

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE
Sede Amministrativa del Dottorato di Ricerca

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE –
Sede Convenzionata **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO**

XVII CICLO DEL
DOTTORATO DI RICERCA IN

PSICHIATRIA DI CONSULTAZIONE E COMORBIDITA'
PSICHIATRICA

(Settore scientifico-disciplinare SCIENZE MEDICHE)

VALUTAZIONE CON SPECT/CT DI SOGGETTI CON
MCI E AD. UNO STUDIO CONTROLLATO

DOTTORANDO

Dott.ssa Marisa Saina 149

CS

COORDINATORE DEL
COLLEGIO DOCENTI
CHIAR.MO PROF. Eugenio
Aguglia
Università di Trieste

RELATORE
CHIAR.MO PROF. Eugenio
Aguglia
Università di Trieste

CORRELATORE
CHIAR.MO Dott.ssa Franca Dore

INDICE

CAPITOLO 1

1. MILD COGNITIVE IMPAIRMENT pag. 3
2. CRITERI PER LA DEFINIZIONE DI MCI pag.21
3. COSTRUZIONE DEI CRITERI pag.22
4. FONTE DEI SOGGETTI pag.24
5. PARAMETRI DI RIFERIMENTO pag.25
6. STUDI EPIDEMIOLOGICI NEL MCI pag.25
7. VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE E RISCHIO DI
CONVERSIONE A DEMENZA pag.26

CAPITOLO 2

1. NEUROIMAGING pag.28
2. PET E SPECT pag.33
3. SPECT NELLA DEMENZA pag.35
4. DIAGNOSI PRECOCE: IL FUTURO pag.38

CAPITOLO 3

1. SCOPO DELLO STUDIO pag.42
2. MATERIALI E METODI pag.43
3. RISULTATI pag.51
4. DISCUSSIONE pag.61
5. CONCLUSIONI pag.65

- BIBLIOGRAFIA** pag.66

CAPITOLO 1

1. MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Il MCI rappresenta lo stato di transizione fra invecchiamento normale e AD, ed è caratterizzato da deficit cognitivi acquisiti lievi, senza un declino significativo delle attività della vita lavorativa, sociale e quotidiana del soggetto.

In passato sono state fornite diverse definizioni di deficit cognitivi subclinici legati all'invecchiamento: "Smemoratezza senile benigna (Kral, 1962), "Deficit di memoria associati all'età" (Crook et al, 1986), "Declino cognitivo associato all'età" (Levy, 1994), "Lieve disordine cognitivo" (ICD-10, 1993), "Lieve disturbo neurocognitivo" (DSM-IV, 1994).

Oltre 15 anni fa nasceva, per opera di un gruppo di lavoro del National Institute of Mental Health americano, la categoria nosografia dell'*Age Associated Memory Impairment (AAMI)*. Questa era basata su criteri essenzialmente testistici e prevedeva una *performance* al di sotto di 1 deviazione standard rispetto alla media dei soggetti giovani in almeno 1 dei tre test di memoria utilizzati (un punteggio inferiore a 7 nel *Benton Visual Retention Test* o un punteggio inferiore a 14 nel subtest *Paired Associate Learning* della *Wechsler Memory Scale* e un punteggio uguale o superiore a 25 nel *Memory Complaint Questionnaire*), insieme a un'età superiore ai 50 anni, una cognitività globale conservata (MMSE di 24/30 o superiore) e a un livello intellettuale normale (rappresentato da un punteggio uguale o superiore a 32 al test di informazione della *Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Crook et al, 1986).

Già nei primi anni Novanta l'interesse per l'approfondimento sull'AAMI è diminuito di fronte alla difficoltà di identificare, all'interno dell'ampia variabilità di *performance* mnesica e cognitiva dell'età anziana, quei casi che rappresentano una deviazione rispetto ad una precedente prestazione, e che quindi dimostrano una evoluzione in senso peggiorativo. Il fallimento di questa entità clinica è da riconoscere nella mancanza di un vero correlato clinico. Nonostante i risultati testistici, non era possibile riconoscere nella pratica clinica chi fosse il paziente AAMI.

La definizione di "Mild Cognitive Impairment" è stata coniata da Petersen et al. (1999), ed è caratterizzata clinicamente da cinque punti che rappresentano i criteri diagnostici:

- 1) Disturbo soggettivo di memoria (preferibilmente confermato da una persona informata)
- 2) Presenza di un deficit di memoria documentato da una prestazione ad un test di memoria episodica, 1,5 deviazioni standard al di sotto del valore medio normale per età e scolarità.
- 3) Assenza di altri deficit cognitivi
- 4) Normali abilità nelle attività della vita quotidiana
- 5) Assenza di demenza o di altre condizioni morbose che possono spiegare il disturbo di memoria.

