

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI LAUREA

**Basi fisiopatologiche e rilevanza clinica del
disturbo motorio lieve nei soggetti affetti da
malattia di Alzheimer iniziale**

Candidato

Ginevra PARODI

Relatore

Prof. Matteo PARDINI

Anno Accademico 2018-2019

Indice

Introduzione	1
1 La Malattia di Alzheimer	3
1.1 Epidemiologia	3
1.2 Ipotesi Eziopatologiche	5
1.2.1 Ipotesi a cascata	5
1.2.2 Ipotesi alternative	7
1.3 Neuropatologia dell'AD	9
1.4 Sintomatologia: MCI e AD	11
1.4.1 Mild Cognitive Impairment	11
1.4.2 AD	12
1.5 Criteri per la diagnosi	13
1.5.1 NINCDS - ARDA	13
1.5.2 IWG	14
1.5.3 Presenza di biomarker per AD	16
1.5.4 The NIA/AA Criteria	17
1.5.5 Nuova definizione di AD	18
1.6 Trattamento	20
1.6.1 Inibitore della Colinesterasi (ChEI)	20
1.6.2 Antagonisti di N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)	21
1.6.3 Attuale algoritmo di trattamento	22
1.6.4 Terapie alternative	22
2 Neuroradiologia	24
2.1 Risonanza Magnetica	24
2.1.1 Atrofia corticale in AD e in altre forme di demenza	25
2.1.2 Atrofia corticale diffusa	25
2.1.3 Atrofia del lobo temporale mediale	26

Indice

2.1.4	Atrofia corticale posteriore	26
2.1.5	Atrofia fronto temporale	26
2.1.6	Atrofia lobare temporale anteriore	27
2.1.7	Atrofia corticale asimmetrica	27
2.2	18FDG-PET (PET 18Fluorodesossiglucosio)	27
2.3	Imaging Amiloide con Amyloid PET	29
2.4	τ Imaging	30
3	Esami neuropsicologici	31
3.1	Test utilizzati in clinica	31
3.1.1	Test che valutano la funzione cognitiva	31
3.1.2	Test che valutano la memoria verbale ed episodica	32
3.1.3	Test che valutano le funzioni cognitive	33
3.1.4	Test per valutare l'abilità visuocostruttiva	35
3.1.5	Test della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive insieme	35
3.1.6	Test delle abilità visuospatiali e delle funzioni esecutive insieme	36
3.1.7	Tono dell'umore	36
4	Sensor Engineered Glove	38
5	Razionale e obiettivi	40
6	Materiale e metodi	42
6.1	Popolazione	42
6.2	Raccolta dati	43
6.2.1	FDG-PET	43
6.2.2	Babcock Recall Test	44
6.2.3	Sensor Engineered Glove	44
6.3	Analisi Statistiche	45
7	Risultati	47
7.1	SEG: correlazione tra soggetti sani e pazienti	47
7.2	Correlazione tra i dati FDG-PET e SEG	47

Indice

7.3	Correlazione tra i punteggi test Babcock e SEG	48
8	Conclusioni	49
	Bibliografia	51
	Acronimi	58
	Ringraziamenti	60

Introduzione

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta una delle più grandi sfide mediche di questo secolo. L'incidenza della patologia e della conseguente demenza è in crescita in tutto il mondo e non è ancora stato possibile trovare farmaci che permettano di sconfiggerla definitivamente. Gli unici trattamenti ad ora disponibili hanno il solo scopo di rallentare l'evoluzione e di limitare i danni.

Dalla sua manifestazione agli ultimi stadi, AD può presentarsi con un lungo periodo di silenzio clinico il quale è caratterizzato da neurodegenerazione e perdita di tessuto nervoso. La conoscenza dei fattori di rischio modificabili e l'implementazione di biomarker è quindi fondamentale per la prevenzione primaria della malattia negli stadi presintomatici, mentre quando questa è già sviluppata e ha già determinato lo sviluppo di demenza il suo trattamento è limitato [1].

La demenza è un disturbo delle capacità intellettive dell'individuo caratterizzata dalla perdita di due o più attività mentali primarie, tra cui la memoria a breve e a lungo termine, l'orientamento nello spazio e nel tempo, la capacità critica, il linguaggio e il pensiero astratto senza che vi sia alterazione della coscienza, tale da interferire nelle attività lavorative e della vita quotidiana [2, capitolo 18].

La perdita della memoria non è un requisito essenziale per fare diagnosi di demenza, e questa non può essere fatta se i disturbi si sviluppano in corso di delirium [3].

La AD è un problema importante per la sanità pubblica, spesso la diagnosi viene ritardata a quando il paziente è già negli stadi più avanzati e le opzioni terapeutiche sono limitate, determinando così più alte morbilità e mortalità legate alla malattia. È fondamentale per il clinico conoscere la storia naturale di AD, riconoscere i primi segnali d'allarme,

Introduzione

utilizzare tecniche diagnostiche e appropriati metodi di screening per individuare i pazienti e trattarli in maniera opportuna.

1 La Malattia di Alzheimer

1.1 Epidemiologia

La malattia di Alzheimer (Alzheimer disease, AD) è la più comune causa di demenza negli adulti, con un'incidenza legata all'età che aumenta in maniera esponenziale dopo i 65 anni. In Italia ne soffrono circa 492 000 persone e sono 26,6 milioni quelle nel mondo [4]. Di questi, la maggior parte è di genere femminile e il motivo per cui sono più affette le donne rispetto agli uomini è da ricercarsi nell'aspettativa di vita: le donne hanno generalmente una vita più lunga, e l'età avanzata è il maggior fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Per quanto riguarda invece fattori di rischio specifici per la malattia, non esistono grosse differenze che riguardano il genere [5]. Si stima che la malattia colpisca circa il 50% della popolazione sopra gli 85 anni e considerando la crescita in anzianità nei paesi sviluppati, le previsioni mostrano come nel 2050 questi dati avranno un incremento pari al quadruplo dei numeri attuali [6].

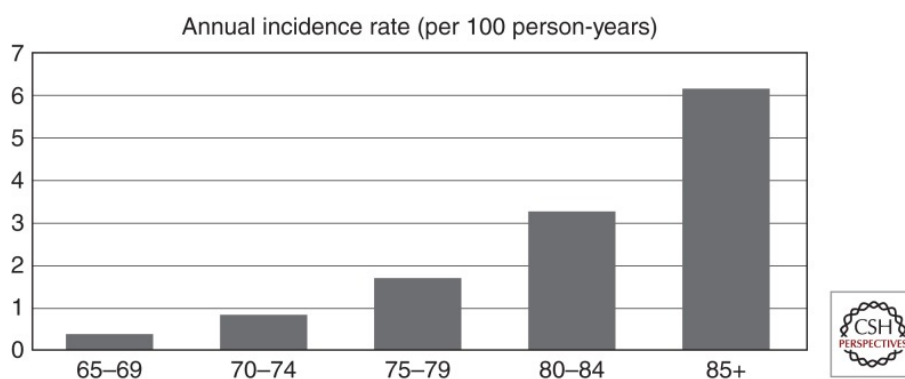


FIGURA 1.1. Il tasso di incidenza annua (per 100 persone-anno) per la malattia di Alzheimer [6].

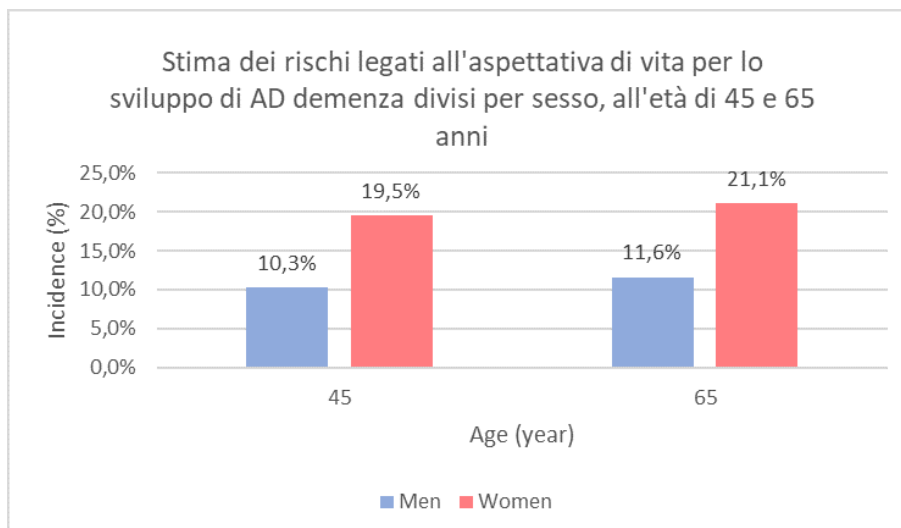


FIGURA 1.2. Creato a partire dai dati di Chêne et al. [7].

Considerando che la demenza è uno dei fattori maggiori per quanto riguarda il costo, la morbilità e mortalità dei pazienti anziani, la alta prevalenza dell'AD la rende un grosso problema per il servizio sanitario [8].

In molti casi, la diagnosi è ritardata fino a quando non si arriva a stadi avanzati, provocando un ritardo nel trattamento che può andare a modificare la prognosi. È quindi molto importante da parte del medico riconoscere i segni della malattia e la sua storia naturale, tutto questo accompagnato da adeguate tecniche di screening e strumenti diagnostici che permettano di trattare e seguire il paziente.

Non è ancora chiaro quali siano le cause che determinano lo sviluppo della malattia, ma la comunità scientifica è concorde nel dire che probabilmente l'AD sia causata da un'etiologia eterogenea [2, capitolo 18].

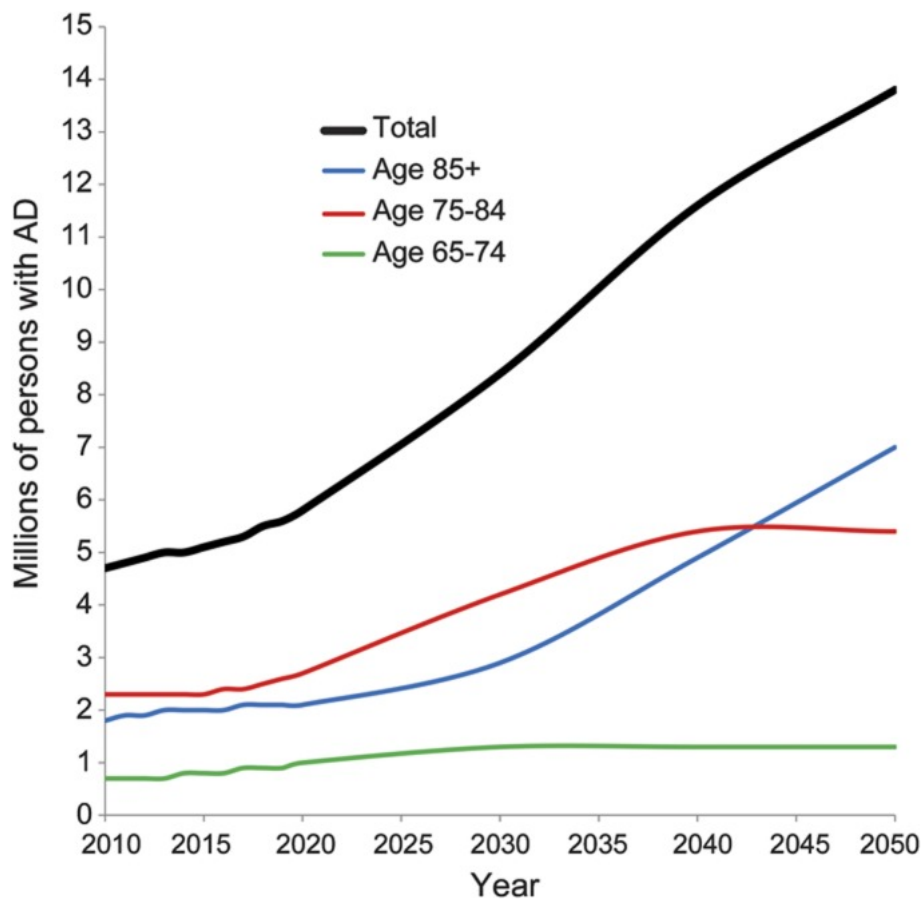


FIGURA 1.3. Stima del numero di persone con AD negli US nel 2010 e previsioni fino al 2050 [9].

1.2 Ipotesi Eziopatologiche

1.2.1 Ipotesi a cascata

Si definisce come primo evento l'accumulo di proteine, ovvero i costituenti della sostanza amiloide, i quali determinano a distanza di qualche anno una degenerazione delle cellule neuronali secondo l'ipotesi della cascata o dell'amiloide [10, capitolo 24].

La β proteina è un prodotto che si forma fisiologicamente da un precursore glicoproteico transmembranario, la Amyloid Precursor Protein (APP), la quale è presente in molti tessuti ma particolarmente espressa a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Essa ha probabilmente la

funzione di regolare l'integrità sinaptica andando ad agire sull'eccitotossicità del glutammato. Viene processata sulla membrana cellulare da delle secretasi intracellulari, chiamate α , β e γ ; la secretasi γ è costituita da due proteine chiamate Presenilina 1 e 2.

