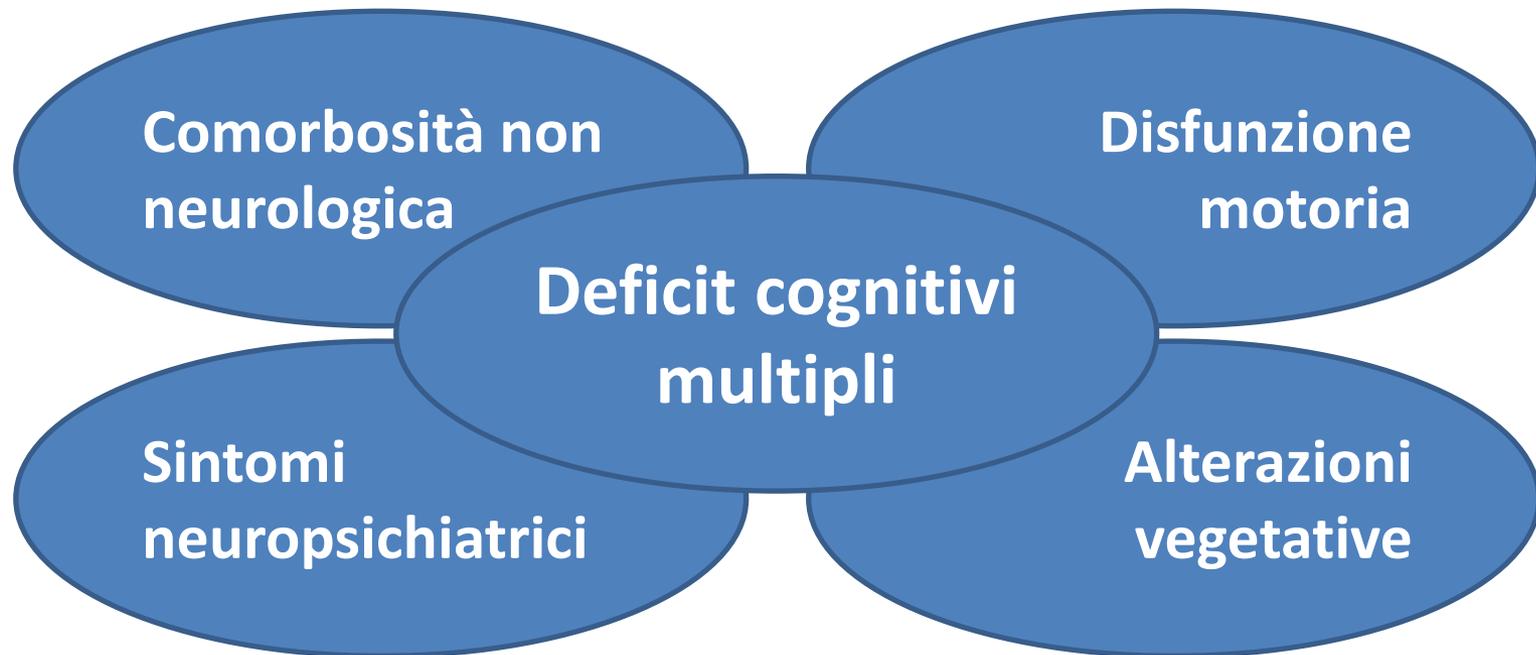
Disturbi del movimento e rischio di declino cognitivo



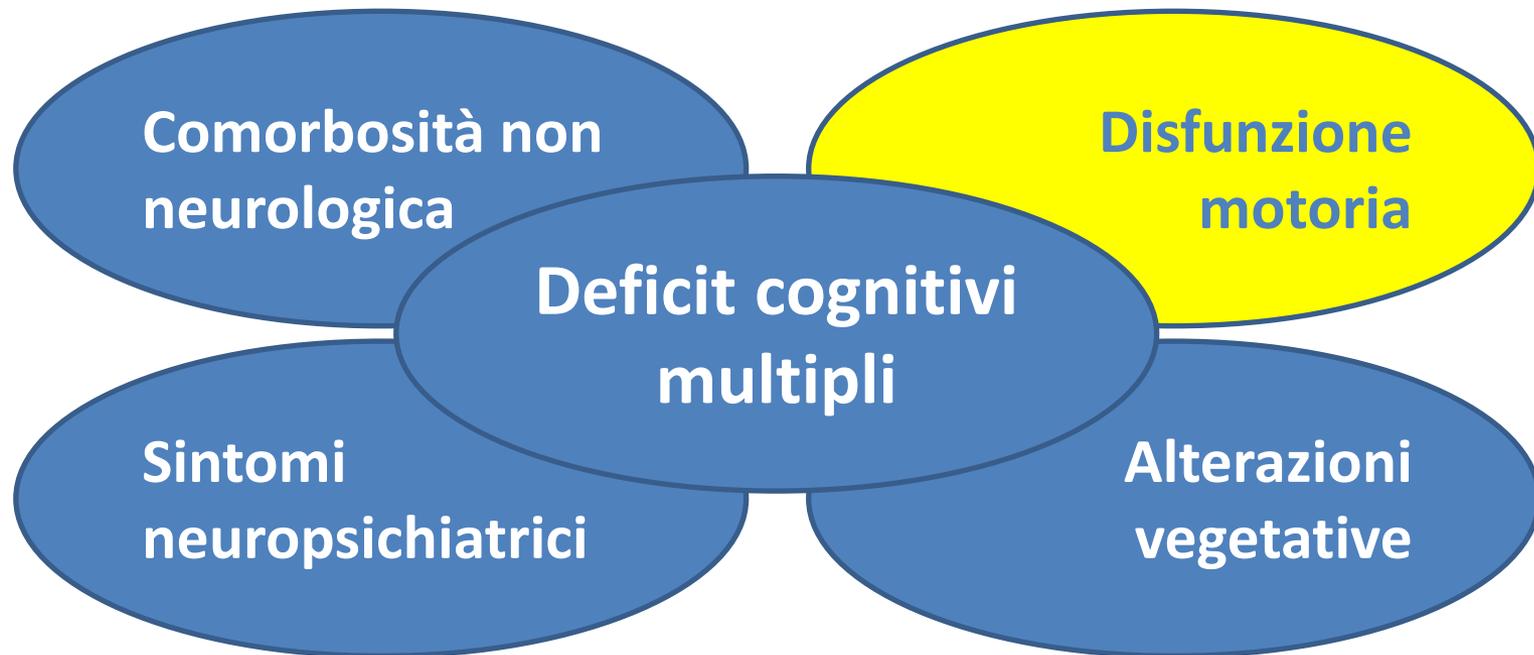
Enrico Mossello
Università degli Studi di Firenze
A.O.U. Careggi, Firenze



Demenze: non solo deficit cognitivi ...



Demenze: non solo deficit cognitivi ...



Schema presentazione

- Deficit motori come precursori del decadimento cognitivo
- Substrato neuro(pato)logico
- Deficit motori associati a Mild Cognitive Impairment (MCI)
- Disfunzione combinata, trattamento integrato

Schema presentazione

- Deficit motori come precursori del decadimento cognitivo
- Substrato neuro(pato)logico
- Deficit motori associati a Mild Cognitive Impairment (MCI)
- Disfunzione combinata, trattamento integrato

Disturbi del cammino come predittori dello sviluppo di demenza non AD

- Studio prospettico di coorte su 422 soggetti over 75, non dementi, residenti in comunità
- Valutazione clinica al baseline: 20% del campione aveva alterazioni della marcia di tipo neurologico
- Dopo un FU mediano di 6.6 anni, 125 hanno sviluppato demenza (di cui 37 con alterazioni della marcia al baseline)
 - n=70 AD
 - n=55 non-AD (n=47 VaD)

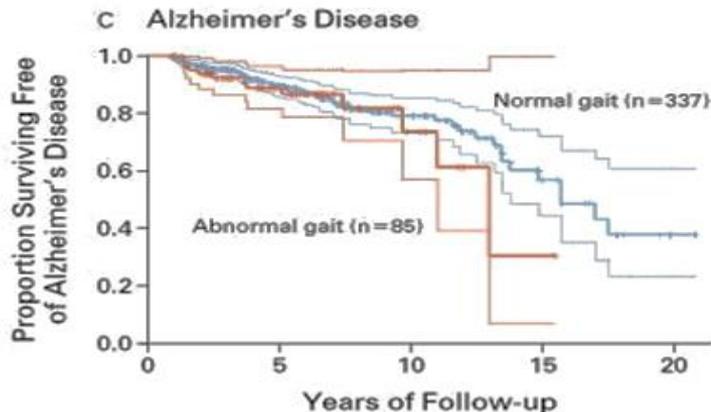
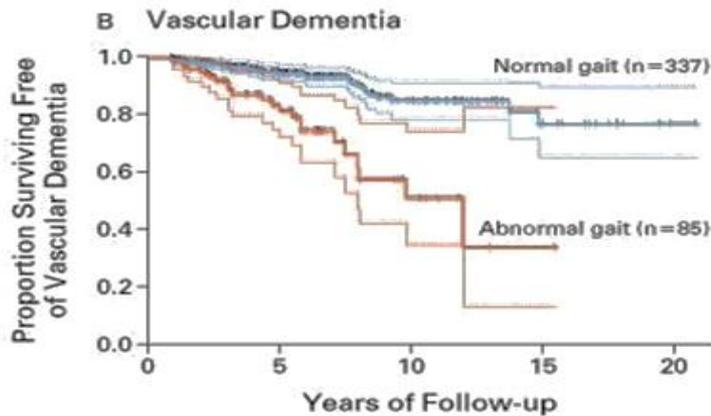
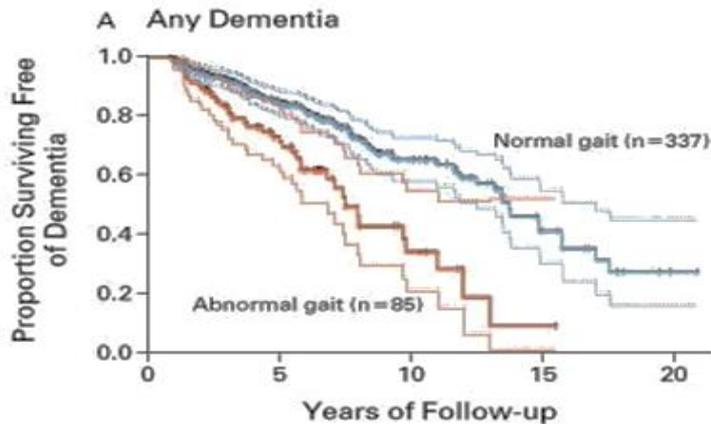
I soggetti con alt. della marcia avevano un **maggior rischio di sviluppare demenza**

(HR 1.96; 95% CI, 1.30-2.9)

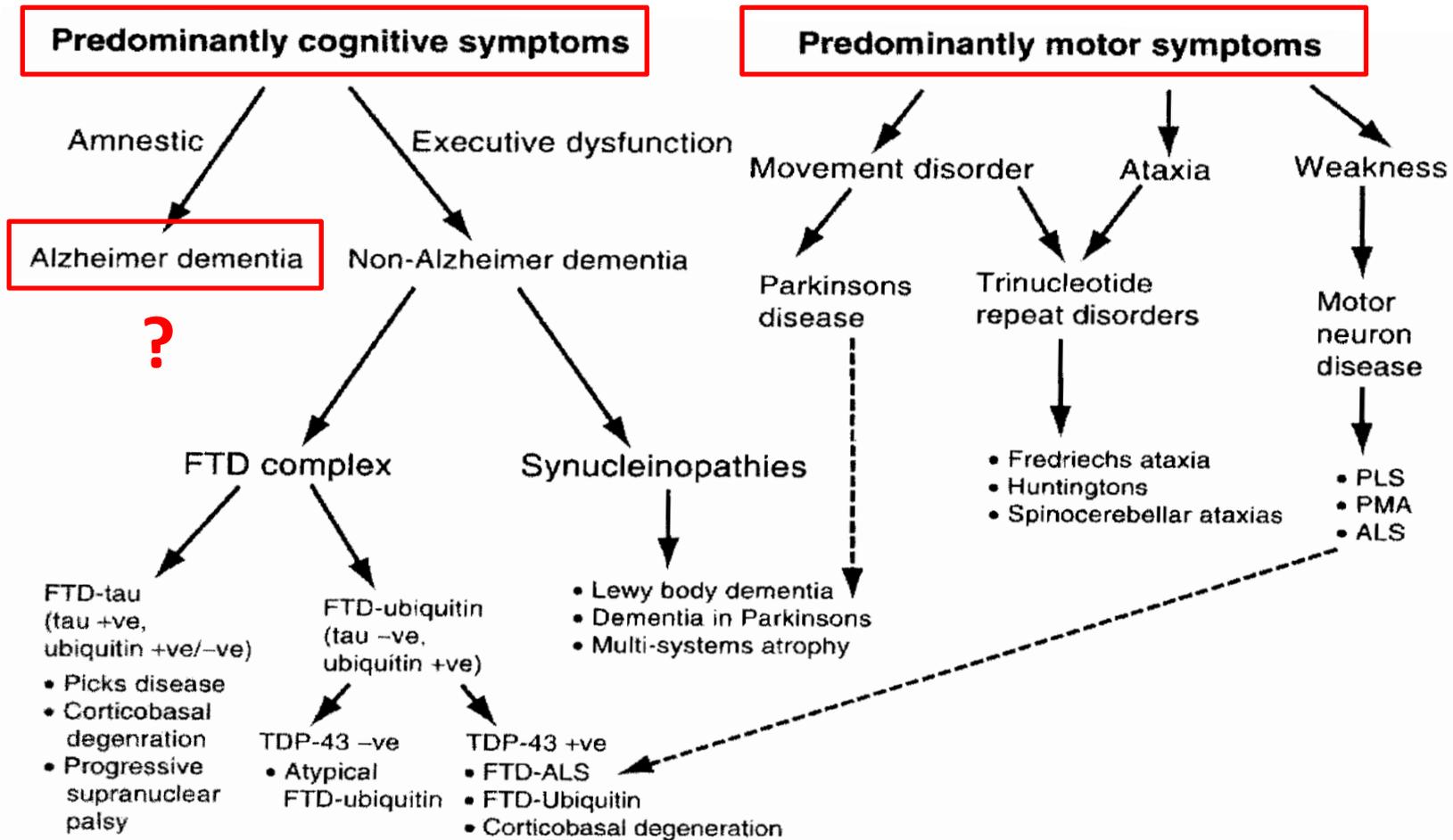
in particolare di **demenza vascolare**

(HR 3.46; 95% CI, 1.86-6.42)

ma non di demenza tipo AD
(HR 1.07; 95% CI, 0.57-2.02)

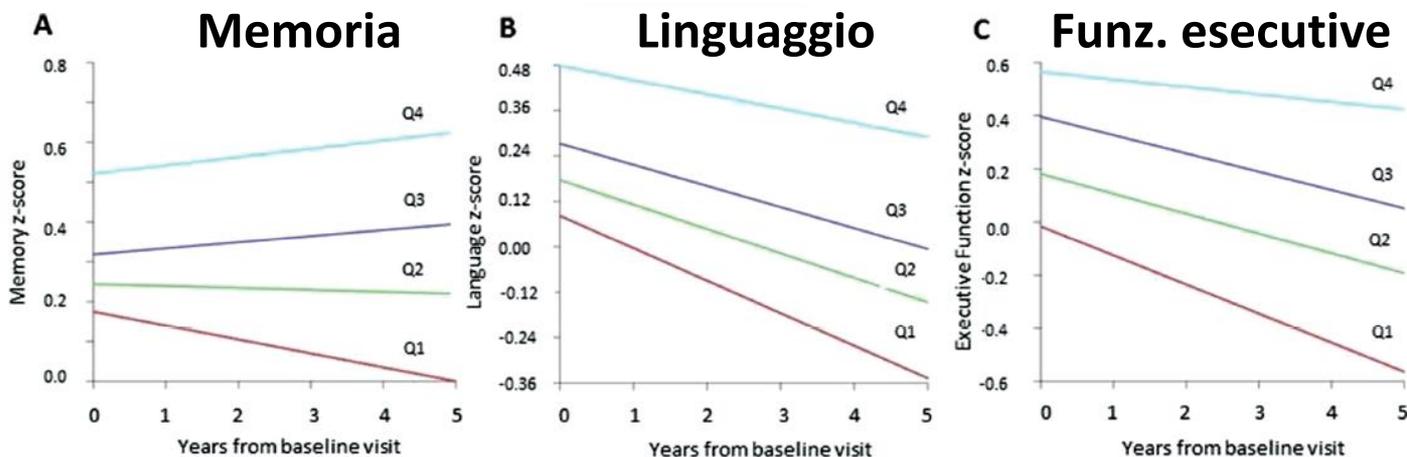


Classificazione clinica delle malattie neurodegenerative

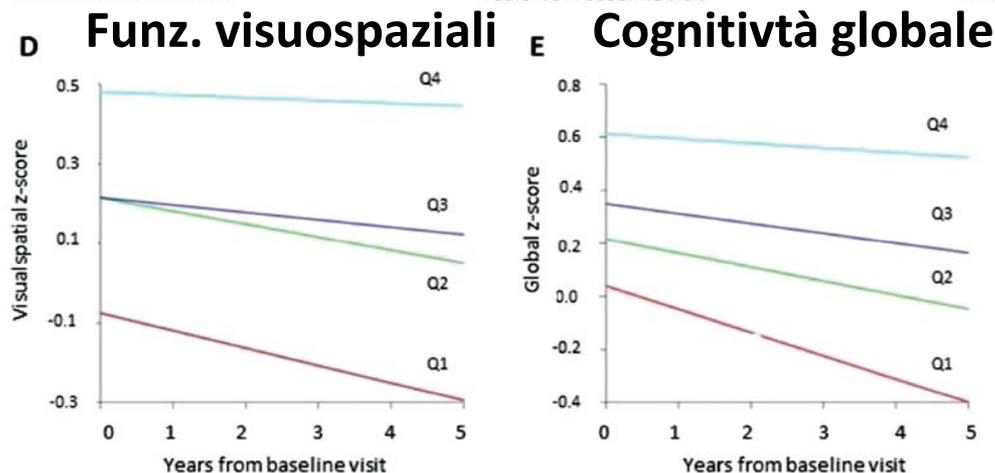


Variazione delle funzioni cognitive in funzione della velocità del cammino

N=1 478 anziani, età media 79 anni, no deficit cognitivo alla base, velocità del cammino 1.09 m/sec. F/u mediano 4 anni.