Petersen, inoltre, ha suddiviso il MCI in diversi sottotipi, che possono evolvere o non evolvere verso la demenza; essi sono:

- 1) MCI amnesico (aMCI)
- 2) MCI non amnesico-vascolare (vMCI)

- 3) MCI con coinvolgimento di un singolo dominio cognitivo diverso dalla memoria
- 4) MCI con lieve peggioramento in domini cognitivi multipli.

Sebbene una recente *review* ha portato alla luce importanti dati che riguardano il MCI, inclusa l'eterogeneità di questa condizione clinica, è sempre più evidente la necessità di unificare le diverse metodologie che sono state usate finora per studiare il MCI, in modo tale che gli studi futuri potranno essere meglio confrontati e quindi risulteranno di maggior valore.

Viene data grande importanza a questo quadro clinico poiché presenta un elevato rischio di evolvere in AD: tasso annuo di conversione dal 6% al 25%, a seconda degli studi (Petersen et al, 2001). Tale variabilità è in gran parte dovuta a differenze nei criteri clinici applicati nel selezionare pazienti MCI, che si riflette sull'eterogeneità dei campioni studiati.

Alcuni autori ritengono che i criteri per la diagnosi di MCI non siano particolarmente efficienti per l'individuazione nella popolazione generale di soggetti a rischio per AD. Nella letteratura recente inizia a farsi strada l'ipotesi che, già nella fase preclinica, si evidenzino deficit subclinici di vari domini cognitivi (Ritchie et al, 2001; Bozoki et al, 2001)

Come appena accennato, una percentuale variabile di MCI evolve in AD; un'altra possibilità per tali pazienti è di rimanere stabili; la terza possibilità è quella di ritornare in una condizione di normale cognitività.

Clinicamente il MCI viene definito come un deterioramento in uno o più domini cognitivi (tipicamente la memoria), o come un declino lieve totale delle abilità cognitive, maggiore di quello che ci si

aspetterebbe per un individuo pari per età ed educazione, ma che è insufficiente per interferire con il normale funzionamento sociale e occupazionale, come invece è previsto per la demenza.

Una revisione di MCI, operata da un gruppo di esperti nel campo del decadimento cognitivo, rileva l'eterogeneità dei quadri clinici di pre-demenza (Petersen et al, 2001). Alcuni soggetti con MCI, infatti, possono progredire a AD, altri ad altre forme di demenza. E' possibile, perciò, riconoscere diversi sottotipi di MCI (v. tabella sottoriportata).

ETEROGENEITA' CLINICA DEL *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*

(Adattata da Petersen et al, 2001)

<i>Mild Cognitive Impairment</i> amnesico	Malattia di Alzheimer
<i>Mild Cognitive Impairment</i> (lieve compromissione di domini cognitivi multipli)	Malattia di Alzheimer Demenza vascolare ?Invecchiamento normale
<i>Mild Cognitive Impairment</i> (compromissione di un singolo dominio cognitivo, non memoria)	Demenza frontotemporale Demenza a corpi di Lewy Demenza vascolare Afasia progressiva primaria Malattia di Parkinson Malattia di Alzheimer

Quello più noto e meglio definito dal punto di vista diagnostico è il MCI amnesico (aMCI), che progredisce in una elevata percentuale di casi ad AD. Quindi, oltre al MCI amnesico, vi sono forme caratterizzate da un lieve deficit in domini cognitivi multipli, di cui nessuno sufficientemente severo per consentire di formulare diagnosi di demenza. Tra queste forme vi è l'MCI non amnesico

(caratterizzato da compromissione di domini cognitivi multipli o con compromissione di un singolo dominio cognitivo, memoria esclusa), che si accompagna a caratteristiche vascolari sottocorticali. Negli ultimi anni si è infatti riconosciuto che il contributo della componente vascolare al decadimento cognitivo è maggiore di quanto si credeva in passato, sia quando la componente vascolare è l'unico fattore che contribuisce al deficit cognitivo, sia quando questa si associa a una causa degenerativa (ad es., placche e gomitoli neurofibrillari di AD). In questi casi la vascolarità è spesso di tipo sottocorticale (lacune o sofferenza diffusa della sostanza bianca) e il decorso clinico è lentamente progressivo, caratterizzandosi, quindi, per un disturbo di origine degenerativa, con segni e sintomi focali sfumati. Questo quadro clinico contrasta con la concezione tradizionale di demenza vascolare, che prevede un esordio acuto e un decorso a scalini con segni e/o sintomi neurologici focali.