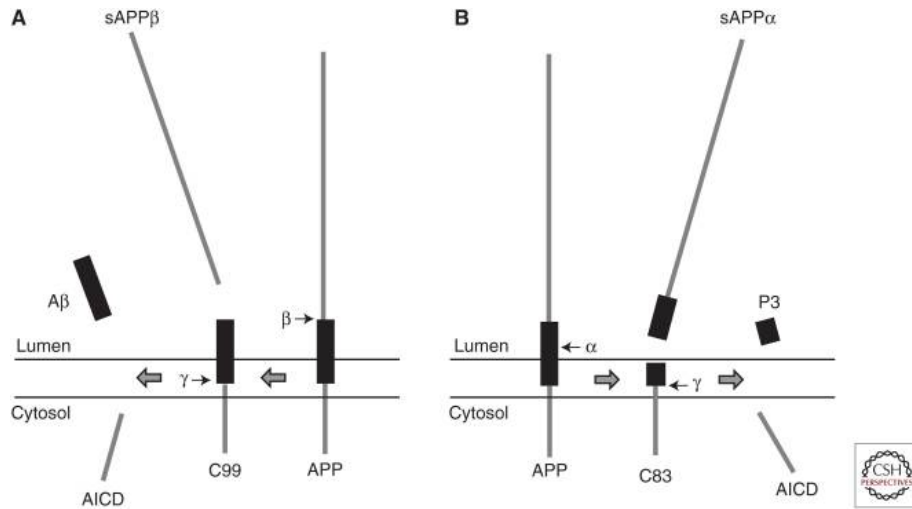


FIGURA 1.4. La APP processata dalle secretasi: (A) processo amiloidogenetico e (B) processo non amiloidogenetico [11].

Numerose mutazioni genetiche sulle preseniline e su APP vengono attribuite allo sviluppo di forme familiari e a sviluppo precoce di AD.

Le forme familiari di AD sono solo il 5% di tutti i casi, e solo nel 50% di queste si possono riconoscere delle mutazioni note [2, capitolo 18]. In ogni caso queste alterazioni geniche, le quali determinano la formazione di β proteine formate da 40 - 42 amminoacidi rilasciate all'esterno della cellula, determinano lo sviluppo di accumuli extracellulari in quantità troppo elevata rispetto alla capacità di eliminazione delle molecole tossiche da parte di meccanismi fisiologici. Negli anni, questo determina uno stress ossidativo e una conseguente infiammazione che inducono una degenerazione neuronale, con alterazioni del citoscheletro che portano all'apoptosi delle cellule [11].

La teoria per cui un accumulo anomalo di β amiloide determini la morte programmata dei neuroni e quindi sia alla base della AD è sostenuta anche dal fatto che nei soggetti con Sindrome di Down, dopo i 35 anni di età, si sviluppino alterazioni cerebrali caratteristiche per questo

tipo di demenza, con un aumento nella produzione di tale proteina dovuto ad un sovraddosaggio del gene per l'APP, il quale si trova sul cromosoma 21 [12].

Come già ribadito, solo una piccola parte delle forme di AD presentano un quadro eziopatologico riconosciuto. Per alcune di esse si riconosce la presenza dell'allele 4 sull'Apolipoproteina E (apoE), un carrier del colesterolo che può essere espresso in 4 forme differenti. La presenza di questo allele è un fattore di rischio della malattia sporadica e può determinare un'anticipazione dell'esordio di circa di 20 anni [13]

L'apoE è prodotta dalle cellule gliali ed è fisiologicamente coinvolta nella clearance della β proteina. Si è studiato che probabilmente la forma allelica 4 sia meno efficace nella funzione di eliminazione della β proteina determinando un più facile accumulo della sostanza amiloide.

Altri polimorfismi, tra cui quelli delle varianti alleliche dei geni per le interleuchine 1 e 1B, oltre che dell' $\alpha 2$ macroglobulina, si stanno studiando per la loro associazione con forme di AD sporadica ma non è ancora stata dimostrata la loro funzione nel processo patologico.

1.2.2 **Ipotesi alternative**

Nella maggioranza dei casi sporadici non è possibile individuare elementi che giustifichino un'augmentata produzione di β amiloide, con conseguente morte cellulare per la presenza di questa sostanza negli spazi extracellulari.

Sono state recentemente studiate delle nuove ipotesi secondo cui la maggior parte dei fattori degenerativi siano correlati a all'invecchiamento e alla modificazione del metabolismo dell'APP, favorendo quindi la produzione della proteina amiloide [14]. Si pensa che si sviluppi un circolo vizioso tossico autoalimentato, per cui lo stress ossidativo, il quale può essere causato dall'invecchiamento, determini la morte dei neuroni, un aumentato rilascio di β amiloide da parte di questi neuroni e quindi un'ulteriore neurodegenerazione [15].

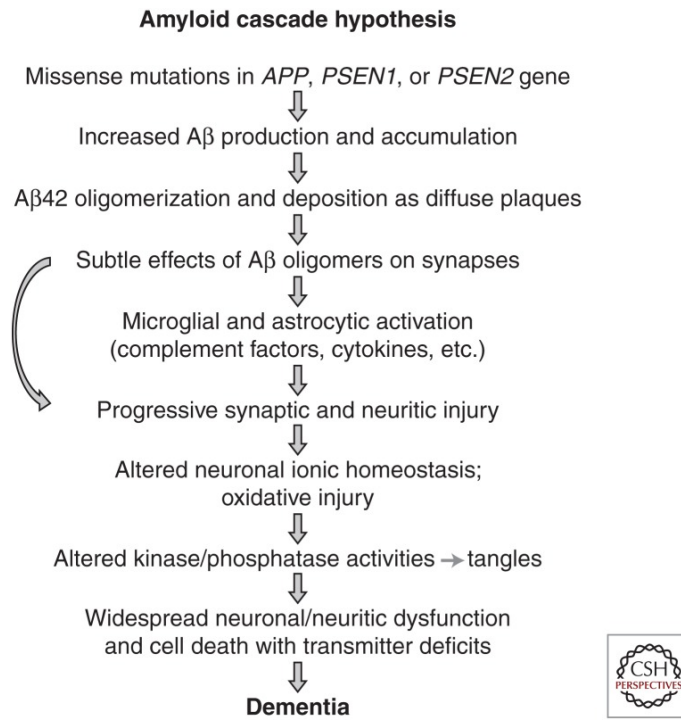


FIGURA 1.5. Ipotesi a cascata del processo patogenetico che determina lo sviluppo di AD. [11]

Altre ipotesi prevedono la presenza di un'anomalia nella proteina τ , la quale avrebbe il compito di creare microfilamenti del citoscheletro delle cellule neuronali, ma anche permettere l'eliminazione di materiale tossico dall'interno della cellula. Una sua alterazione permetterebbe l'accumulo di β amiloide e quindi darebbe origine alla degenerazione neuronale. Inoltre si pensa che la proteina τ possa essere alterata in maniera differente nei diversi soggetti, spiegando la differenza nella presentazione clinica nei pazienti [11].

Infine, si pensa che probabilmente vi sia una stretta correlazione anche con forme di demenza vascolare, suggerendo che la AD si possa manifestare a seguito di lesioni cerebrali ischemiche che darebbero il via al circolo vizioso e quindi alla patologia degenerativa. I dati a favore di questa teoria sono legati ai fattori di rischio che possono essere identificati sia per la demenza vascolare che per l'AD, tra cui diabete, ipertensione, malattia coronarica e ipercolesterolemia.

1.3 *Neuropatologia dell'AD*

Il cervello nella AD si presenta di peso inferiore ed è diffusamente atrofico, reperti che possono essere studiati tramite imaging come MRI o CT. Vi è un generale assottigliamento della corteccia cerebrale maggiormente accentuato a livello dei lobi temporali; tale reperto viene ricercato nel momento in cui vengono richieste indagini diagnostiche strumentali, soprattutto se non si ha ben chiaro il sospetto diagnostico. Le cavità ventricolari appaiono dilatate per effetto della perdita della sostanza grigia.

Le alterazioni microscopiche che possono essere descritte sono:

- (a) Depositi di amiloide: che si possono a loro volta presentare in tre forme differenti, ovvero come placche neuritiche, placche diffuse e angiopatia congofila. Rappresentano le diverse strutture con cui si può presentare la β proteina a seconda che sia più compatta, costituita da materiale amorfo o che infiltri la tonaca muscolare delle arterie meninge.

- (b) Alterazioni del citoscheletro: sono determinate dalla formazione di filamenti intraneuronali anomali definiti ad elica che si accumulano provocando la degenerazione neurofibrillare a livello del corpo cellulare; i neuropil threads, ovvero filamenti incurvati, si possono invece individuare se l'accumulo avviene a livello degli assoni o dei dendriti. I filamenti ad elica sono costituiti da polimeri di proteina, la quale fisiologicamente polimerizza la tubulina nei microtubuli. Per ragioni non ancora ben conosciute, nelle forme di AD si ha un'iperfosforilazione della proteina che non permette il normale legame con la tubulina e quindi la formazione di microtubuli. L'iperfosforilazione probabilmente è dovuta all'ingresso di calcio a livello della cellula. Questo fenomeno è aspecifico ed è presente in moltissime patologie croniche del SNC, come per esempio la Demenza Fronto Temporale (FTD), quindi è solamente descrittivo di una sofferenza neuronale aspecifica.
- (c) Rarefazione neuronale: si presenta in maniera preponderante a livello della corteccia cerebrale soprattutto per quanto riguarda i neuroni che fanno parte del III e IV strato del lobo frontale e temporale. La riduzione può arrivare anche al 40% della corteccia, ma può interessare anche alcuni nuclei profondi tra cui il nucleo basale, il locus coeruleus e il nucleo dorsale del rafe. Questi nuclei hanno proiezioni corticali diffuse e la loro degenerazione contribuisce alla rarefazione neurotrasmettoriale a livello corticale.

Si è visto che l'accumulo di filamenti ad elica in corteccia e la degenerazione neurofibrillare sono direttamente proporzionali alla gravità della demenza, ma questo non si può invece dire rispetto alla quantità di amiloide la quale può essere presente anche in gran numero in soggetti non affetti da demenza. Probabilmente le placche possono accumularsi senza provocare danno funzionale, e questo si sviluppi solo nel momento in cui vi sia una lesione neuronale con formazione di filamenti ad elica [10, capitolo 24].

1.4 Sintomatologia: MCI e AD

I primi segni di AD possono essere misconosciuti e subdoli, ed è proprio sulla base di questo concetto che si sviluppa questa tesi. Quali possono essere dei metodi che permettono l'individuazione di soggetti potenzialmente affetti da AD ma per cui non sono presenti ancora segni e sintomi che possono rimandare alla diagnosi?

È importante riconoscere come in alcuni casi l'AD possa essere confusa con il normale processo di invecchiamento cerebrale e quindi non diagnosticata abbastanza precocemente.

I primi sintomi di malattia possono essere insidiosi, si sviluppano in maniera lenta e vengono frequentemente nascosti anche in maniera non consapevole dagli stessi pazienti, soprattutto se questi hanno un'alta scolarizzazione che gli permette di aggirare i disturbi legati alla perdita di memoria a breve termine. È possibile che i primi sintomi possano essere individuati dai membri della famiglia che vedono una modificazione delle abitudini o di alcuni aspetti della vita del paziente, ma sono molto difficili da studiare anche per i neurologi.

Negli stadi precoci di malattia, i pazienti mantengono le loro capacità comunicative e sociali, e solo facendo dei test neuropsicologici è possibile individuare come la perdita di memoria possa effettivamente causare problemi rilevanti nella vita del paziente. Comunemente, l'AD si sviluppa inizialmente con la perdita di memoria a breve termine, anche se possono esserci delle alterazioni differenti in presentazioni atipiche. Di solito i pazienti cominciano a dimenticare parole e nomi, basandosi molto su liste, calendari e l'aiuto di altri membri della famiglia per ricordarsi. [2, capitolo 18].

1.4.1 Mild Cognitive Impairment

I pazienti che non presentano un quadro sintomatologico tipico di demenza per cui sono presenti delle alterazioni cognitive vengono definiti come soggetti affetti da una Mild Cognitive Impairment (MCI), ossia un

disturbo cognitivo lieve che però non intacca le abitudini e le attività giornaliere del paziente [16].

Il concetto di MCI permette ai clinici di andare a individuare quei pazienti che presentano alterazioni cognitive legate all'età e quelli che invece le presentano per demenza di varie forme; per esempio, i pazienti con AD con sintomatologia lieve vengono inclusi nella definizione di MCI. Inoltre, la possibilità di poter distinguere i soggetti con MCI da quelli che presentano una demenza già avviata ci permette di avere numerosi vantaggi legati al trattamento con la possibilità di poter cominciare la terapia precocemente, ma anche molti svantaggi e limitazioni, soprattutto legati al fatto che con questa definizione vengono identificate differenti patologie con altrettante differenti eziologie. Questo fa sì che solo il 70% dei pazienti identificati come soggetti MCI svilupperanno effettivamente una demenza che rispetti i criteri di diagnosi dell'AD. Da un punto di vista clinico è comunque molto importante riconoscere la patologia che sottende la MCI in modo tale da poter modificare lo schema terapeutico e quindi potenzialmente cambiare la prognosi del paziente.

1.4.2 AD

Da un punto di vista clinico, è importante non considerare la AD solo quando questa si presenta sotto forma di demenza, in quanto la patologia sarà già molto avanzata quando il paziente si presenta con i primi sintomi cognitivi.

È fondamentale cercare di intervenire terapeuticamente nel più breve tempo in modo da ritardare quanto più possibile lo sviluppo di disabilità funzionali.

La presenza di accumulo di amiloide e di morte neuronale è irreversibile, questo spiega anche perché i trial clinici di trattamenti che tentano di modificare la patologia in pazienti con AD demenza non hanno dimostrato efficacia dal punto di vista clinico.

