



UNIVERSITÀ DI CAMERINO

24 2014
OTTOBRE



CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

COLINA ALFOSCERATO NELLA TERAPIA DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO DELL'ANZIANO

Francesco Amenta

Direttore

Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute

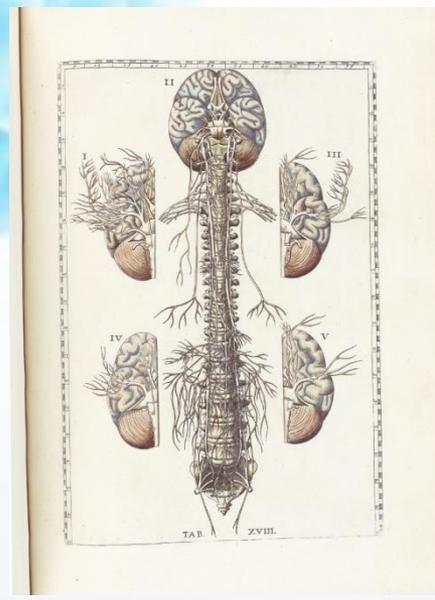
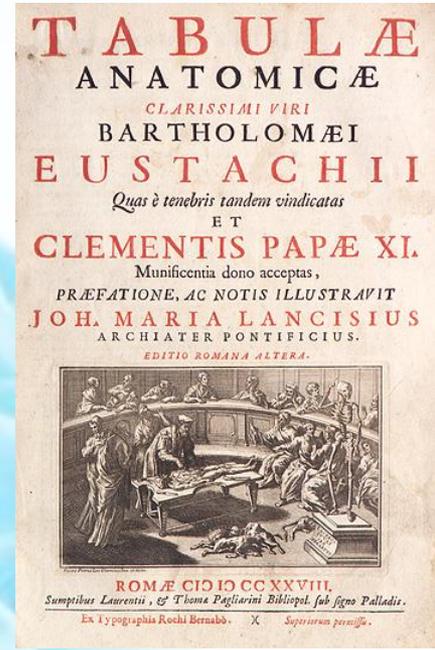
Università di Camerino



UNIVERSITÀ DI CAMERINO

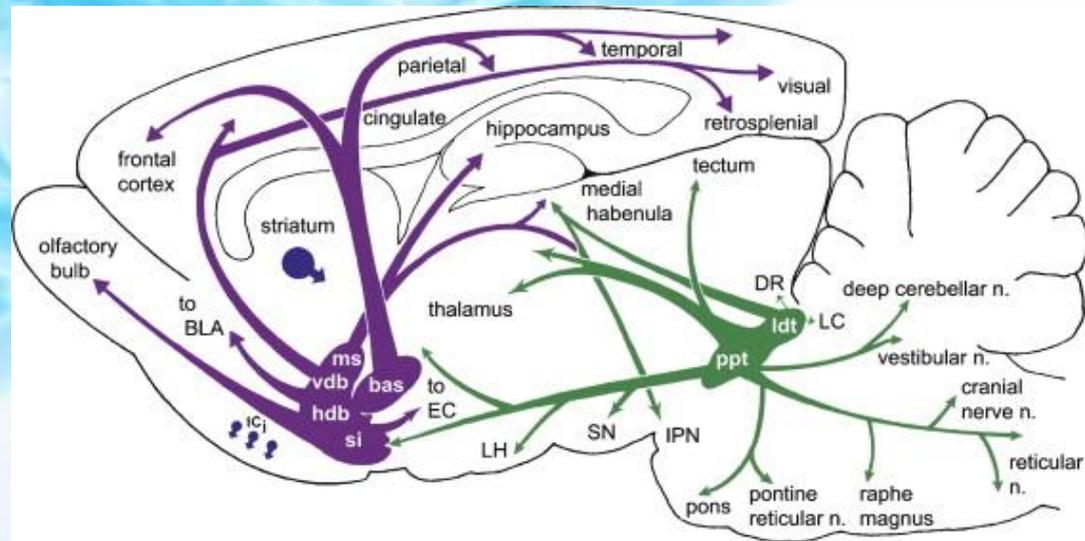


*Bartolomeo Eustachio
Professore alla
Università di Camerino
nel 1543*



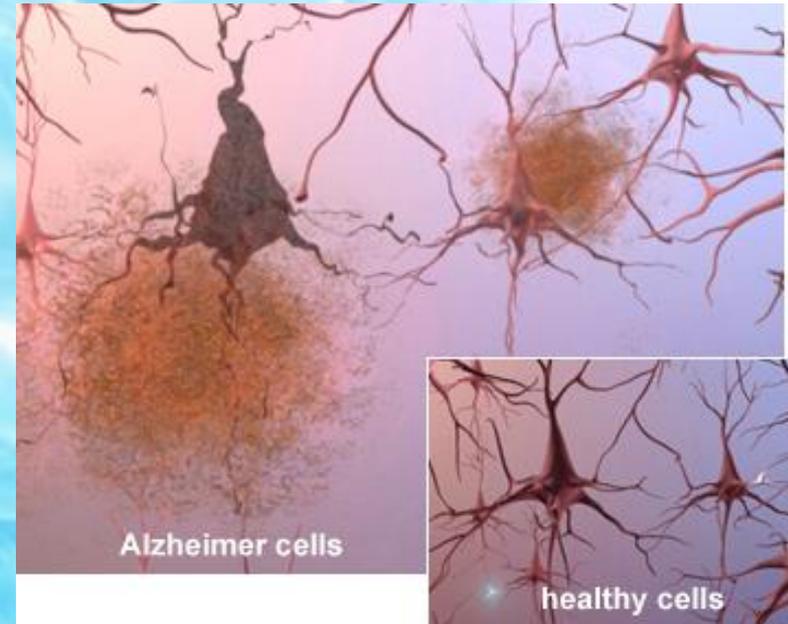
L'osservazione di una neurotrasmissione colinergica deficitaria nella corteccia cerebrale di pazienti affetti da malattia di Alzheimer ha contribuito allo sviluppo della ipotesi colinergica alla base delle disfunzioni cognitive che si osservano nell'anziano.

Tale osservazione ha portato allo sviluppo di strategie colinergiche per contrastare il deficit della neurotrasmissione colinergica che si osservano nelle disfunzioni cognitive ad esordio nell'età adulta e che coinvolgono principalmente il proencefalo basale



Cholinergic Theory of AD

- Theory that many cognitive changes in AD are due to the loss of cholinergic innervations from the basal forebrain
- 1982 Whitehouse et al. reported that the number of basal forebrain cholinergic neurons seen in an AD brain were lower than healthy individuals
- AD also disrupts NTs



<http://www.alz.org/brain/overview.as>

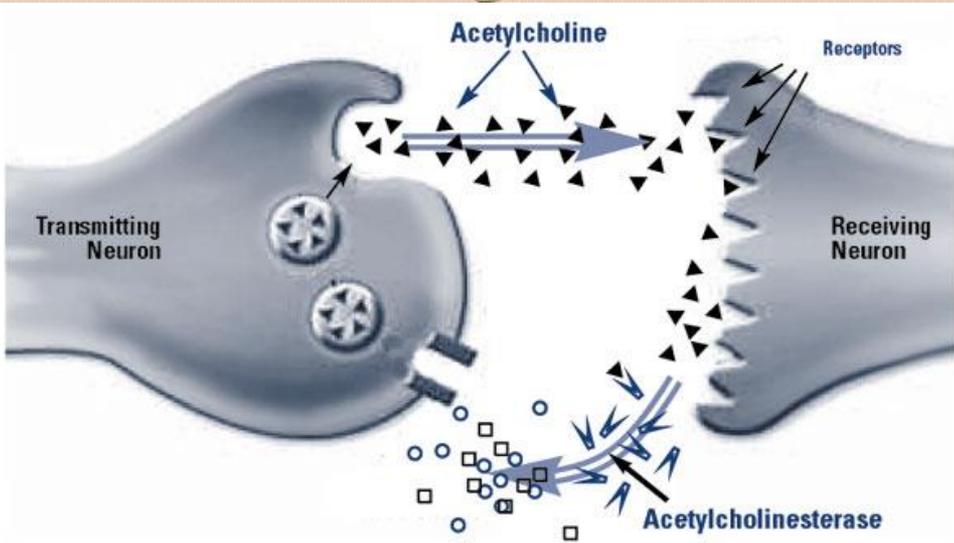
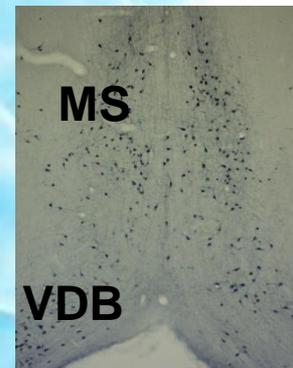
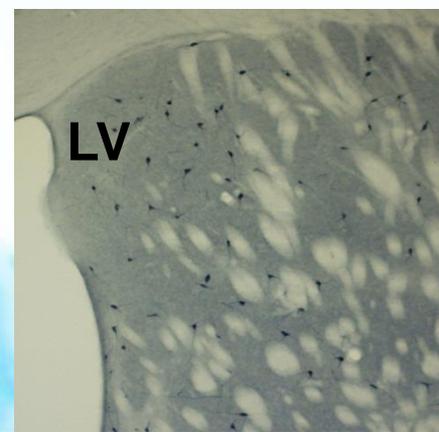
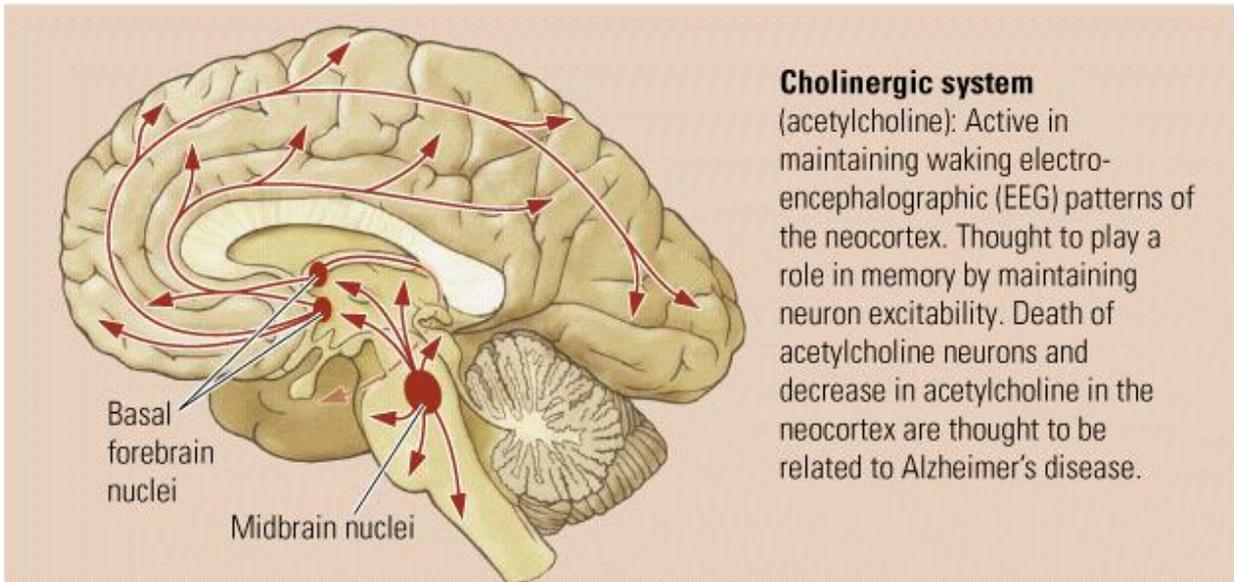
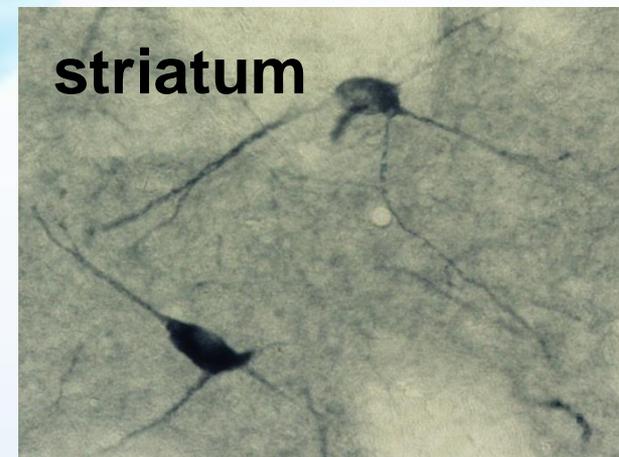
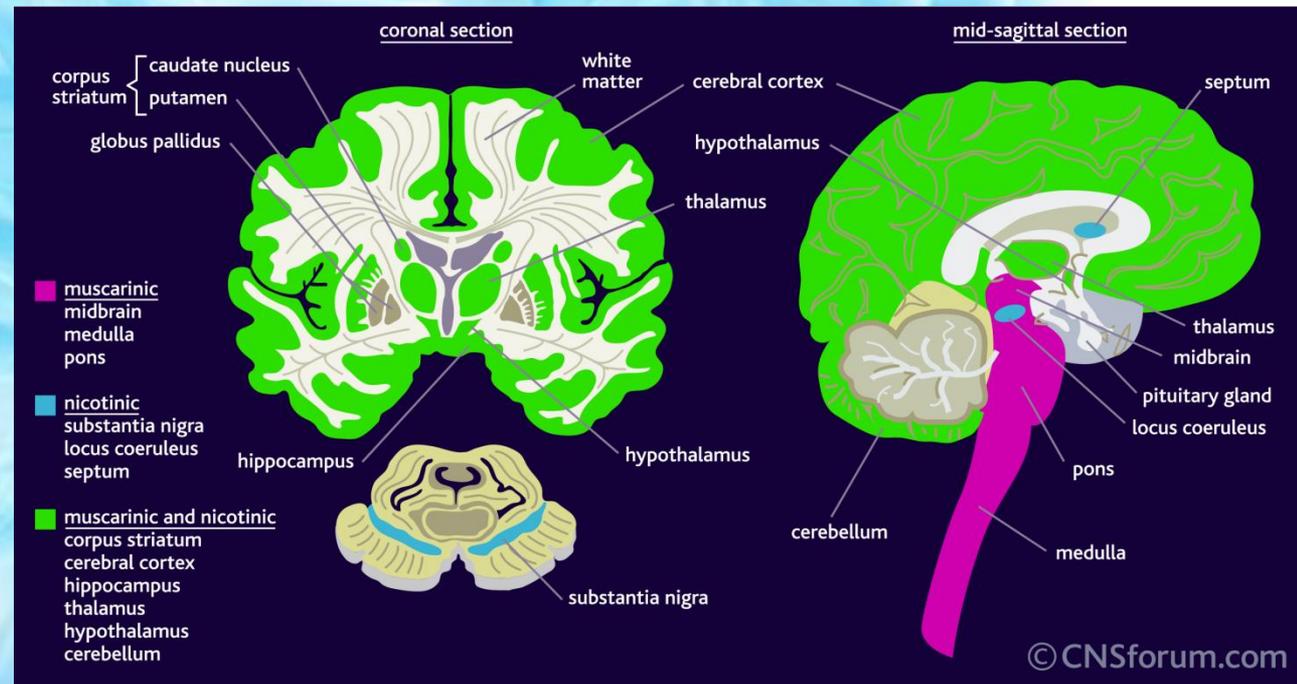
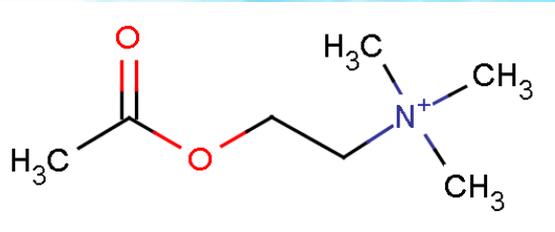


Fig. 1. After signalling, acetylcholine is released from receptors and broken down by acetylcholinesterase to be recycled in a continuous process.