Quando il MCI si presenta come coinvolgimento di un singolo dominio cognitivo diverso dalla memoria, la condizione eziologicamente responsabile del disturbo può essere una forma degenerativa non alzheimeriana. Per esempio, un preminente disturbo del linguaggio può progredire ad afasia progressiva primaria, un preminente disturbo visuo-spaziale a demenza a corpi di Lewy, un deficit selettivo prassico può portare a degenerazione corticobasale.

Un recente rapporto della Sottocommissione per gli Standards di Qualità dell'American Academy of Neurology ha formalmente riconosciuto i criteri stabiliti da Petersen et al, ad ha raccomandato che i pazienti MCI siano identificati e monitorati per l'aumentato rischio che presentano di evolvere in demenza.

La possibilità di identificare precocemente i pazienti con MCI risulta particolarmente importante in fase di prevenzione. Infatti, per i soggetti che hanno già sviluppato demenza, attualmente esistono solo farmaci che agiscono prevalentemente a livello sintomatico, mentre l'intervento in fase di MCI permetterebbe di prolungare la vita attiva e di buona qualità. L'importanza dell'identificazione precoce di tali soggetti viene messa in risalto anche dallo studio di Brookmeyer et al (1998) (v. Tabella sottoriportata).

**POTENZIALI EFFETTI DEGLI INTERVENTI PER RITARDARE LA
COMPARSA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER SULLA
PREVALENZA NEGLI ANNI 2007, 2017 E 2047
(POPOLAZIONE DI 300 MILIONI DI ABITANTI CIRCA)
(Brookmeyer et al, 1998)**

Rischio relativo dell'intervento	Media ritardo, anni	Prevalenza della malattia di Alzheimer(milioni)		
		2007	2017	2047
1,00	0	2,89	4,74	8,64
0,95	0,5	2,79	4,52	8,26
0,90	1,0	2,68	4,31	7,87
0,75	2,0	2,32	3,64	6,70
0,50	5,0	1,74	2,49	4,60

Lo studio si è posto come obiettivo quello di stabilire con dati epidemiologici la futura prevalenza della AD nella popolazione nordamericana, sottolineando come interventi che ritardino l'inizio della malattia conclamata possano significativamente ridurre l'impatto sociale. La previsione di tale studio è che, senza alcun tipo di intervento, nel 2047 ci saranno all'incirca 8,64 milioni di soggetti affetti da AD (circa 1 americano ogni 45), il quadruplo dell'attuale prevalenza. Un intervento che riuscisse a ritardare anche di solo un anno l'insorgenza della malattia, permetterebbe di

ridurre la prevalenza dei soggetti colpiti di circa 800.000 unità (da 8,64 a 7,87 milioni); e nel caso in cui fosse possibile ritardare l'inizio dei disturbi di cinque anni, la prevalenza si ridurrebbe in modo ancora più consistente, all'incirca di quattro milioni di soggetti (da 8,64 a 4,60 milioni), con un ovvio impatto sulla salute pubblica. Il costo della AD, sia diretto (denaro speso per fornire le cure indispensabili per i soggetti colpiti da questa patologia), sia indiretto (tempo che deve essere necessariamente investito per l'accudimento di tali pazienti), verrebbe quindi notevolmente ridotto.

Negli studi epidemiologici il termine MCI è stato usato per descrivere un soggetto con deterioramento cognitivo, dovuto a qualsiasi eziologia, che può migliorare, rimanere stabile, o progredire verso uno stato di franca demenza (Larrieu et al, 2002; Ritchie et al, 2001).

Molti autori (Luis et al, 2003), qualora non sia specificato il criterio o la definizione utilizzata non sia specificata, intendono il termine MCI in senso generale, come un lieve deterioramento delle funzioni cognitive, che comprendono un ampio range di disturbi cognitivi che non incontra i criteri per la demenza.