Q1 = <0.85 m/s
Q2 = 0.85–0.96 m/s;
Q3 = 0.97–1.09 m/s
Q4 = >1.09 m/s



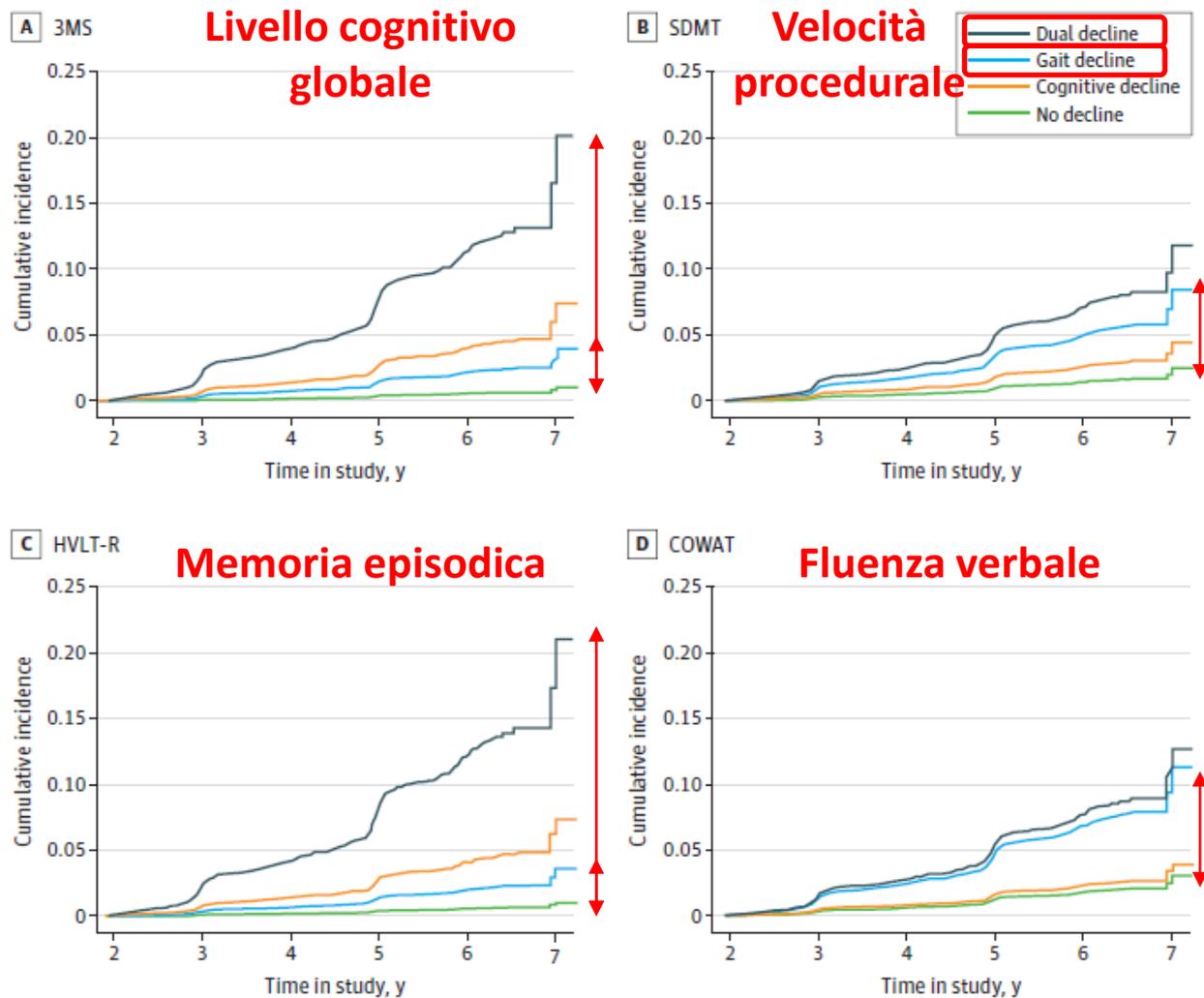
Rischio di demenza associato al «doppio declino» cognitivo/motorio

N=16 855 soggetti
inclusi in RCT.
Valutazione biennale
di

- funzioni cognitive (livello cognitivo globale, memoria, velocità procedurale, fluenza verbale)
- velocità del cammino

Stima di declino vs.
stabilità cognitiva e
motoria

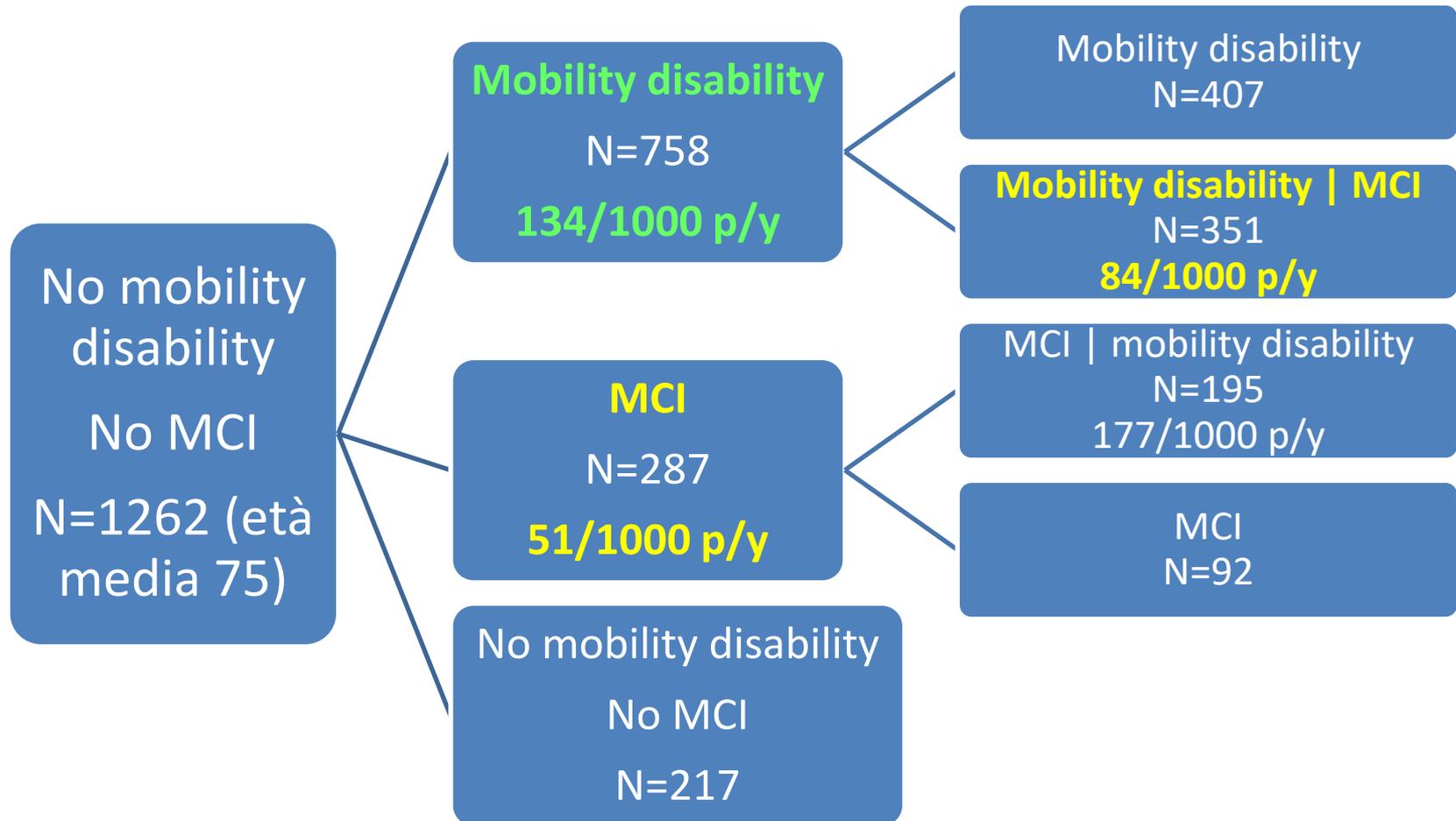
Outcome: incidenza di
demenza (f/u 4.5 anni)



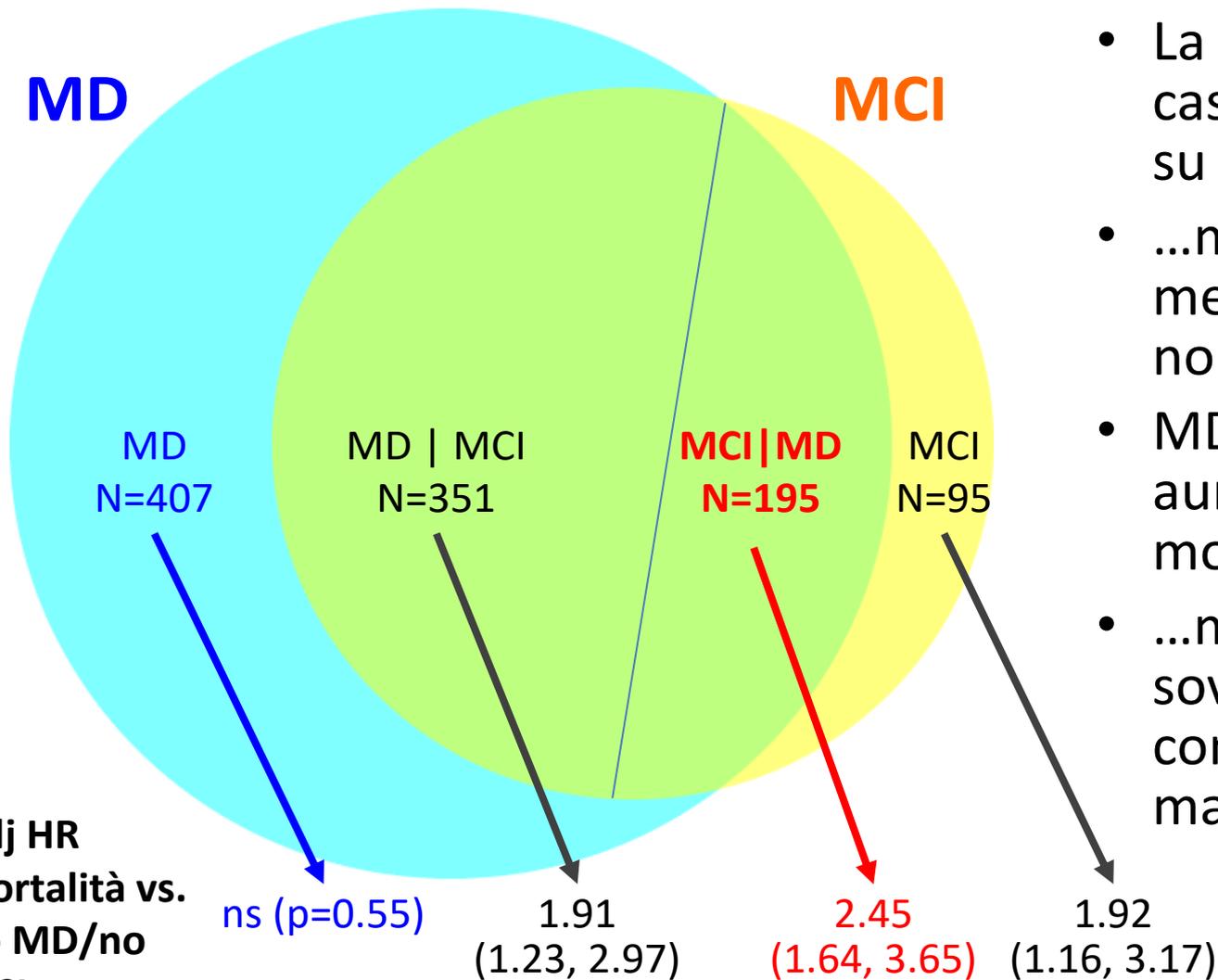
Dalla disfunzione motoria al MCI: traiettorie

Studio di popolazione, FU medio 10 anni, mortalità 49%

Mobility disability: velocità del cammino <0.55 m/sec



Mobility disability (MD) e MCI: sovrapposizioni, traiettorie e implicazioni prognostiche



- La maggioranza dei casi di MCI insorgono su MD...
- ...malgrado più della metà dei casi di MD non sviluppi MCI
- MD da sola non aumenta il rischio di mortalità!...
- ...mentre MCI che si sovrappone a MD comporta il rischio maggiore

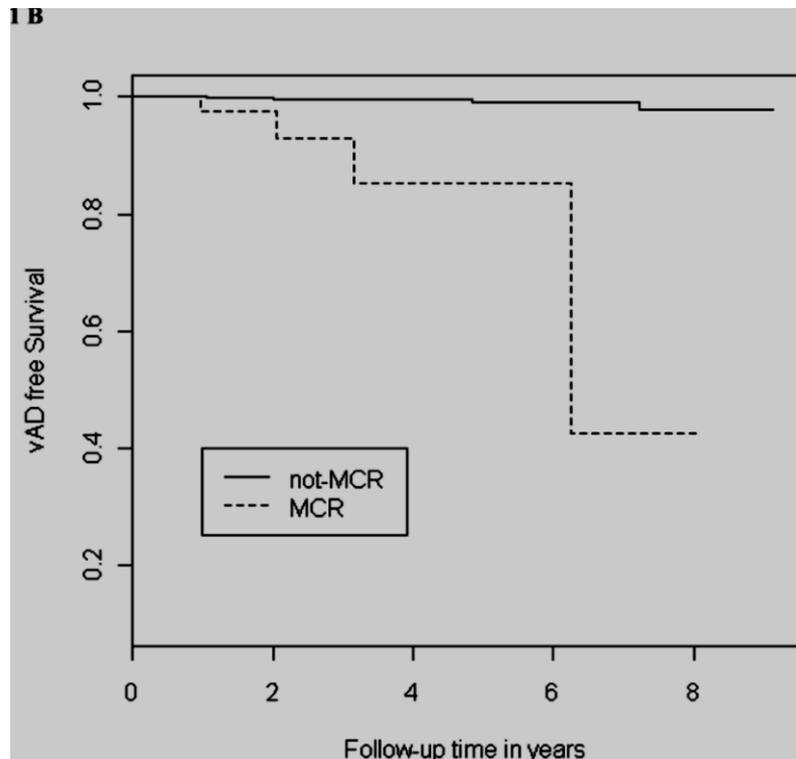
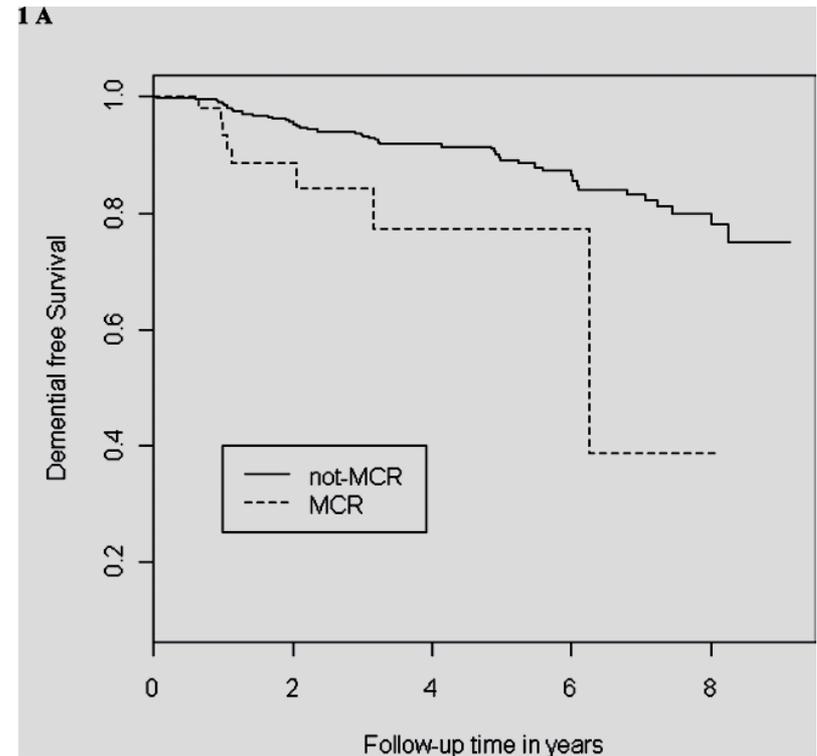
Motoric Cognitive Risk Syndrome e rischio di demenza

Einstein Aging Study: studio di popolazione su 767 soggetti, seguiti tra il 2002 ed il 2011. FU mediano 37 mesi.

Di questi 52 (prevalenza 7%) presentavano la **Motoric Cognitive Risk (MCR) Syndrome** così definita:

- 1) presenza di **difficoltà cognitive** (disturbi cognitivi soggettivi e riferiti + giudizio clinico)
- 2) **rallentamento della velocità della marcia** (≥ 1 SD al di sotto dei valori normali per età e sesso)
- 3) assenza di significativo declino dell'autonomia nelle attività quotidiane
- 4) assenza di diagnosi di demenza

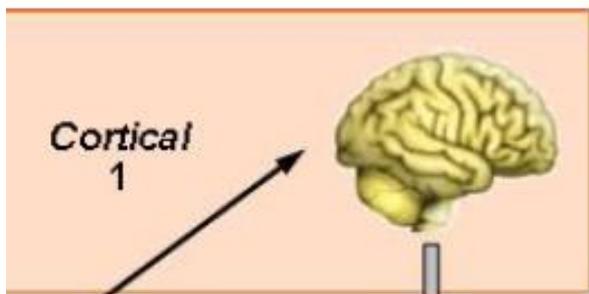
I soggetti con **MCR syndrome** avevano un **maggior rischio di sviluppare demenza** (HR: 3.27, 95% CI: 1.55–6.90)...