Choline is required to transport fats in and out of cells, and is a precursor of acetylcholine, the neurotransmitter required for several brain functions including learning and memory.



Fosfolipidi contenenti colina

- Fosfatidilcolina
- Gliceril fosforilcolina (colina alfoscerato)
- Citidilfosforilcolina (CDP-Colina o Citicolina)
- Sfingosil fosforilcolina
- Lisofosfatidilcolina

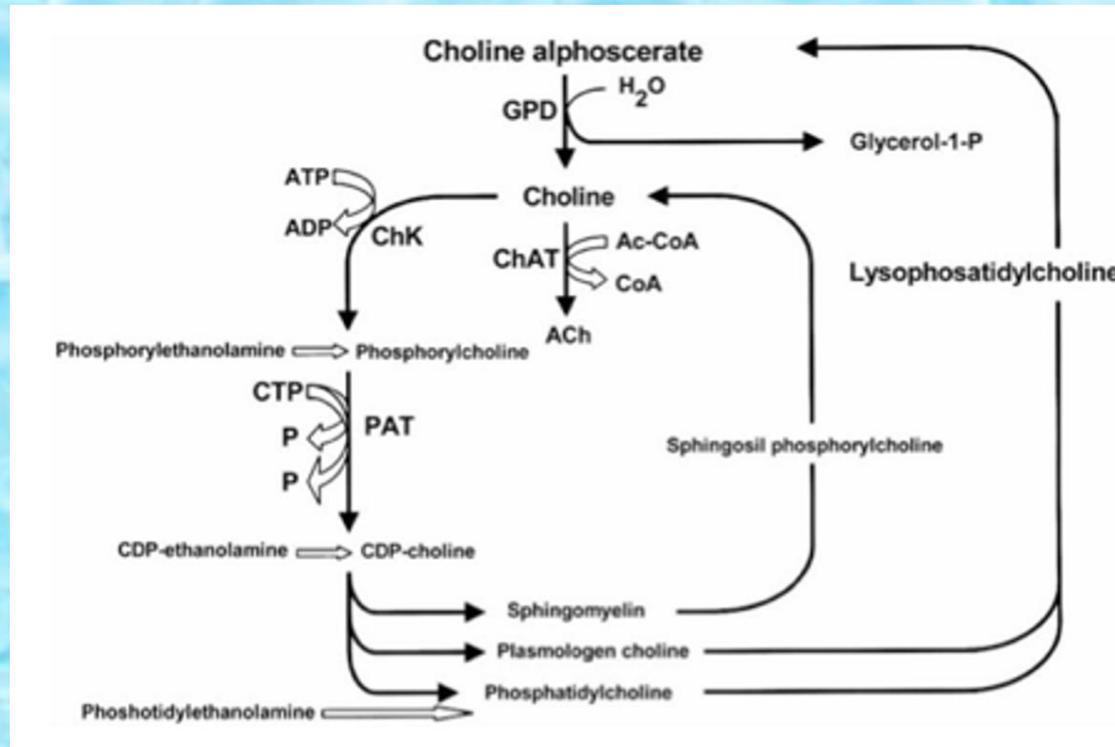
24 2014
OTTOBRE



CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

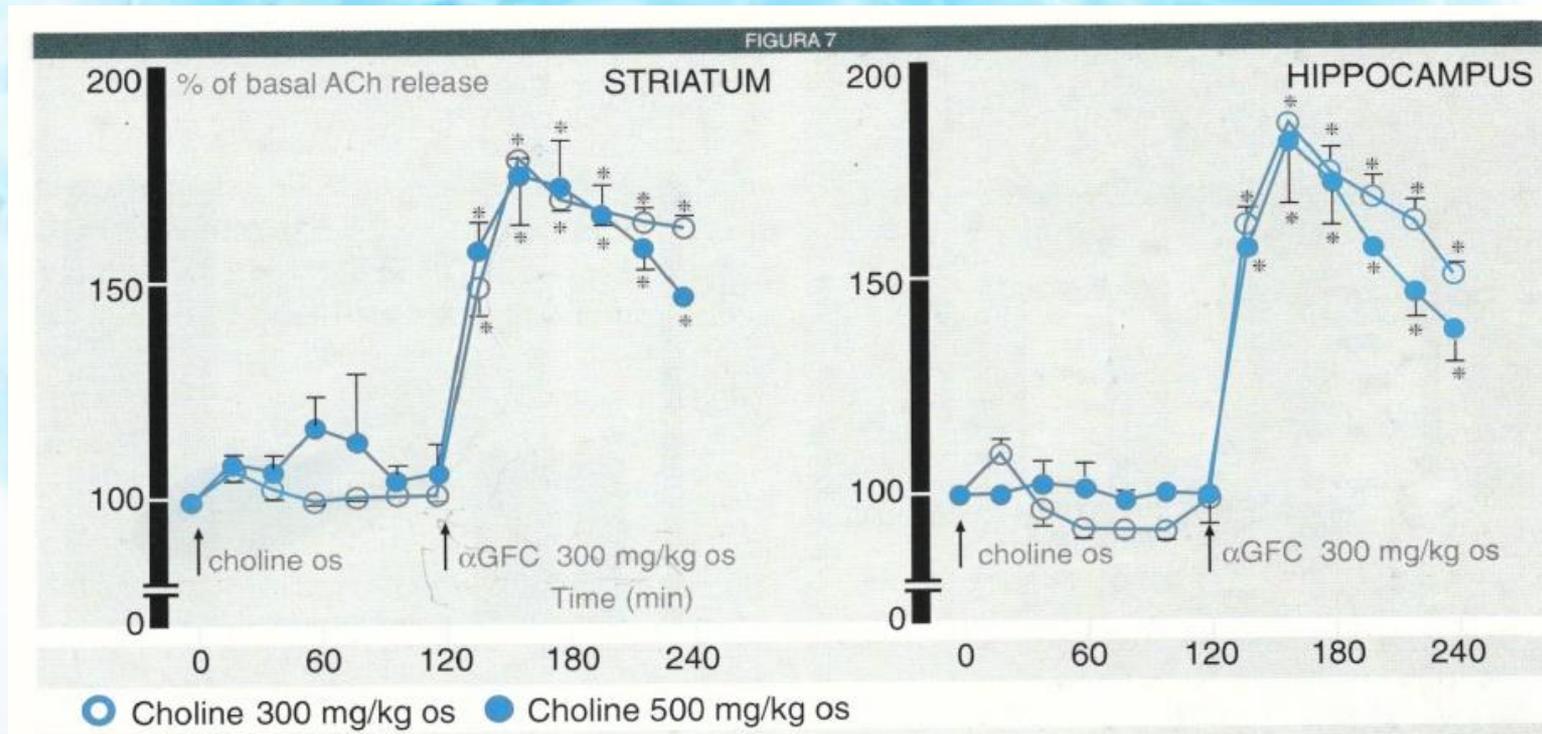
Choline and the choline-containing phospholipid phosphatidylcholine are essential for maintaining cell membrane integrity and structure.



Modified from: Abbiati et al., 1991

Choline is probably one of the most basic nutrients necessary for optimal cognitive function being the precursor for acetylcholine and is also used by cellular machinery for synthesizing phosphatidylcholine

Administration of Choline does not increase acetylcholine release, in the same rats, after two hours, choline alphoscerate shows efficacy.



PRECURSORI DELL'ACETILCOLINA

- **Lecitina (o fosfatidilcolina): principale fonte di colina di origine dietetica.**
- **Analisi: 12 trials condotti su pazienti affetti da malattia di Alzheimer, demenza vascolare, forme miste di demenza del tipo Alzheimer e vascolare e forme di decadimento cognitivo non chiaramente definite.**

NESSUNA EVIDENZA DI EFFETTI SUPERIORI AL PLACEBO

PRECURSORI DELL'ACETILCOLINA

La somministrazione di citicolina (citidina-5-difosfo-colina) dà luogo alla formazione di citidina e colina, che entrano nel metabolismo dei fosfolipidi e determinano un incremento dei livelli cerebrali di acetilcolina e dopamina.

Studi clinici sul composto hanno valutato l'efficacia principalmente in patologie cerebrovascolari (funzioni cognitive; recupero a seguito di ictus cerebrale di lieve o moderata entità).

citicolina

PRECURSORI DELL'ACETILCOLINA

Modesto, ma significativo, effetto sulla memoria e sul comportamento rispetto al placebo .

Ictus cerebrale : 1.652 soggetti, di cui solo 1.372 erano comparabili (583 con placebo e 789 con citicolina) e la dose più studiata è stata di 2.000 mg al giorno).

Soggetti trattati con citicolina: maggiori capacità di recupero e minori sequele permanenti rispetto a quelli trattati con placebo .

PRECURSORI DELL'ACETILCOLINA

La colina alfoscerato (alfa-gliceril-fosforil-colina) è, tra i precursori colinergici, quello che induce, in modelli animali, il più marcato aumento dei livelli cerebrali di acetilcolina.

Efficacia clinica : 9 trials controllati, randomizzati ed in doppio cieco.

1165 pazienti, di cui 486 affetti da malattia di Alzheimer, 421 da demenza vascolare e 208 da forme miste neurodegenerative e vascolari.

Colina-alfoscerato



CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

PRECURSORI DELL'ACETILCOLINA

I risultati ottenuti hanno messo in evidenza, nelle forme neurodegenerative, una differenza di 3.4 punti medi rispetto al placebo per il MMSE ed una differenza di 4.3 punti medi rispetto al placebo per la SGAG nella demenza vascolare.

Colina-alfoscerato

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats

Seyed Khosrow Tayebati^{*}, Maria Antonietta Di Tullio, Daniele Tomassoni, Francesco Amenta



24 2014 OTTOBRE



CONVEGNO
LA "TERAPIA MULTIFATTORIALE" NEL DETERIORAMENTO COGNITIVO DELL'ANZIANO: QUALI EVIDENZE ?

available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/brainres



BRAIN RESEARCH

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat

Seyed Khosrow Tayebati^{a,*}, Daniele Tomassoni^b, Antonio Di Stefano^c, Piera Sozio^c, Laura Serafina Cerasa^c, Francesco Amenta^a

Research Report

Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats

Daniele Tomassoni^a, Roberto Avola^b, Fiorenzo Mignini^a, Lucilla Parnetti^c, Francesco Amenta^{a,*}

Current Alzheimer Research, 2012, 9, 121-128

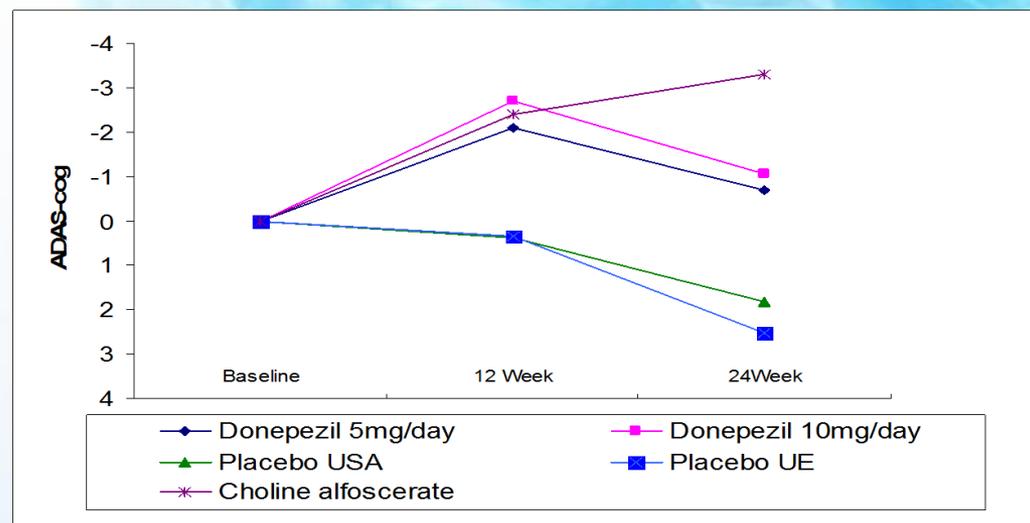
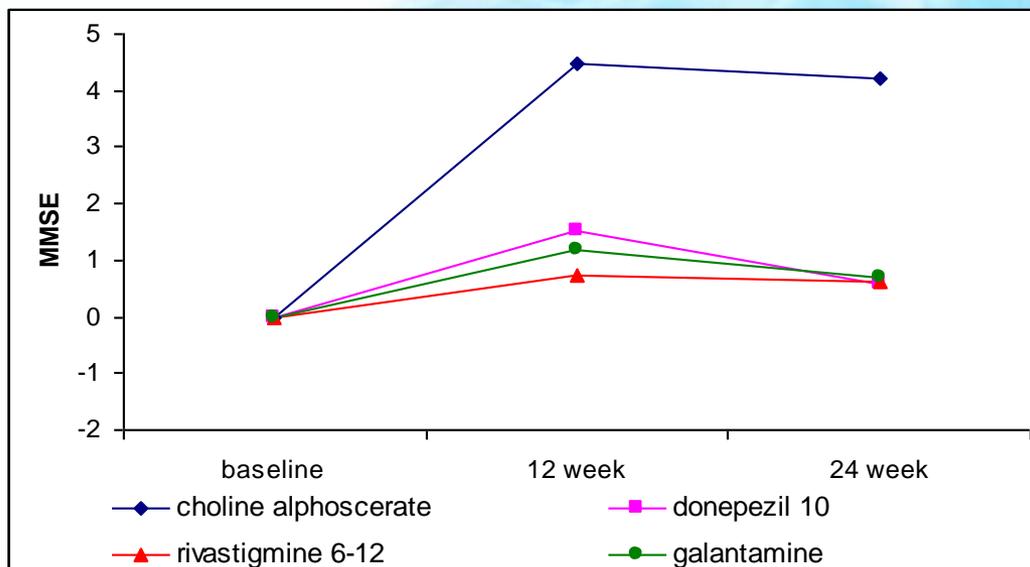
FINAL

121

Effects of Cholinergic Enhancing Drugs on Cholinergic Transporters in the Brain and Peripheral Blood Lymphocytes of Spontaneously Hypertensive Rats

Daniele Tomassoni^{1,*}, Assia Catalani², Carlo Cinque², Maria Antonietta di Tullio³, Seyed Khosrow Tayebati³, Angela Cadoni⁴, Innocent Ejike Nwankwo³, Enea Traini³ and Francesco Amenta³