1.4.2.1 **Fenotipo clinico**

In più dell'85% dei casi, i pazienti presentano un disturbo della memoria. Viene intaccata maggiormente la memoria episodica e anterograda, in quanto i primi centri neuronali ad essere coinvolti dalla neurodegenerazione sono quelli ipotalamici, responsabili della creazione di nuovi network neuronali di memoria verso la corteccia cerebrale, causando un'incapacità di poter sviluppare nuovi ricordi. Si possono comunque andare a distinguere due stadi differenti di malattia.

Il *primo stadio* si presenta con una consistente, progressiva e predominante sindrome amnesica legata a alterazioni che interessano la regione temporale mediale.

Il *secondo stadio* è caratterizzato da un aumento dei sintomi cognitivi che non interessano più solo la memoria ma anche altri domini, anche di tipo esecutivo come il giudizio, il problem solving, e di tipo strumentale come il linguaggio, lo sviluppo di prosopagnosia, ovvero l'incapacità di poter riconoscere i volti, e le aprassie. Un altro importante aspetto da tenere conto nella seconda fase è l'alterazione del comportamento che è dovuto all'intaccamento da parte della patologia anche di aree neocorticali. Tutto questo ovviamente si presenta con un impatto significativo nella vita del paziente.

1.5 *Criteri per la diagnosi*

1.5.1 **NINCDS - ARDA**

Nel 1984 la NINCDS – ARDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) propose dei criteri per poter dimostrare la possibile presenza di AD, i quali vengono utilizzati ancora oggi con alcune modifiche legate all'aumento delle conoscenze in questo ambito.

Essi presuppongono la presenza di un disturbo cognitivo e una sospetta demenza che deve poter essere evocata da un esame obiettivo

neurologico, documentato da un questionario sullo stato mentale e confermato da test neuropsicologici.

È tuttavia importante sottolineare come, negli anni in cui vennero formulati tali criteri, non fosse possibile fare una diagnosi in vivo e che questa avesse bisogno di una conferma post-mortem, quindi i pazienti venivano descritti come “probabilmente affetti” da AD. Inoltre, per poter parlare di malattia doveva essere già presente lo stadio di demenza [17].

1.5.2 IWG

Nel 2007 sono stati introdotti alcuni nuovi concetti che permettono di diagnosticare la malattia in vivo tramite la ricerca di biomarker patologici di malattia; non è più richiesta la presenza di demenza per poter dimostrare la presenza di AD e questo è ovviamente a vantaggio del paziente, a cui può essere riconosciuta la malattia in fase precoce e per la quale può venire trattato il più presto possibile [18, capitolo 32].

Si tratta dei criteri proposti dall'International Working Group (IWG), conosciuti come criteri Dubois, che permettono di diagnosticare AD nelle fasi prodromiche della malattia, quando questa è ancora identificata come MCI o addirittura prima che vi sia un riscontro clinico. Per poter fare diagnosi di AD in stati preclinici ci si basa solamente su biomarker patofisiologici senza che vi sia alterazione della cognitivtà.

1.5.2.1 Presenza di uno specifico fenotipo

Si parla di pazienti che hanno perdita della memoria episodica la quale deve essere attentamente valutata tramite dei test di memoria che controllino la codifica dei processi di recupero. Questi permettono di valutare la qualifica della natura del deficit.

REGISTRAZIONE DELLA MEMORIA EPISODICA Bisogna ricordare che la memoria episodica per poter essere ricordata nel tempo deve passare attraverso 3 fasi successive:

- (a) La *registrazione*, che implica che sia presente l'attenzione, la quale può essere intaccata in malattie come la depressione, l'ansia, alterazioni del sonno, utilizzo di farmaci come anticolinergici e benzodiazepine, ma anche per processi di invecchiamento;
- (b) L'*immagazzinamento*, nel quale le informazioni vengono trasformate in eventi che rimangono nella memoria, questo processo implica l'utilizzo di strutture ippocampali, le quali sono alterate nell'AD e che quindi determinano un'alterazione patologica nel processo di apprendimento;
- (c) Il *recupero* della memoria che è fortemente associato all'utilizzo di processi di attivazione strategica che dipendono in maniera sostanziale dai lobi frontali: l'alterazione di questo processo è maggiormente presente nei soggetti affetti da FTD, demenze sottocorticali o anche per processi di invecchiamento in cui vengono meno questi processi.

Esistono numerosi test neuropsicologici che permettono di andare a distinguere questi tipi di alterazioni come il The Free and Cued Reminding Test (FCSRT) che valuta la capacità di codifica e recupero, sia pura che anche con aiuti e suggerimenti.

L'amnesia può essere assente e l'utilizzo dei criteri IWG ha permesso di individuare forme atipiche di AD in cui non sono presenti alterazioni della memoria ma possono essere presenti altri fenomeni come l'afasia logopenica, l'atrofia biparietale, l'atrofia corticale posteriore o varianti di AD frontali.

L'utilizzo dei biomarker va a supporto di uno studio che si basa sulla presentazione fenotipica la quale può essere, come abbiamo già descritto, tipica o atipica. Per poter fare diagnosi di AD, la presentazione clinica deve essere accompagnata dalla positività di questi biomarker tramite strumenti come la ricerca di β amiloide e τ proteina nel liquido cerebrospinale e la positività alla PET amiloide, le due indagini più specifiche che dovrebbero essere richieste nei casi di demenza con quadro atipico o per la ricerca.

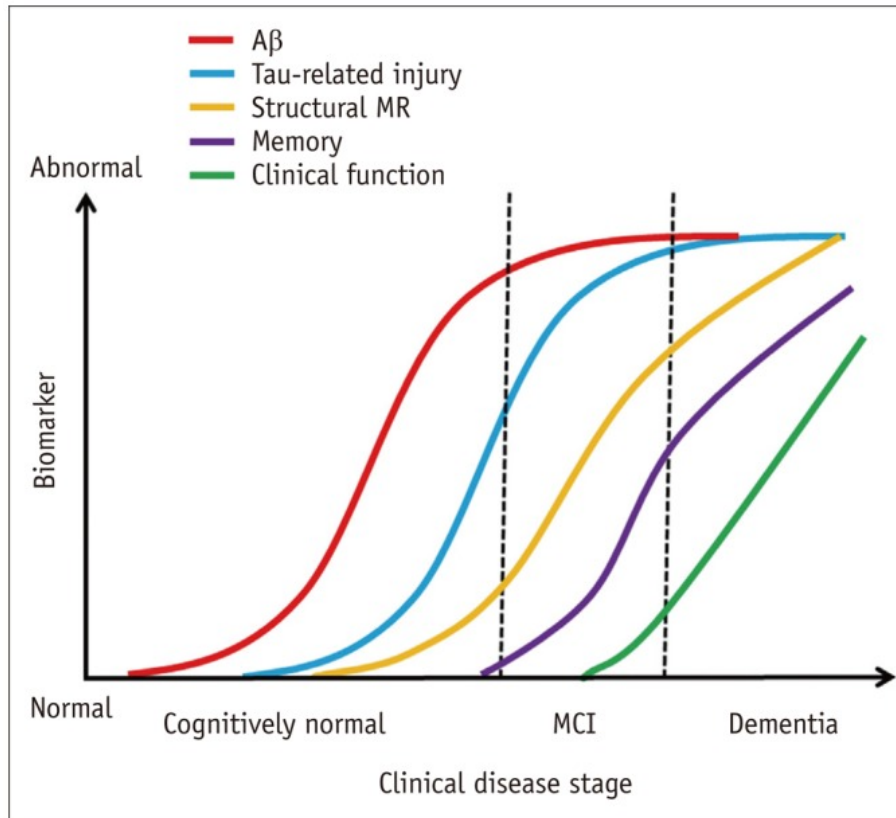


FIGURA 1.6. Proposta di modello per AD. [18]

Per quanto riguarda i criteri IWG, la diagnosi di AD viene fatta su base clinica e tramite evidenze biologiche, utilizzando sistemi ad alta specificità e validamente predittivi.

Per prima cosa bisogna caratterizzare il fenotipo clinico e poi ricercare i biomarker della patologia. Questo ha permesso di modificare la definizione di AD da entità clinicopatologica a clinicobiologica.

1.5.3 Presenza di biomarker per AD

1.5.3.1 Ricerca di biomarker nel LCR

La ricerca di biomarker nel liquido cefalorachidiano permette di identificare con precisione una diminuzione di $A\beta_1$ e 2 e un incremento della proteina τ totale e fosforilata. Questi biomarker hanno una buona

specificità e la modificano in maniera incrementale nella ricerca di AD, soprattutto nei casi dubbi. Non danno informazione sulla severità della malattia.

1.5.3.2 Ricerca di biomarker in MRI

La presenza di atrofia mediale temporale, soprattutto ippocampale, è tra i più utili biomarker su Risonanza Magnetica (MRI) utilizzati per la ricerca di AD prodromica che si sta trasformando in demenza. L'ippocampo può essere studiato per una riduzione di tipo quantitativo tramite software che permettono di creare dei segmenti dell'organo o tramite la visione globale di questo. La specificità del volume di ippocampo per AD è influenzata da molte condizioni come l'avanzamento in età, soprattutto se associato ad altre condizioni o demenza.

1.5.3.3 Ricerca di biomarker in PET

Lo studio tramite FDG – PET è importante perché ha dimostrato di avere una buona sensibilità nel distinguere disfunzioni cerebrali e cambiamenti molti precoci nell'AD, potendo seguirla nel tempo. L'uptake di FDG è diminuito soprattutto a livello regione temporo parietale, precuneale e della corteccia del cingolo posteriore. Queste alterazioni sono state dimostrate per le alterazioni cognitive.

1.5.4 The NIA/AA Criteria

Nel 2011 il National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA/AA) formula una revisione dei criteri del 1984 per la diagnosi di AD. Lo studio clinico andò a ricercare dei criteri che fossero abbastanza flessibili da poter essere utilizzati sia da medici generici senza che vi fosse la necessità di sottoporre i pazienti a test neuropsicologici, imaging e misurazione attraverso il prelievo di liquido cerebrospinale, che dai ricercatori o specialisti che invece avrebbero utilizzato questi strumenti.

I criteri possono essere usati per tutti i tipi di demenza e per la AD. Per fare ciò sono state classificate diverse tipologie di demenza AD:

Probabile demenza AD, Possibile demenza AD, Probabile o possibile demenza AD con evidenze patofisiologiche di processi legati a AD.

1.5.4.1 Probabile AD demenza

Si definisce così il paziente che può essere descritto demente e che presenta le seguenti caratteristiche.

- Inizio insidioso: si sviluppa nel giro di anni.
- Storia di peggioramento della funzione cognitiva che possono essere osservati e riportati.
- La presenza di iniziale e prominente deficit cognitivo è evidente nella storia e nell'esame obiettivo neurologico in una categoria tra cui: anamnesi, alterazioni del linguaggio, visuospatiali ed esecutive.

La diagnosi di probabile AD non dovrebbe essere posta se vi è un'evidenza di malattia cerebrovascolare concomitante, malattia da Corpi di Lewy, alterazioni comportamentali che possono essere ascrivibili a FTD, afasie riscontrabili nell'afasia progressiva o evidenza di altre patologie neurologiche o non che possono provocare un sostanziale effetto nella cognitiv .a.

1.5.4.2 Possibile AD demenza

Oltre alla presentazione di demenza, deve essere presente anche un fenotipo atipico oppure una presentazione con eziologia mista, la quale pu  essere associata a malattie cerebrovascolari, demenza da corpi di Lewy, altre malattie neurologiche e non che potrebbe avere un sostanziale effetto sulla cognitiv .a [17].

1.5.5 Nuova definizione di AD

I criteri NIA/AA e IWG hanno permesso di andare a ridefinire le entit  nosologiche legate all'AD.

1.5.5.1 AD

Disordine clinico che nasce con la presenza di sintomi clinici specifici di malattia, viene identificata ora nell'intero spettro di fasi cliniche della malattia e non sono nella sindrome di demenza. La malattia può essere diagnosticata in vivo e viene definita con la presenza di una sindrome amnesica legata a perdita di neuroni ippocampali (deficit nel recupero che non migliora con aiuto) e la presenza di marker patofisiologici di AD.

1.5.5.2 AD demenza

Demenza conclamata in AD. Si tratta di un problema per il clinico, il quale deve cercare di aiutare il paziente nella ricerca della autonomia ma anche impedirgli di compiere azioni pericolose come guidare o controllare le sue azioni finanziarie. Il passaggio a demenza può essere arbitrario, di solito ci si basa sull'esperienza del clinico.

1.5.5.3 AD prodromica

Per AD prodromica ci si riferisce alla presenza di primi sintomi di malattia in uno stato di pre-demenza, con uno specifico fenotipo di sindrome amnesica ippocampale con positività ai biomarker.

1.5.5.4 AD atipica

Fenotipo meno conosciuto di AD che non segue la definizione clinica tipica. Include la sindrome corticale di afasia logopenica, atrofia corticale posteriore e varianti frontali di AD. È supportata da biomarker.

1.5.5.5 AD mixed

Associata ad altre malattie come la malattia da corpi di Lewy. È spesso presente nei soggetti più anziani e viene riservata in quei soggetti in cui sono presenti evidenze cliniche e marker diagnostici di eziologia differente. Di solito viene accostata anche la ricerca di evidenze biologiche e imaging.

1.5.5.6 **Stadi preclinici di AD**

In circa il 30% dei pazienti anziani a cui vengono sottoposti esami come la ricerca di $A\beta$ livelli nel liquido cefalorachidiano o la presenza di alterazioni alla Amyloid Pet presentano delle alterazioni. Queste potranno nel tempo determinare lo sviluppo in AD; l'evoluzione dipende da molti fattori genetici, come la presenza di apoE genotipo, altri fattori di rischio come quello vascolare, fattori protettivi come la dieta e la riserva cognitiva, comorbidità come il diabete [18, capitolo 32].