Il gruppo di studio della *Mayo Clinic* ha definito alcuni anni fa la categoria del aMCI e ne ha descritto la storia naturale (Petersen et al, 1999). La condizione coincide con lo stadio 0,5 della *Clinical Dementia Rating scale* di Hughes. In tale studio gli autori hanno valutato soggetti che, visitati periodicamente dal proprio medico di medicina generale, venivano indirizzati alla *Mayo Clinic* perché il familiare o il soggetto stesso lamentava qualche disturbo cognitivo, oppure perché il medico evidenziava qualche cambiamento cognitivo del soggetto. Dopo una completa valutazione,

anamnestica, neuropsicologica, strumentale e di laboratorio, che consentiva di riconoscere i pazienti con AD anche di gravità lieve, la diagnosi di aMCI veniva posta in presenza di un disturbo di memoria con normalità delle attività della vita quotidiana e della funzione cognitiva globale, punteggio basso ai test di memoria e assenza di demenza (v. tabella sottoriportata).

**CRITERI DIAGNOSTICI E RELATIVI STRUMENTI PER
MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AMNESICO (aMCI) (Petersen
et al, 1999)**

- 1) Disturbo di memoria definito come la presenza di almeno uno dei seguenti:
 - a) riferito direttamente dal soggetto
 - b) riferito dal familiare del soggetto
 - c) riferito dal medico curante

- 2) Presenza di tutte le seguenti caratteristiche:
 - a) assenza di impatto funzionale
 - b) test di cognitiv  globale normali (entro 0,5 deviazioni standard dalla media di soggetti di controllo di pari et  e scolarit )
 - c) test di memoria anormali per l'et  (1,5 deviazioni standard al di sotto della media di soggetti di controllo di pari et  e scolarit )
 - d) assenza di demenza

- 3) La diagnosi viene raggiunta per consenso tra il neurologo, il geriatra, il neuro-psicologo, l'infermiere e le altre figure professionali che hanno valutato il soggetto attraverso i seguenti strumenti diagnostici:
 - a) valutazione clinica: anamnesi (con paziente e familiare)
esame obiettivo neurologico
Short Test of Mental Status
Geriatric Depression Scale di Yesavage
Hachinski Ischemic Score

Record of Independent Living

b) valutazione neuropsicologica:
Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Wechsler Memory Scale-Revised
Auditory Verbal Learning Test
Wide-Range Achievement Test-III

c) esami di laboratorio: emocromo

VES

vitamina B12 e acido folico

funzione tiroidea

TPHA

d) esami strumentali: TC o RM encefalica
se indicati: puntura lombare, EEG, SPECT

Dopo la diagnosi i pazienti venivano classificati secondo la *Clinical Dementia Rating scale* (CDR) di Hughes, sulla base della quale i soggetti con aMCI presentavano una CDR di 0,5. La CDR è una scala clinica, che distingue i soggetti con deficit cognitivo in 5 classi di crescente gravità (CDR = 0; 0,5; 1; 2; 3), alle quali se ne aggiungono due (CDR = 4 e 5) per le fasi terminali. Clinicamente i soggetti con CDR = 0,5 presentano un chiaro disturbo di memoria, ma non mostrano che una minima compromissione delle attività della vita quotidiana, che riguarda, di solito, le attività avanzate (passatempo, attività culturali, ecc.). Questi soggetti solitamente non sono diagnosticati come dementi e, a rigore, non dovrebbero essere sottoposti a trattamento farmacologico con inibitori della colinesterasi.

76 soggetti con aMCI sono stati isolati e confrontati con 234 controlli e 106 pazienti con AD lieve: i soggetti con aMCI, alla testistica neuropsicologica, presentavano una *performance* peggiore rispetto ai controlli in tutti i test di memoria, comprendenti l'apprendimento e il richiamo di liste di parole, di paragrafi e di materiale non verbale, mentre non differivano dai controlli nelle

misure di cognitiv  globale come la WAIS-R. Rispetto ai pazienti AD lieve, invece, i soggetti con aMCI risultavano simili nella *performance* ai test di memoria, ma differivano significativamente nelle altre misure di cognitiv  globale e nelle misure di funzione quotidiana.

L'osservazione longitudinale dei soggetti con aMCI ha evidenziato una percentuale di conversione in AD di circa il 12% l'anno, contro l'1-2% dei controlli di pari et . I soggetti con aMCI, quindi, rappresentano un gruppo a rischio, sul quale   ipotizzabile un intervento farmacologico preventivo. E' in corso, infatti, un *clinical trial* di notevole ampiezza, i cui risultati saranno disponibili solo fra alcuni anni, che prevede il trattamento di tre gruppi, ognuno di 250 pazienti, con un inibitore della colinesterasi, con vitamina E (un agente antiossidante che potrebbe avere un effetto di rallentamento della progressione della AD), e con placebo (*Alzheimer's Disease Cooperative Study, 1999*).