PRECLINICAL DATA



Referenza	Farmaco	Dose giornaliera	N. di pazienti esaminati
Abbati C, et al., 1991 ¹⁷⁰	Colina alfoscerato	1 g	20
Vezzetti V, et al., 1992 ¹⁷¹	Colina alfoscerato	1200 mg	30
Parnetti L, et al., 1993 ¹⁷²	Colina alfoscerato	800 mg + 400 mg	65
Moreno de Jesus Moreno, 2002 ¹⁶⁹	Colina alfoscerato	3 × 400 mg	132
Holmes, et al., 2004 ¹⁷³	Donepezil	10 mg	41
Nunez M, et al., 2003 ¹⁷⁶	Donepezil	10 mg	99
Rogers SL, et al., 1998a ¹⁷³	Donepezil	10 mg	150
Rogers SL, et al., 1998b ¹⁷⁴	Donepezil	10 mg	156
Gauthier S, et al., 2002 ¹⁷⁵	Donepezil	5 mg × 4 settimane poi 10 mg	91
Agid Y, et al., 1998 ¹⁶⁵	Rivastigmina	6 mg	103
Corey-Bloom J, et al., 1998 ¹⁶¹	Rivastigmina	fino a 12 mg	231
Roessler et al., 1999 ¹⁶²	Rivastigmina	fino a 12 mg	243
Wilkinson et al., 2000 ¹⁶³	Rivastigmina	fino a 12 mg	55
Gauthier S, et al., 2002 ¹⁷⁵	Rivastigmina	fino a 12 mg	1166
Gauthier S, et al., 2006 ¹⁶⁴	Rivastigmina	fino a 12 mg	2366
Jones RW, et al., 2004 ¹⁷⁶	Donepezil	5 mg × 4 settimane poi 10 mg	64
	Galantamina	4 mg × 4 settimane, 8 mg × 4 settimane 12 mg fino alla 24 ^a 2 volte/die	56
Patterson CE, et al., 2004 ¹⁶⁵	Galantamina	4 mg × 4 settimane, 8 mg × 4 settimane 12 mg fino alla 24 ^a 2 volte/die	36



Available online at www.sciencedirect.com



Mechanisms of Ageing and Development 127 (2006) 173–179

mechanisms of ageing
and development

www.elsevier.com/locate/mechagedev

Association with the cholinergic precursor choline alphoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: An approach for enhancing cholinergic neurotransmission

Francesco Amenta*, Seyed Khosrow Tayebati, Daniela Vitali, Maria Antonietta Di Tullio

Sezione di Anatomia Umana, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica, Università di Camerino, Via Scalzino 3, 62032 Camerino, Italy

Table 1

Effect of treatment with choline, choline alphoscerate or rivastigmine alone or in association on acetylcholine content in rat frontal cortex, hippocampus and striatum

	Frontal cortex	Hippocampus	Striatum
Control (<i>n</i> = 4)	0.45 ± 0.02	1.02 ± 0.09	2.95 ± 0.25
Choline (<i>n</i> = 5)	0.39 ± 0.01	0.95 ± 0.06	3.05 ± 0.21
Choline alphoscerate (<i>n</i> = 5)	0.61 ± 0.02*	1.31 ± 0.10*	3.5 ± 0.62*
Rivastigmine (2.5 mg/kg) (<i>n</i> = 5)	0.57 ± 0.01*	1.41 ± 0.11*	3.3 ± 0.14*
Choline + 0.625 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.51 ± 0.03*	1.29 ± 0.08*	3.15 ± 0.17*
Choline alphoscerate + 0.625 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.78 ± 0.02**	1.85 ± 0.07**	3.92 ± 0.29**
Choline + 2.5 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.65 ± 0.04*	1.76 ± 0.09*	3.83 ± 0.26*
Choline alphoscerate + 2.5 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	1.31 ± 0.07***	2.03 ± 0.18***	4.35 ± 0.33***

Choline Alphoscerate, between cholinergic precursors, induces, in animal models, the higher increase in the levels of acetylcholine.

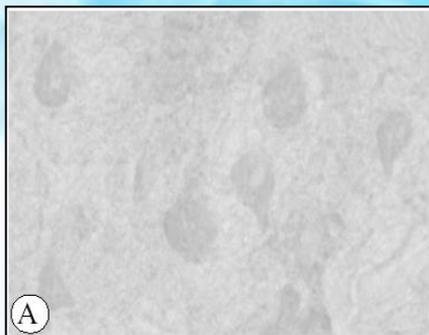
Association with a cholinesterase inhibitor shows better results than the inhibitor or the precursor alone.

Table 1

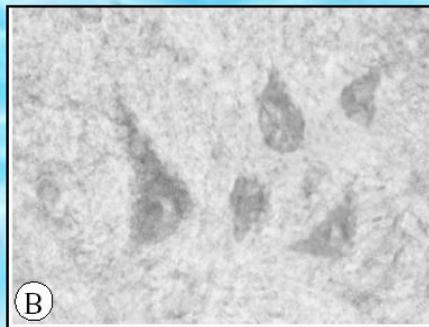
Effect of treatment with choline, choline alphoscerate or rivastigmine alone or in association on acetylcholine content in rat frontal cortex, hippocampus and striatum

	Frontal cortex	Hippocampus	Striatum
Control (<i>n</i> = 4)	0.45 ± 0.02	1.02 ± 0.09	2.95 ± 0.25
Choline (<i>n</i> = 5)	0.39 ± 0.01	0.95 ± 0.06	3.05 ± 0.21
Choline alphoscerate (<i>n</i> = 5)	0.61 ± 0.02*	1.31 ± 0.10*	3.5 ± 0.62*
Rivastigmine (2.5 mg/kg) (<i>n</i> = 5)	0.57 ± 0.01	1.41 ± 0.11	3.3 ± 0.14
Choline + 0.625 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.51 ± 0.03*	1.29 ± 0.08*	3.15 ± 0.17*
Choline alphoscerate + 0.625 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.78 ± 0.02**	1.85 ± 0.07**	3.92 ± 0.29**
Choline + 2.5 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	0.65 ± 0.04*	1.76 ± 0.09*	3.83 ± 0.26*
Choline alphoscerate + 2.5 mg/kg rivastigmine (<i>n</i> = 6)	1.31 ± 0.07***	2.03 ± 0.18***	4.35 ± 0.33***

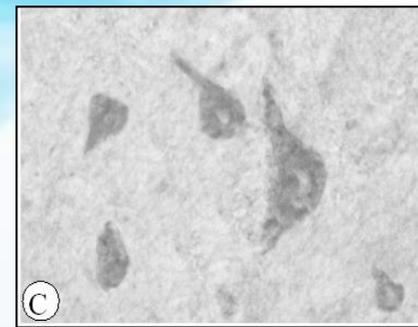
Data are the means ± S.E. and are expressed in ng of acetylcholine/mg protein. Analysis included three samples per animal.



Control

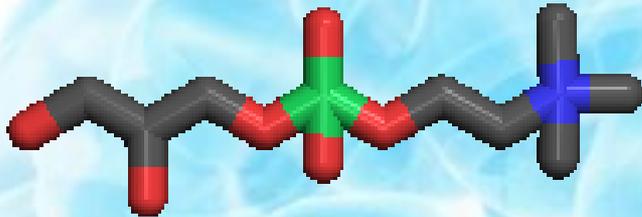


Choline Alphoscerate



Rivastigmine

Colina Alfoscerato



+

Donepezil



Effetto dell'Associazione inibitore delle colinesterasi e Colina alfoscerato sul deficit cognitivo in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer con compromissione cerebrovascolare

ASCOMALVA

Studio ASCOMALVA

Studio controllato, randomizzato ed in doppio cieco.

Numero OsSC: 2008-004667-19

Trattamento farmacologico

***Trattamento 1:* Donepezil cp, dose pro/die 10 mg, (oppure Donepezil 5 mg, se non tollerata la dose di 10 mg) associato a placebo**

***Trattamento 2:* Donepezil cp, dose pro/die 10 mg (oppure Donepezil 5 mg, se non tollerata la dose di 10 mg) associato a Colina alfoscerato 2 x 600 mg/die in flaconcino bevibile.**



Variabili di efficacia primaria

Valutazione deterioramento cognitivo:

Mini Mental State Evaluation (MMSE)

Global Deterioration Scale (GDS),

Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-cog)

Frontal Assessment Battery (FAB),

Trail Making Test A –B

Variabili di efficacia secondarie:

Valutazione Funzionale:

Basic Activities of Daily Living (BADL);

Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

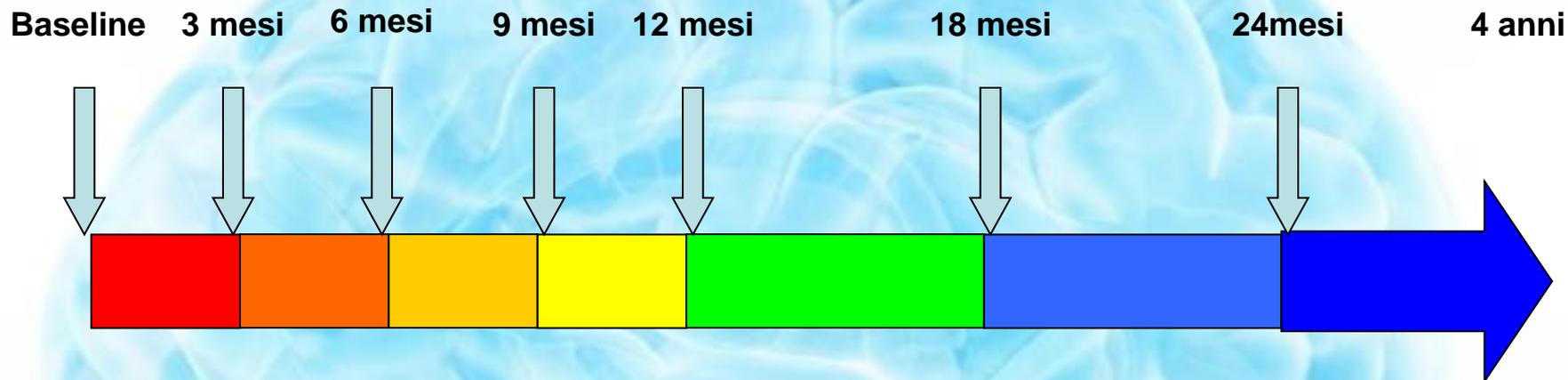
Valutazione dei disturbi del comportamento:

Neuropsychiatric Inventory (NPI), L'NPI valuta anche la quantità di stress nel caregiver generata da ciascuno dei disturbi neuropsichiatrici (NPI-S).

Valutazione della progressione delle atrofie cerebrali:

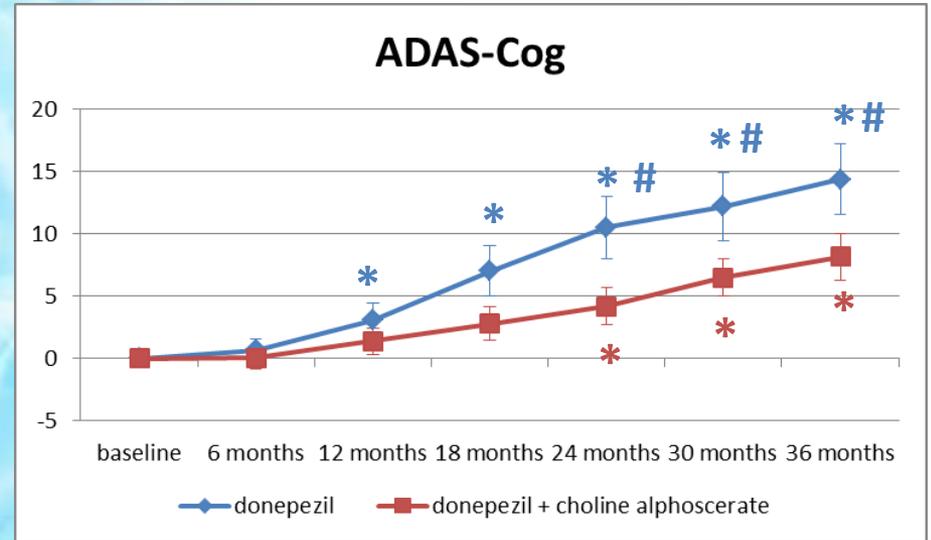
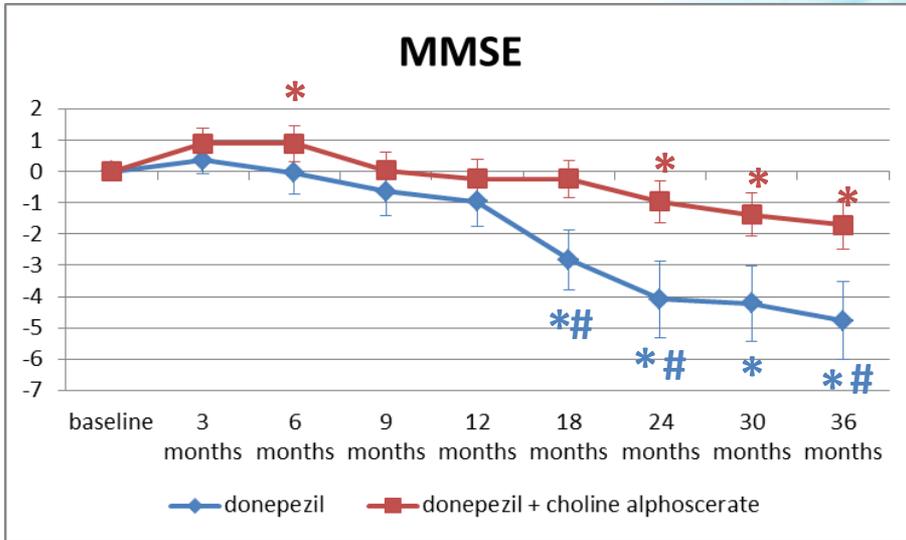
ARWMC Rating Scale