1.6 **Trattamento**

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato quanto prima, subito dopo la diagnosi di AD. Sono due le principali linee di trattamento e si può decidere di iniziare con una o con l'altra a seconda della gravità della malattia. Si parla di antagonisti del recettore NMDA voltaggio dipendente, ovvero la Memantina, e di inibitori della colinesterasi.

In generale, è fondamentale non interrompere il trattamento nei pazienti basandoci solo sulla gravità della malattia, la quale può determinare la decisione di un cambiamento dal punto di vista farmacologico aumentando le dosi o sostituendo la molecola.

1.6.1 **ChEI**

Attualmente sono disponibili 3 principi attivi che agiscono come inibitori dell'enzima Colinesterasi: Donepezil, Galantamina e Rivastigmina.

Vengono utilizzati in ragione del fatto che il deterioramento cognitivo in pazienti con AD è associato a una perdita nella funzionalità colinergica cerebrale. I ChEI funzionano restaurando le vie colinergiche permettendo l'attivazione dell'enzima Acetilcolinaesterasi (AChE), azione in parte estesa anche all'enzima Butirilcolinesterasi (BuChE).

Questo determina un aumento dei livelli di acetilcolina a livello sinaptico, aumentando presumibilmente l'effetto fisiologico di questa e che normalmente verrebbe degradata da AChE e BuChE.

- **Donezepil:** è un farmaco reversibile e non competitivo di ChEI, con metabolismo epatico e più lunga emivita tra tutti i farmaci della stessa famiglia, circa 60 ore che può aumentare a 100 ore in pazienti anziani. Donezepil è approvato per le forme lievi, moderate e severe di AD.
- **Rivastigmina:** è un farmaco ad emivita intermedia, pseudo irreversibile e non competitivo che inibisce sia ChEI che BuChE in potenza simile. Non è metabolizzato dal fegato quindi può essere usato in pazienti con problemi epatici. Rivastigmina è approvato per le forme lievi, moderate e severe di AD demenza.
- **Galantamina:** è un farmaco ad emivita corta, reversibile e competitivo di ChEI. Viene metabolizzato a livello epatico.

I tre farmaci danno risultati globali, cognitivi e funzionali ottimali. I problemi principali possono essere associati a disturbi gastrointestinali per il loro utilizzo a lungo termine, tra cui: nausea, diarrea, anoressia, vomito.

1.6.2 **Antagonisti di NMDA**

Il farmaco antagonista del recettore N-Methyl-D-Aspartate voltaggio dipendente è la Memantina. L'azione della Memantina permette di bloccare gli effetti di una stimolazione eccessiva di glutammato sul recettore NMDA, prevenendo la diminuzione del flusso di calcio e lo stress ossidativo. Elevati livelli di glutammato in AD sono però il risultato di un meccanismo inefficiente di rimozione a livello sinaptico. L'anormale produzione di glutammato determina una over attivazione dei recettori NMDA, con il risultato di una possibile e cronica eccitotossicità che contribuisce alla perdita neuronale e al declino cognitivo. Solitamente viene utilizzato in associazione a Donezepil, in quanto da solo non darebbe gli stessi risultati [19].

1.6.3 Attuale algoritmo di trattamento

1.6.3.1 Pazienti con malattia lieve e moderata

Terapia iniziale: Donezepil 5mg/die, Galantamina: 4mg/die, Rivastigmina 1,5mg/die. Se ci sono degli effetti avversi: si considera di cambiare a un diverso tipo di ChEI. Se c'è progressione di malattia: si aumenta la dose o si cambia ChEI.

1.6.3.2 Pazienti con malattia moderata e grave

Terapia iniziale: Donezepil, Rivastigmina, Memantina 5mg/die o combinazione ChEi + Memantina. Si monitora e si rivaluta la terapia ogni 3/4 mesi modificando la dose se necessario. Se ci sono effetti avversi: si modifica la terapia. Se c'è progressione di malattia: si aumenta la dose o si modifica la terapia. Se il paziente perde tutte le capacità cognitive e le abilità funzionali si parla di stadi terminali di AD e la terapia può essere discontinua [20].

1.6.4 Terapie alternative

In generale, ci sono insufficienti evidenze che supportino l'uso di altri agenti, tra cui farmaci antinfiammatori, ginkgo, vitamina E, selegilina, estrogeni, pentofillina e statina [21].

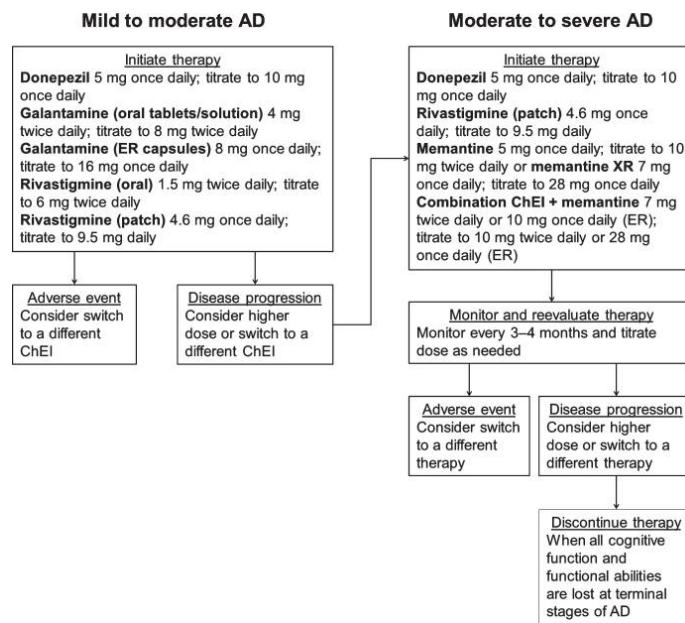


FIGURA 1.7. Attuale algoritmo di trattamento di AD in base alla severità dei sintomi. AD: malattia di Alzheimer, ChEI: inibitori della colinesterasi, ER/XR: rilascio prolungato [21].

2 *Neuroradiologia*

2.1 *Risonanza Magnetica*

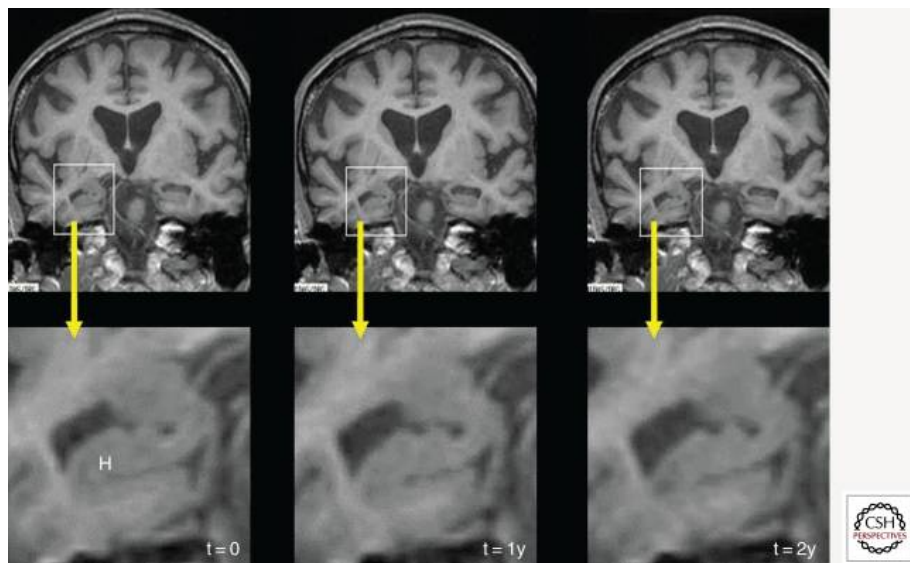


FIGURA 2.1. Serie di 3 sezioni coronali di Risonanza Magnetica in T1 da un individuo a cui è stata effettuata successivamente la diagnosi autoptica di AD. Ognuna delle immagini è stata acquisita a distanza di un anno e mostrano la progressiva atrofia ippocampale del soggetto. T=0 alterazione della memoria, T=1 MCI, T=2 AD [22].

La Risonanza Magnetica (MRI) strutturale è un importante strumento per la diagnosi di AD e che permette di andare a distinguere le forme di demenza da quelle di AD non demenza, potenzialmente stimare la preclinica e a prognosi del danno tissutale in diverse regioni cerebrali, come l'ippocampo e la corteccia entorinale. La MR strutturale permette di escludere altre alterazioni cerebrali, come il meningioma, il glioma, l'ematoma subdurale, malformazioni vascolari e presenza di idrocefalo

a pressione normale. Esistono una serie di pattern di atrofia corticale e patologia vascolare che permettono di andare a distinguere le forme di AD da altre demenze neurodegenerative, inclusa la FTD, la degenerazione corticovasale, la paralisi sopranucleare progressiva e la demenza vascolare.

2.1.1 Atrofia corticale in AD e in altre forme di demenza

Presenza di placche amiloidee e di filamenti neurofibrillari in AD determinano la perdita di neuroni e sinapsi, con conseguente atrofia corticale. La atrofia corticale all'inizio si presenta tipicamente a livello ippocampale ed è associata a una prima progressione verso la corteccia entorinale. Viene considerata come primo marker di neurodegenerazione [23].

2.1.2 Atrofia corticale diffusa

La presenza di atrofia corticale diffusa è un reperto comune che è possibile studiare in diverse patologie come ictus, trattamenti radiologici, disordini neurodegenerativi e normali processi di invecchiamento.

Per poterla misurare si utilizza una scala, la Global Cortical Atrophy (GCA) scale che è stata per prima introdotta in pazienti con ictus per quantificare l'atrofia con o senza demenza. La GCA ha permesso di andare a valutare l'atrofia in 12 differenti regioni cerebrali: frontali, parieto occipitali, dilatazione del solco temporale e dei ventricoli) e dargli un punteggio ciascuno (da 0 a 3). In ogni caso, questo tipo di scala permette di andare a valutare delle regioni ampie del tessuto cerebrale, le quali possono andare incontro ad atrofia più facilmente per cause legate all'invecchiamento.

Come alternativa, è stata proposta una scala che valuta l'aumento di dimensione ventricolare in 4 punti, ai quali viene dato un ulteriore punteggio da 0 a 3. Questa scala non viene però utilizzata per la sua scarsa sensibilità/specificità nel riconoscimento di pazienti con AD e pazienti con demenza da corpi di Lewy comparati a pazienti controllo non malati [24].

2.1.3 Atrofia del lobo temporale mediale

Questa alterazione è comunemente associata a differenti stati di AD e MCI, ma meno comunemente trovata in processi di invecchiamento. Recentemente, la National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDSA) ha suggerito che venga incorporato lo studio del MRI strutturale dei lobi temporali mediali nei criteri per poter definire un probabile disturbo da AD, senza suggerire uno specifico metodo di valutazione.

L'atrofia temporale mediale (MTA) è stata per prima quantificata da Scheltens usando una scala a 5 punti studiando le alterazioni a livello del liquido cefalo rachidiano e l'altezza della formazione ipocamapale. Questo studio ha dimostrato importanti differenze tra i pazienti con AD e i pazienti controllo [25].

2.1.4 Atrofia corticale posteriore

Nei primi stadi di malattia, si è visto che il coinvolgimento della regione cerebrale posteriore (atrofia corticale posteriore (PCA)) ha un importante aspetto nell'AD, suggerendo la sua presentazione precoce più attendibile di quelle tardive. La presenza di atrofia corticale posteriore con relativo risparmio del lobo temporale mediale può forse caratterizzare la presentazione di pazienti AD. La Koedam scale è una scala che permette di andare a valutare tramite 4 punti la presenza di atrofia in orientamento sagittale, assiale e coronale di regioni anatomiche selezionate: il solco cingolato posteriore, precuneo, solco occipito parietale, corteccia parietale [26]. Questa scala ha permesso di identificare in maniera ottimale i pazienti con AD con quelli sani.

2.1.5 Atrofia fronto temporale

Una scala per andare a studiare la presenza di atrofia frontotemporale (FTLA) è stata per prima proposta sulla base di studi post mortem in

pazienti con FTD e valutata con due sezioni coronali a livello del lobo temporale anteriore e del nucleo genicolato laterale. Lo studio della scala apposita ha permesso di andare a identificare i pazienti con FTD e di fare diagnosi differenziale da quelli con AD.

2.1.6 Atrofia lobare temporale anteriore

Determina una forma sindromica variante di FTD con presenza di alterazioni mnesiche semantiche con conservazione della memoria episodica. È difficile fare diagnosi differenziale con AD soprattutto nelle prime fasi di malattia.

Uno studio ha dimostrato la presenza primaria dell'interessamento dei lobi temporale antero-mediale e antero-inferiore sinistro con relativo risparmio del lobo temporale posteriore e la presenza di un'atrofia generalizzata in AD.

2.1.7 Atrofia corticale asimmetrica

La presenza di un'atrofia corticale bilaterale a livello peri-silviano può essere presente in varianti di FTD con afasia non verbale. È un reperto poco comune di AD, generalmente non a favore di questa diagnosi.

2.2 *18FDG-PET (PET 18Fluorodesossiglucosio)*

Il glucosio è la principale risorsa del cervello, il quale ne consuma circa il 25% di tutto quello che circola nell'organismo. Il metabolismo cerebrale del glucosio è regolato da diversi trasportatori (GLUT). GLUT₁ è il principale trasportatore a livello della barriera emato-encefalica, mentre GLUT₃ è il principale trasportatore a livello delle membrane neuronali. GLUT₁ si trova anche a livello astrocitario, dove permette di far entrare il glucosio in risposta alla secrezione neuronale di glutammato e quindi di produrre lattato, un'altra risorsa di energia per l'attività neuronale.