...in particolare **demenza vascolare** (HR: 12.81, 95% CI: 4.98–32.97),
ma non AD
(HR: 0.66, 95% CI: 0.09–4.84)

Schema presentazione

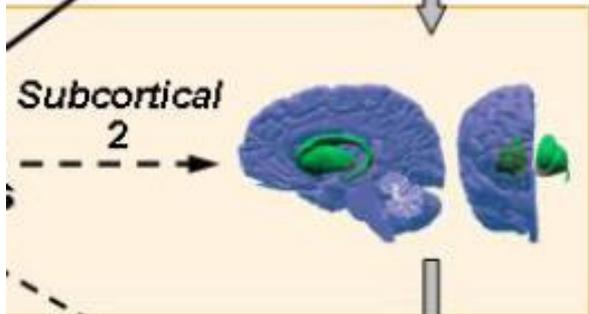
- Deficit motori come precursori del decadimento cognitivo
- **Substrato neuro(pato)logico**
- Deficit motori associati a Mild Cognitive Impairment (MCI)
- Disfunzione combinata, trattamento integrato



Cerebral Cortex

Goal directed system:

- Prefrontal cortex provides ignition to reach the goal and avoid obstacles while walking



Basal Ganglia

Motor system:

(generate the propulsive movement)

Subcortical Level:

- Basal Ganglia, Brain Stem, and Cerebellum



Central Pattern Generator

Spinal Level:

- Central Pattern Generator (CPG); lower thoracic levels, lamina VI, VIII and around the central canal.
- Provides cadence and rhythm

Gross and Fine Motor Function



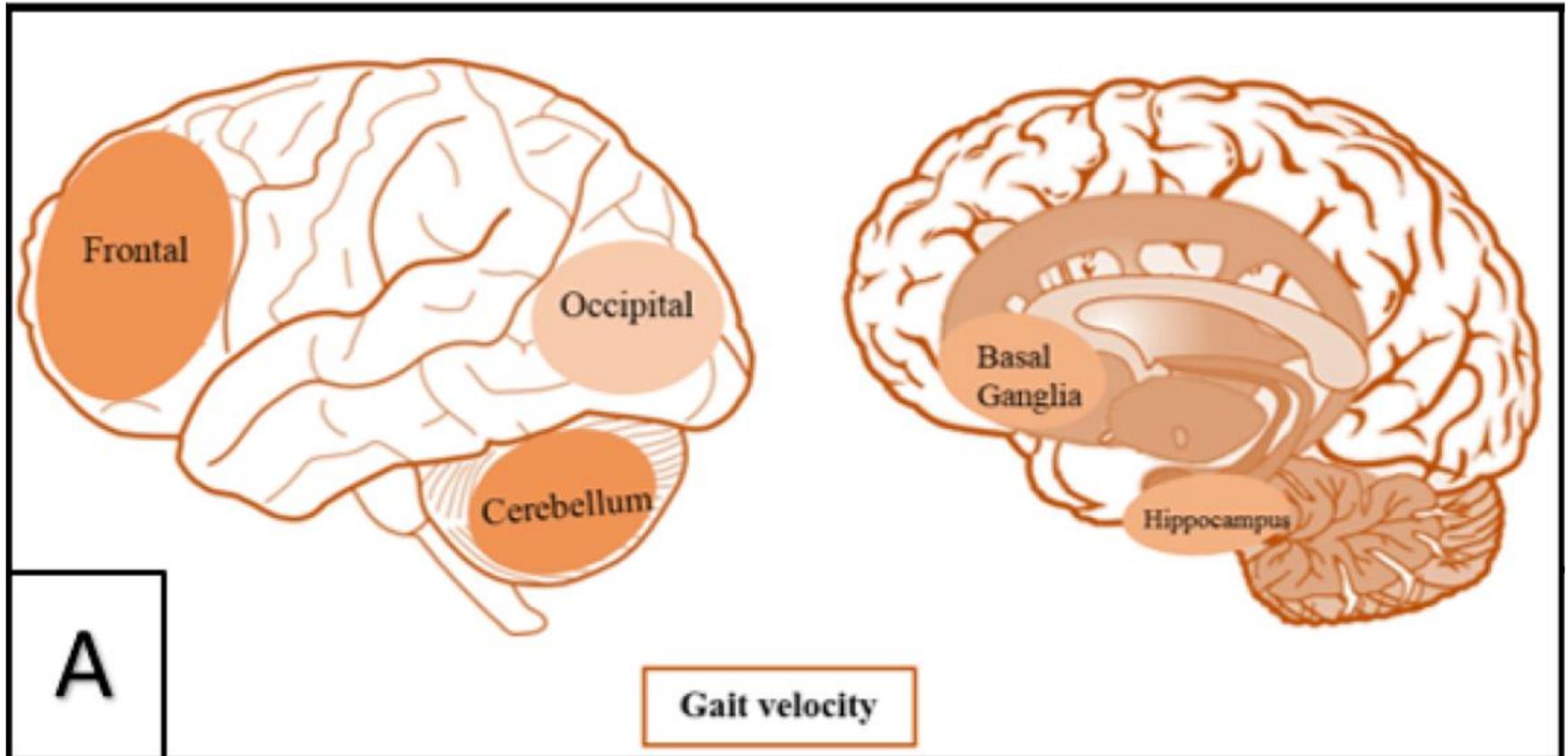
Gait

Postural system and peripheral limbs

- Muscle and Joints
- Vestibular
- Ocular

Controllo della marcia

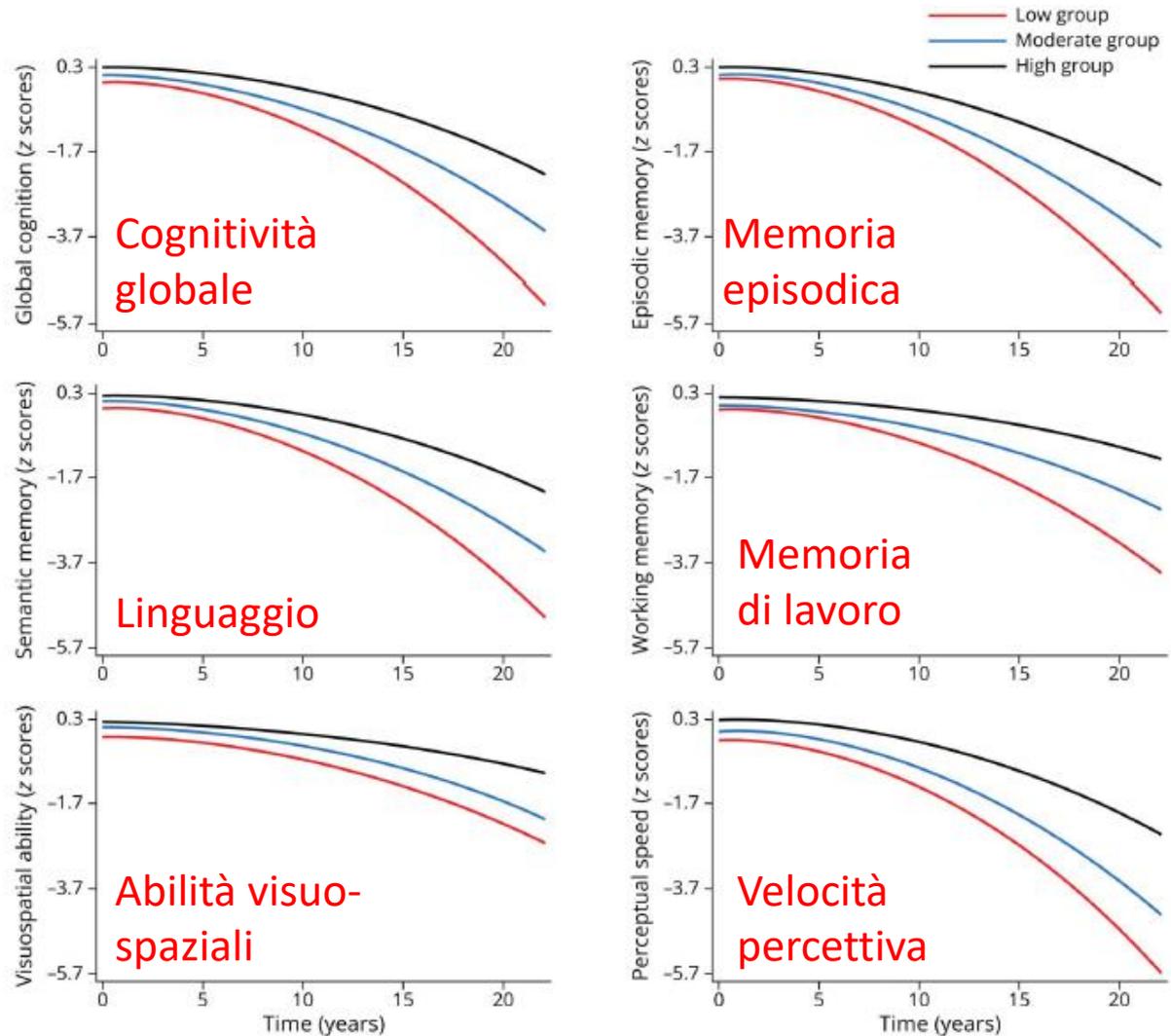
Aree cerebrali correlate alla velocità del cammino



Performance motoria, traiettorie cognitive e substrato RMN (1)

N=1618 anziani
(età media 79)
senza disabilità e
demenza, di cui
344 sottoposti a
RMN

Valutazione della
performance
motoria: 10 prove
di destrezza
manuale, marcia,
handgrip, equilibrio
→ 3 gruppi
Follow-up
neuropsicologico
medio 6 anni



Performance motoria, traiettorie cognitive e substrato RMN (2)

Regional brain volumes (mm ³)	Continuous MF	MF categories	
		Moderate vs high	Low vs high
Total brain	50.995 ^c (12.561 to 89.430)	-6.883 (-22.519 to 8.753)	-25.848 ^c (-44.902 to -6.795)
Total gray matter	25.247 (-4.007 to 54.502)	2.800 (-9.112 to 14.711)	-9.221 (-23.735 to 5.294)
Cerebellar gray matter	3.579 (-1.571 to 8.730)	0.164 (-1.931 to 2.260)	-1.624 (-4.178 to 0.930)
Cortical gray matter	17.281 (-3.301 to 37.863)	2.322 (-6.056 to 10.700)	-6.136 (-16.345 to 4.074)
Subcortical gray matter	4.387 (-3.027 to 11.802)	0.313 (-2.708 to 3.335)	-1.461 (-5.143 to 2.221)
Hippocampal	0.316 (-0.177 to 0.809)	0.034 (-0.166 to 0.235)	-0.140 (-0.384 to 0.105)
Total white matter	29.327 (-1.089 to 59.743)	-9.519 (-21.849 to 2.812)	-18.252 ^c (-33.277 to -3.226)
Cerebellar white matter	0.299 (-1.549 to 2.148)	0.239 (-0.507 to 0.985)	-0.748 (-1.657 to 0.160)
Cortical white matter	29.028 (-0.741 to 58.797)	-9.757 (-21.831 to 2.316)	-17.503 ^c (-32.215 to -2.792)
White matter hyperintensities^b	-0.476 ^c (-0.758 to -0.194)	0.130 ^c (0.015 to 0.244)	0.257 ^c (0.118 to 0.397)

Abbreviations: BMI = body mass index; MF = motor function.

Missing data: BMI = 3; depression = 4; stroke = 66.

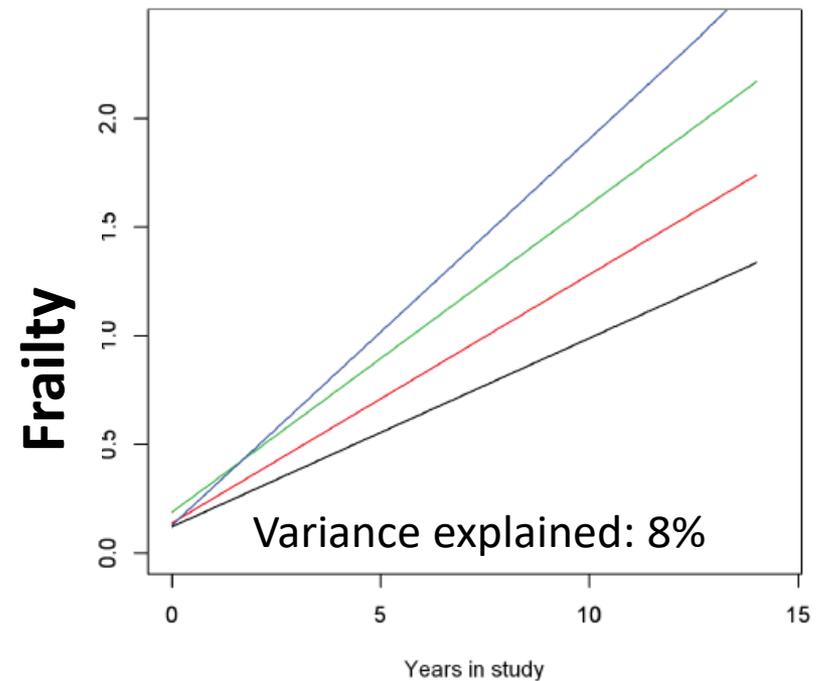
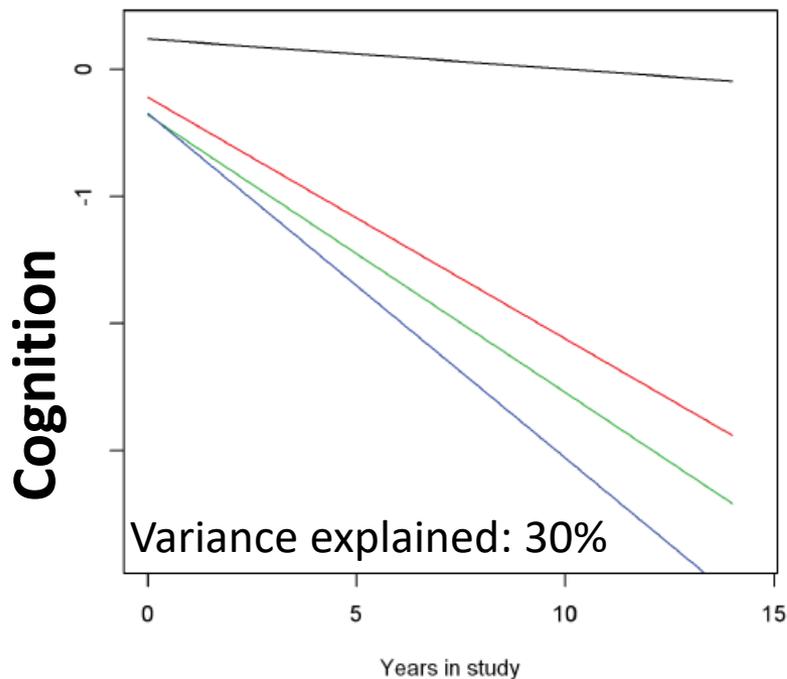
^a Model adjusted for age, sex, education, BMI, APOE ε4, alcohol consumption, smoking, physical activity, social activity, hypertension, diabetes, heart disease, stroke, and depression.

^b The volume of white matter hyperintensities was transformed by taking the logarithm.

^c $p < 0.05$.

Effetto della neuropatologia sulla variazione simultanea di cognitività e fragilità

N=2 167, of whom 976 deceased brain donors, mean f/u 6 years. Association of extent of neuropathology (Alzheimer's disease pathology, macroinfarcts, and nigral neuronal loss) with cognition and frailty change over time



- High AD pathology + macroinfarcts and nigral neuronal loss
- High AD pathology + macroinfarcts
- High AD pathology
- Low AD pathology

Age Related White Matter Changes (ARWMC) e disturbi della marcia (1)

- Studio LADIS, osservazionale, multicentrico, analisi cross-sectional
- 639 anziani con leucoaraiosi senza disabilità e senza demenza
- Valutazione della gravità delle ARWMC (lievi, moderate e gravi) alla MRI
- Valutazione della performance motoria mediante SPPB.

Age Related White Matter Changes (ARWMC) e disturbi della marcia (2)

Table 2 Proportions of individuals with pathologic SPPB, single leg stance time, and walking speed in the three groups of ARWMC severity

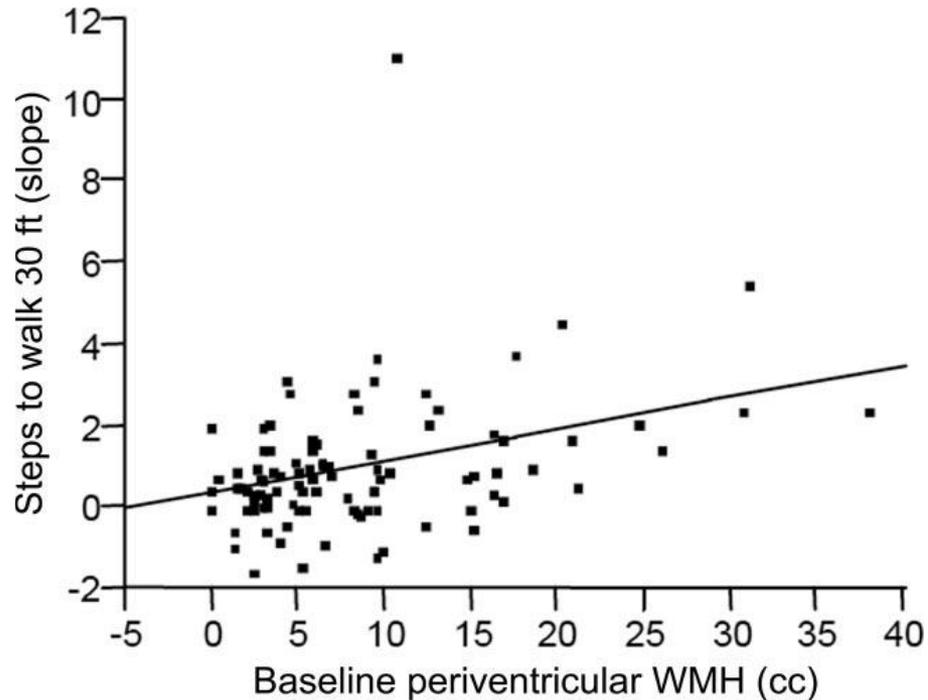
	ARWMC severity group			Total sample	Univariate regression analysis, OR (95% CI)		Multivariate regression analysis, OR (95% CI)	
	Mild	Moderate	Severe		Moderate vs mild	Severe vs mild	Moderate vs mild	Severe vs mild
Patients, n (%)	284 (44.4)	197 (30.8)	158 (24.7)	639 (100)				
SPPB score \leq 10, %	43.3	53.4	67.9	52.4	1.50 (1.04-2.16)	2.78 (1.84-4.18)	1.33 (0.90-1.99)	2.29 (1.42-3.50)
Single leg stance time < 15 seconds, %	42.3	51.8	63.6	50.4	1.47 (1.02-2.12)	2.39 (1.60-3.58)	1.30 (0.87-1.96)	2.05 (1.30-3.25)
Walking speed < 1.2 m/second, %	43.3	54.6	61.3	51.2	1.58 (1.09-2.28)	2.08 (1.39-3.10)	1.46 (0.99-2.16)	1.72 (1.11-2.66)

Values are given as percent of patients. In univariate regression analysis, a significant association of pathologic gait and balance testing could be observed for the conditions of moderate vs mild and of severe vs mild age-related white matter changes (ARWMC). The difference regarding pathologic Short Physical Performance Battery (SPPB), single leg stance time, and walking speed remained significant for the categories of severe vs mild ARWMC in multivariate logistic regression analysis after correction for age, sex, study center, hypertension, diabetes, angina, cardiac arrhythmia, heart failure, peripheral vascular disease, depression, memory symptoms, syncopal events, osteoarthritis, visual disturbances, and physical activity.