Sequenza temporale dello studio

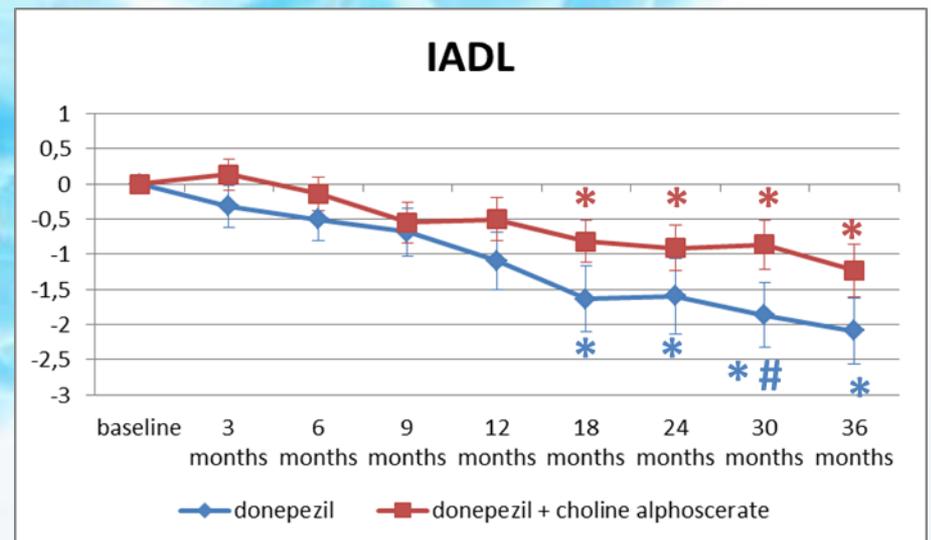
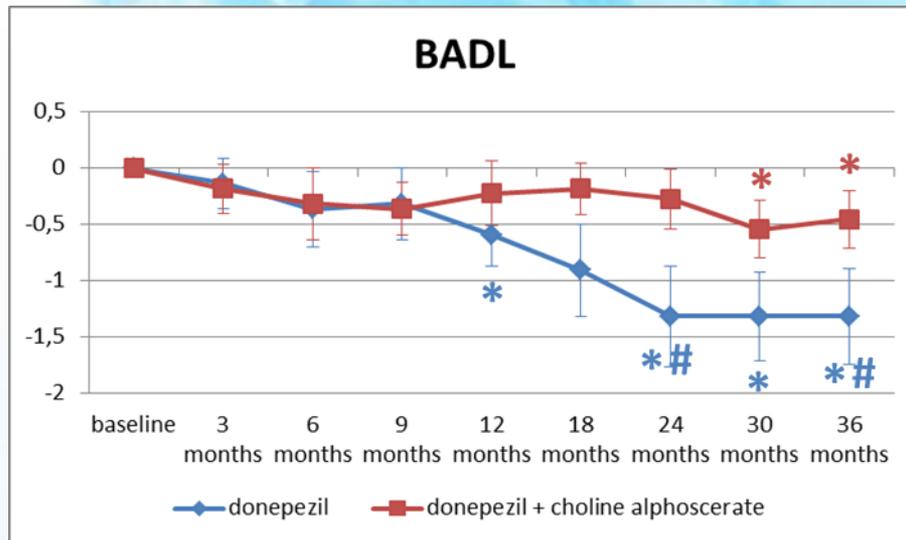


Sesso (M/F)	37% ♂ / 63% ♀	
	Monoterapia	Associativa
Età	78 ± 5	76 ± 8
Scolarità	7 ± 3	8 ± 5
MMSE al reclutamento	20.3 ± 2.9	19.9 ± 3.1
ADAS_Cog al reclutamento	29.7 ± 8.2	27.0 ± 7.4

Valutazione del Declino cognitivo



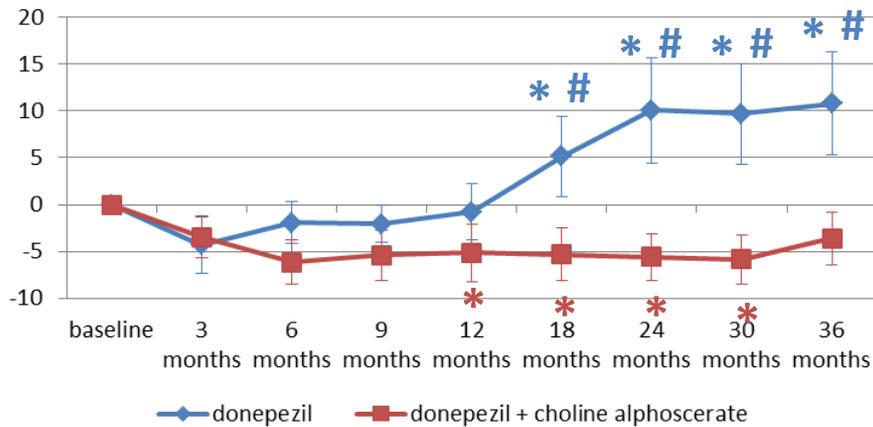
Valutazione funzionale



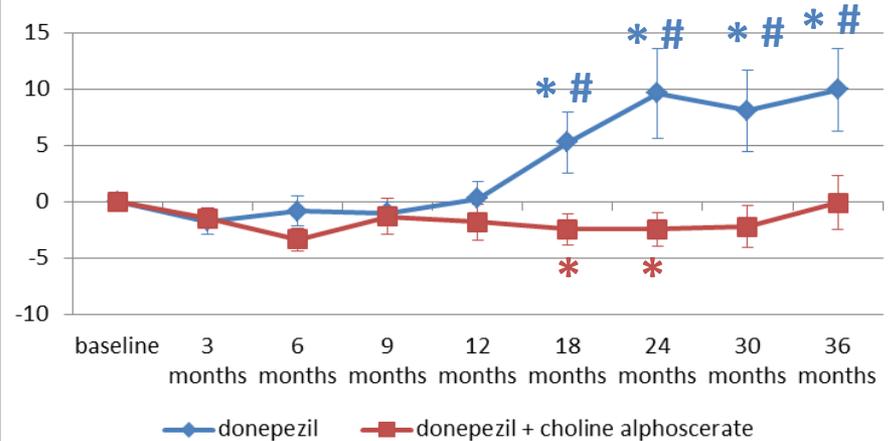
I dati sono la media \pm S.E.M. * : $p < 0,05$ vs. baseline # : $p < 0,05$ vs. terapia associativa

Valutazione dei disturbi comportamentali

NPI FxS

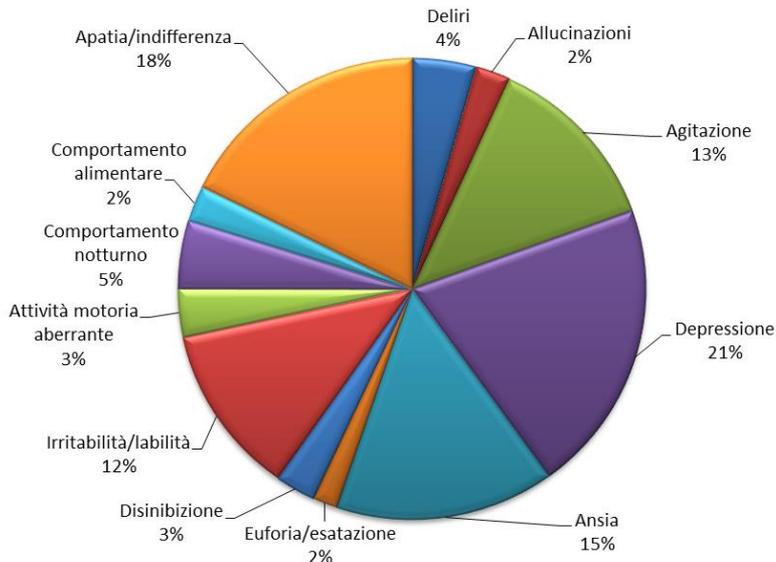


NPI distress



I dati sono la media \pm S.E.M. * : p < 0,05 vs. baseline # : p < 0,05 vs. terapia associativa

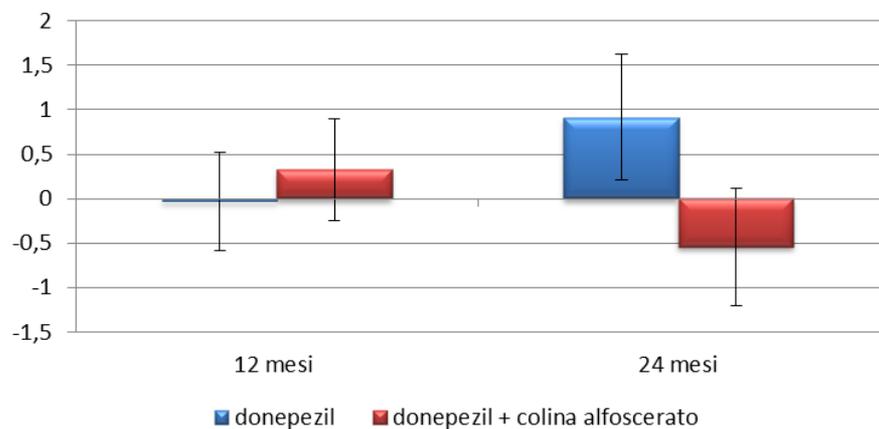
Scomposizione NPI



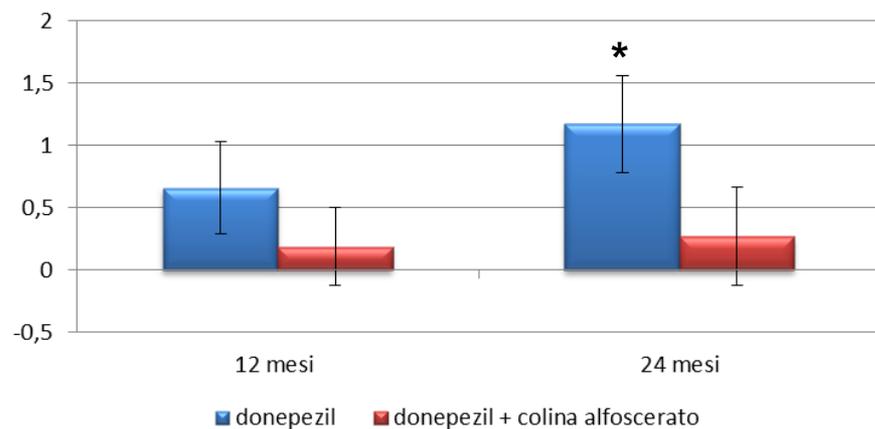
- **Agitazione**
- **Ansia**
- **Apatia**
- **Depressione**
- **Irritabilità**

Sono i fattori più rilevanti nell'NPI

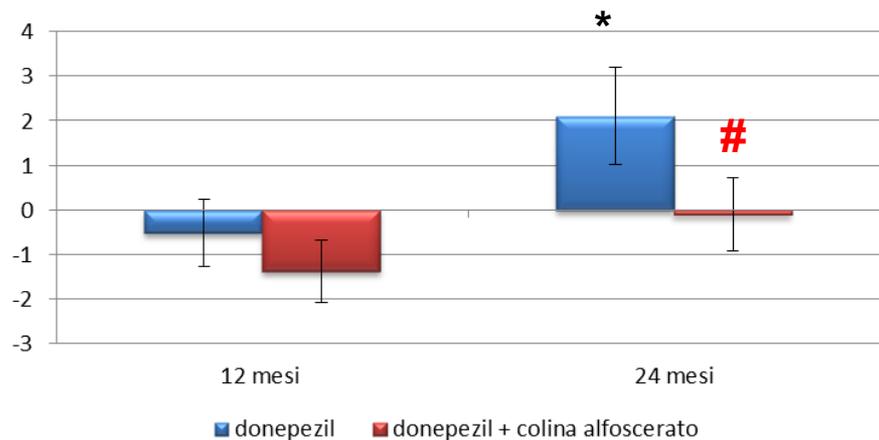
Variazioni NPI agitazione



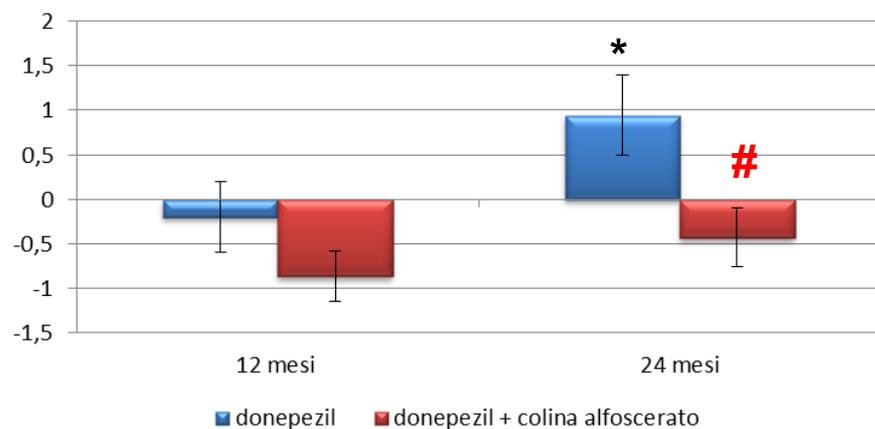
Variazioni stress agitazione



Variazioni NPI depressione

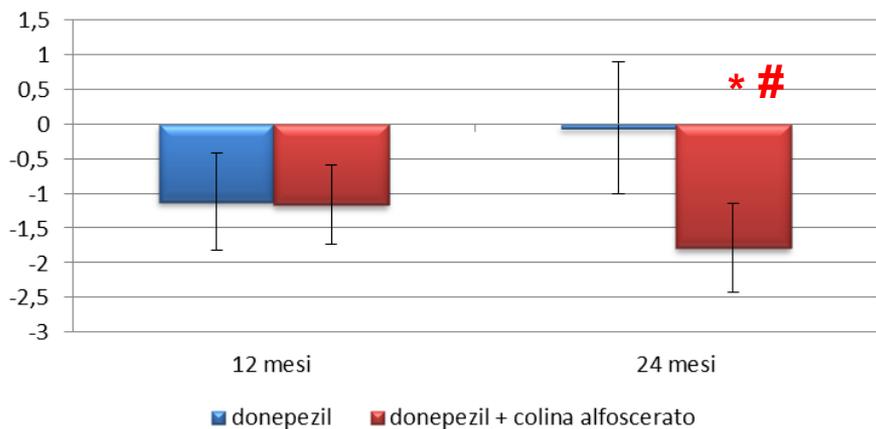


Variazioni stress depressione

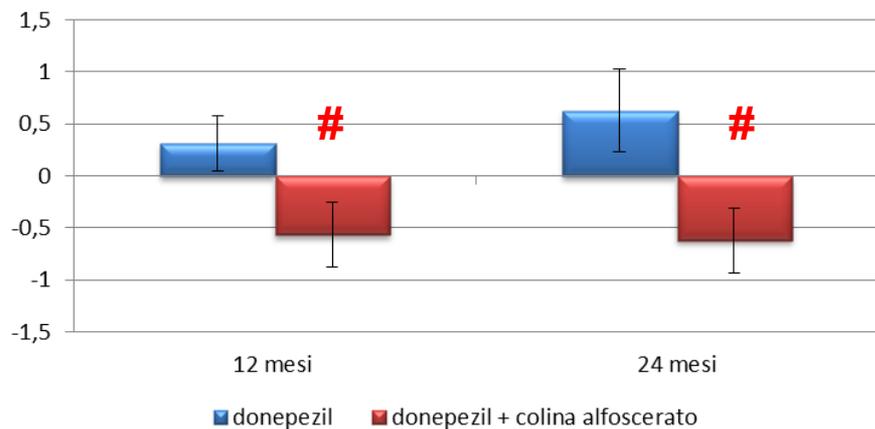


I dati sono la media \pm S.E.M. * : $p < 0,05$ vs baseline # : $p < 0,05$ vs monoterapia donepezil