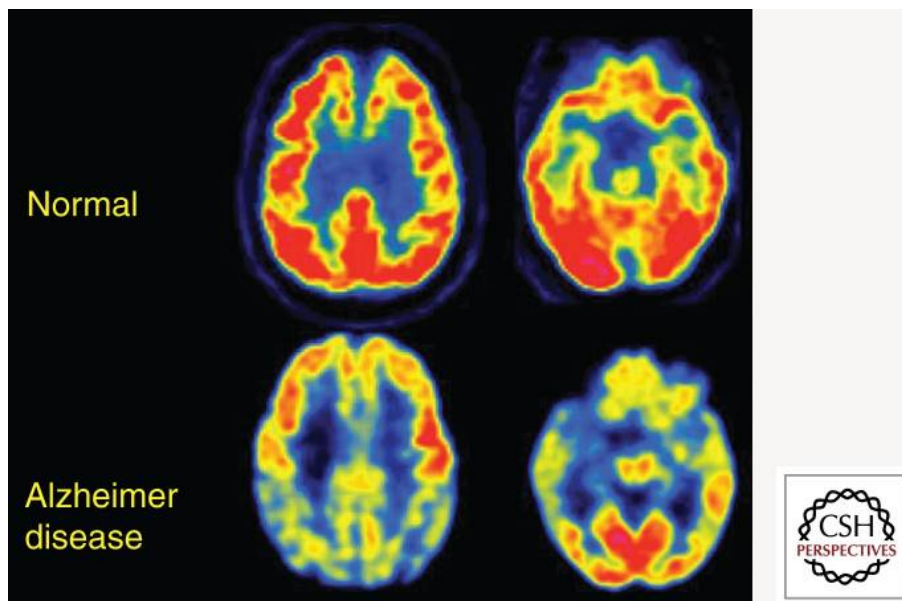


FIGURA 2.2. Immagini FDG-PET transassiali di un soggetto controllo normale e un soggetto con AD moderata. Si nota un severo ipometabolismo (regioni blu e gialle) a livello della corteccia limbica. Si tratta di una delle tipiche regioni cerebrali coinvolte nell'endofenotipo FDG di AD. Tra le altre troviamo i lobi parietale posteromediale (precuneo), parietale laterale, temporale laterale e temporale mediale. Questi pattern di ipometabolismo peggiorano lentamente in parallelo ai sintomi. [23]

Il consumo del glucosio cerebrale può essere studiato in vivo tramite l'utilizzo del tracciante 18 Fluorodesossiglucosio (18 FDG) con la Tomografia a emissione di positroni (PET), che permette di rintracciare il processo glicolitico all'interno dei neuroni fino alla formazione di Fluoro Desossiglucosio 6 fosfato, che rimane intrappolato all'interno della cellula nella stessa quantità del glucosio.

Questo non è l'unico indicatore di attività sinaptica, che diminuisce in AD, ma riflette anche il rilascio di glutammato eccitatorio e il riciclo tra i neuroni e gli astrociti. Una riduzione del metabolismo del glucosio è riconosciuta come biomarker di degenerazione neuronale, presente anni prima dei sintomi cognitivi.

È interessante notare come l'ipometabolismo del glucosio sia legato alla presenza di alterazioni cognitive e alla loro severità, mentre studi che

vanno a valutare la correlazione tra amiloide e presenza di alterazioni cognitive non danno gli stessi risultati.

Possiamo valutare differenti pattern di ipometabolismo in diverse varianti di AD, come la presenza di un'atrofia corticale posteriore e un'afasia progressiva primitiva.

La presenza di un ridotto uptake di ¹⁸F-DG nella regione della corteccia cingolata posteriore, ippocampale e corteccia temporale mediale è un reperto tipico in AD e MCI, con aumento dell'estensione in caso di avanzamento della malattia. Meno interessati sono il cervelletto, le cortecce motorie primarie e visive e i nuclei della base.

La presenza di ipometabolismo a livello del precuneo e del cingolato posteriore sono state dimostrate come associate a una severità dell'alterazione cognitiva.

Inoltre, lo studio post mortem ha valutato come, comparata con la diagnosi clinica, la FDG PET sia superiore nella valutazione dell'AD nelle prime fasi di malattia e che raggiunge lo stesso significato diagnostico solo nelle fasi avanzate. Molti studi dimostrano come la FDG PET permetta anche di andare a dimostrare la progressione di malattia da MCI a AD.

2.3 *Imaging Amiloide con Amyloid PET*

La presenza di A β fibrille che formano le placche amiloidee sono un reperto neuropatologico per la diagnosi confermativa di demenza da AD nelle autopsie. Si pensa che questo reperto preceda la presenza di sintomi di AD e che possa quindi essere utilizzato come marker preclinico di malattia.

I criteri clinici per poter usare l'imaging dell'amiloide prevedono che questo studio avvenga insieme ad una valutazione clinica e cognitiva dettagliata. Questi criteri prevedono che l'imaging amiloideo debba essere usato solo in pazienti in determinate circostanze, come in pazienti con alterazioni cognitive con una presentazione non chiara.

L'imaging amiloideo non dovrebbe essere usato per determinare la severità della demenza in pazienti con probabile AD e in età tipica, con storia familiare di demenza e con o senza presenza di apoE4 allele.

2.4 τ Imaging

È l'innovazione più recente nella ricerca di proteinopatie neurodegenerative nelle prime fasi della malattia.

La ricerca di tracce τ imaging mostra un'affinità non solo nella distribuzione degli aggregati proteici ma anche nelle alterazioni neuronali che sono studiati con ^{18}F FDG PET.

τ imaging può essere davvero importante per la predizione della progressione di AD in associazione ai depositi τ , la presenza di alterazioni cognitive e alterazioni neuronali. Permette di andare a studiare la distribuzione regionale e la densità dei depositi nel cervello, reperto che può essere utile anche per valutare gli stadi di malattia. Mentre $A\beta$ imaging studia un metodo per ricercare la totale deposizione di $A\beta$ nel cervello o le differenze regionali nel predire il deterioramento cognitivo, τ imaging suggerisce che la distribuzione topografica di τ nel cervello è molto più importante dei livelli generali di questa.

Una combinazione di τ e $A\beta$ imaging può essere utile per studiare gli effetti della neurodegenerazione e del declino cognitivo. Può essere anche utilizzata per andare a studiare le prime fasi di malattia AD [27].

3 *Esami neuropsicologici*

Lo stato mentale viene studiato tramite diversi approcci e test, andando a ricercare quelle che sono le alterazioni maggiori e come queste possano essere causate dalle diverse malattie del SNC.

3.1 *Test utilizzati in clinica*

3.1.1 **Test che valutano la funzione cognitiva**

3.1.1.1 **MMSE Mini Mental State Examination**

È un test creato nel 1975 che permette di valutare diversi campi della cognitiv a molto facilmente. Ha un cut-off di 23/24 su 30 punti [28]. Permette di andare a valutare le funzioni di attenzione, orientamento, memoria, registrazione, richiamo, calcolo, linguaggio e abilit a nel disegnare poligoni complessi. Per poterlo somministrare si richiedono all'incirca 8 minuti per una persona con demenza e circa 6 minuti per un soggetto sano. Pu  essere utilizzato nei primi stadi di malattia, ma quando questa   molto avanzata non permette di andare a individuare nuovi cambiamenti e alterazioni, quindi diventa presto uno strumento poco affidabile.   inoltre non somministrabile nei pazienti con problemi di linguaggio o con quelli che non hanno ricevuto le pi  basilari forme di educazione. Pu  fallire anche nell'individuare i livelli molto lievi di malattia, pazienti MCI con alti livelli di educazione o le alterazioni premorbuse.   poco sensibile per i primi stadi di demenza e MCI nei primissimi stadi e quindi   certamente uno strumento con diversi limiti [29].

3.1.2 Test che valutano la memoria verbale ed episodica

3.1.2.1 FCSRT The free and Cued Selective Remindind Test

È un test che permette di andare a valutare l'attenzione e i processi cognitivi. Vi è una prima fase di codifica in cui vengono somministrate delle tavole con dei disegni, 6 raffigurano dei soggetti viventi e 6 dei soggetti non viventi. Viene quindi richiesto di riconoscere gli item, aiutati dall'esaminatore che fornisce un cue semantico. Quando tutti i disegni sono stati riconosciuti e denominati, il clinico toglie la tavola e richiede di denominare gli oggetti, richiamando lo stesso cue semantico. Dopo di che vi è un periodo di interferenza, in cui si chiede al soggetto di contare all'indietro da 100 per 20 secondi se è immediata oppure si occupa il soggetto con operazioni non verbali per 30 minuti se è differita. Nella seconda fase di rievocazione si richiede al paziente di rievocare il maggior numero di item precedentemente descritti, per quelli che non sono stati ritrovati in 2 minuti viene fornito lo stesso cue semantico utilizzato in precedenza. Viene dato 1 punto per ogni oggetto rievocato correttamente, con un cut-off di 19 se è una rievocazione immediata e 6 se è differita [30].

3.1.2.2 The Babcock Recall Test

È un test neuropsicologico che permette di testare la memoria a lungo termine e la rievocazione della memoria semantica ed episodica. Richiede una buona comprensione del testo e delle regole, la capacità di discriminazione dei dati importanti, la pianificazione del discorso e ovviamente la capacità di rievocare un ricordo dopo un certo periodo di tempo. L'esaminatore legge un racconto breve al paziente e al termine della lettura gli chiede di ricordare più informazioni possibili riguardo alla vicenda descritta. Si tratta di una storia breve in cui sono presenti diversi numeri da ricordare; non si richiede di memorizzare parola per parola il testo ma viene valutato solo quanto questo è rievocato immediatamente e dopo circa 20 minuti, nei quali viene proposta un'attività non verbale interferente. Il punteggio è di 8 punti massimo per la rievo-

cazione immediata e 8 per quella differita, con un massimo di 16 punti totali [31].

3.1.3 Test che valutano le funzioni cognitive

Questi test vengono richiesti dopo essersi fatti un'idea generale del tipo di deficit tramite MMSE. L'interpretazione dei singoli test non può prescindere da una valutazione globale. Di seguito sono elencati quelli maggiormente utilizzati per la AD.

3.1.3.1 TMT Trail-making test A and B

Il Trail-Making Test (TMT) consiste nel collegare una serie di target consecutivi stampati su un foglio. Può essere di due tipi: *TMT-A* in cui vi è una serie di numeri (1, 2, 3...) e il *TMT-B* in cui vi è una serie alfanumerica (1, A, 2, B...). Questo test valuta come il soggetto riesce a procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, andando a indagare le capacità attentive del soggetto e la sua abilità nel passare da uno stimolo di tipo numerico a uno alfabetico.

Il *TMT-A* valuta il livello attentivo del paziente: si richiede al soggetto di attivare una serie di operazioni cognitive come la ricerca spaziale e visiva dei numeri nella loro sequenza nel minor tempo possibile.

Il *TMT-B* è più complesso e impegnativo, in quanto oltre al compito di ricerca visiva si richiede anche un compito di shifting attenzionale, cioè di alternanza continua da uno stimolo di tipo numerico a uno di tipo alfabetico. In questo modo è possibile studiare la pianificazione visuomotoria.

La sottrazione del *TMT-A* dal *TMT-B* rileva delle informazioni fondamentali sulla natura del deficit cognitivo del paziente: se i tempi della prova B sono patologici e quelli della prova A sono nella norma, si può dedurre che il soggetto presenti un deficit nello shifting; se invece i risultati delle due prove sono abbastanza simili, il deficit del paziente è nel compito di ricerca visiva perché lo shifting non aumenta in modo significativo il tempo impiegato nell'esecuzione del compito.

Uno studio di Terada et al.[32] ha dimostrato come il punteggio di TMT-B potrebbe essere un indice promettente di disfunzione del cingolo anteriore, dello striato e del talamo nei pazienti con MCI o AD lieve. I soggetti sono stati sottoposti a Tomografia a emissione di singoli positroni (SPECT) e le immagini sono state analizzate con mappatura statistica. Rispetto ai pazienti con buoni punteggi di TMT-B, i pazienti con punteggi scarsi hanno mostrato una ipoperfusione significativa del cingolo anteriore bilaterale con estensione alla regione posteriore sul lato destro, sul nucleo caudato, putamen e talamo bilaterale. Questo suggerisce che l'attività funzionale del cingolo anteriore, dello striato e del talamo siano strettamente correlati al tempo di esecuzione su TMT-B. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi con punteggi buono o scarso di TMT-A.

3.1.3.2 **Test di fluenza verbale**

Nel test di *fluenza fonemica* viene richiesto al soggetto di dire in un minuto di tempo tutte le parole che gli vengono in mente che cominciano una determinata lettera. Sono validi nomi di cose, verbi, aggettivi, avverbi, mentre non sono validi i nomi propri e le parole derivate.

Nel test di *fluenza semantica* si chiedono tutte le parole che vengono in mente riguardanti una determinata categoria.

Entrambi i test hanno lo scopo di andare a valutare la capacità del soggetto di produrre risposte secondo regole imposte dall'esaminatore a partire da conoscenze già apprese. Anche se tali compiti sono fortemente legati alle competenze linguistiche, essi forniscono un buon indice per studiare l'efficienza delle strategie di richiamo andando a evidenziare i tipici errori esecutivi, come violazioni di regole e perseverazioni.