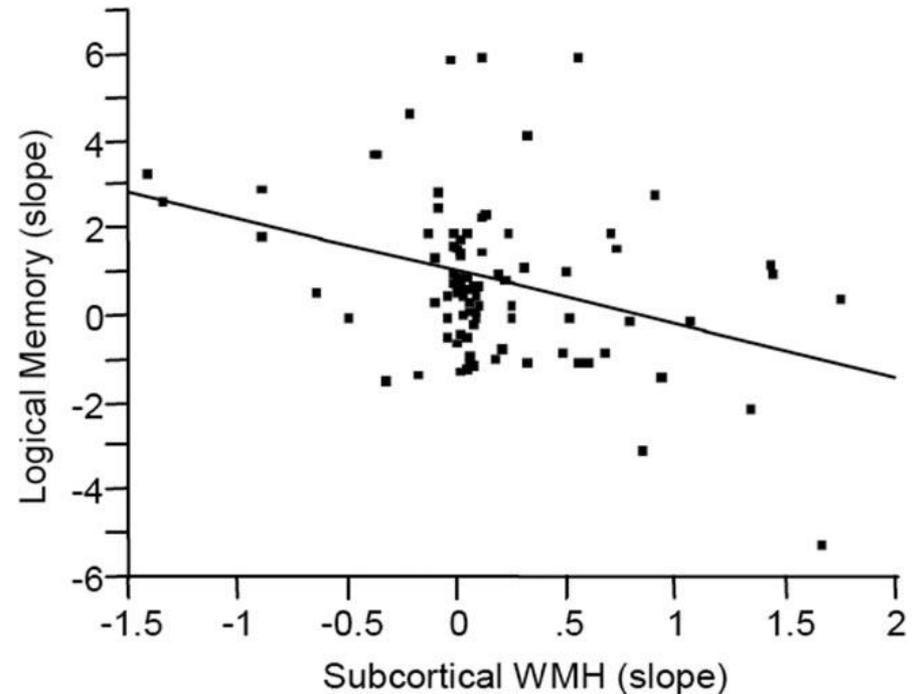
OR = odds ratio.

Age Related White Matter Changes e progressione di disturbi motori e cognitivi

N= 104 anziani senza deficit cognitivo seguiti per 9 anni



Il volume delle **White Matter Hyperintensities (WMH)** al baseline correlava con il peggioramento motorio



L'aumento nel tempo delle **WMH sottocorticali** correlava con il declino della memoria.

Deposizione di amiloide e declino della performance motoria nel tempo

N=439 adulti senza deficit cognitivo (età media 63) sottoposti a PET con PIB e valutazione della variazione della performance motoria in 15 mesi

Region	Aβ Effect on Gait	Speed	Cadence	Stride Length	Double Support Time	Stance Time
		Estimate (SE)	Estimate (SE)	Estimate (SE)	Estimate (SE)	Estimate (SE)
Prefrontal	Total	-0.19 (0.10)	-0.50 (0.11)***	-0.13 (0.09)	0.19 (0.06)**	1.34 (0.98)
	Direct	-0.16 (0.10)	-0.48 (0.11)***	-0.14 (0.09)	0.18 (0.06)**	1.40 (0.98)
	Indirect	-0.03 (0.02)	-0.02 (0.02)	0.003 (0.02)	0.007 (0.01)	-0.06 (0.06)
Orbitofrontal	Total	-0.36 (0.18)*	-0.93 (0.20)***	-0.29 (0.16)	0.37 (0.11)**	2.59 (1.71)
	Direct	-0.35 (0.18)	-0.92 (0.20)***	-0.29 (0.16)	0.37 (0.11)**	2.58 (1.71)
	Indirect	-0.006 (0.01)	-0.01 (0.01)	0.001 (0.01)	0.01 (0.01)	0.01 (0.02)
Parietal	Total	-0.14 (0.10)	-0.46 (0.11)***	-0.11 (0.08)	0.17 (0.06)**	1.33 (0.99)
	Direct	-0.13 (0.10)	-0.45 (0.11)***	-0.11 (0.08)	0.16 (0.06)**	1.35 (0.99)
	Indirect	-0.01 (0.01)	-0.01 (0.01)	0.001 (0.01)	0.002 (0.01)	-0.01 (0.03)
Temporal	Total	-0.62 (0.26)*	-1.06 (0.29)***	-0.41 (0.22)	0.43 (0.15)**	3.03 (2.02)
	Direct	-0.62 (0.25)*	-1.06 (0.29)***	-0.40 (0.22)	0.43 (0.15)**	3.06 (2.01)
	Indirect	-0.01 (0.02)	-0.01 (0.02)	-0.003 (0.02)	0.002 (0.01)	-0.03 (0.12)
Anterior cingulate	Total	-0.29 (0.20)	-0.93 (0.23)***	-0.24 (0.18)	0.36 (0.13)**	2.76 (1.97)
	Direct	-0.27 (0.20)	-0.91 (0.23)***	-0.25 (0.18)	0.36 (0.13)**	2.88 (1.97)
	Indirect	-0.02 (0.03)	-0.02 (0.03)	0.01 (0.03)	0.001 (0.01)	-0.12 (0.12)
Posterior cingulate/precuneus	Total	-0.27 (0.18)	-0.83 (0.21)***	-0.26 (0.16)	0.32 (0.12)**	2.42 (1.80)
	Direct	-0.26 (0.18)	-0.82 (0.21)***	-0.27 (0.16)	0.32 (0.12)**	2.41 (1.80)
	Indirect	-0.01 (0.02)	-0.01 (0.02)	0.01 (0.02)	0.003 (0.01)	0.01 (0.05)
Motor	Total	-0.04 (0.04)	-0.16 (0.04)***	-0.03 (0.04)	0.05 (0.02)*	0.44 (0.31)
	Direct	-0.04 (0.04)	-0.15 (0.04)***	-0.03 (0.04)	0.05 (0.02)*	0.44 (0.31)
	Indirect	-0.01 (0.01)	-0.003 (0.01)	-0.003 (0.004)	0.002 (0.002)	0.001 (0.01)

Schema presentazione

- Deficit motori come precursori del decadimento cognitivo
- Substrato neuro(pato)logico
- **Deficit motori associati a Mild Cognitive Impairment (MCI)**
- Disfunzione combinata, trattamento integrato

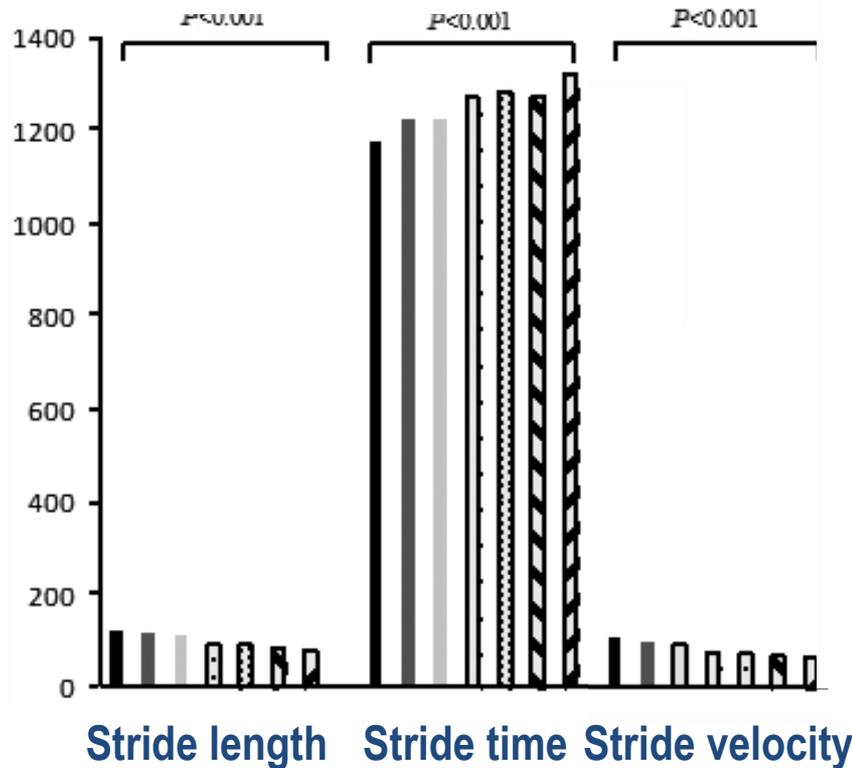
Disturbi del cammino e continuum cognitivo (1)

1719 soggetti (età media 77) da 7 Paesi [Gait, Cognition and Decline (GOOD) initiative]

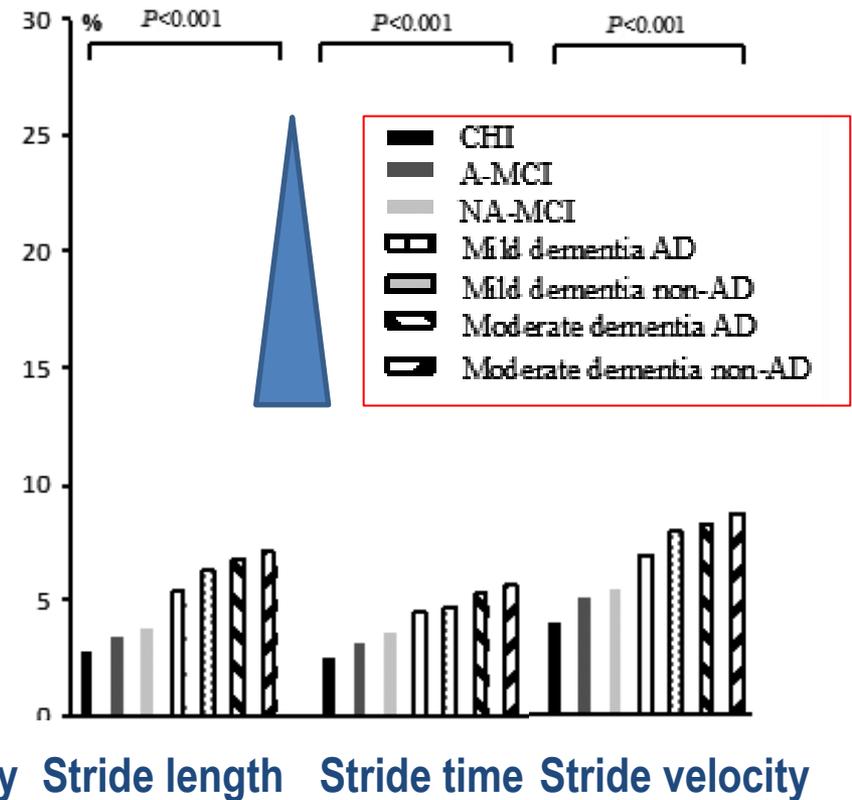
Confronto tra parametri spazio-temporali di anziani cognitivamente integri (CHI), con Mild Cognitive Impairment amnesico o non amnesico (A-MCI, NA-MCI), demenza Alzheimer o non Alzheimer (AD, non-AD), lieve o moderata

Disturbi del cammino e continuum cognitivo (2)

Mean value



Coefficient of variation



	MCI		Dementia			
	A-MCI	NA-MCI	Mild		Moderate	
			AD	Non-AD	AD	Non-AD
Stride length						
Mean value	-3.19 [-6.66; 0.28]	-7.65 [-10.00; -5.30]	-11.16 [-14.45; -7.87]	-14.85 [-18.56; -11.10]	-17.09 [-20.56; -13.60]	-22.88 [-27.11; -18.65]
	(0.072)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)
CoV	0.30 [-0.27; 0.86]	0.78 [0.40; 1.16]	1.29 [0.76; 1.82]	2.26 [1.65; 1.87]	2.57 [2.01; 3.14]	2.78 [2.09; 3.46]
	(0.301)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)
Stride velocity						
Mean value	-4.54 [-8.53; -0.56]	-8.87 [-11.56; -6.16]	-13.40 [-17.17; -9.62]	-16.04 [-20.34; -11.73]	-17.62 [-21.62; -13.62]	-23.19 [-28.05; -18.33]
	(0.025)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)
CoV	0.73 [0.13; 1.34]	1.18 [0.77; 1.59]	1.73 [1.16; 2.31]	2.79 [2.14; 3.45]	2.85 [2.25; 3.46]	3.38 [2.64; 4.12]
	(0.018)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)

Separate multiple linear regression models showing the association between cognitive status (vs. CHI) and each spatiotemporal gait parameter, adjusted for age, gender, number of drugs, body mass index, use of psychoactive drugs, depression, history of falls.

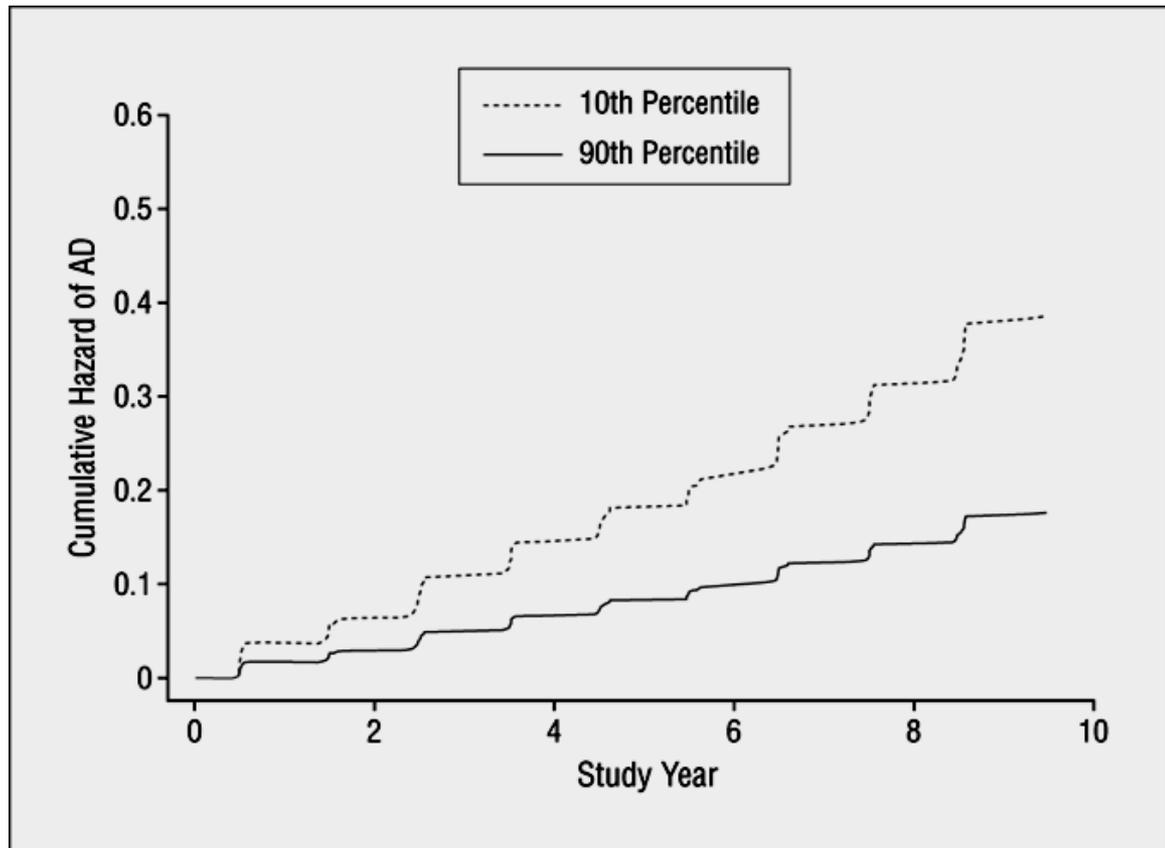
MCI: performance motoria come predittore di sviluppo di demenza (1)

- Studio epidemiologico di coorte, FU medio 6 aa, 816 anziani
 - 558 cognitivamente integri
 - 198 MCI
 - 60 affetti da demenza
- Batteria neuropsicologica estesa
- Valutazione performance motoria arti superiori, arti inferiori, marcia e bradicinesia

Al baseline, i soggetti con MCI mostravano prestazioni motorie intermedie tra i sani ed i soggetti con demenza.