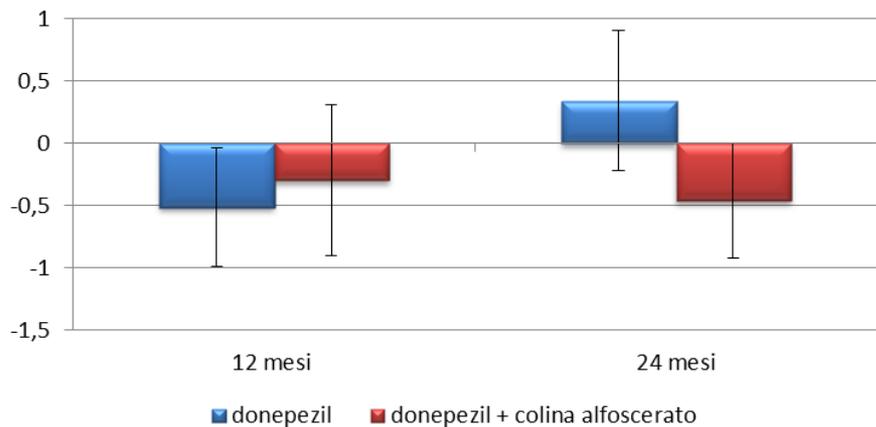
Variazioni NPI ansia



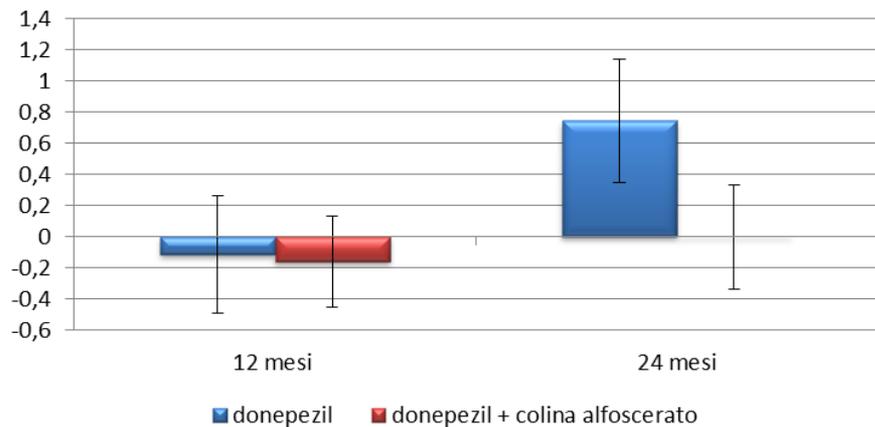
Variazioni stress ansia



Variazioni NPI irritabilità

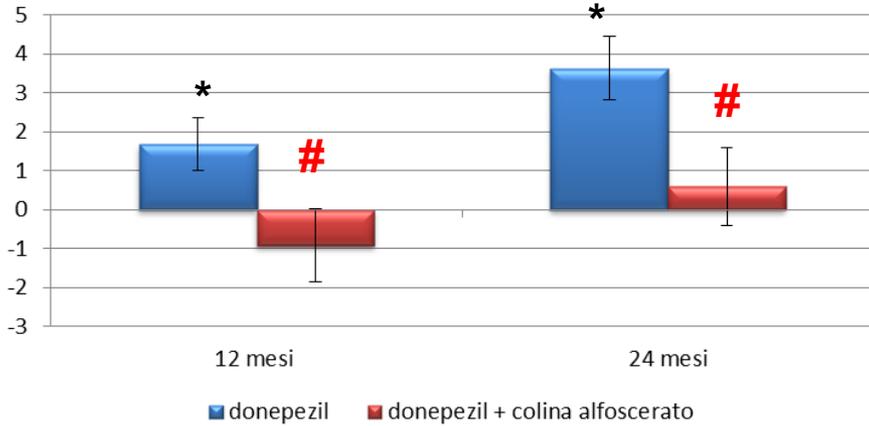


Variazioni stress irritabilità

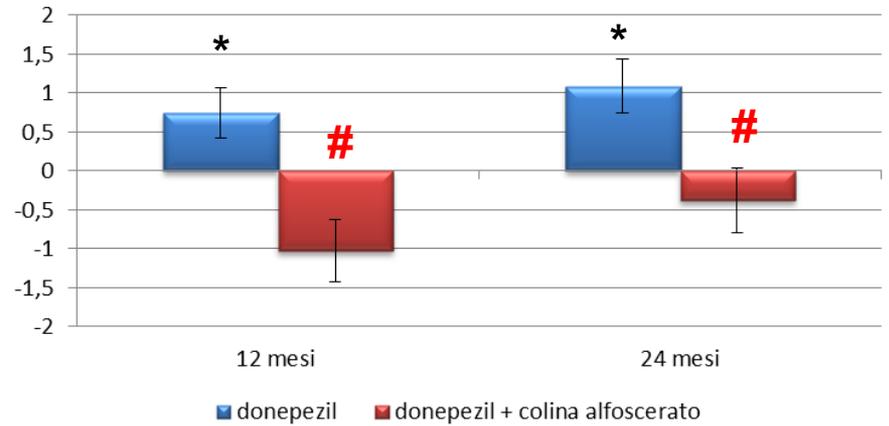


I dati sono la media \pm S.E.M. * : $p < 0,05$ vs baseline # : $p < 0,05$ vs monoterapia donepezil

Variazioni NPI apatia

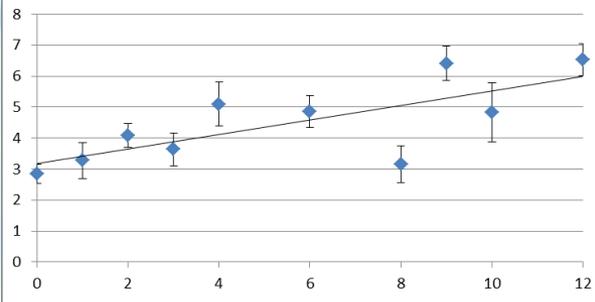


Variazione stress apatia

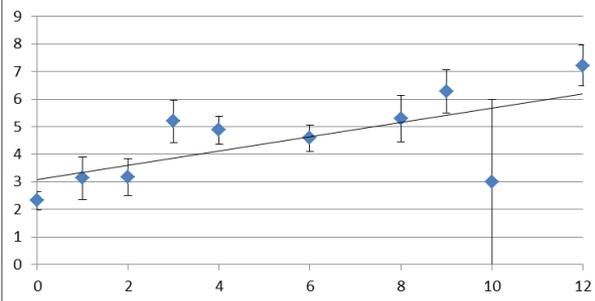


I dati sono la media \pm S.E.M. * : $p < 0,05$ vs baseline # : $p < 0,05$ vs monoterapia donepezil

Depression as a function of Apathy



Apathy as a function of Depression

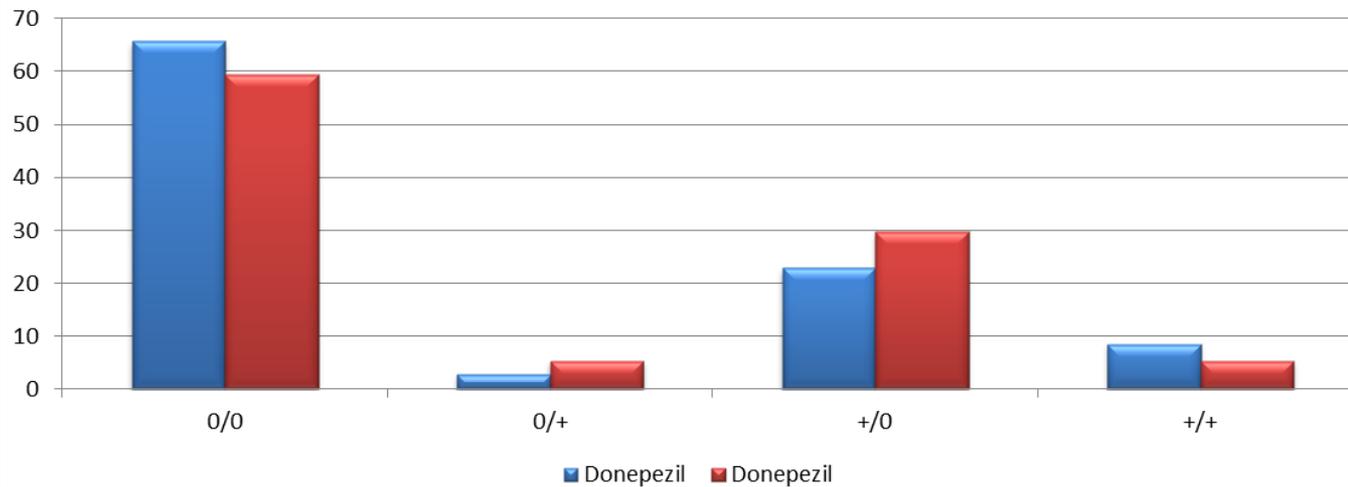


Correlations

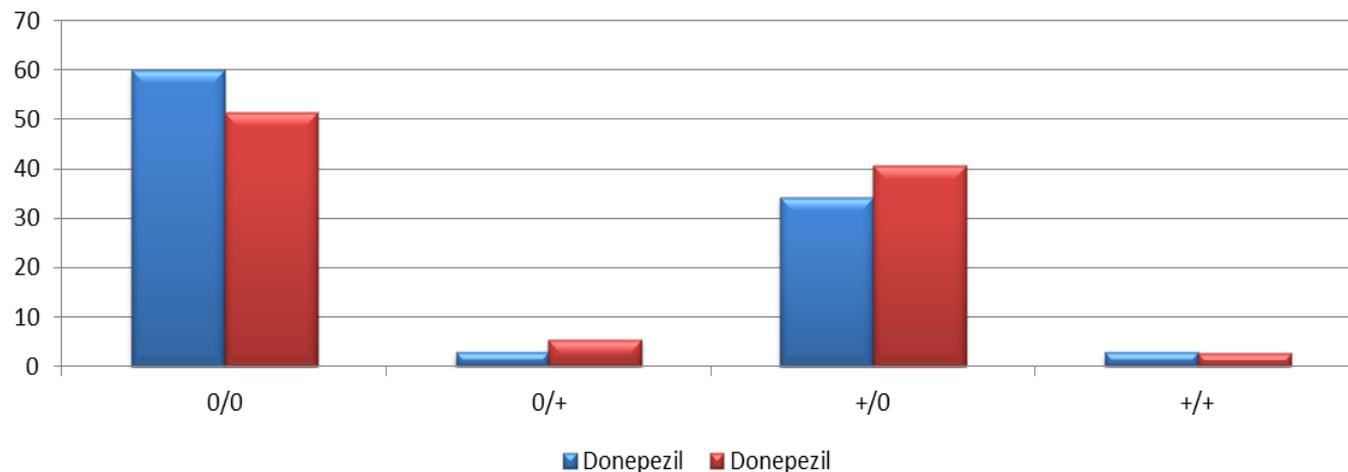
		depressione	apatia
depressione	Pearson Correlation	1	,335**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	476	476
apatia	Pearson Correlation	,335**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	476	476

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlazione NPI depressione / assunzione antidepressivi



Correlazione NPI ansia / assunzione ansiolitici



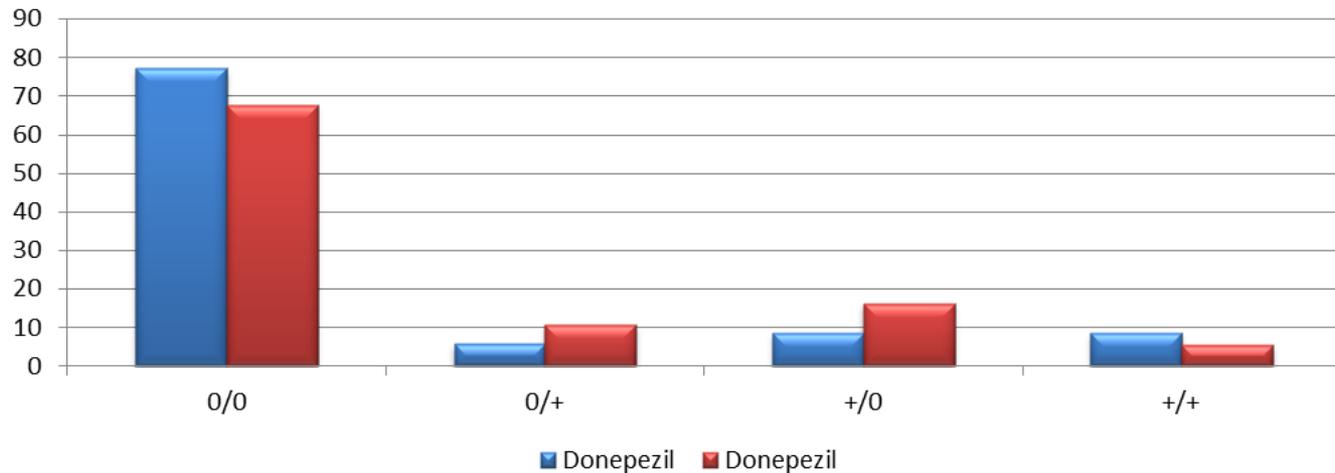
0/0 : non riduzione NPI – non aumento assunzione farmaco

0/+ : non riduzione NPI – aumento assunzione farmaco

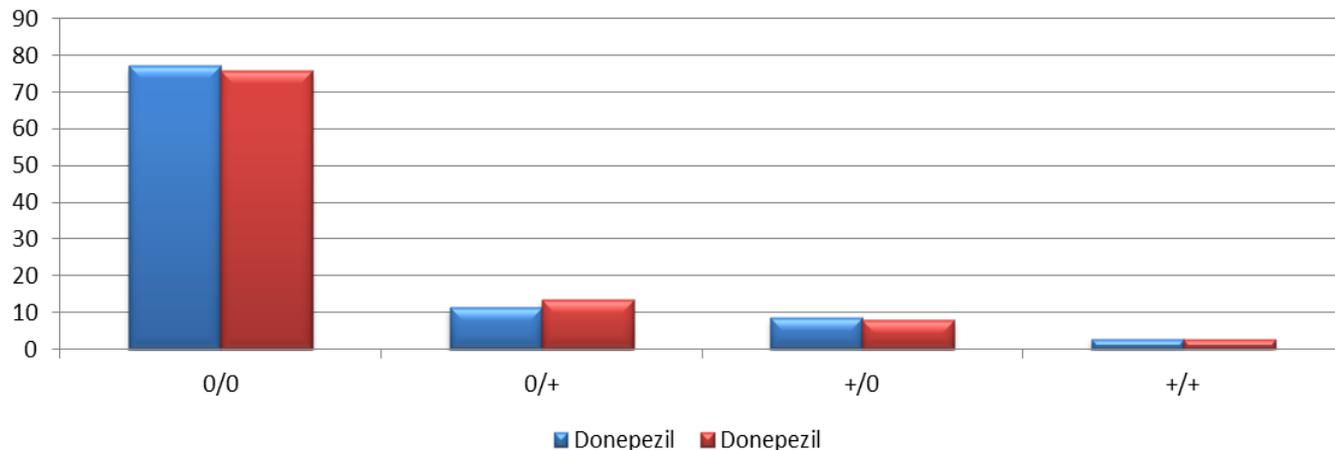
+/0 : riduzione NPI – non aumento assunzione farmaco