Molti studi dimostrano che in AD si hanno prestazioni peggiori nei test di fluenza semantica. [34] Altri studi invece dimostrano un fallimento precoce della memoria semantica in MCI e AD, suggerendo una discrepanza tra le prestazioni ottenute nei test di fluenza semantica e lessicale (quest'ultima testata richiedendo al paziente di dire più parole

possibili in due minuti senza alcun vincolo semantico o ortografico) può aiutare nella prima identificazione di AD [33].

In caso di deficit fonemico e non semantico ci si orienta in AD: se nella fluenza semantica vengono incluse poche categorie ci si orienta verso un deficit prefrontale, se invece usa molte categorie è più dubbio pensare a un deficit frontale perché è l'attenzione che permette di scannerizzare più categorie semantiche. Se a entrambi i test si ottengono punteggi bassi si può pensare a un deficit attentivo [34].

3.1.4 Test per valutare l'abilità visuocostruttiva

3.1.4.1 Mental Deterioration Battery

E' una batteria di prove neuropsicologiche composta da test sensibili all'effetto del deterioramento in differenti aree cognitive. Si divide in due tipologie di prove: verbali, che testano la rievocazione immediata e differita, la fluidità verbale e la costruzione di frasi, e le prove visuospatiali che valutano la memoria visiva immediata, matrici progressive e la copiatura di disegni semplici e complessi [35].

3.1.5 Test della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive insieme

3.1.5.1 Digit Span

Digit Span è un test di misurazione dello span di memoria verbale (memoria di cifre). È composto da due differenti test: Digits Forward (ripetizione di cifre in avanti) e Digits Backward (ripetizione di cifre a rovescio). Il test consiste di coppie di sequenze di numeri: l'esaminatore legge la sequenza numerica (un numero al secondo); quando la sequenza è ripetuta dal soggetto correttamente, l'esaminatore legge la sequenza successiva, che è più lunga di un numero rispetto la precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri. La maggior parte dei soggetti normali ha un Forward Span tra 5 e 8.

3.1.5.2 Corsi Span

Il test consiste di 9 cubi neri di circa 4 centimetri, fissati in ordine casuale su una tavoletta nera e numerati progressivamente sulla faccia rivolta all'esaminatore. L'esaminatore toccherà i cubi in sequenze predeterminate di lunghezza crescente e il soggetto, seduto di fronte all'esaminatore, dovrà ripetere ciascuna sequenza toccando gli stessi cubi nello stesso ordine. Ne risulterà lo span visuospatiale ossia il massimo di posizioni che quel soggetto è in grado di mantenere nella memoria a breve termine spaziale [36].

3.1.5.3 Symbol Digit Test

Il test viene somministrato su un foglio dove sono presenti 9 coppie di simboli e numeri seguiti da una lista di numeri. Sotto ogni numero il soggetto deve scrivere il corrispondente simbolo il più velocemente possibile. Viene misurato il numero di simboli corretti nel tempo misurato [37].

3.1.6 Test delle abilità visuospatiali e delle funzioni esecutive insieme

3.1.6.1 Clock completion test

È un test che prevede la creazione di un orologio seguendo delle regole precise tra cui la divisione in 4 quadranti uguali e il modo in cui possono essere inserite le cifre. A seconda degli errori si dà un punteggio che nei soggetti sani è di 0-3, mentre nei malati aumenta a 4-7 [38].

3.1.7 Tono dell'umore

Viene studiato tramite la Geriatric Depression Scale. Studiare il tono dell'umore è fondamentale in quanto ci permette di distinguere quelli che possono essere errori legati a un deficit attentivo globale, come quello

3 Esami neuropsicologici

presente nella depressione, da quelli che sono presenti per alterazioni organiche e neurodegenerative.

4 *Sensor Engineered Glove*

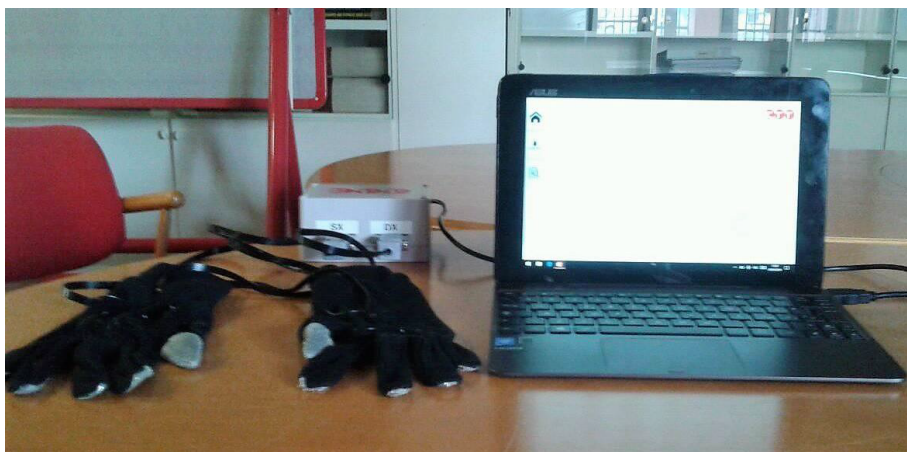


FIGURA 4.1. Il Sensor Engineered Glove

Il Sensor Engineered Glove (SEG) è uno strumento ideato per studiare la motilità delle mani. Attualmente esistono alcuni trial clinici che lo utilizzano per diverse patologie del SNC, tra cui la Sclerosi Multipla e la Sclerosi Laterale Amiotrofica, in quanto il SEG permette con una grande sensibilità di valutare la coordinazione e i movimenti fini delle mani. In particolare, è stato usato per la Sclerosi Multipla per valutare la disabilità dal punto di vista quantitativo in fase subclinica e come marcatore di progressione di malattia per la Sclerosi Laterale Amiotrofica [39, 40].

È costituito da due guanti di lana collegati ad un computer nel quale è presente un software che permette di raccogliere i parametri desiderati. I guanti presentano dei sensori a livello delle falangi distali che valutano la motilità e inviano i dati al software in contemporanea. Si tratta quindi di uno strumento molto semplice, portatile e che permette di effettuare delle indagini non invasive. I guanti possono essere utilizzati singolarmente, e in questo caso verrà chiesto di specificare la mano do-

minante per valutare se ci sono delle diversità, o contemporaneamente, per valutare la concordanza tra le due mani.

Vengono valutati diversi movimenti, tra cui quelli di opposizione del pollice con l'indice o movimenti più complessi che coinvolgono tutte le dita, e contemporaneamente si può chiedere di seguire i suoni emessi da un metronomo oppure di eseguire i comandi in modalità massima velocità possibile. In questo modo possono essere valutati diversi parametri: la durata del tocco, il tempo tra un tocco e quello successivo o lo sfasamento tra le due mani.

Il Glove Analysis System (GAS) permette la valutazione dei movimenti della punta del pollice in opposizione alle altre dita della stessa mano (finger tapping). I pollici opponibili costituiscono una caratteristica evolutiva cruciale per l'esecuzione di movimenti fini nell'uomo; l'abilità di opporre il pollice alle altre dita della stessa mano è essenziale nelle attività della vita quotidiana (usare la forchetta, allacciare le scarpe, scrivere, chiudere una cerniera). In persone sane l'abilità di mantenere delle sequenze di movimento ritmate e di sincronizzarsi con cues esterni è preservata e coinvolge diversi pattern neurali; inoltre, la coordinazione bimanuale è resa possibile in quanto i due emisferi cerebrali comunicano e condividono le informazioni provenienti dall'esterno.

Studi recenti basati sulla valutazione quantitativa dei movimenti di opposizione delle dita in pazienti con patologie neurologiche hanno dimostrato una performance peggiore rispetto a soggetti di controllo [40].

I dati vengono acquisiti a 1 KHz di media da una scheda di acquisizione dei dati (USB-1208FS, Measurement Computing, USA). Un software ad hoc genera un segnale acustico ascoltato dai soggetti tramite delle cuffie, e viene registrata la presentazione di ogni suono e ciascun tocco nella sequenza motoria.

5 *Razionale e obiettivi*

La malattia di Alzheimer è la più frequente causa di demenza ed è caratterizzata da deficit cognitivi progressivi, da sintomi psicologici, comportamentali e, nelle ultime fasi, anche da disturbi del movimento che non permettono al soggetto di avere una propria autonomia e indipendenza.

La diagnosi di AD si è modificata nel tempo, passando dall'utilizzo di soli criteri clinici e neuropsicologici sino all'uso di esami paraclinici come la ricerca dell'amiloide e della fosfo- τ nel liquido cefalorachidiano. In questo modo la diagnosi è certamente più accurata e potenzialmente più precoce. Il problema principale legato all'uso di questi metodi diagnostici è che non si prestano in maniera adeguata come possibili misura di screening per la popolazione generale, in quanto costosi e invasivi. Attualmente si utilizzano esami neuropsicologici semplici che possono essere somministrati anche dal clinico non specialista, i quali però presentano numerosi limiti legati soprattutto alla scolarità del paziente, alle sue disabilità o al grado di demenza se questa è già presente. Inoltre, non permettono di andare a valutare la patologia nelle fasi precoci, ma solo quando questa è molto avanzata e per la quale i trattamenti sono limitati: come è già stato ribadito, l'accumulo di amiloide nel paziente che svilupperà AD si presenta già 20 anni prima della manifestazione clinica.

Recentemente si è osservato un aumento dell'interesse clinico verso il danno motorio lieve Mild Motor Impairment (MMI) nei pazienti con patologia neurodegenerativa nelle sue fasi iniziali.

L'esecuzione di sequenze motorie complesse è supportata da diversi domini alterati nell'AD, tra cui la prassia, l'attenzione e le funzioni esecutive. Il disturbo motorio in AD non è specifico per la malattia,

questa sintomatologia è di difficile classificazione e quantificazione e non esistono ancora protocolli standard di valutazione [41].

Dal punto di vista neuropsicologico esistono diversi compiti che permettono di valutare l'abilità del movimento, ma nessuno è in grado di stabilire se la difficoltà rifletta un deficit specifico nella funzione del movimento o se sia ricollegabile a un deficit di memoria e di attenzione correlati.

AD e MCI presentano pattern di deficit motorio abbastanza unici, i pazienti mostrano un tapping più lento rispetto ad altre forme di malattie neurodegenerative, tra cui il morbo di Parkinson [42].

In questa tesi si discute come la valutazione di sequenze di movimenti complessi possa essere utile quando la valutazione neuropsicologica è di difficile esecuzione, in particolare in soggetti con un disturbo cognitivo nelle primissime fasi. Tramite l'utilizzo del SEG verranno valutate quantitativamente le sequenze di tapping indice – pollice in modo tale da controllare le variabili motorie non di natura neurologica (es.artrosi) in pazienti con patologia degenerativa e soggetti di controllo sani. I dati saranno poi correlati con marcatori di imaging PET e con test cognitivi formali.

6 *Materiale e metodi*

6.1 *Popolazione*

Per lo studio sono stati reclutati 105 soggetti affetti da AD in fase precoce MCI (si veda tabella 6.1 per dati demografici) già in fase di demenza, valutati presso il Centro Demenze del Policlinico San Martino. In particolare, sono 80 pazienti con MCI e 25 con una demenza AD correlata. Si tratta di 47 donne e 58 uomini in età compresa tra i 67 e gli 88 anni. Sono stati reclutati i pazienti con punteggi di MMSE non inferiore a 23, escludendo quindi deficit cognitivi troppo avanzati.

MCI in AD	80
AD demenza	25
Media età in anni (SD)	74 ± 5 (67–88)
Percentuale di femmine	45%
Media MMSE (SD)	27,6 ± 4,0
Media punteggi test Babcock	5,3 ± 3,7

TABELLA 6.1

I pazienti sono stati reclutati durante le visite presso l'ambulatorio del Centro Demenze del Policlinico San Martino. Sono stati selezionati i pazienti a partire dal sospetto di malattia di Alzheimer sulla base della storia clinica e delle evidenze paracliniche.

I soggetti stati valutati tramite una semplice visita neurologica, raccogliendo l'anamnesi ed escludendo altre cause che avrebbero potuto spiegare i deficit cognitivi e la perdita di memoria a breve termine. In particolare, si è cercato di escludere dalla ricerca i pazienti affetti da verosimile demenza vascolare o alterazioni del circolo cerebrale, per

le quali il decadimento cognitivo non è in discesa come avviene nella demenza neurodegenerativa. Contestualmente alla visita, è stato somministrato anche il MMSE, escludendo i pazienti con punteggi inferiori a 23. Il punteggio medio di MMSE è di $27,6 \pm 4,0$ (SD).

6.2 Raccolta dati

I pazienti sono stati avviati all'analisi del metabolismo cerebrale tramite FDG-PET e a test neuropsicologici più approfonditi, tra cui quello preso in esame per la correlazione con gli altri dati è il Babcock Recall Test. Questi esami, insieme all'analisi EEG e alla MRI strutturale, sono l'iter classico di indagine diagnostica per AD utilizzato dal Centro Demenze del Policlinico San Martino.