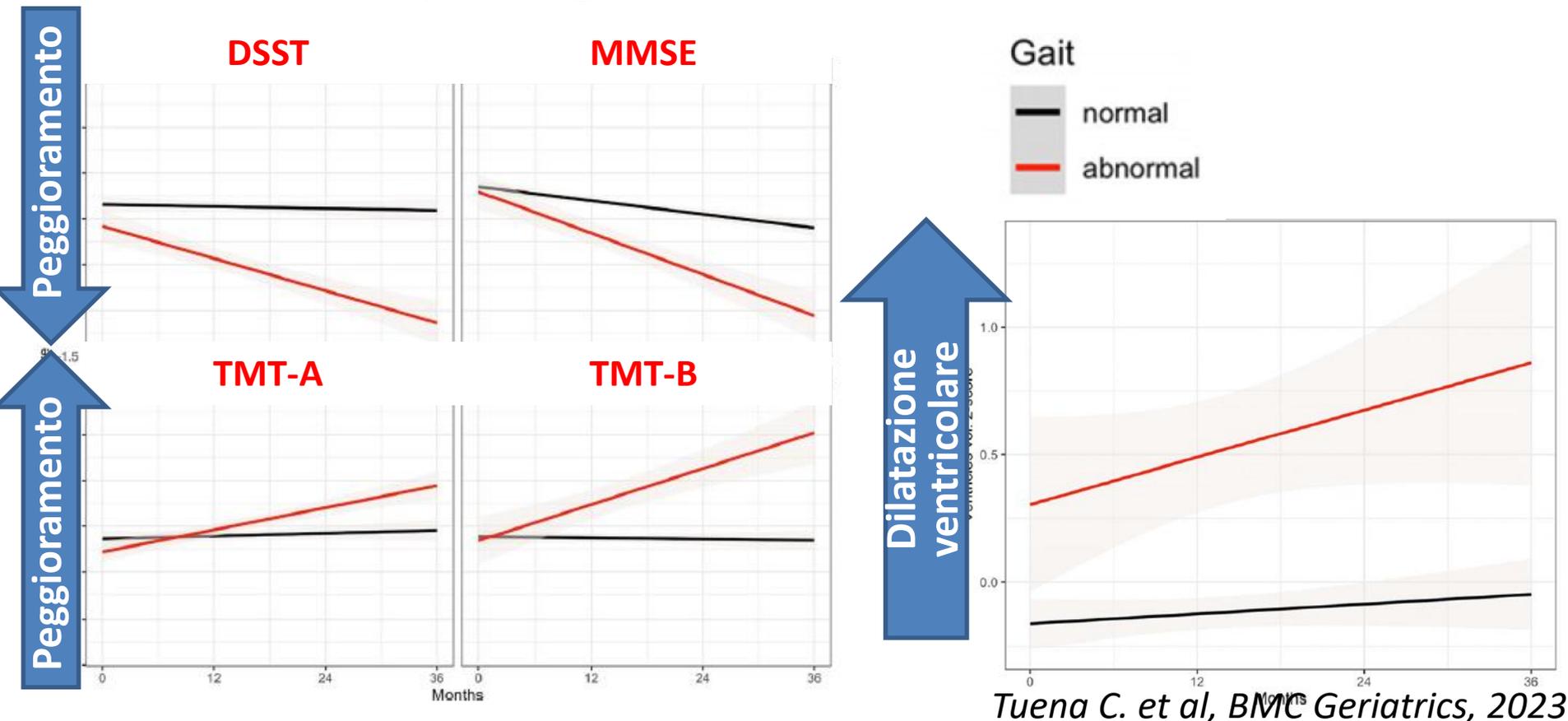
MCI: performance motoria come predittore di sviluppo di demenza (2)

Rischio di AD 2.3 volte superiore nei MCI con peggior prestazione motoria arti inferiori rispetto ai MCI con migliore performance motoria



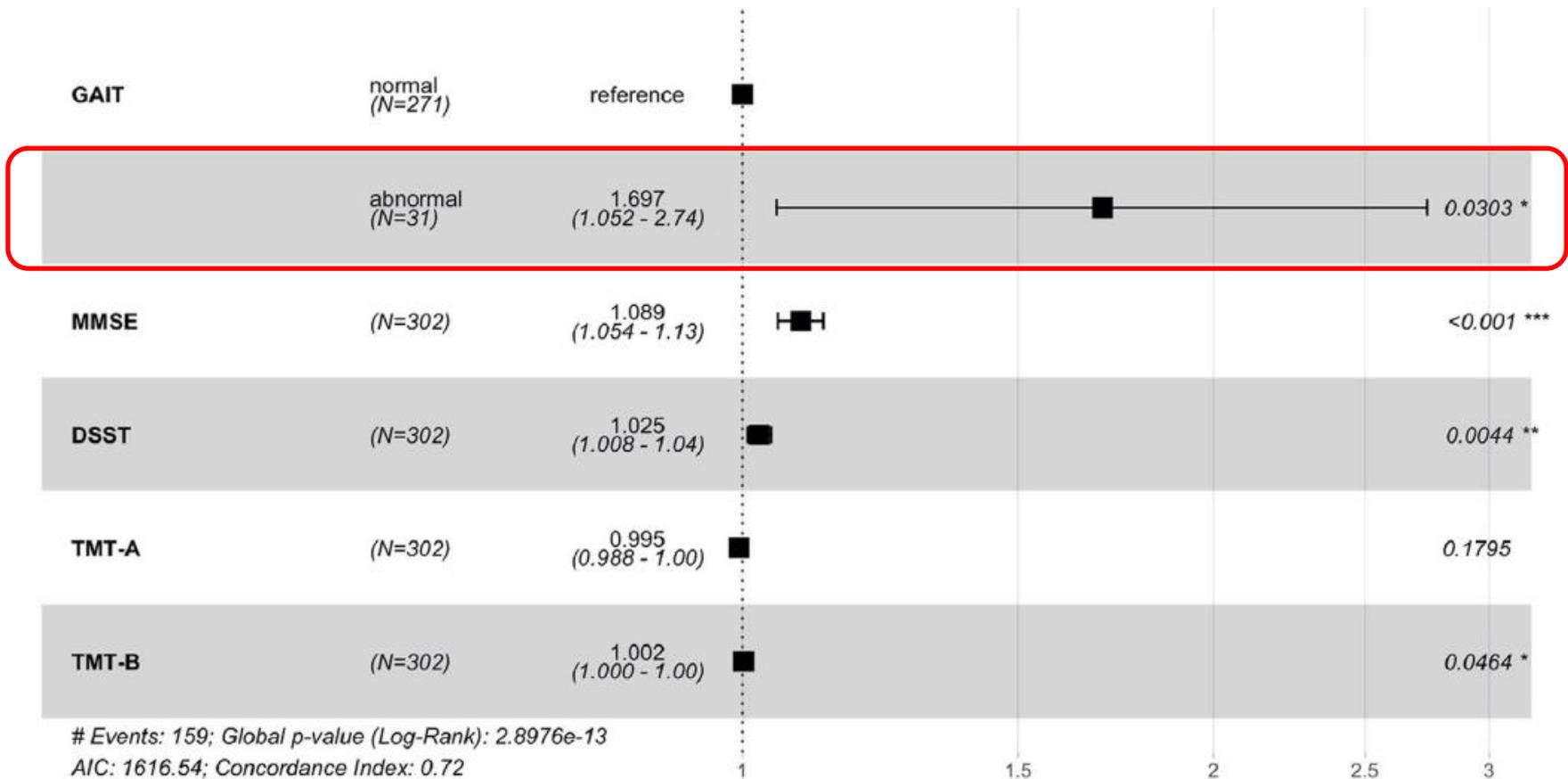
MCI amnesico (aMCI): disturbo della marcia come predittore di declino cognitivo (1)

Coorte ADNI: N=402 soggetti selezionati con aMCI (età media 74, MMSE 27). Disturbo della marcia (10%) definito a posteriori sulla base di EON. F/u neuropsicologico a 36 mesi.



MCI amnesico (aMCI): disturbo della marcia come predittore di declino cognitivo (2)

Rischio di **sviluppo di demenza tipo Alzheimer**

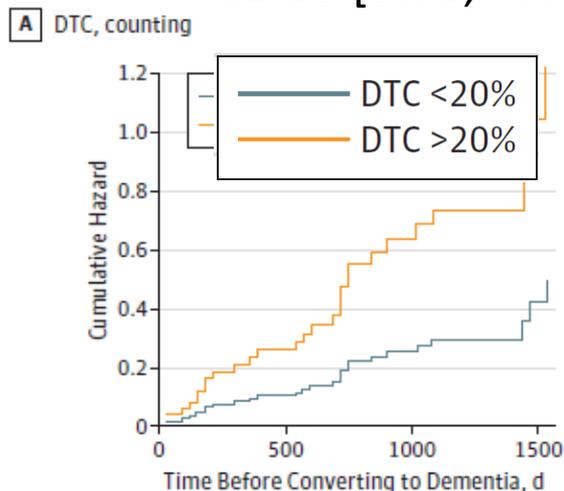


Il «dual task» cognitivo motorio come valutazione del rischio di demenza

N=112 soggetti con MCI (età media 77) inclusi in studio epidemiologico
 Valutazione della velocità del cammino durante compito cognitivo
 interferente: costo del dual task (DTC)= (DT-ST)/ST
 F/u 24 mesi, con 24% di conversione a demenza

Contare all'indietro

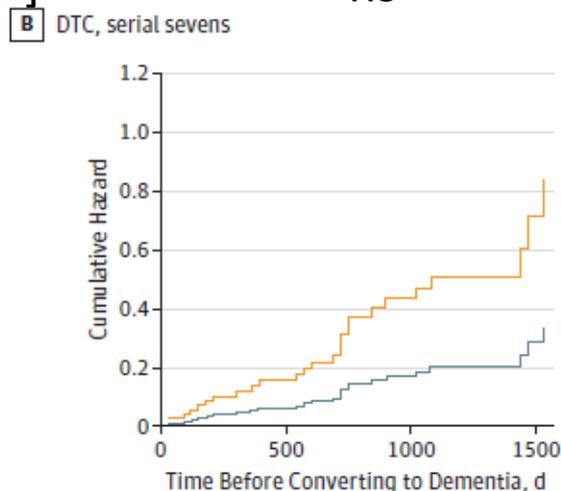
HR 13.39 [3.76, 47.75]



No. at risk				
DTC <20%	89	53	34	10
DTC >20%	23	17	7	2

Serial seven

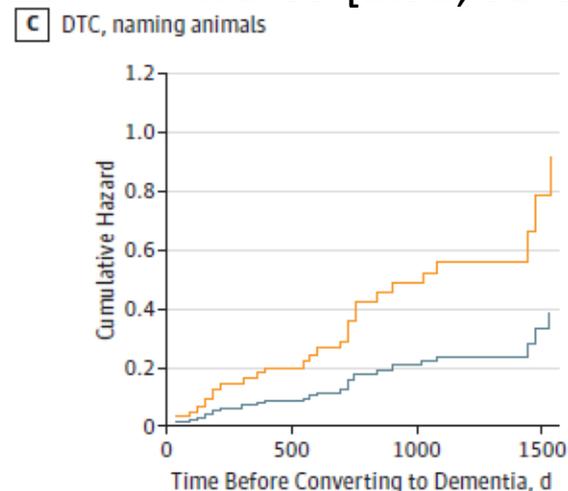
ns



No. at risk				
DTC <20%	45	26	20	4
DTC >20%	64	43	20	7

Fluenza verbale

HR 9.89 [2.91, 33.62]



No. at risk				
DTC <20%	58	34	23	7
DTC >20%	54	36	18	5

Valutazione della performance motoria e prognosi cognitiva in CDCD?

N=306 soggetti con deficit cognitivo soggettivo o MCI in 10 memory clinic (età media 69, MMSE 27). F/u 3 anni.

Valutazione basale di velocità del cammino e handgrip

	Gait Speed β (SE)	Gait Speed \times Time β (SE)	Grip Strength β (SE)	Grip Strength \times Time β (SE)
MMSE	.06 (0.10)	.07 (0.04)	.04 (0.10)	.03 (0.04)
RAVLT total	.23 (0.09)*	-.00 (0.03)	-.12 (0.10)	-.00 (0.03)
RAVLT delayed recall	.12 (0.10)	.02 (0.03)	-.09 (0.11)	.01 (0.03)
VAT	-.02 (0.06)	.02 (0.02)	.03 (0.06)	.02 (0.02)
Digit span total	.27 (0.09)**	-.07 (0.03)**	.09 (0.09)	-.03 (0.02)
TMT A	.18 (0.10)	.03 (0.04)	.35 (0.11)**	.02 (0.04)
SCWT 1-2	.56 (0.14)***	.07 (0.04)	.41 (0.14)**	.09 (0.05)
LDST	.28 (0.09)**	.03 (0.02)	.16 (0.10)	.00 (0.02)
TMT B	.16 (0.11)	.02 (0.04)	.32 (0.12)**	.01 (0.04)
SCWT card 3	.29 (0.19)	.13 (0.07)*	.64 (0.20)**	.10 (0.06)
SCWT interference	-.26 (0.14)	.06 (0.05)	.22 (0.15)	.04 (0.04)
Verbal fluency	.19 (0.06)**	-.01 (0.02)	.07 (0.07)	.01 (0.02)

Associazione ++ tra performance motoria e funzioni esecutive

Associazione modesta/nulla tra performance motoria e declino cognitivo nel tempo

Correlati di disturbo della marcia in MCI

N=119 soggetti valutati in CDCD Geriatria Careggi

	No disturbo della marcia (N=62)	Disturbo della marcia (N=57)	p
Età	75 ± 6	78 ± 6	0.004
Sesso femminile	26 (42%)	26 (46%)	0.686
Scolarità	6 [5,13]	5 [5, 13]	0.551
Vive solo	14 (23%)	15 (26%)	0.671
ADL	6 [6,6]	6 [5,6]	0.003
IADL	7 [5,8]	6 [5,8]	0.040
MMSE	27 [24,29]	26 [25,28]	0.443
Clock Test	2 [1,3]	3 [2,4]	0.005
GDS	3 [1,4]	4 [2,6]	0.013
Depressione			0.026
No	34 (55%)	16 (28%)	
<i>Esordio presenile</i>	8 (13%)	11 (19%)	
<i>Esordio senile</i>	12 (19%)	21 (37%)	
<i>Indeterminata</i>	8 (13%)	9 (16%)	
N farmaci	4 [2, 7]	6 [4.5, 9]	<0.001
N psicotropi	20 (32%)	33 (58%)	0.005
SSRI	12 (19%)	25 (44%)	0.004
Trazodone	2 (3%)	2 (4%)	0.932
Altri antidepressivi	7 (11%)	13 (23%)	0.093
Benzodiazepine	10 (16%)	16 (28%)	0.115

Mossello E, Bandini G, dati non pubblicati

Predittori di demenza a un anno

	Normale/MCI (N=72)	Demenza (N=47)	p
Età	76 ± 5	76 ± 7	0.324
Sesso femminile	43 (60%)	24 (51%)	0.352
Scolarità	5 [5,11]	8 [5,13]	0.018
Vive solo	20 (28%)	9 (19%)	0.265
SPPB<10	29 (40%)	14 (30%)	0.244
Disturbo della marcia	31 (43%)	26 (55%)	0.191
ADL	6 [5,6]	6 [5,6]	0.959
IADL	7 [5,8]	6 [5, 8]	0.139
MMSE	27 [25,29]	26 [23,28]	0.020
Clock Test	2 [1,3,5]	3 [1,4]	0.362
GDS	3 [2,5]	3 [1,5]	0.600
Depressione			0.216
<i>Esordio presenile</i>	12 (17%)	7 (15%)	
<i>Esordio senile</i>	19 (26%)	14 (30%)	
<i>Esordio indeterminata</i>	14 (19%)	3 (6%)	
N farmaci	6 [4,8]	4 [2,7]	0.084
Trattamento psicotropo	40 (56%)	13 (28%)	0.003
SSRI	30 (42%)	7 (15%)	0.002
Trazodone	3 (4%)	1 (2%)	0.546
Altri antidepressivi	14 (19%)	6 (13%)	0.341
Benzodiazepine	19 (26%)	7 (15%)	0.138

Predittori di demenza a un anno: analisi multivariata

	OR	Lower CI	Upper CI	p
Giorni follow-up	1.002	0.999	1.004	0.187
Disturbo della marcia	3.405	1.399	8.288	0.007
Trattamento SSRI	.180	.063	.515	0.001

Variabili escluse dal modello: età, scolarità, MMSE corretto, Rey differito

SPPB al posto di disturbo della marcia resta escluso dal modello

L'idea (apparentemente) opposta: *cognitive frailty*

Idea: lieve deficit cognitivo «dovuto alla fragilità fisica»

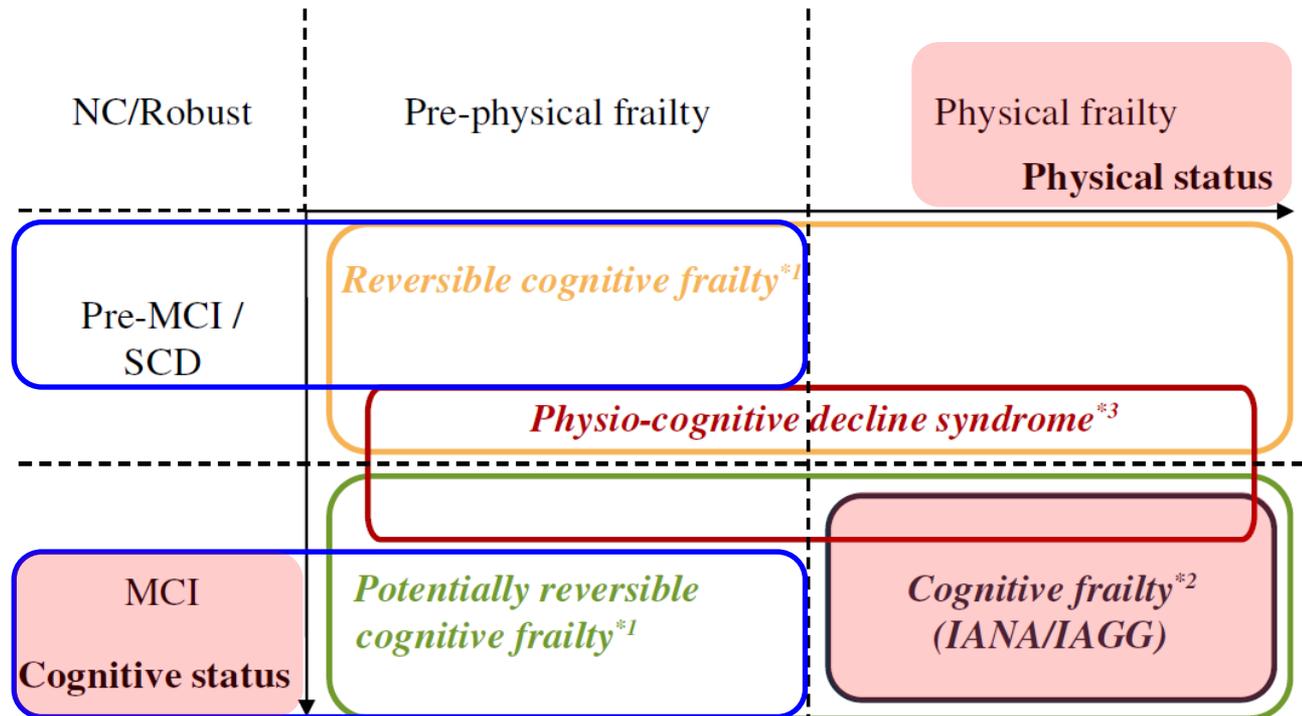
Definita da un gruppo di esperti (IANA/IAGG) come

- 1) **Fragilità fisica** (tipicamente fenotipo Fried, ma non solo)
- 2) **Mild Cognitive Impairment** (Clinical Dementia Rating 0,5)
- 3) assenza di diagnosi di demenza

Prevalenza:
1-12% popolazione generale
11-40% casistiche cliniche

Kelaiditi E et al, *J Nutr Health Aging*, 2013

Sugimoto T et al., *Geriatr Gerontol Int*, 2022



Cognitive frailty: potenziale rilevanza clinica (lavori in corso)

Impatto prognostico

Condizione associata ad un maggior rischio di sviluppare disabilità nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana

Più della sola disfunzione cognitiva o fisica? Studi ancora limitati

Potenzialità di intervento/prevenzione

Studi di intervento ancora limitati. Possibile beneficio di esercizio fisico multicomponente, dual task training, integratori nutrizionali.