Anche altri gruppi di lavoro hanno cercato di isolare persone con caratteristiche simili, anche se in condizioni operative diverse. Fra questi, uno degli studi pi  significativi   quello di Bowen et al (1997), che hanno studiato 21 individui con disturbo isolato di memoria, confermato alla valutazione testistica neuropsicologica (*performance* almeno di 1 deviazione standard sotto la media aggiustata per et ), in assenza di deficit negli altri domini cognitivi quali giudizio, pensiero astratto o altre funzioni corticali superiori. I soggetti erano stati identificati fra i pazienti iscritti nelle liste della medicina di base inglese. Quando erano paragonati a 198 individui di controllo senza disturbo di memoria, i primi presentavano un maggior rischio di sviluppare demenza, con un tempo medio di

sviluppo di demenza di 4 anni nei soggetti con disturbo isolato di memoria e di 6 anni nei controlli.

Studi eseguiti su differenti popolazioni con un'età media compresa tra i 66 e gli 81 anni hanno dimostrato un'incidenza di AD tra il 6 e il 25%, molto superiore a quella dello 0,2-2,3% per anno in persone di simile età (Petersen et al, 2001).

Morris et al (2001) hanno seguito 277 pazienti con un punteggio alla CDR di 0,5 e valutazioni annuali fino a 9,5 anni. Dei 25 pazienti che morirono entro il periodo di *follow-up*, 16 (67%) erano deteriorati ottenendo un punteggio alla CDR = 1, e 21 (84%) avevano una AD certa alla neuropatologia.

Basandosi sui dati provenienti dal *Religious Order Study*, Mufson et al (1999) avevano trovato tracce di beta-amiloide nella corteccia entorinale in 10 su 12 pazienti con MCI, in 12 su 12 con AD e in soli 12 su 20 pazienti normali. Metà dei pazienti MCI soddisfacevano i criteri neuropatologici CERAD per la AD.

Altri studi, tuttavia, indicano che non tutti i pazienti con MCI peggiorano. Bennett et al (2002) hanno seguito 211 pazienti con MCI per 8 anni e hanno trovato che solo durante i primi 4 anni di *follow-up* il rischio di convertire ad AD era maggiore rispetto alle 587 persone cognitivamente sane valutate alla *baseline*. Coloro che non avevano convertito entro i primi 4 anni di *follow-up*, nei successivi 4 avevano un rischio di conversione simile alle persone cognitivamente integre. Questa constatazione suggerisce che la categoria diagnostica MCI includa anche una sottopopolazione di persone che non hanno un rischio aumentato di sviluppare demenza. E' da notare che in questo studio la percentuale di soggetti non convertiti ammontava a ben il 60%.

Nello studio prospettico di popolazione PAQUID, Larrieu et al (2002) hanno trovato che più del 40% delle persone con MCI alla *baseline* non solo non sono peggiorate negli anni successivi, ma addirittura sono ritornate alla normalità cognitiva nel giro di 2-3 anni.

Risultati simili sono stati riportati da Fisk et al. (2003) basandosi sui dati della popolazione del *Canadian Study of Health and Aging*. In particolare, sia lo studio di Larrieu et al che quello di Fisk et al, nonostante le differenti definizioni di MCI, concordano sul fatto che non tutti i pazienti sviluppano AD.

I dati di letteratura sembrano suggerire l'ipotesi che la probabilità che un paziente con MCI sviluppi AD a lungo termine è all'incirca del 50%. Negli ultimi anni si sono accumulati dati neuropatologici e clinici che sembrano evidenziare che alcuni indicatori biologici della AD (l'"impronta digitale") potrebbero essere utilizzati per distinguere quei pazienti con MCI che progrediranno (e hanno già la AD) da coloro che non progrediranno (e molto probabilmente non hanno la AD) (v. tabella sottoriportata).