6.2.1 FDG-PET

Le immagini FDG-PET sono state acquisite secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare [43]. I soggetti erano a digiuno da almeno sei ore. Prima dell'iniezione del radiofarmaco, la glicemia è stata controllata. Dopo 10 minuti di riposo in una stanza silenziosa e oscurata, con gli occhi chiusi e le orecchie scollegate, i soggetti hanno ricevuto un'iniezione con circa 200 MBq di ^{18}F -FDG tramite una cannula venosa. Sono rimasti nella stanza per 30 minuti dopo l'iniezione per poi trasferirsi nella stanza PET dove la scansione è iniziata circa 45 minuti dopo l'iniezione. Un supporto per la testa in policarbonato è stato utilizzato per ridurre i movimenti del capo durante la scansione. Le immagini sono state acquisite per mezzo di un'apparecchiatura PET / CT SIEMENS Biograph 16 con un campo visivo assiale totale di 15 cm. Le immagini sono state poi esportate come file Dicom e trasformate per analizzare i file per la successiva post-elaborazione. Le immagini FDG-PET sono state sottoposte a normalizzazione spaziale affine e non lineare nello spazio Talairach e Tournoux utilizzando SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Tutte le scelte

predefinite di SPM sono state seguite con l'eccezione della normalizzazione spaziale. Per questo studio il modello predefinito di $^{15}\text{H}_2\text{O}$ SPM è stato sostituito da un modello FDG-PET cerebrale ottimizzato per la demenza come descritto da Della Rosa e colleghi. L'insieme di immagini spazialmente normalizzate è stato poi livellato con un filtro gaussiano isotropico di 10 mm per sfocare le singole variazioni dell'anatomia giroscopica e aumentare il rapporto segnale / rumore.

6.2.2 **Babcock Recall Test**

Il test neuropsicologico utilizzato per l'analisi statistica è il Babcock Recall Test. L'esaminatore ha spiegato il procedimento dell'esame dicendo al paziente che avrebbe letto ad alta voce un breve racconto e chiedendogli, alla fine di questo, di ricordare più informazioni possibili riguardo ciò che è stato letto. Dopodiché ha letto il racconto, il quale è composto da poche frasi con molti numeri e un'unica situazione data un determinato giorno, scandendo bene le parole e soffermandosi più volte per enfatizzare il discorso. Ha chiesto quindi al paziente di rievocare ciò che si ricorda della storia e a questa prima rievocazione è stato dato un punteggio in base a quanto dettagliatamente è riuscito a descrivere la situazione. Al termine di questa prima fase è stato impegnato con un'attività interferente non verbale per circa 20 minuti, per poi richiedere una seconda rievocazione. Il punteggio di quest'ultima è calcolato nella stessa maniera di quella precedente. Si arriva ad un punteggio di 8 punti sia per la rievocazione immediata che per quella differita, per un massimo di 16 punti. Il punteggio medio rilevato è di $5,3 \pm 3,7$ (SD).

6.2.3 **Sensor Engineered Glove**

Ogni paziente è stato richiamato per eseguire la raccolta dati con il Sensor Engineered Glove, richiedendo contestualmente il consenso alla ricerca. Durante gli incontri è stato mostrato lo strumento, il funzionamento ed è stato spiegato una prima volta a voce il movimento che

si sarebbe dovuto effettuare durante l'esame. Ad ogni paziente è stato richiesto di eseguire una serie di sequenze, tra cui quelle di opposizione indice - pollice, pollice e tutte le altre dita e sequenze complesse in cui venivano richiesti movimenti non lineari. La motilità è stata misurata alla maggiore velocità possibile dal paziente durante la prima acquisizione e seguendo il suono di un metronomo alla seconda acquisizione, il quale era settato ad una velocità costante di 1 Hz. Il movimento è stato testato dopo qualche tentativo per verificare la comprensione corretta del movimento e poi ad occhi chiusi per limitare l'interferenza visiva nella prestazione. Per questo studio sono stati presi in considerazione solamente i dati provenienti dalla sequenza di opposizione semplice di indice - pollice espressi in Hz.

6.3 *Analisi Statistiche*

I dati provenienti dai test neuropsicologici, dal SEG e le immagini di ipometabolismo ricavate con la FDG-PET nei pazienti sono stati correlati tra di loro e con un gruppo di controllo sano della stessa età.

Per l'analisi delle immagini è stato utilizzato il software Statistical Parametric Mapping (SPM) v.12.

Nei test di significatività statistica è stato considerato come statisticamente significativo un valore di $p < 0,02$. Tutti i dati sono espressi come media \pm deviazione standard (DS) per le variabili continue e come percentuale per le variabili nominali. Per le variabili continue sono stati riportati anche il valore minimo e massimo.

I dati riguardanti la velocità di opposizione indice - pollice e i punteggi di MMSE e Babcock Recall Test sono stati correlati tramite il coefficiente di correlazione di Spearman. Questo calcolo permette di indicare la direzione dell'associazione tra due variabili (dati SEG e Babcock test) che può assumere i valori tra +1 e -1. Il segno + indica una correlazione direttamente proporzionale, il segno - indica una correlazione inversamente proporzionale. Valori di rho vicini a 1 indicano una

6 Materiale e metodi

correlazione perfetta, il valore $\rho = 0$ o molto vicino a 0 indica una correlazione nulla.

7 *Risultati*

I risultati delle analisi effettuate tramite SPM12 hanno permesso di evidenziare una significativa correlazione tra le alterazioni nelle performance motorie e le aree di ipometabolismo cerebrale.

7.1 *SEG: correlazione tra soggetti sani e pazienti*

I dati di opposizione indice – pollice rilevati nei pazienti presentano un significativo ($p < 0,001$) peggioramento nelle performance motorie rispetto alla coorte di soggetti sani. I punteggi sono di $1,40 \pm 0,62$ per i pazienti e di $2,8 \pm 0,4$ con il gruppo di controllo. Questo dato è in accordo con gli studi di Bonzano et al.[40] in cui si valutava una diminuzione nelle performance motorie nei soggetti affetti da patologie neurodegenerative rispetto alla popolazione generale.

7.2 *Correlazione tra i dati FDG-PET e SEG*

L'analisi voxel delle FDG-PET è stata valutata insieme alla velocità del movimento di opposizione indice – pollice. Questa correlazione ha evidenziato la presenza di un alterato metabolismo a livello del lobo parietale superiore sinistro in relazione a punteggi inferiori nella valutazione delle performance motorie. Si tratta di dati statisticamente significativi ($p < 0,001$) che permettono di evidenziare come le prime aree in cui si sviluppa neurodegenerazione possano essere studiate a partire dalle alterazioni nella movimentazione fine delle mani. Il lobo parietale superiore sinistro ha un ruolo importante nella funzione cognitiva, percettiva, motoria e di raccolta di memoria. Nei soggetti in cui si ha un'alterazione neurologica legata a disfunzione di questa regione

(equivalente all'area 5,7 di Brodmann) si notano una serie di sintomi, tra cui un'amnesia topografica, in cui si ha una perdita di memoria dei luoghi familiari e delle strade. La presenza di alterazioni in questa regione è generalmente associata a tumori o ictus, ma può essere connessa anche una graduale presentazione sintomatologica di malattie neurodegenerative [2, pagina 44] Il dato più significativo è però il collegamento di questa regione con l'area M1 di Brodmann, in particolare per il controllo dei movimenti fini delle mani [44].

7.3 *Correlazione tra i punteggi test Babcock e SEG*

È stata valutata infine la velocità del movimento di opposizione sia in relazione ai punteggi MMSE, con un coefficiente di correlazione equivalente a $rho = 0,45$ ($p < 0,02$), sia con il punteggio di rievocazione differita al test di Babcock con coefficiente di correlazione $rho = 0,69$ ($p < 0,012$). Entrambi i dati sono statisticamente significativi e mostrano come le alterazioni neuropsicologiche concordino con le alterazioni nelle performance motorie, andando a confermare i dati rilevati con FDG-PET e con l'individuazione delle aree di ipometabolismo a livello corticale parietale superiore.

8 Conclusioni

I risultati ottenuti suggeriscono il ruolo nella valutazione delle performance motorie con il SEG per andare a individuare i soggetti con disturbo cognitivo lieve che potrebbero presentare quadri fisiopatologici di AD in futuro.

Sono presenti correlazioni significative all'esecuzione del movimento sia con le performance cognitive di alterazione nella rievocazione della memoria a lungo termine sia con il metabolismo di un'area che può essere precocemente coinvolta in AD, favorendo l'utilizzo del SEG come strumento di misura delle alterazioni cognitive cultura – indipendente.

Questo strumento può essere utilizzato in aggiunta agli altri metodi diagnostici e in sostituzione di questi in determinati casi, tra cui la presenza del limite di scolarità che non permetterebbe di ottenere dati corretti ai test neuropsicologici, oltre che come strumento di screening veloce, non invasivo e semplice da utilizzare già nelle prime fasi di malattia.

Il SEG potrebbe diventare uno strumento di diagnosi precoce che aiuterebbe medico specialista di indirizzarsi verso la patologia neurodegenerativa precocemente, diminuendo i tempi e mettendo in atto tutti i sistemi che permettano di ritardare il più possibile la comparsa di demenza, principalmente tramite trattamento farmacologico. Sono infatti in corso di sperimentazione diverse terapie modificanti il decorso della malattia che si sono rivelate efficaci nel tardare la progressione della demenza in maniera tanto più efficiente quanto più precocemente vengono utilizzate. In questo modo si potrebbe agire già nelle prime fasi di malattia, assicurando almeno in linea teorica una maggiore probabilità di successo della terapia.

Oltre alla terapia, è fondamentale risalire alla diagnosi nel più breve

8 Conclusioni

tempo possibile per ragioni legate all'aspettativa di vita del paziente. È fondamentale che ogni paziente conosca quali sono le prospettive future per la sua malattia, sia per quanto riguarda il diritto alla salute e alla conoscenza delle proprie condizioni, sia per la preparazione degli eventuali caregiver che dovranno essere preparati precocemente alla domanda psicologica ed economica derivante dal doversi prendere cura di una persona con una patologia neurodegenerativa.

Infine, bisogna tener conto dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale nella presa in carica di un soggetto con una diagnosi per cui la terapia non è ancora attuabile nella modificazione della malattia.

Bibliografia

- [1] Jeffrey L. Cummings. “Searching for Methods to Detect, Prevent, and Treat Alzheimer’s Disease”. eng. In: *American Journal of Psychiatry* 162.4 (2005), pp. 645–647. ISSN: 0002-953X. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.4.645 (cit. a p. 1).
- [2] Frank H. Netter, H. Royden Jones, Jayashri Srinivasan, Gregory J. Allam e Richard A. Baker, cur. *Netter’s neurology*. en. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012. ISBN: 978-1-4377-0273-6 (cit. alle pp. 1, 4, 6, 11, 48).
- [3] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. en. A cura di American Psychiatric Association. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. ISBN: 978-0-89042-554-1 978-0-89042-555-8 (cit. a p. 1).
- [4] Cp Ferri et al. “Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study”. eng. In: *Lancet (London, England)* 366.9503 (2005), pp. 2112–2117. ISSN: 1474-547X. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0 (cit. a p. 3).
- [5] B. L. Plassman et al. “Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study”. eng. In: *Neuroepidemiology* 29.1-2 (2007), pp. 125–132. ISSN: 0251-5350. DOI: 10.1159/000109998 (cit. a p. 3).
- [6] Richard Mayeux e Yaakov Stern. “Epidemiology of Alzheimer disease”. eng. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2.8 (2012), a006239–a006239. ISSN: 2157-1422. DOI: 10.1101/cshperspect.a006239 (cit. a p. 3).

Bibliografia

- [7] Geneviève Chêne et al. “Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life”. eng. In: *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 11.3 (2015), pp. 310–320. ISSN: 1552-5260. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.10.005 (cit. a p. 4).
- [8] Ron Brookmeyer, Elizabeth Johnson, Kathryn Ziegler-Graham e H. Michael Arrighi. “Forecasting the global burden of Alzheimer’s disease”. eng. In: *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 3.3 (2007), pp. 186–191. ISSN: 1552-5260. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381 (cit. a p. 4).
- [9] E. Hebert, A. Weuve, A. Scherr e A. Evans. “Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census”. In: *Neurology* 80.19 (2013), pp. 1778–1783. ISSN: 0028-3878. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5 (cit. a p. 5).
- [10] Cornelio Fazio. *Neurologia di Fazio Loeb*. ita. 4. ed. Roma: Univer-so, 2003. ISBN: 978-88-87753-73-8 (cit. alle pp. 5, 10).
- [11] Julia Tcw e Alison M. Goate. “Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer’s Disease”. eng. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7.6 (2017), a024539. ISSN: 2157-1422. DOI: 10.1101/cshperspect.a024539 (cit. alle pp. 6, 9).
- [12] Cynthia Lemere. “Alzheimer’s disease and Down syndrome”. eng. In: *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 9.4 (2013), P513–P513. ISSN: 1552-5260. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.04.223 (cit. a p. 7).
- [13] Bradley T. Hyman e David M. Holtzman. “Apolipoprotein E levels and Alzheimer risk: ApoE Levels and Alzheimer Risk”. eng. In: *Annals of Neurology* 77.2 (2015), pp. 204–205. DOI: 10.1002/ana.24355 (cit. a p. 7).
- [14] Alan P. Hudson, Brian J. Balin, Keith Crutcher e Stephen Robin-son. “New Thinking on the Etiology and Pathogenesis of Late-Onset Alzheimer’s Disease”. In: *International Journal of*

Bibliografia

- Alzheimer's Disease* 2011 (2011), pp. 1–2. ISSN: 2090-8024. DOI: 10.4061/2011/848395 (cit. a p. 7).
- [15] Antonia Nucera e Vladimir Hachinski. “Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime?” In: *Journal of Neurochemistry* 144.5 (2018), pp. 513–516. ISSN: 0022-3042. DOI: 10.1111/jnc.14283 (cit. a p. 7).
- [16] Angela M. Sanford. “Mild Cognitive Impairment”. eng. In: *Clinics in Geriatric Medicine* 33.3 (2017), pp. 325–337. ISSN: 0749-0690. DOI: 10.1016/j.cger.2017.02.005 (cit. a p. 12).
- [17] G. Mckhann et al. “Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease”. eng. In: *Neurology* 77.4 (2011), pp. 333–333. ISSN: 0028-3878. DOI: 10.1212/01.wnl.0000400650.92875.cf (cit. alle pp. 14, 18).
- [18] Masud Husain e Jonathan M. Schott, cur. *Oxford textbook of cognitive neurology and dementia*. en. OCLC: ocn932262003. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2016. ISBN: 978-0-19-965594-6 978-0-19-883108-2 (cit. alle pp. 14, 20).
- [19] S. Bakchine e H. Loft. “Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study”. eng. In: *Journal of Alzheimer’s disease : JAD* 13.1 (2008), pp. 97–107. ISSN: 1387-2877. DOI: 10.3233/JAD-2008-13110 (cit. a p. 21).
- [20] Anton P. Porsteinsson, George T. Grossberg, Jacobo Mintzer e Jason T. Olin. “Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer’s disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”. eng. In: *Current Alzheimer research* 5.1 (2008), pp. 83–89. ISSN: 1567-2050. DOI: 10.2174/156720508783884576 (cit. a p. 22).