Schema presentazione

- Deficit motori come precursori del decadimento cognitivo
- Substrato neuro(pato)logico
- Deficit motori associati a Mild Cognitive Impairment (MCI)
- **Disfunzione combinata, trattamento integrato**

Esercizio fisico per ridurre il deficit cognitivo in corso di MCI

RECOMMENDATION 2:

Physical activity may be recommended to adults with MCI to reduce the risk of cognitive decline.

Quality of evidence: low

Strength of the recommendation: conditional

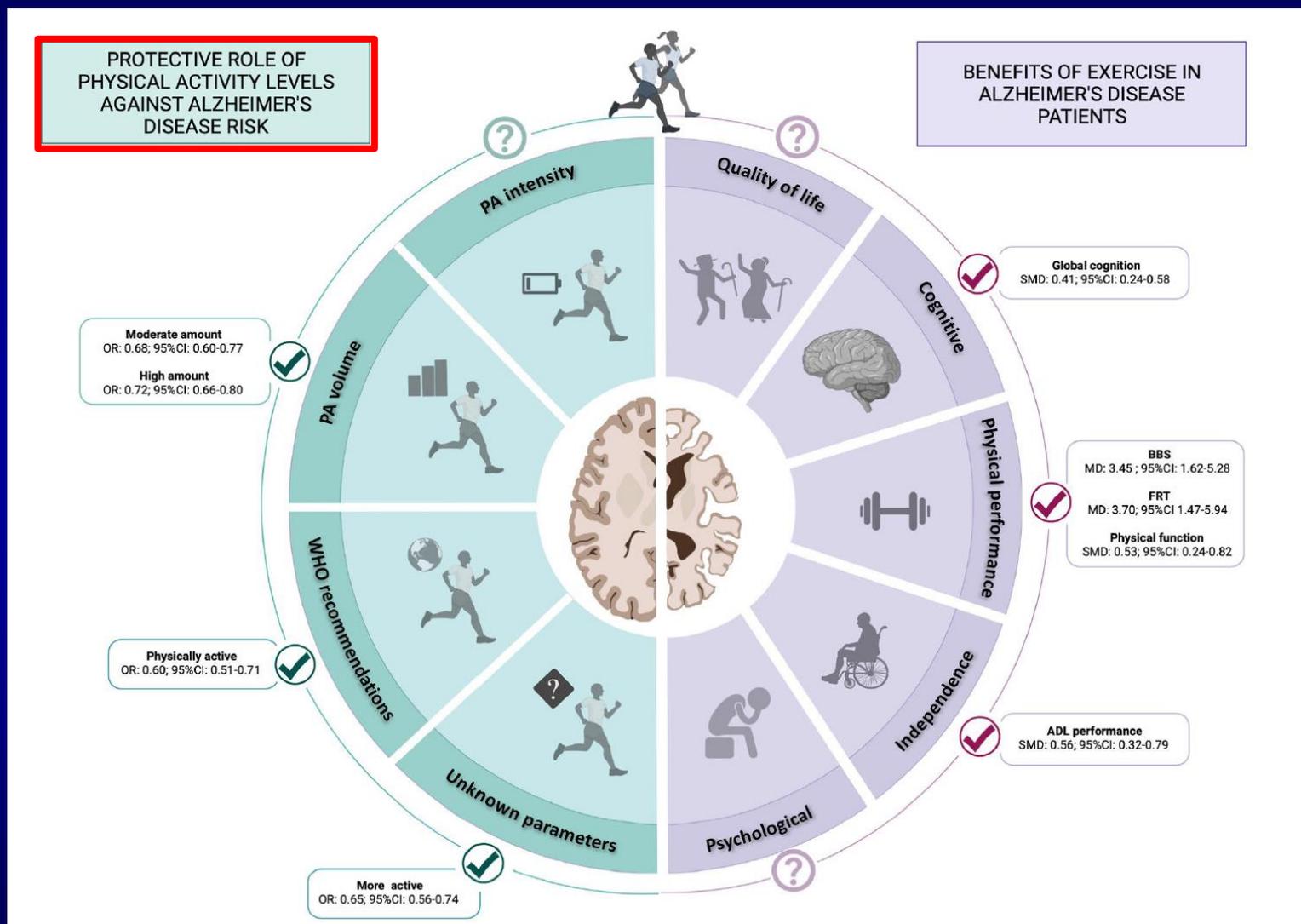
WHO, 2019

Recommendation

For patients diagnosed with MCI, clinicians should recommend regular exercise (twice/week) as part of an overall approach to management (Level B).

Petersen RC et al., Neurology, 2018

Esercizio fisico e M. di Alzheimer: sintesi delle evidenze di efficacia



Possibili meccanismi neuroprotettivi dell'esercizio fisico

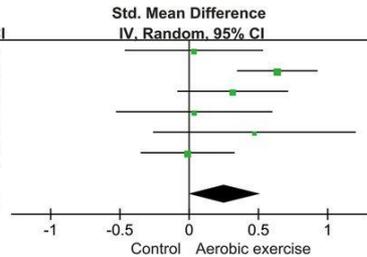
- Miglioramento dei fattori di rischio vascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito)
- Aumento dell'espressione di mediatori neurotrofici (BDNF, IGF-1, VEGF) → neuro-genesi/plasticità
- Riduzione della deposizione di beta-amiloide
- Aumento del flusso ematico cerebrale
- Riduzione dei mediatori infiammatori (PCR, IL-6, TNF-alfa), aumento di quelli antiinfiammatori
- Riduzione dello stress ossidativo

Benefici del training aerobio nel MCI

Meta-analisi di 11 studi randomizzati controllati (n=1497) sugli effetti cognitivi dell'esercizio fisico aerobio nel MCI

Study or Subgroup	Aerobic exercise group			Control group			Weight	Std. Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random	95% CI
Barnes 2013	41.64	9	31	41.33	8.9	32	14.9%	0.03	[-0.46, 0.53]
Hu 2014	2.58	0.71	96	2.11	0.76	102	23.4%	0.64	[0.35, 0.92]
Lautenschlager 2008	19.17	4.9	48	17.65	4.7	52	18.6%	0.31	[-0.08, 0.71]
Nagamatsu 2013	43.38	10.95	24	43	9.61	25	12.9%	0.04	[-0.52, 0.60]
Scherder 2005	41	15.14	15	33.33	16.53	15	9.1%	0.47	[-0.26, 1.20]
van Uffelen 2008	31.09	9.19	71	31.19	8.63	67	21.2%	-0.01	[-0.34, 0.32]
Total (95% CI)			285			293	100.0%	0.26	[-0.00, 0.52]

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 10.82, df = 5 (P = 0.06); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.05)



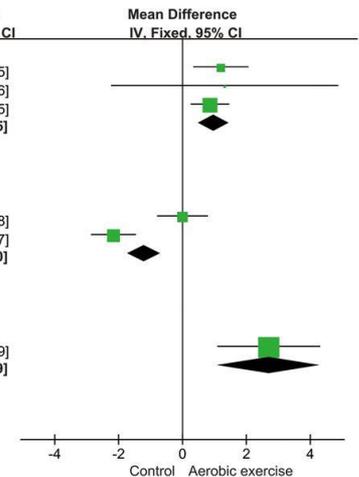
Rievocazione immediata

MMSE

ADAS-Cog

MoCA

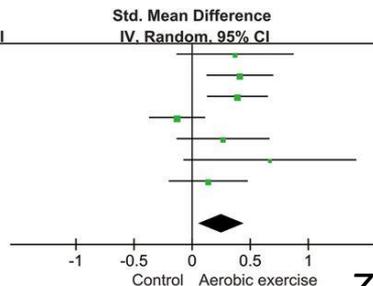
Study or Subgroup	Aerobic exercise group			Control group			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
1.1.1 MMSE									
Lam 2012	25.4	3.3	92	24.2	3.4	169	31.8%	1.20	[0.35, 2.05]
Varela 2012	20.85	6.4	33	19.53	5.5	15	1.8%	1.32	[-2.22, 4.86]
Wei 2014	25.53	0.82	30	24.67	1.42	30	66.3%	0.86	[0.27, 1.45]
Subtotal (95% CI)			155			214	100.0%	0.98	[0.50, 1.45]
Heterogeneity: Chi ² = 0.46, df = 2 (P = 0.80); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 4.01 (P < 0.0001)									
1.1.2 ADAS-Cog									
Lam 2015	8.4	3.3	147	8.4	3.3	131	43.8%	0.00	[-0.78, 0.78]
Lautenschlager 2008	6.13	1.7	48	8.29	1.8	52	56.2%	-2.16	[-2.85, -1.47]
Subtotal (95% CI)			195			183	100.0%	-1.21	[-1.73, -0.70]
Heterogeneity: Chi ² = 16.68, df = 1 (P < 0.0001); I ² = 94% Test for overall effect: Z = 4.63 (P < 0.00001)									
1.1.3 MoCA									
Nascimento 2014	25	2.5	24	22.3	2.9	21	100.0%	2.70	[1.11, 4.29]
Subtotal (95% CI)			24			21	100.0%	2.70	[1.11, 4.29]
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)									



Livello cognitivo globale

Study or Subgroup	Aerobic exercise group			Control group			Weight	Std. Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random	95% CI
Barnes 2013	8.32	2.8	31	7.31	2.6	32	10.0%	0.37	[-0.13, 0.87]
Hu 2014	2.06	1.03	96	1.62	1.1	102	17.5%	0.41	[0.13, 0.69]
Lam 2012	4.9	2.3	92	4	2.3	169	18.7%	0.39	[0.13, 0.65]
Lam 2015	5.3	2.4	147	5.6	2.2	131	19.6%	-0.13	[-0.37, 0.11]
Lautenschlager 2008	7.63	2.6	48	6.96	2.4	52	13.1%	0.27	[-0.13, 0.66]
Scherder 2005	7.67	4.92	15	4.27	4.96	15	5.7%	0.67	[-0.07, 1.41]
van Uffelen 2008	5.35	2.94	71	4.96	2.64	67	15.3%	0.14	[-0.20, 0.47]
Total (95% CI)			500			568	100.0%	0.25	[0.05, 0.45]

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 13.96, df = 6 (P = 0.03); I² = 57%
Test for overall effect: Z = 2.47 (P = 0.01)



Rievocazione differita

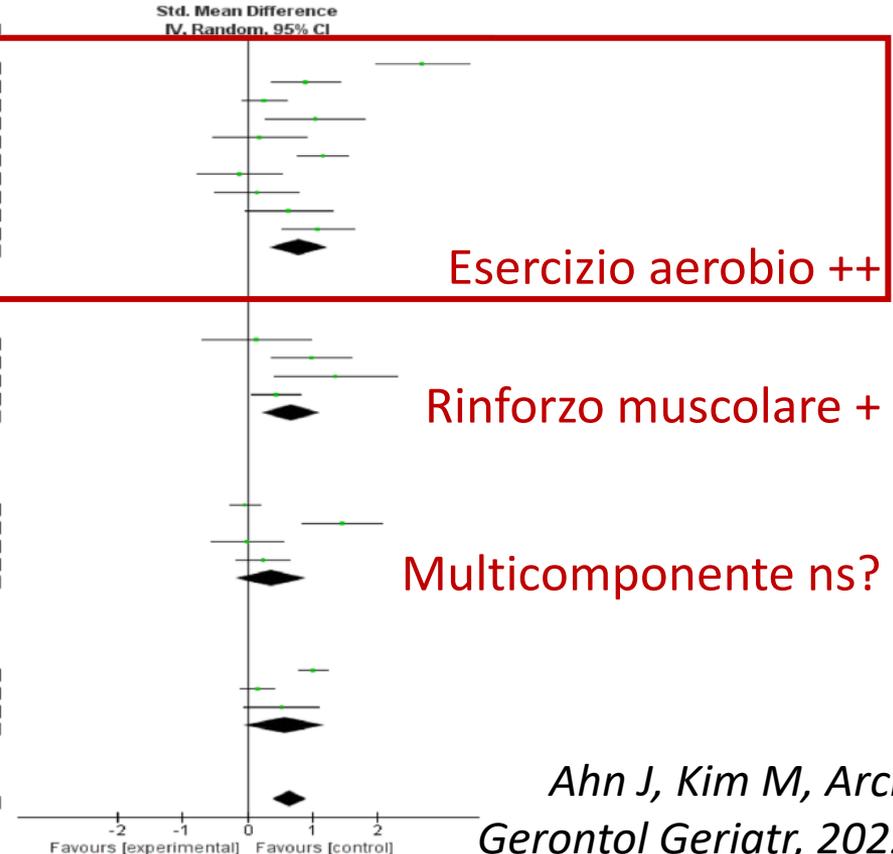
Zheng G et al., Br J Sport Med, 2016

Tipologia dell'esercizio fisico per il MCI: focus sull'esercizio aerobio (1)

The evidence shows that the effect size is larger for aerobic training versus resistance training and there is stronger evidence for adults with normal cognition (especially aerobic training) than in adults with MCI.

WHO, 2019

Study or Subgroup	Experimental		Control		Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	
	Mean	SD	Mean	SD				
1.1.1 Aerobic								
Bademli (2019)	3.27	2.025265	30	-1.18	1.11216	30	4.2%	2.69 [1.98, 3.40]
Choi (2018)	3.47	3.036248	30	0.7	3.065991	30	4.9%	0.90 [0.36, 1.43]
Doi (2017)	0.29	2.6	67	-0.36	2.3	67	5.6%	0.26 [-0.08, 0.60]
Karthikeyan (2020)	0.87	1.690089	15	-0.73	1.25869	15	4.0%	1.04 [0.27, 1.81]
Law (2019)	-0.5	12.58143	16	-2.57	8.46	14	4.1%	0.19 [-0.53, 0.90]
Song (2019)	1.63	1.867431	60	-0.7	2.116814	60	5.4%	1.16 [0.77, 1.55]
Tao (2019)	0.88	1.96	17	1.1	1.48	20	4.4%	-0.13 [-0.77, 0.52]
Tsai (2019)	0.1	1.188108	19	-0.11	1.544053	18	4.4%	0.15 [-0.50, 0.80]
Varela (2011)	1.09	5.410998	23	-2.27	4.787264	15	4.3%	0.64 [-0.03, 1.30]
Wei (2014)	1.2	1.428951	30	-0.33	1.359669	30	4.8%	1.08 [0.54, 1.63]
Subtotal (95% CI)			307			299	46.1%	0.79 [0.35, 1.23]
Heterogeneity: Tau ² = 0.41; Chi ² = 55.91, df = 9 (P < 0.00001); I ² = 84%								
Test for overall effect: Z = 3.53 (P = 0.0004)								
1.1.2 Resistance								
Hong (2018)	1	3.274309	10	0.42	4.774317	12	3.7%	0.13 [-0.71, 0.97]
Lu (2018)	2.38	2.978741	22	-1.93	5.29513	23	4.5%	0.98 [0.36, 1.60]
Song (2016)	1.18	0.87	11	-0.09	0.94	11	3.3%	1.35 [0.40, 2.29]
Wang (2020)	0.02	2.240268	57	-0.95	2.183369	54	5.4%	0.44 [0.06, 0.81]
Subtotal (95% CI)			100			100	17.0%	0.67 [0.22, 1.12]
Heterogeneity: Tau ² = 0.10; Chi ² = 5.76, df = 3 (P = 0.12); I ² = 48%								
Test for overall effect: Z = 2.91 (P = 0.004)								
1.1.3 Multicomponent								
Lam (2015)	-0.2	2.351595	147	-0.1	2.45153	131	5.9%	-0.04 [-0.28, 0.19]
Langoni (2019A)	3.1	4.750789	26	-3.3	3.916354	26	4.5%	-1.45 [0.83, 2.06]
Suzuki (2012)	-0.47	3.042143	25	-0.44	3.079388	25	4.8%	-0.01 [-0.56, 0.54]
Suzuki (2013)	0.2	1.774446	47	-0.3	2.282404	45	5.3%	0.24 [-0.17, 0.65]
Subtotal (95% CI)			245			227	20.5%	0.37 [-0.18, 0.92]
Heterogeneity: Tau ² = 0.26; Chi ² = 20.12, df = 3 (P = 0.0002); I ² = 85%								
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)								
1.1.4 Neuromotor								
Lam (2011)	1	3.1	135	-2.27	3.306055	194	5.9%	1.01 [0.78, 1.25]
Lam (2012)	0.3	3.160696	92	-0.2	3.179623	169	5.8%	0.16 [-0.10, 0.41]
Phoemsapthawee (2016)	2.1	4.648656	24	-0.4	4.750789	24	4.7%	0.52 [-0.05, 1.10]
Subtotal (95% CI)			251			387	16.4%	0.57 [-0.06, 1.19]
Heterogeneity: Tau ² = 0.27; Chi ² = 23.71, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 92%								
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)								
Total (95% CI)			903			1013	100.0%	0.65 [0.39, 0.91]
Heterogeneity: Tau ² = 0.28; Chi ² = 129.15, df = 20 (P < 0.00001); I ² = 85%								
Test for overall effect: Z = 4.99 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi ² = 1.45, df = 3 (P = 0.69), I ² = 0%								