+/+ : riduzione NPI – aumento assunzione farmaco

Correlazione NPI deliri / assunzione antipsicotici



Correlazione NPI allucinazioni / assunzione antipsicotici



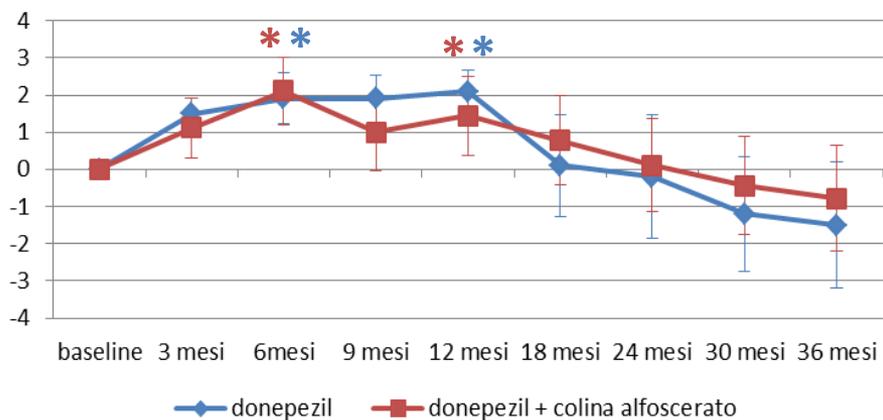
0/0 : non riduzione NPI – non aumento assunzione farmaco

0/+ : non riduzione NPI – aumento assunzione farmaco

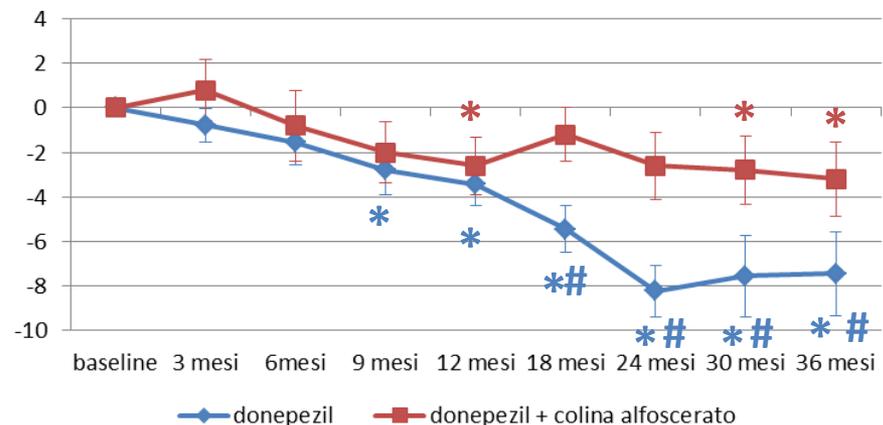
+/0 : riduzione NPI – non aumento assunzione farmaco

+/+ : riduzione NPI – aumento assunzione farmaco

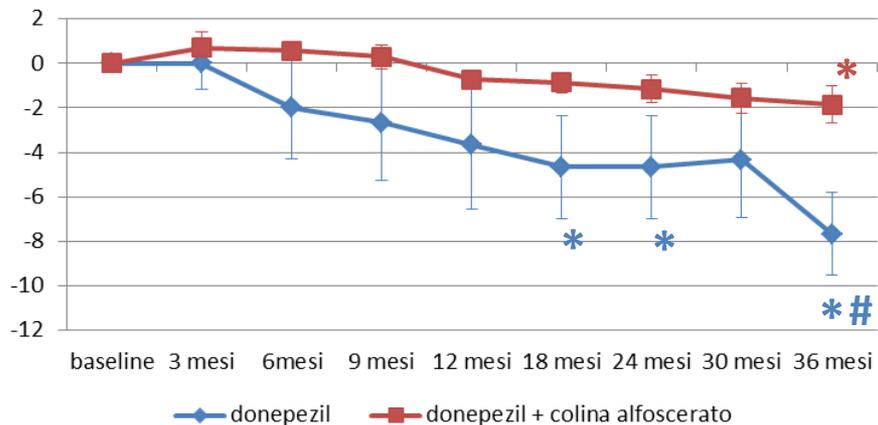
MMSE 24-21



MMSE 20-18



MMSE 17-14



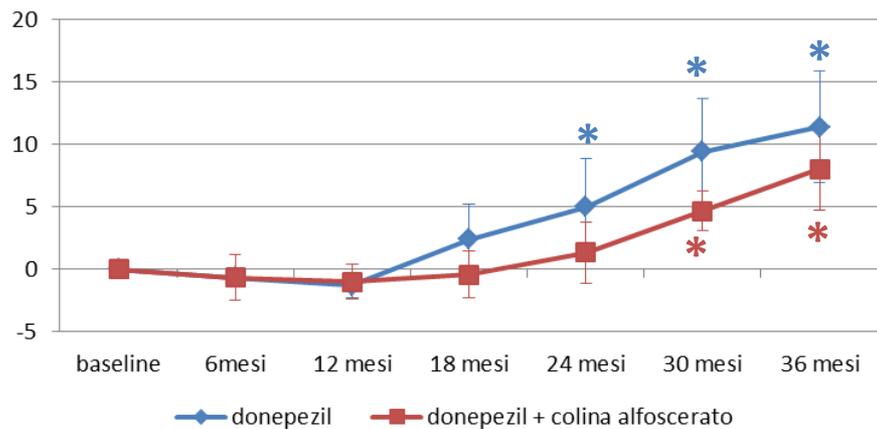
24 2014
OTTOBRE



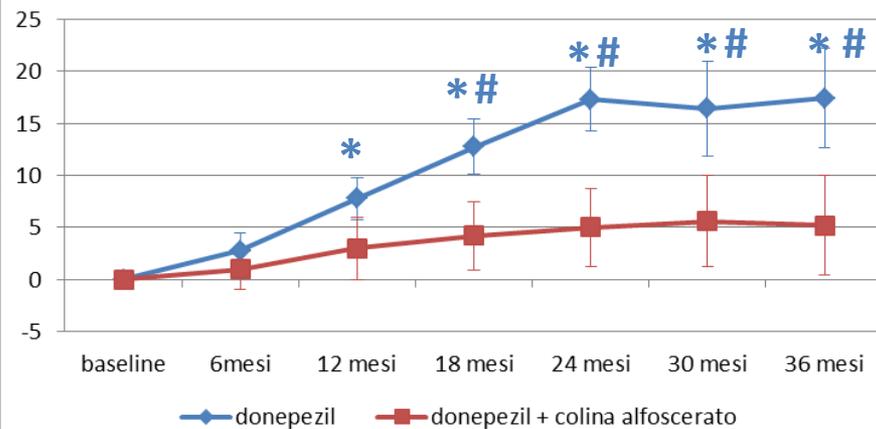
CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

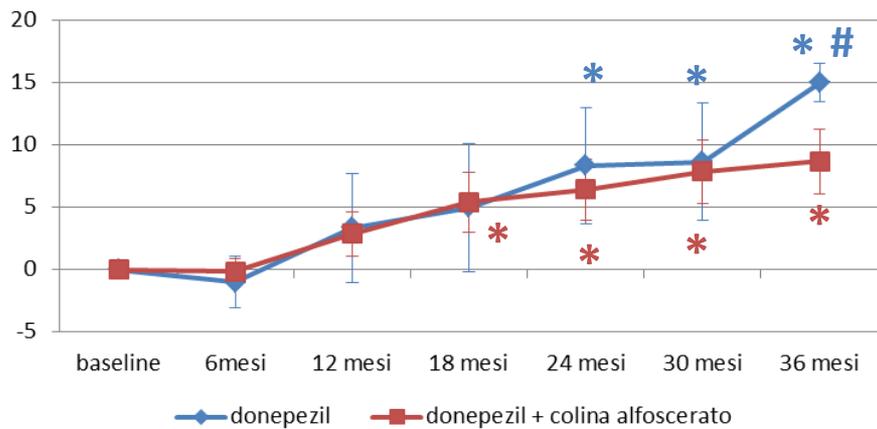
ADAS-Cog 24-21



ADAS-Cog 20-18



ADAS-Cog 17-14



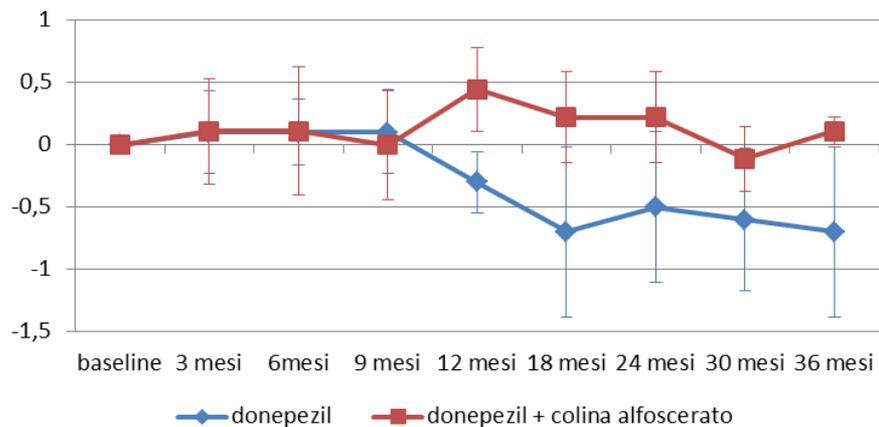
24 2014
OTTOBRE



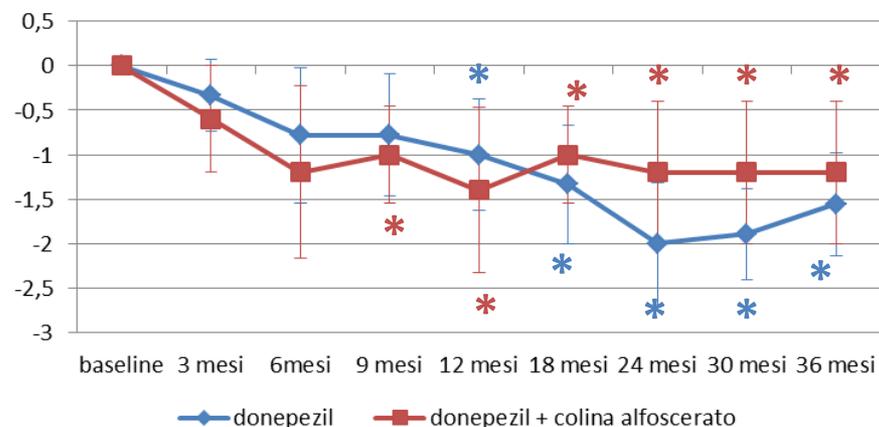
CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