Bibliografia

- [21] George T. Grossberg, Gary Tong, Anna D. Burke e Pierre N. Tariot. "Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease". eng. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 67.4 (2019), pp. 1157-1171. ISSN: 1387-2877. DOI: 10.3233/JAD-180903 (cit. alle pp. 22, 23).
- [22] Keith A. Johnson, Nick C. Fox, Reisa A. Sperling e William E. Klunk. "Brain imaging in Alzheimer disease". eng. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2.4 (2012), a006213. ISSN: 2157-1422. DOI: 10.1101/cshperspect.a006213 (cit. a p. 24).
- [23] Florence Pasquier et al. "Inter-and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI Scans with Hemispheric Infarcts". eng. In: *European Neurology* 36.5 (1996), pp. 268-272. ISSN: 0014-3022. DOI: 10.1159/000117270 (cit. a p. 25).
- [24] James O'Donovan et al. "Does posterior cortical atrophy on MRI discriminate between Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and normal aging?" eng. In: *International Psychogeriatrics* 25.1 (2013), pp. 111-9. ISSN: 1041-6102. DOI: 10.1017/S1041610212001214 (cit. a p. 25).
- [25] Bruno Dubois et al. "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria". eng. In: *Lancet Neurology* 6.8 (2007), pp. 734-746. ISSN: 1474-4422. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3 (cit. a p. 26).
- [26] Esther Koedam et al. "Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale". eng. In: *European Radiology* 21.12 (2011), pp. 2618-2625. ISSN: 0938-7994. DOI: 10.1007/s00330-011-2205-4. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4> (visitato il 03/09/2019) (cit. a p. 26).
- [27] Gd Femminella et al. "Imaging and molecular mechanisms of Alzheimer's disease: a review". eng. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19.12 (2018). ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms19123702. URL: <http://hdl.handle.net/10044/1/66415> (visitato il 03/09/2019) (cit. a p. 30).

Bibliografia

- [28] Marshal F. Folstein, Susan E. Folstein e Paul R. Mchugh. "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". eng. In: *Journal of Psychiatric Research* 12.3 (1975), pp. 189–198. ISSN: 0022-3956. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6 (cit. a p. 31).
- [29] Francisco Franco-marina et al. "The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population". In: *International Psychogeriatrics* 22.1 (2010), pp. 72–81. ISSN: 1041-6102. DOI: 10.1017/S1041610209990822 (cit. a p. 31).
- [30] F. Buschke et al. "Screening for dementia with the Memory Impairment Screen". In: *Neurology* 52.2 (1999), pp. 231–238. ISSN: 0028-3878. DOI: 10.1212/WNL.52.2.231 (cit. a p. 32).
- [31] H. Babcock e L. Levy. *Test and manual of directions; the revised examination for the measurement of efficiency of mental functioning*. Test and manual of directions; the revised examination for the measurement of efficiency of mental functioning. Wood Dale, IL, US: Stoelting, 1940 (cit. a p. 33).
- [32] Seishi Terada et al. "Trail Making Test B and brain perfusion imaging in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease". eng. In: *Psychiatry Research: Neuroimaging* 213.3 (2013), pp. 249–255. ISSN: 0925-4927 (cit. a p. 34).
- [33] Jane A Lonie et al. "Lexical and semantic fluency discrepancy scores in aMCI and early Alzheimer's disease". eng. In: *Journal of neuropsychology* 3.1 (2009), p. 79. ISSN: 1748-6645 (cit. a p. 35).
- [34] Kimberly Diggle Mueller et al. "Verbal Fluency and Early Memory Decline: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention". In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 30.5 (2015), pp. 448–457. ISSN: 0887-6177 (cit. a p. 35).

Bibliografia

- [35] G. A. Carlesimo et al. “The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment”. eng. In: *European Neurology* 36.6 (1996), pp. 378–384. ISSN: 0014-3022. DOI: 10.1159/000117297 (cit. a p. 35).
- [36] Marco Monaco, Alberto Costa, Carlo Caltagirone e Giovanni Carlesimo. “Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population”. eng. In: *Neurological Sciences* 34.5 (2013), pp. 749–754. ISSN: 1590-1874. DOI: 10.1007/s10072-012-1130-x (cit. a p. 36).
- [37] Piero Amodio et al. “Variability of Trail Making Test, Symbol Digit Test and Line Trait Test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables”. eng. In: *Aging Clinical and Experimental Research* 14.2 (2002), pp. 117–131. ISSN: 1594-0667. DOI: 10.1007/BF03324425 (cit. a p. 36).
- [38] Yasmira I. Watson, Cynthia L. Arfken e Stanley J. Birge. “Clock Completion: An Objective Screening Test for Dementia”. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 41.11 (1993), pp. 1235–1240. ISSN: 0002-8614. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07308.x (cit. a p. 36).
- [39] Matteo Pardini, Laura Bonzano, Luca Roccatagliata, Giovanni L. Mancardi e Marco Bove. *The fatigue-motor performance paradox in multiple sclerosis - Università di Genova*. Rapp. tecn. 2013. (Visitato il 12/09/2019) (cit. a p. 38).
- [40] Laura Bonzano et al. “Quantitative Assessment of Finger Motor Impairment in Multiple Sclerosis”. eng. In: *PLoS One* 8.5 (2013), e65225. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0065225. URL: <http://search.proquest.com/docview/1357394713/?pq-origsite=primo> (visitato il 12/09/2019) (cit. alle pp. 38, 39, 47).

Bibliografia

- [41] Frederikke Jeppesen Kragh et al. “Quantitative Measurements of Motor Function in Alzheimer’s Disease, Frontotemporal Dementia, and Dementia with Lewy Bodies: A Proof-of-Concept Study”. eng. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 46.3-4 (2018), pp. 168–179. ISSN: 1420-8008. DOI: 10.1159/000492860 (cit. a p. 41).
- [42] David Roalf et al. “Quantitative assessment of finger tapping characteristics in mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease, and Parkinson’s disease”. eng. In: *Journal of Neurology* 265.6 (2018), pp. 1365–1375. ISSN: 0340-5354. DOI: 10.1007/s00415-018-8841-8 (cit. a p. 41).
- [43] Andrea Varrone et al. “EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2”. en. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36.12 (dic. 2009), pp. 2103–2110. ISSN: 1619-7070, 1619-7089. DOI: 10.1007/s00259-009-1264-0. URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-009-1264-0> (visitato il 01/10/2019) (cit. a p. 43).
- [44] Azra Premji, Navjot Rai e Aimee Nelson. “Area 5 Influences Excitability within the Primary Motor Cortex in Humans (Area 5 Alters M1 Excitability)”. eng. In: *PLoS ONE* 6.5 (2011), e20023. ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0020023 (cit. a p. 48).

Acronimi

18 FDG 18 Fluorodesossiglucosio

AchE Acetilcolinaesterasi

AD Alzheimer's disease

apoE Apolipoproteina E

APP Amyloid Precursor Protein

BuChE Butirilcolinesterasi

ChEI Inibitore della Colinesterasi

FCSRT The Free and Cued Reminding Test

FTD Demenza Fronto Temporale

FTLA atrofia frontotemporale

GAS Glove Analysis System

IWG International Working Group

MMI Mild Motor Impairment

MRI Risonanza Magnetica

MTA atrofia temporale mediale

NIA/AA National Institute on Aging and Alzheimer's Association

NINCDS-ARDSA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA N-Methyl-D-Aspartate

Acronimi

PCA atrofia corticale posteriore

PET Tomografia a emissione di positroni

SEG Sensor Engineered Glove

SNC Sistema Nervoso Centrale

SPECT Tomografia a emissione di singoli positroni

SPM Statistical Parametric Mapping

TMT Trail-Making Test

Ringraziamenti

Dopo un'avventura di sei anni, oggi riesco a mettere la parola "fine" alla carriera universitaria. Un'avventura travagliata, una corsa ad ostacoli che è terminata in una giornata di ottobre con una grande festa insieme alle persone a cui voglio più bene. Non penso sia giusto mettere un ordine nel ringraziare le innumerevoli persone che mi hanno sostenuta e incoraggiata, non riesco nemmeno a contarvi e mentre scrivo sento il calore che mi avete trasmesso.

Ringrazio il mio relatore, il Prof. Pardini che mi ha aiutato a stilare questa tesi di laurea, ma soprattutto mi ha mostrato il suo lavoro e la bellezza che si cela dietro la neurologia. Lo ringrazio per avermi trasmesso le sue conoscenze e la passione nell'ambito del trattamento dei pazienti con patologie neurodegenerative.

Ringrazio profondamente i miei genitori che mi hanno permesso di proseguire gli studi senza problemi. Ringrazio mia madre che mi ha insegnato a non arrendermi mai, anche quando sembra impossibile. Ringrazio mio padre che mi ha insegnato a non vedere i confini e superare tutti i limiti. Sono fortunata, perché posso ringraziare anche altre due persone che hanno avuto modo di entrare nella mia famiglia. Ringrazio Antonio, che mi ha sempre spronato a dare il massimo, grazie per tutte le volte che hai cucinato qualcosa di buono per festeggiare la fine di un esame, rendi divertente ogni giornata. Grazie a Gloria che ha accolto me e mia sorella nella sua famiglia e ci ha fatto sentire a casa.

Ringrazio mia sorella Raffaella, che è da sempre la mia partner in crime ma che ora è diventata anche una speciale confidente. So che potrò sempre contare su di te, qualunque cosa accada.

Ringrazio le mie amiche Valentina e Giulia che mi hanno accompagnata dai primi anni delle superiori e che mi sono sempre state vicino.

Ringraziamenti

Anche se non ci vediamo spesso so che ci sarete sempre.

Ringrazio la mia amica Alessandra, una delle persone più sincere che io conosca, mi dimostri ogni giorno come sia bello seguire i propri sogni.

Ringrazio le amiche che ho conosciuto il primo anno di università, Brigida ed Elena. Siete delle persone speciali, vederci diventa sempre più difficile ma la cosa bella è che ogni volta che vi mando un messaggio è come se non fosse passato un giorno. Ringrazio anche Enrico, un biologo che non fu, sei un amico fidato e so che se ho un problema posso sempre far conto su di te. Ringrazio anche i mitici Gigaz per la spensieratezza e le risate!

Ringrazio le innumerevoli persone che ho conosciuto a Medicina e che hanno reso questi 6 anni speciali. Compagni di corso, colleghi, io dico amici perché è questo che per me siete. Persone insostituibili, spero di poter conservare questi legami e di portarli avanti nel tempo, ma la cosa certa è che non dimenticherò mai come mi avete fatta sentire bene e di quanto mi avete lasciato. Vorrei però dire un grazie speciale a Giulia, Erika, Gabriele, Bernardo, Serena e Valerio. Siete le persone con cui ho condiviso di più dal primo anno di medicina, compagni di avventure e sventure, senza di voi sarebbe stato tutto decisamente meno divertente.

Ringrazio di cuore il gruppo dei Pagiassi, volontari di clownterapia che mi hanno dato così tanto in appena due anni e mezzo. Con voi ho conosciuto la gioia, la tristezza, mi sono rimessa in gioco, ho parlato con persone di ogni età e riscoperto la meraviglia dell'incontro. Porterò sempre con me l'esperienza del Naso Rosso, sia come medico che nell'anima, cercando di vivere sempre in positivo.

Ringrazio Federico, che mi è sempre stato accanto per 30 dei miei 35 esami. Mi ha dato sempre il supporto giusto per affrontare ogni difficoltà, sei stato presente in ogni momento di sconforto, hai gioito di ogni mia vittoria e non vedo l'ora di cominciare a costruire la nostra vita insieme. Grazie, perché mi hai dato l'opportunità di entrare a far parte anche della tua famiglia e mi sono sentita accolta e amata.

Infine, volevo ringraziare le persone a cui ho deciso di dedicare questa

Ringraziamenti

tesi, i miei nonni. Ho avuto la fortuna di avere 4 nonni speciali, 3 dei quali purtroppo non ci sono più. Loro mi hanno insegnato cos'è l'amore vero e so che sarebbero molto fieri di vedere questo traguardo. L'ultima parola la dedico alla nonna Rosanna, che mi dice solo cose belle ma che a volte le sbaglia mentre le dice. Spero che tu non perda mai il sorriso, quello che illumina la stanza e che fa innamorare tutti quanti di te. Mi dicono che ti assomiglio, ma tu sei la nonna più bella dell'universo, sia fuori che nell'anima.

Grazie a tutti, sicuramente ho dimenticato qualcuno. Comunque vada, non prenderò mai Radiologia.