Tipologia dell'esercizio fisico per il MCI: focus sull'esercizio aerobio (2)

Metaanalisi di 8 RCT: effetto di esercizio multicomponente vs. placebo sul livello cognitivo globale in MCI e AD → analisi di sottogruppo, in relazione alla combinazione o meno di esercizio aerobio

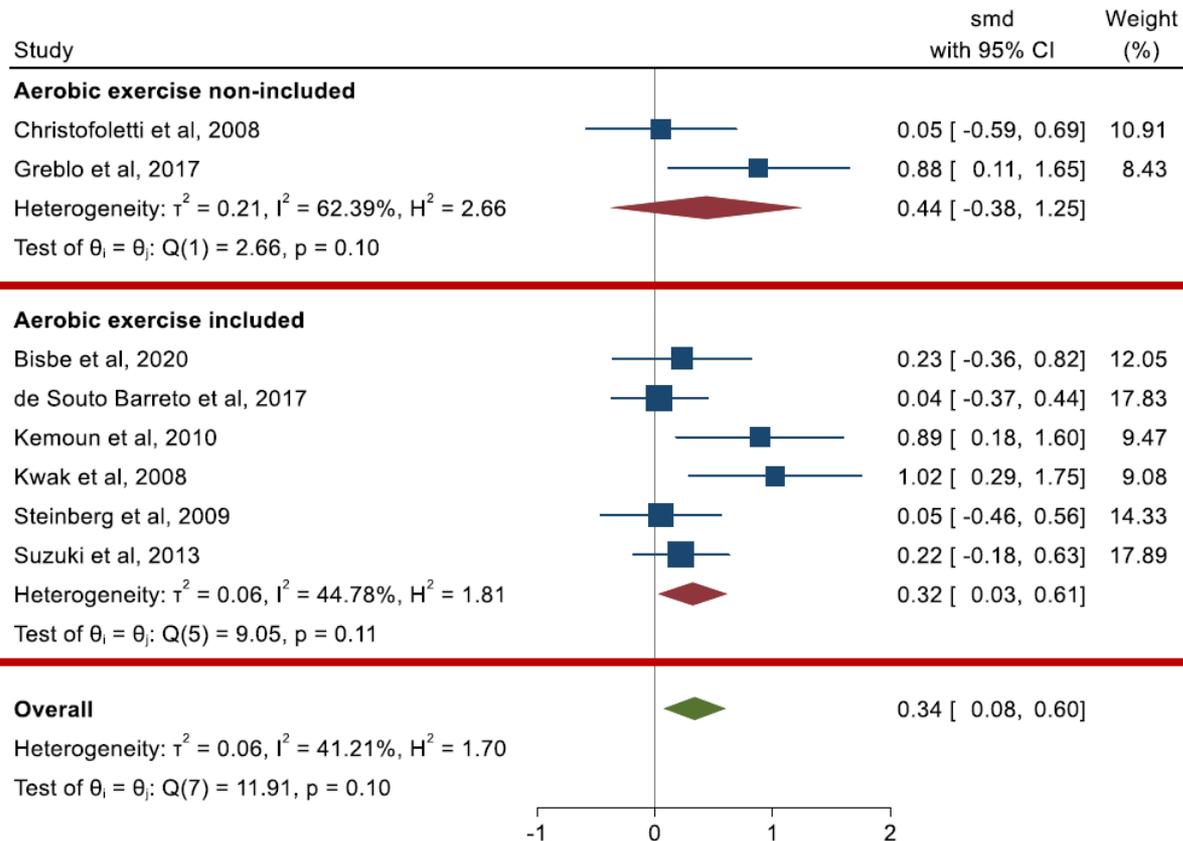


Fig. 3 Subgroup analysis of the inclusion or not of aerobic exercise

Caratterizzazione neuropsicologica dell'effetto dell'esercizio fisico (1)

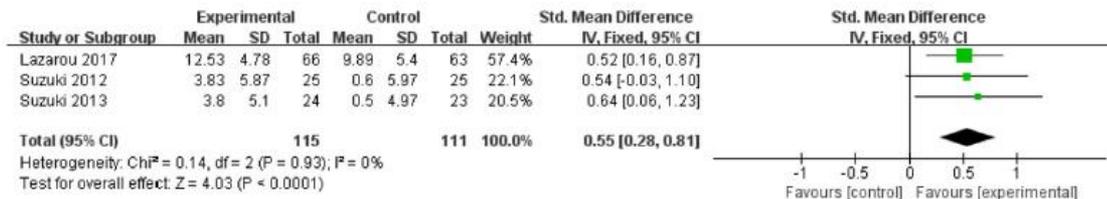


FIGURE 5
The influence of exercise interventions on immediate recall.

Rievocazione immediata

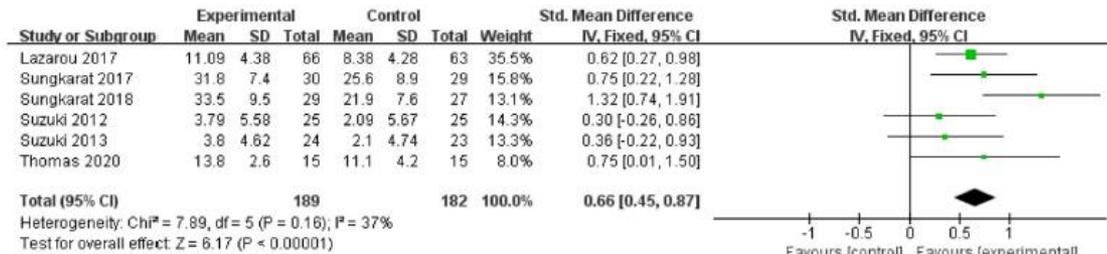


FIGURE 6
The influence of exercise interventions on delayed recall.

Rievocazione differita

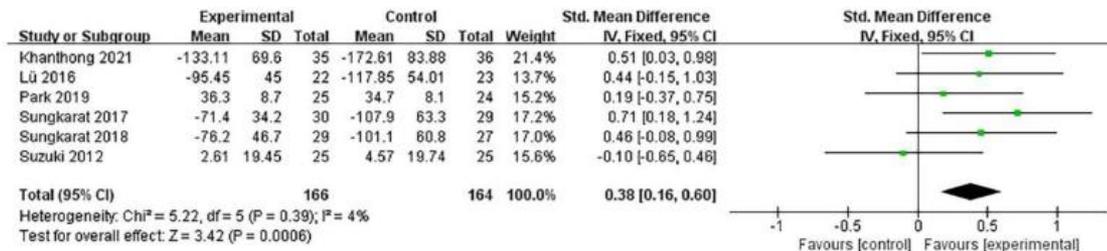


FIGURE 7
The influence of exercise interventions on executive function.

Funzioni esecutive

Metaanalisi di 10 RCT su esercizio fisico vs. placebo in soggetti con MCI amnesico (n=575). Beneficio sul livello cognitivo globale, ma esiti diversi su specifici outcome cognitivi

Wang R et al.,
Front Public Health 2022

Caratterizzazione neuropsicologica dell'effetto dell'esercizio fisico (2)

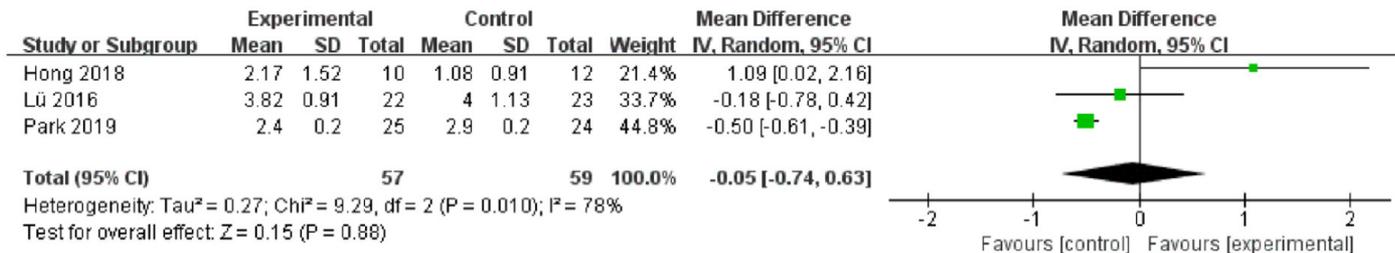


FIGURE 4
The influence of exercise interventions on working memory.

Memoria di lavoro

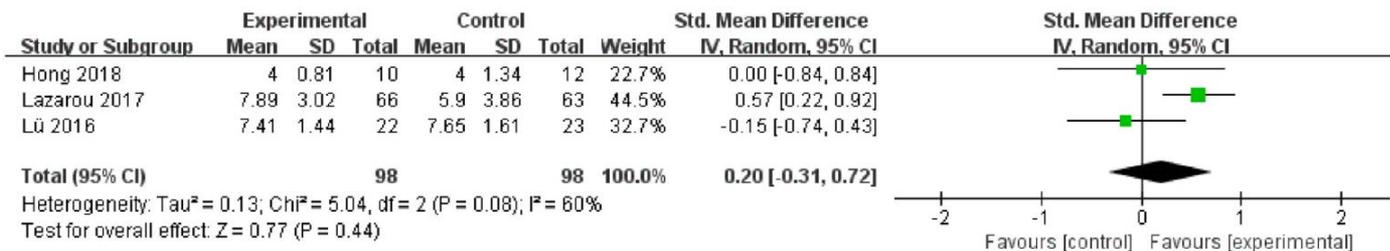


FIGURE 8
The influence of exercise interventions on attention.

Attenzione

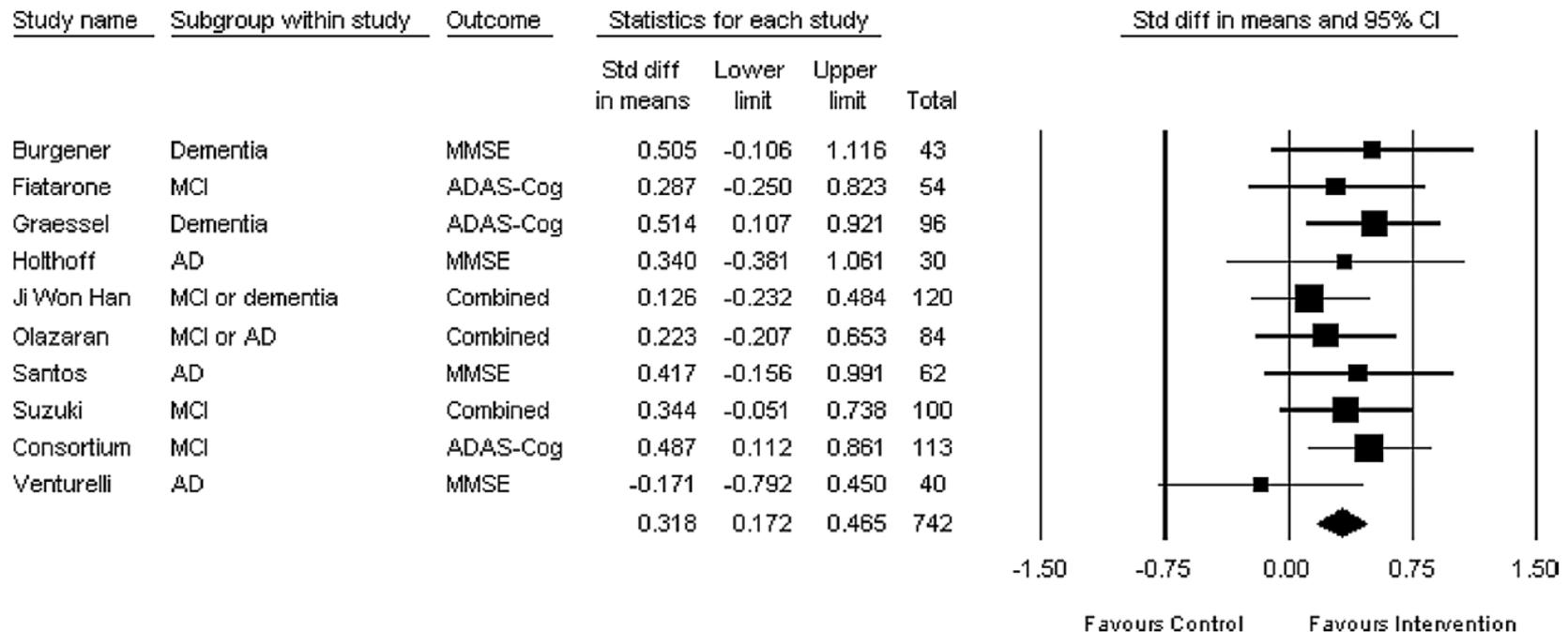
Non solo esercizio fisico per il MCI: coordinamento mente-corpo (*mind-body exercise – MBE*)

EF subdomains	Outcome measures	Subgroup	Studies (participants)	MD/SMD (95%CI)	Heterogeneity (I^2 , P-value)
Exercise types					
Working memory	VFT/VLT	AE	4 (172)	0.37 * (0.06, 0.67)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.44$
		MBE	4 (771)	0.37 * * (0.22, 0.51)	$I^2 = 35\%$, $P = 0.21$
Task switching	TMTA	AE	5 (333)	-0.19 (-0.40, 0.03)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.56$
		MBE	4 (771)	-0.26 * (-0.41, -0.12)	$I^2 = 4\%$, $P = 0.37$
	TMTB	AE	4 (215)	0.01 (-0.26, 0.28)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.89$
		MBE	3 (653)	-0.38 * * (-0.53, -0.22)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.38$
Exercise frequency					
Working memory	DSF	Low	3 (80)	0.76 (-0.23, 1.75)	$I^2 = 69\%$, $P = 0.04$
		Moderate	4 (656)	0.33 * (0.12, 0.55)	$I^2 = 3\%$, $P = 0.38$
	VFT/VLT	Low	5 (460)	0.18 (-0.01, 0.36)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.72$
		Moderate	6 (864)	0.38 * * (0.24, 0.51)	$I^2 = 4\%$, $P = 0.39$
	DR	Low	4 (552)	0.18 * (0.01, 0.35)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.52$
		Moderate	3 (653)	0.32 * * (0.17, 0.48)	$I^2 = 54\%$, $P = 0.11$
Task switching	TMTA	Low	3 (254)	-0.17 (-0.42, 0.08)	$I^2 = 29\%$, $P = 0.24$
		Moderate	6 (850)	-0.26 * (-0.40, -0.12)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.66$
Exercise duration					
Working memory	VFT/VLT	Short	4 (213)	0.42 * (0.15, 0.69)	$I^2 = 54\%$, $P = 0.09$
		Long	5 (693)	0.19 * (0.03, 0.34)	$I^2 = 0\%$, $P = 0.95$
Task switching	TMTA	Short	3 (185)	-0.29 * (-0.58, -0.00)	$I^2 = 14\%$, $P = 0.31$
		Medium	4 (540)	-0.21 * (-0.38, -0.04)	$I^2 = 1\%$, $P = 0.39$
	TMTB	Short	4 (204)	-0.33 * (-0.61, -0.05)	$I^2 = 36\%$, $P = 0.20$
		Medium	3 (448)	-0.22 * (-0.41, -0.03)	$I^2 = 39\%$, $P = 0.19$

Interventi basati su MBE (in particolare Tai-Chi) mostrano un beneficio più evidente rispetto all'esercizio aerobio sul sottotipo di funzioni esecutive che valutano la capacità di cambiare compito (Trail Making Test B)