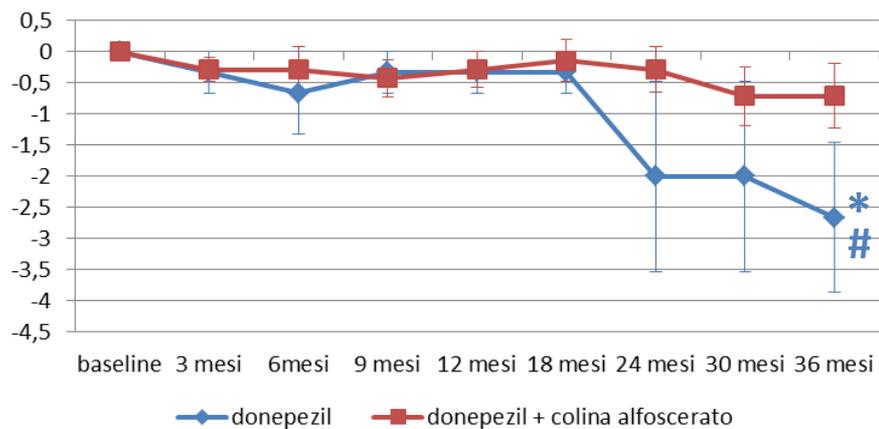
BADL 24-21



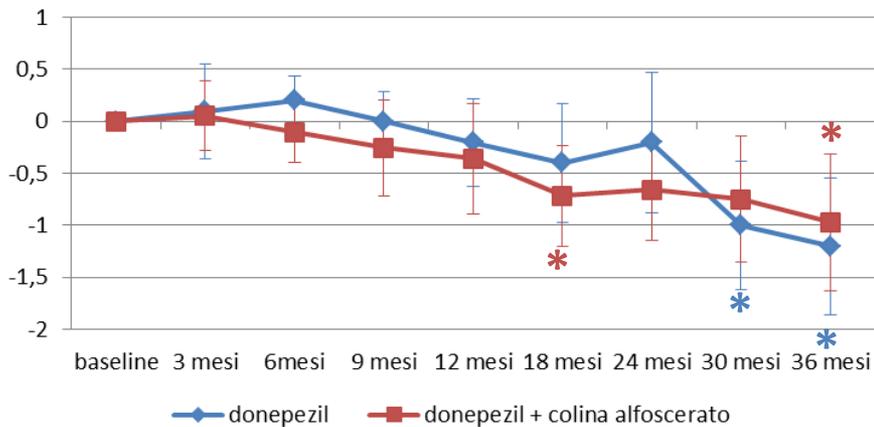
BADL 20-18



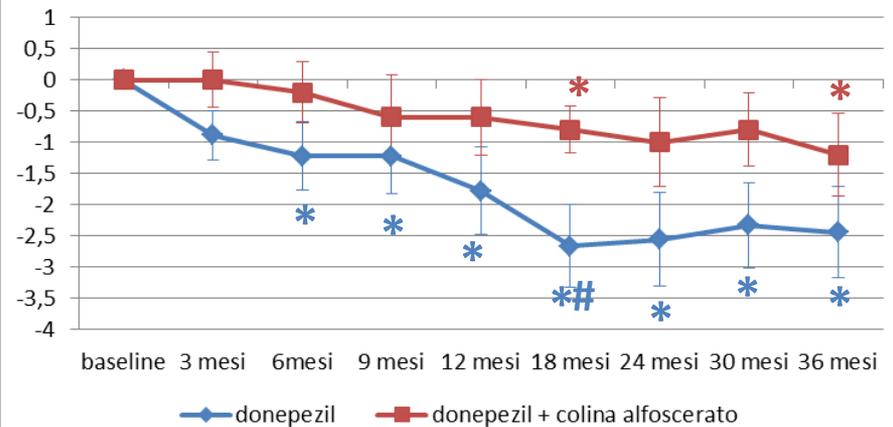
BADL 17-14



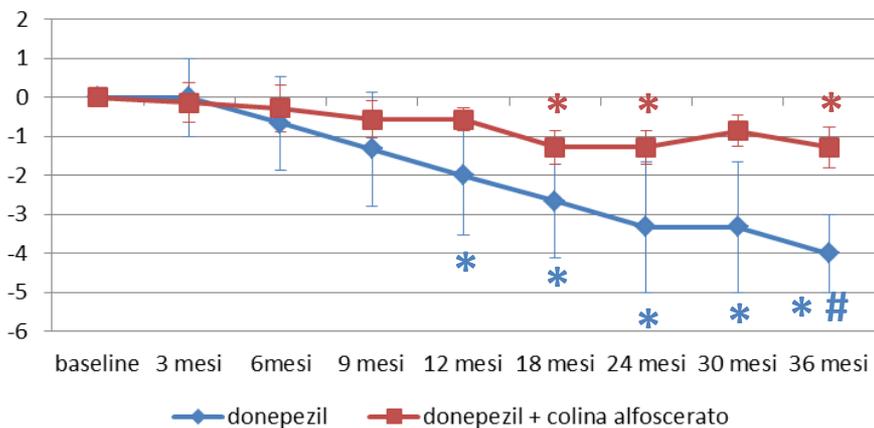
IADL 24-21



IADL 20-18



IADL 17-14

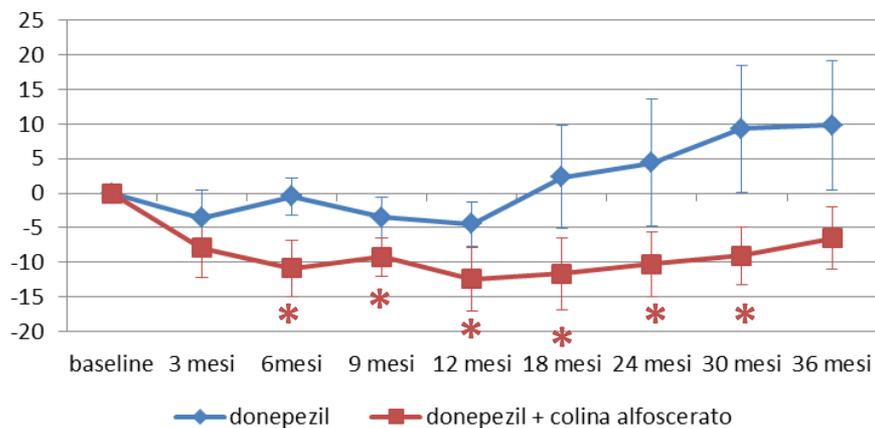


24²⁰¹⁴
OTTOBRE

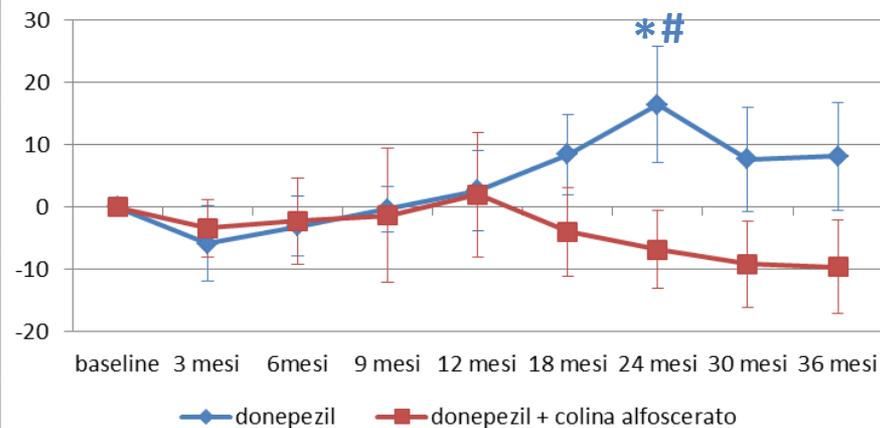


CONVEGNO
LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

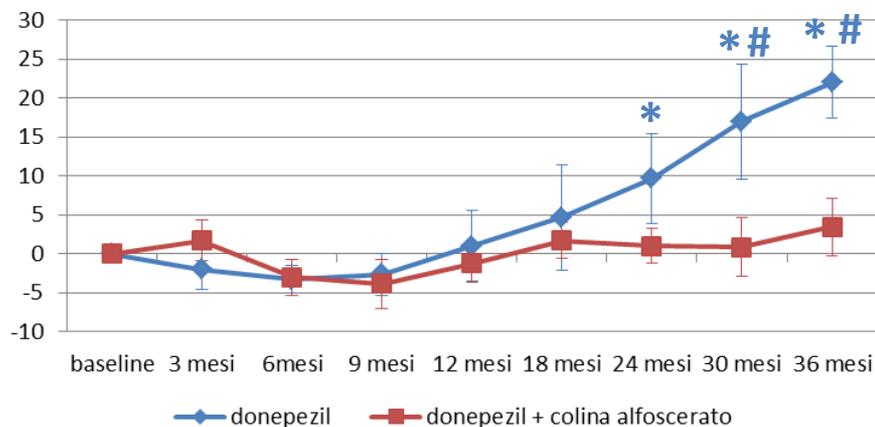
NPI FxG 24-21



NPI FxG 20-18



NPII FxG 17-14



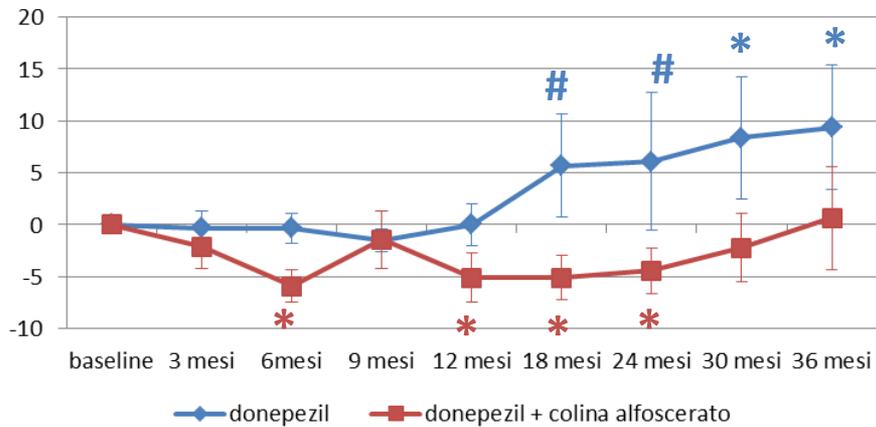
24 2014
OTTOBRE



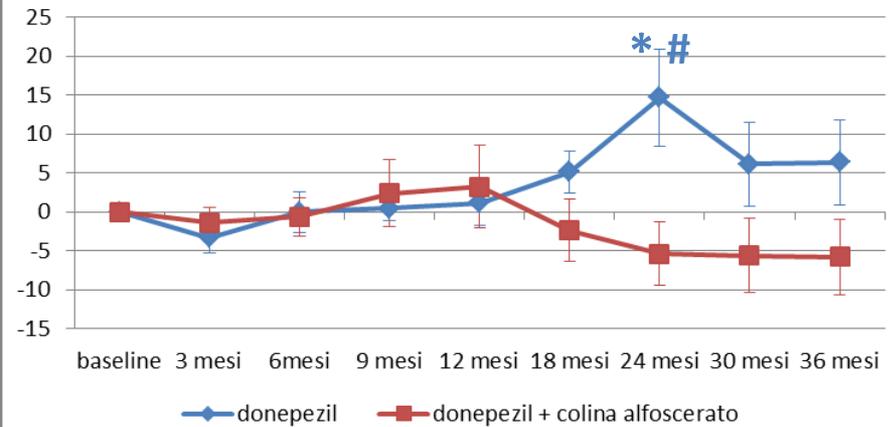
CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

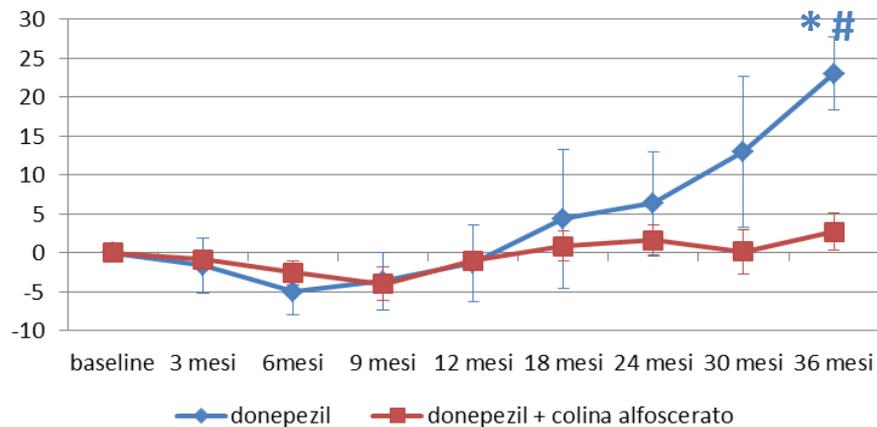
NPI Stress 24-21



NPI Stress 20-18



NPI stress 17-14



24 2014
OTTOBRE

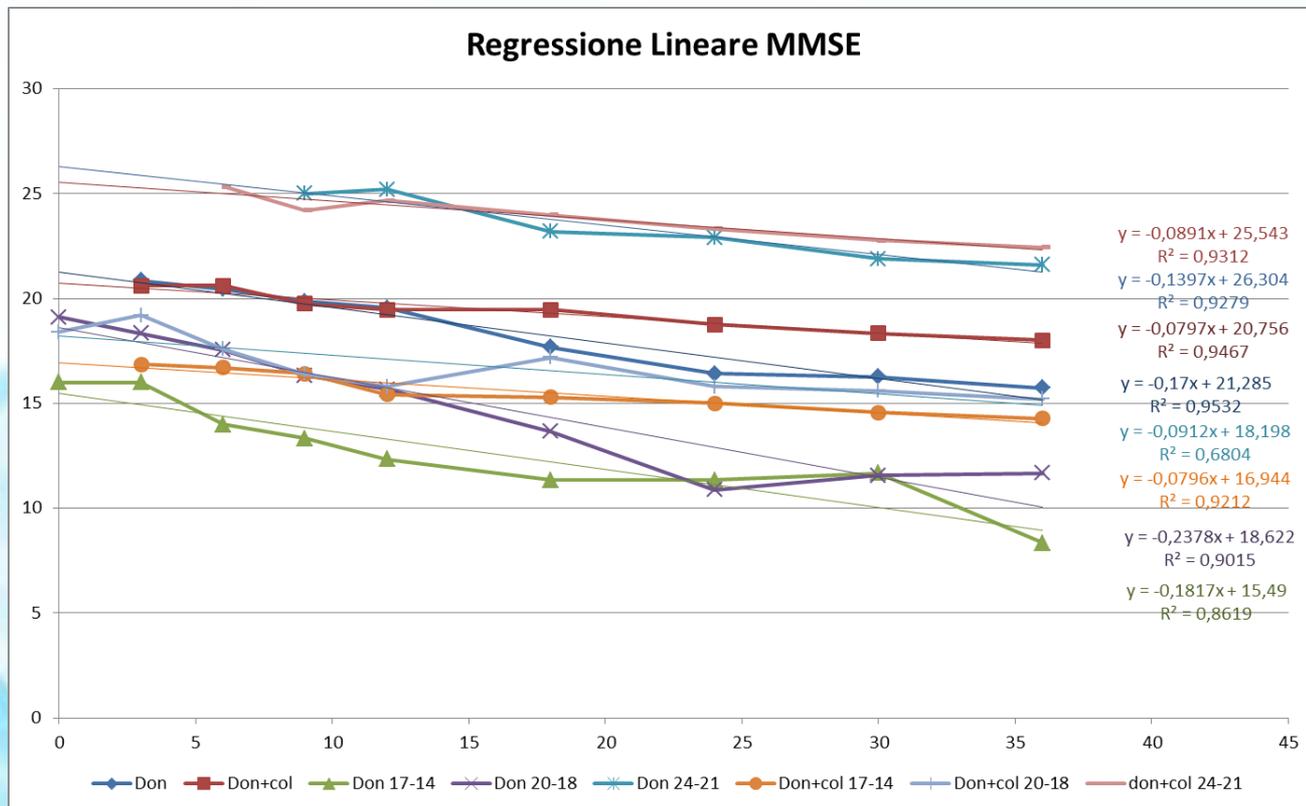


CONVEGNO

LA "TERAPIA
MULTIFATTORIALE"
NEL DETERIORAMENTO
COGNITIVO
DELL'ANZIANO:
QUALI EVIDENZE ?

Pazienti ritirati dopo tre anni

Terapia	No.	Donepezil + placebo		No.	Donepezil + colina alfoscerato	
Cause di ritiro	No.	Donepezil + placebo		No.	Donepezil + colina alfoscerato	
Totale		20			21	
Morte	2			1		
Mancanza di efficacia	1			3	Peggioramento della malattia	
Non compliance	6	Trasferimento alla geriatria del territorio		5	Trasferimento alla geriatria del territorio	
Mancanza di tollerabilità	3	1	Allucinazioni, astenia	3	1	Allucinazioni, insonnia
		2	Diarrea, vomito		1	Diarrea, vomito
					1	Rash cutaneo
Altre ragioni	8	6	Problemi nel raggiungere l'ospedale	9	3	Problemi nel raggiungere l'ospedale
					3	Cambio di residenza
		2	Ignota		3	Ignota



Convergenza a demenza severa (MMSE<10)		
	Donepezil	Donepezil + Colina Alfoscerato
36 mesi	66 mesi	135 mesi
36 mesi MMSE 24-21	117 mesi	174 mesi
36 mesi MMSE 20-18	36 mesi	90 mesi
36 mesi MMSE 17-14	30 mesi	87 mesi

The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment

Francesco Amenta^{a,*}, Anna Carotenuto^a, Angiola Maria Fasanaro^b, Raffaele Rea^a and Enea Traini^a

^a*Centro Ricerche Cliniche, Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino, Camerino, Italy*

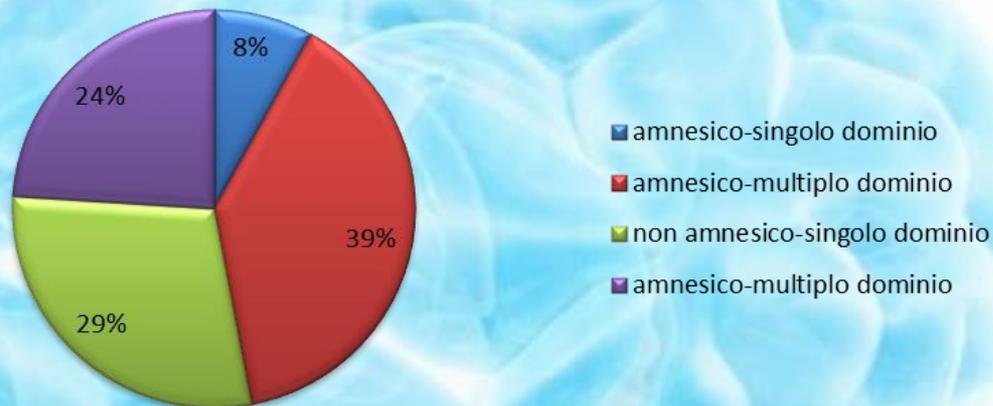
^b*Unità Valutativa Alzheimer e Malattie Involutive Cerebrali, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A. Cardarelli, Napoli, Italy*

Studio ASCOMCOGI

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Numero pazienti arruolati: 48

Tipologia MCI



Sesso (M/F)	42% ♂ / 58% ♀		
Età	74 ± 7		
	Min 55	Max 84	Mediana 75
Scolarità	9 ± 4		
	Min 2	Max 12	Mediana 8
MMSE al reclutamento	27 ± 2		
	Min 24	Max 30	Mediana 27