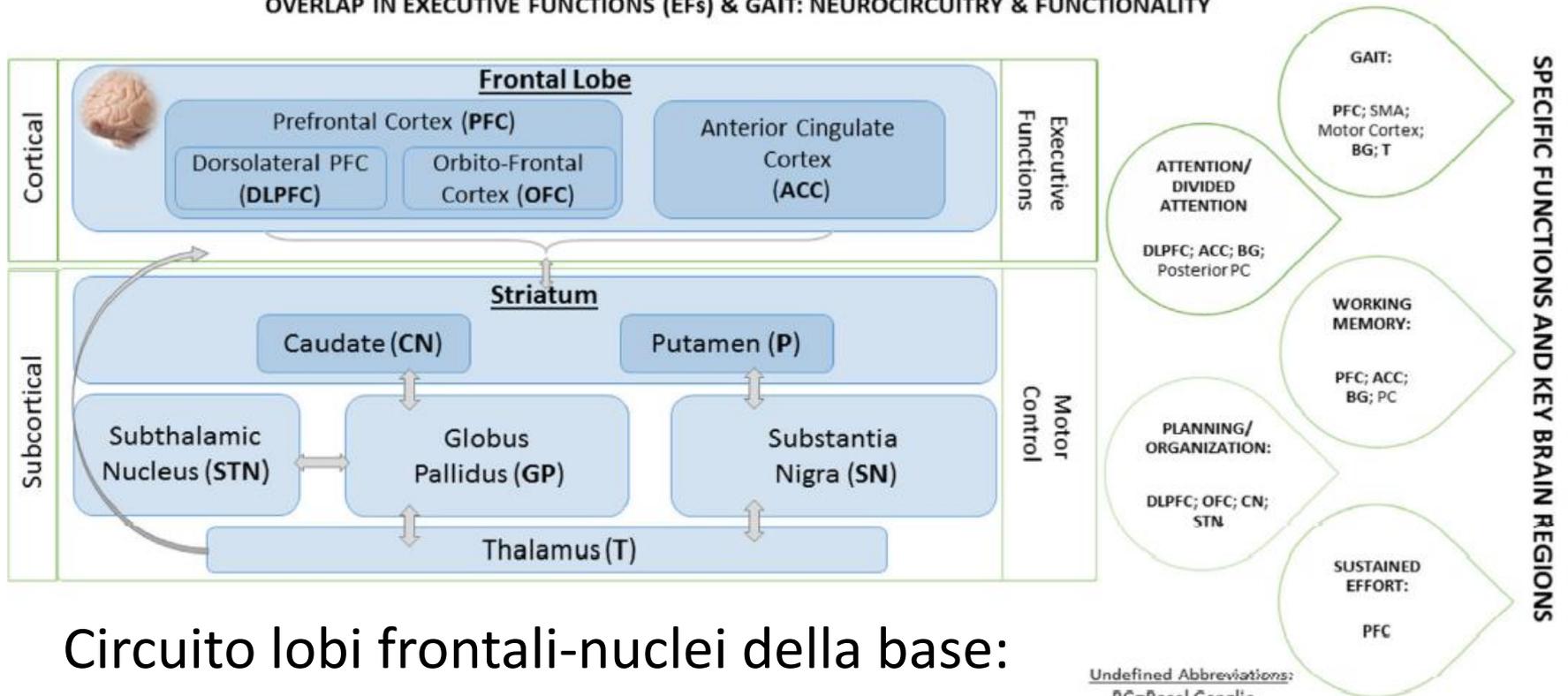
Combinazione di esercizio fisico e stimolazione cognitiva

Metaanalisi di 10 RCT su pazienti con demenza e MCI
 Training cognitivo o stimolazione cognitiva associati ad un programma di esercizio fisico



Benefici del training cognitivo sulla marcia: razionale

OVERLAP IN EXECUTIVE FUNCTIONS (EFs) & GAIT: NEUROCIRCUITRY & FUNCTIONALITY



Undefined Abbreviations:

BG=Basal Ganglia

PC=Parietal Cortex

SMA= Supplementary Motor Cortex

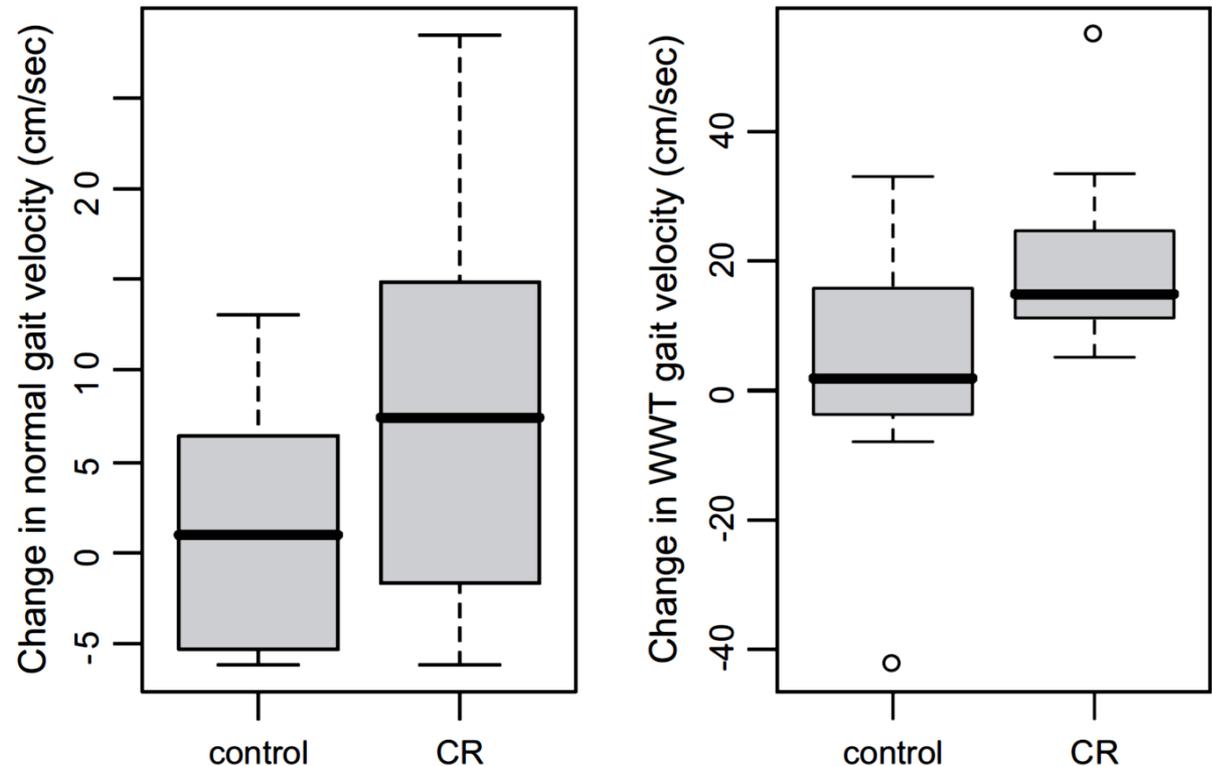
Circuito lobi frontali-nuclei della base:

- Attenzione, memoria di lavoro, pianificazione/organizzazione, attenzione sostenuta
- Controllo del cammino

Benefici del training cognitivo sulla marcia: evidenze (iniziali) (1)

24 anziani sedentari (età media 78 anni, MMSE 29) sottoposti ad intervento di stimolazione computerizzata (*Cognitive Remediation - CR*) di attenzione e funzioni esecutive.

Outcome:
performance
motoria single
e dual task
(*Walking While
Talking - WWT*)



Benefici del training cognitivo sulla marcia: evidenze (iniziali) (2)

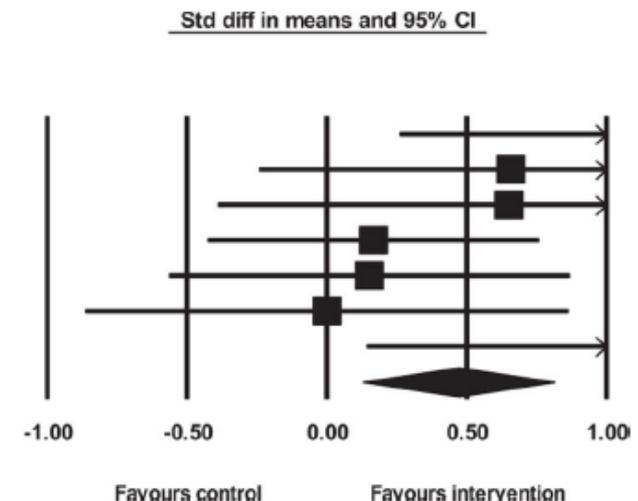
Metaanalisi di 10 RCT relativi a training cognitivo (principalmente attenzione e funzioni esecutive, solitamente computerizzato).

Target: anziani senza specifici disturbi cognitivi (N=351)

Beneficio lieve ma significativo su velocità del cammino dual task, no single task.

Beneficio maggiore se durata delle sessioni più breve (ottimale circa 45 minuti)

Model	Study name	Statistics for each study						
		Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Azadian et al., 2016	1.214	0.487	0.237	0.260	2.168	2.494	0.013
	Li et al., 2010	0.658	0.459	0.211	-0.242	1.558	1.433	0.152
	Marusic et al., 2015	0.652	0.531	0.282	-0.389	1.693	1.228	0.219
	Smith-Ray et al., 2013	0.167	0.302	0.091	-0.426	0.760	0.552	0.581
	Smith-Ray et al., 2014	0.153	0.366	0.134	-0.564	0.870	0.419	0.675
	Steinmetz & Federspiel, 2014	0.000	0.441	0.194	-0.864	0.864	0.000	1.000
	Verghese et al., 2010	1.082	0.479	0.229	0.143	2.020	2.259	0.024
Random		0.471	0.174	0.030	0.131	0.812	2.713	0.007

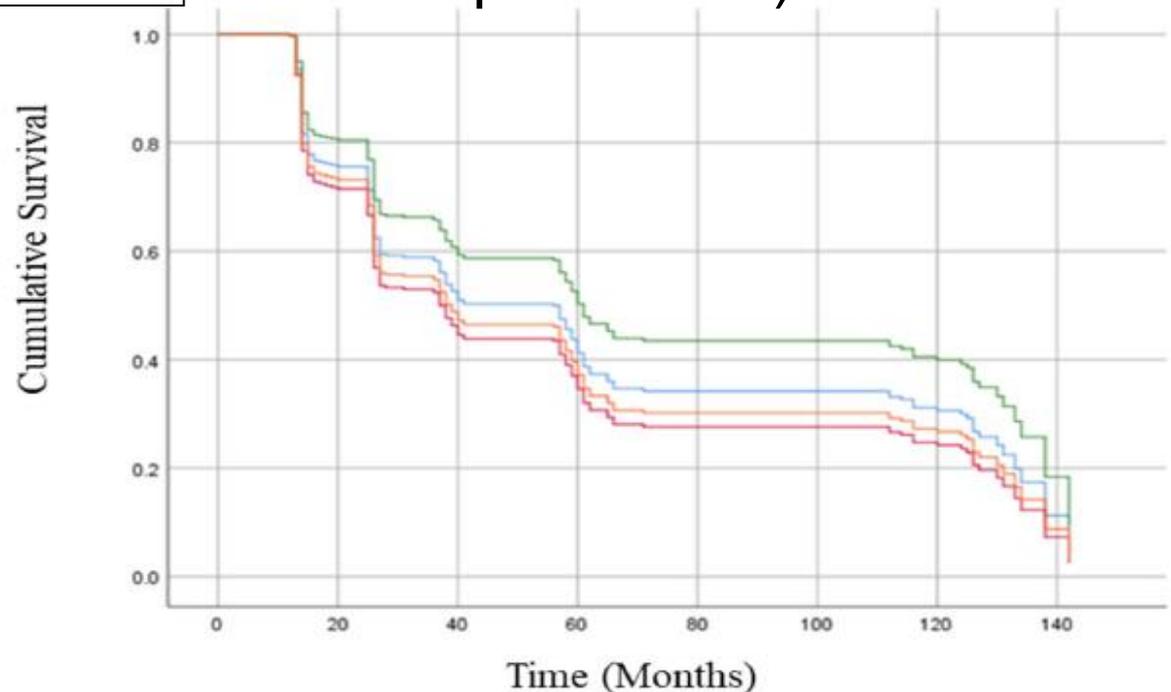


Rischio di cadute a 10 anni dopo 10 sedute di training cognitivo per 2802 anziani sani

Tipo di *training* ricevuto:

- memoria (n= 711)
- ▲ ragionamento (n= 705)
- velocità procedurale (n= 712)
- nessuno (n= 704)

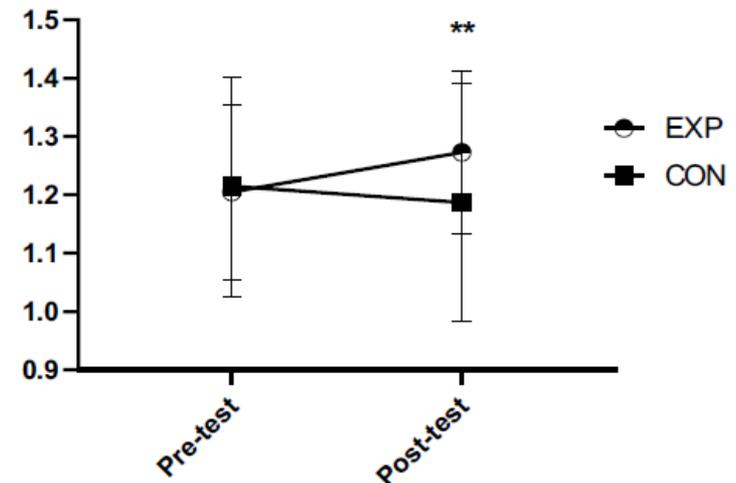
Nessun effetto sul campione complessivo, ma beneficio del training computerizzato di velocità procedurale sul gruppo ad alto rischio (n=442, storia di cadute precedenti)



Combinazione di esercizio aerobio + training cognitivo durante dialisi

N=44 (età media 67, MoCA 25)
 randomizzati a cyclette + training
 cognitivo computerizzato 3
 vv/settimana (durante seduta
 dialitica) vs. controllo per 12
 settimane

Velocità del cammino (m/sec)

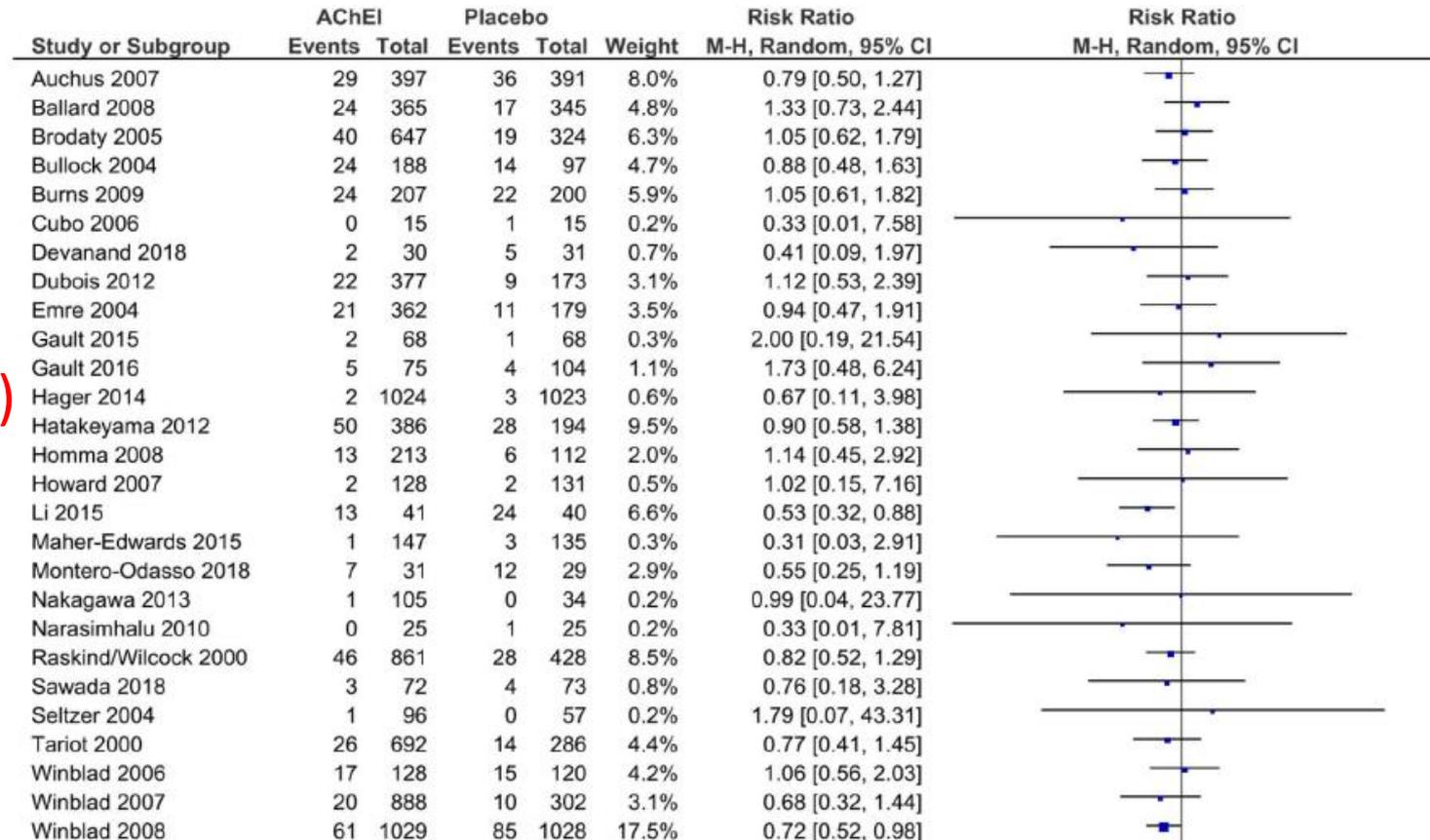


Variable	Group	Pre-test (ms)	Post-test (ms)	Pre- to post-change (95% CI)	p value	ES (pre-post)
Alertness	EXP	391 ± 117	348 ± 94	43.3 (– 8.7 to 95.3)	0.098	+ 0.37
	CON	428 ± 216	455 ± 236	– 26.7 (– 52 to – 1.4)	0.040	– 0.48
Selective Attention	EXP	472 ± 132	451 ± 94	20.4 (– 22.1 to 62.9)	0.329	+ 0.21
	CON	498 ± 206	530 ± 263	– 32.1 (– 90.9 to 26.6)	0.267	– 0.25
Divided Attention	EXP	597 ± 106	582 ± 112	15.2 (– 18.1 to 48.5)	0.352	+ 0.21
	CON	604 ± 132	588 ± 160	16.1 (– 36.6 to 68.7)	0.530	+ 0.12

Anticolinesterasici e rischio di cadute vs. sincope

Meta-analisi di 53 RCT sugli anticolinesterasici (N=25 399)

Evento avverso caduta



Total events 456 374
 Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 15.36, df = 26 (P = 0.95); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)

-16%

A fronte del noto aumento del rischio di sincope: RR 1.50 (1.02, 2.21)

Messaggi chiave

- ✓ La disfunzione motoria lieve spesso precede il deficit cognitivo lieve: **identificare le problematiche motorie associate a disfunzione del sistema nervoso centrale come strumento di screening**
- ✓ Nel MCI associare la valutazione motoria alla **valutazione cognitiva** e interpretare il significato prognostico nel contesto della **valutazione multidimensionale**
- ✓ Dal «doppio declino» al **«doppio intervento»**: benefici dell'esercizio fisico sul deficit cognitivo, benefici del training cognitivo sulla funzione motoria, verso il dual task training?