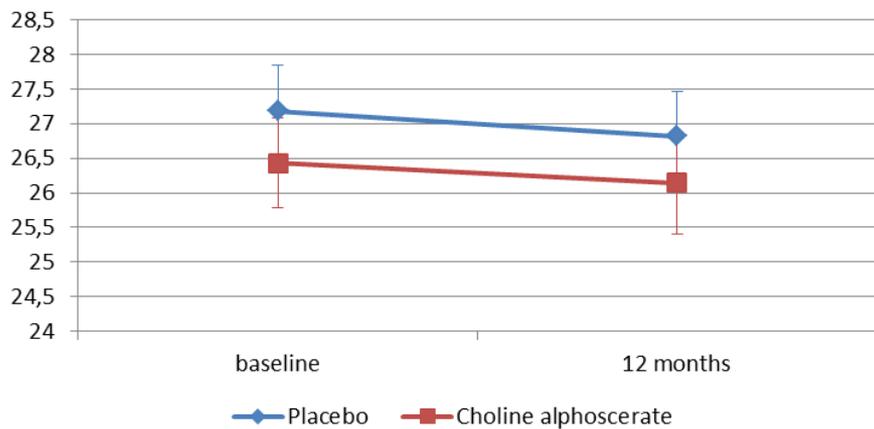
Criteria di inclusione

- **Età ≥ 45 anni.**
- **Diagnosi di MCI secondo i criteri del DSM IV.**
- **TICS-M : $19 \geq \text{score} \leq 38$.**
- **Mini Mental State Evaluation (MMSE, Folstein et al 1975): $24 \geq \text{score} \leq 30$.**
- **Istruzione sufficiente a rendere il paziente capace di leggere, scrivere e comunicare efficacemente.**
- **Paziente cooperativo e in grado di completare tutti gli aspetti dello studio da solo o con l'aiuto di un familiare.**
- **Paziente che conviva o sia in contatto con un familiare che cooperi alla valutazione di efficacia.**
- **Consenso informato, sottoscritto dal paziente e dal familiare.**
- **RMN eseguita entro i sei mesi precedenti all'arruolamento**

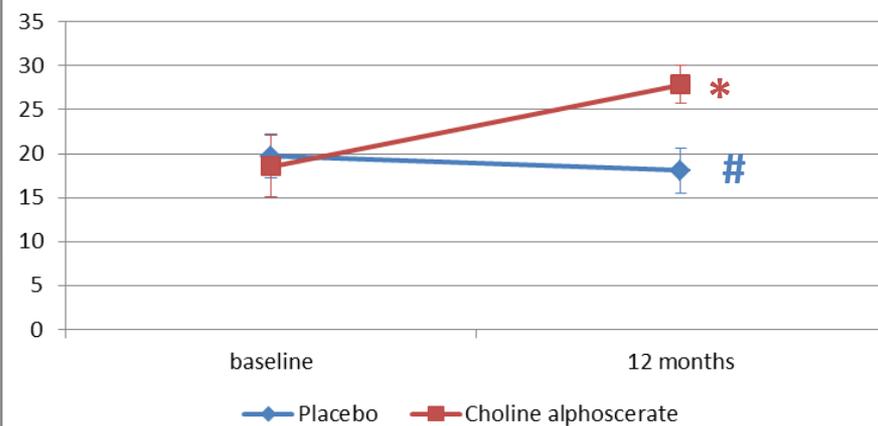
Criteria di esclusione

- **Demenza conclamata nell'esordio d'età adulta**
- **Patologie cardiache scompensate.**
- **Insufficienza renale cronica.**
- **Insufficienza epatica di grado severo.**
- **Distiroidismo non corretto.**
- **Gravi patologie sistemiche evolutive in atto (es. Neoplasie).**
- **Qualsiasi patologia avanzata, progressiva o instabile che possa interferire con le valutazioni di efficacia o sicurezza o che possa mettere a rischio il paziente.**
- **Disturbi psichiatrici o ritardo mentale.**
- **Abuso di alcool o dipendenza da stupefacenti.**
- **Diagnosi di depressione maggiore secondo (dsm iv), fatta eccezione per i casi trattati con successo con dose stabile di antidepressivo (non anticolinergico) da almeno 4 settimane.**

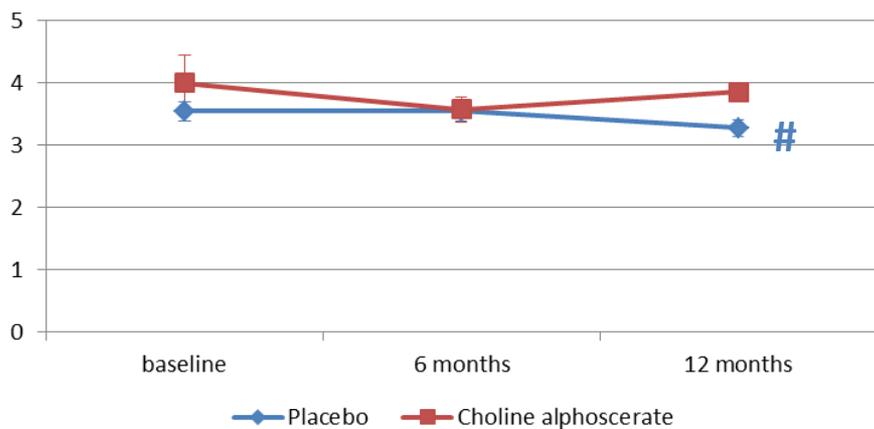
MMSE



Fluenza Fonemica



Span parole



Span cifre

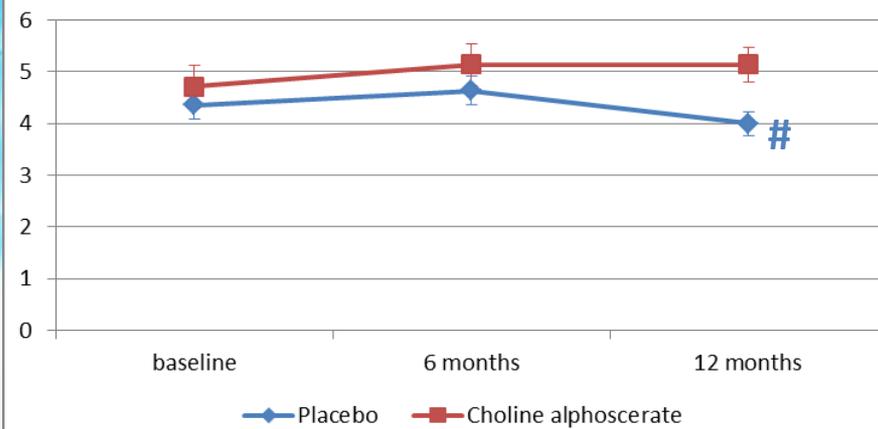


Immagine di Rey

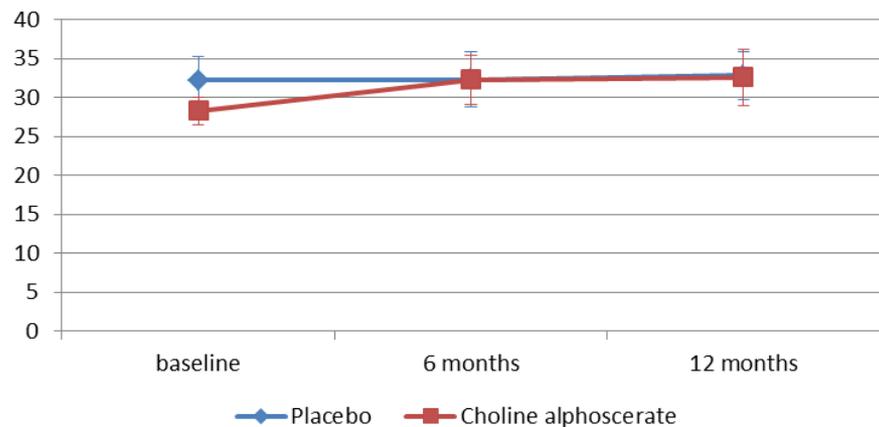
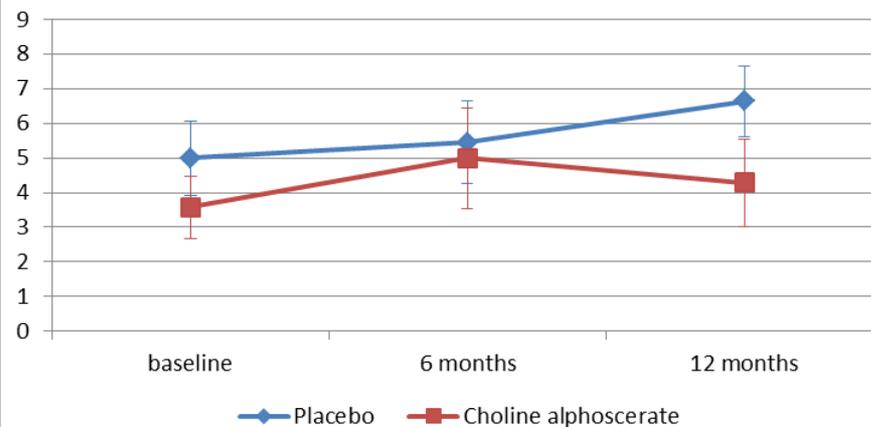
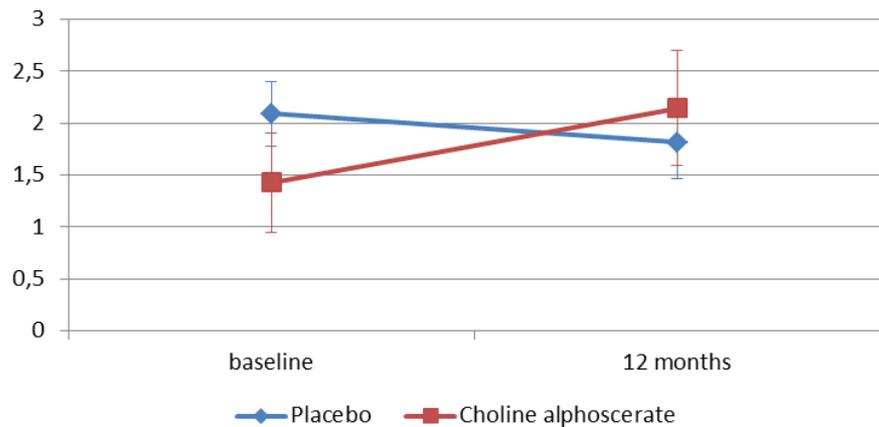


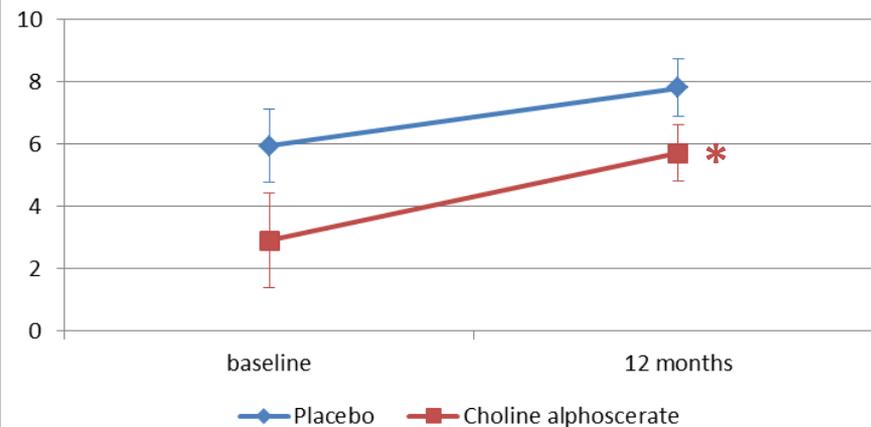
immagine di Rey differita



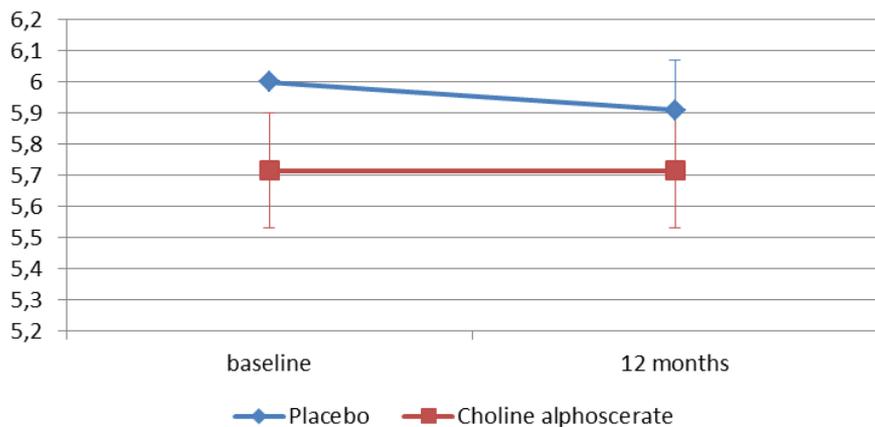
Go no Go



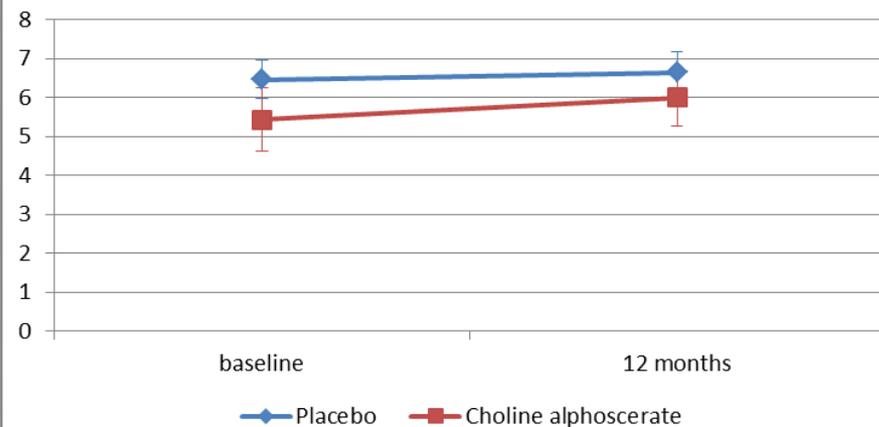
Clock test



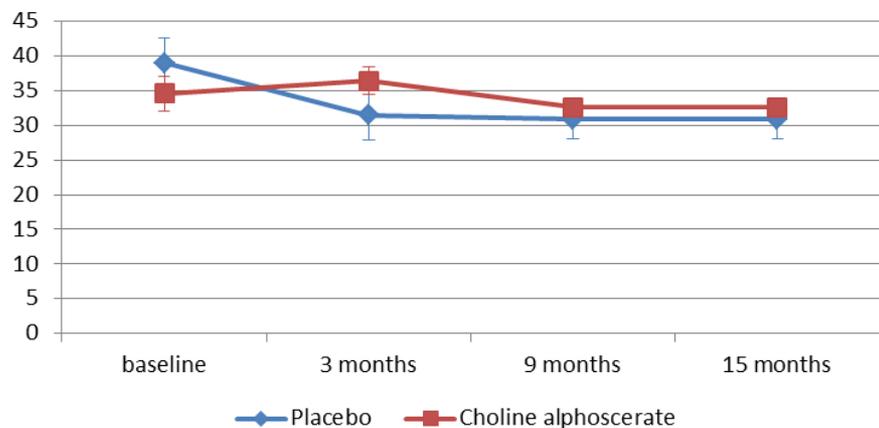
BADL



IADL



Apathy Evaluation Scale



Beck Depression Index