L'”IMPRONTA DIGITALE” DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER. MARKER BIOLOGICI PROBABILI E IN CORSO DI STUDIO CHE POTREBBERO PERMETTERE DI RICONOSCERE QUALI DEI PAZIENTI CON MCI AMNESICO SONO PORTATORI E QUALI NON LO SONO DI UNA MALATTIA DI ALZHEIMER (Frisoni et al, 2004)

Marker	Strumento di rilevazione
<p><u>Probabili</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia ippocampale e atrofia temporoparietale • Difetti funzionali nella corteccia TP • Aumento fosfo-t nel liquor 	<p style="text-align: center;">RM</p> <p style="text-align: center;">SPECT/PET</p> <p style="text-align: center;">Rachicentesi</p>
<p><u>In corso di studio</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione a-beta nel liquor • Alterato rapporto APP piastrinica • Sincronia funzionale dell'ippocampo • Riduzione NAA e aumento mioinositolo • Captazione corticale ligando per beta amiloide 	<p style="text-align: center;">Rachicentesi prelievo di sangue</p> <p style="text-align: center;">fMRI</p> <p style="text-align: center;">spettroscopia RM</p> <p style="text-align: center;">SPECT/PET</p>

Gli indicatori biologici attualmente più accreditati sono l'atrofia ippocampale (dovuta alla deposizione di placche e grovigli neurofibrillari nel lobo temporale mesiale), alte concentrazioni di proteina Tau nel CSF (determinata dal danno neuronale/assonale causato dai grovigli neurofibrillari), e anomalie funzionali a livello della corteccia temporo-parietale e cingolata posteriore (dovute a

deafferentazione da danno temporale mesiale). In effetti, i pazienti con MCI che svilupperanno demenza hanno un volume ippocampale minore alla risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione (Bosscher et al, 2002; Jack et al, 1999), alti livelli di proteina Tau nel CSF (Buerger et al, 2002; Riemenschneider et al, 2002), e deficit metabolici alla tomografia a emissione di positroni (Arnaiz et al, 2001; Chetelat et al, 2003), rispetto ai pazienti con MCI che non peggioreranno.

Questi *marker* biologici, benché noti da tempo nella AD, non sono entrati nella routine diagnostica clinica. Infatti, al momento della diagnosi il quadro clinico dei soggetti con AD è già ricco di informazioni rilevanti (v. tabella sottoriportata):

IL VALORE AGGIUNTO DEGLI ESAMI STRUMENTALI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA aMCI E AD PRECOCE		
	Malattia di Alzheimer	MCI amnesico
Storia clinica	2-6 anni	< 2 anni
Funzione quotidiana	Alterata	Normale
Profilo neuropsicologico	Più domini cognitivi convolti Non la sovrapposizione con la normalità	Un solo dominio coinvolto Sovrapposizione con la normalità
Sintomi non cognitivi	Presenti precocemente	Lievi
Alterazioni morfologiche	Relativamente marcate	Lievi
Alterazioni funzionali	Relativamente marcate	Lievi

La storia clinica è di lunga durata (oltre 2 anni), il profilo neuropsicologico evidenzia una inequivocabile compromissione dell'apprendimento e non vi è praticamente sovrapposizione con i punteggi ottenuti da soggetti normali; inoltre la funzione quotidiana

è alterata e ci sono disturbi psichici (ad es., insonnia e deliri di latrocinio). In base a ciò il medico clinico ha a disposizione molte informazioni che gli permettono di formulare una diagnosi abbastanza accurata senza la necessità di ricorrere al dosaggio di marker biologici.

Il aMCI presenta una storia clinica di breve durata (da 6 mesi a meno di 2 anni), il profilo neuropsicologico evidenzia una lieve compromissione in un dominio cognitivo, ma è frequente la sovrapposizione con i soggetti normali; inoltre non presenta disturbi della funzione quotidiana, né disturbi comportamentali di rilievo. In questo caso il medico clinico ha scarse informazioni per giudicare se il disturbo di memoria è benigno, cioè non progredirà, o maligno, e il paziente svilupperà una demenza, e quindi i marker biologici possono aggiungere significative informazioni a livello diagnostico. Quale dei sopramenzionati marcatori di malattia sia più promettente per il futuro impiego nella *routine* clinica, non è ancora chiaro. L'accuratezza dei singoli marcatori varia tra il 40 e il 100%, ma gli studi sono scarsamente confrontabili a causa di diversi fattori: l'incerta affidabilità degli attuali criteri quando utilizzati in diversi centri clinici, l'eterogeneità dei pazienti MCI considerati, e la piccola dimensione dei gruppi finora studiati.

Alcuni studi hanno indagato contemporaneamente più di un marcatore biologico di AD, al fine di discriminare gli MCI che potrebbero peggiorare da quelli che non svilupperanno la malattia: Okamura et al (2002) hanno studiato 30 pazienti con MCI, 22 dei quali con e 8 senza peggioramento cognitivo nei 3 anni successivi.

I ricercatori hanno scoperto che un alto rapporto tra la Tau nel CSF e la perfusione della corteccia cingolata posteriore alla SPECT

potrebbe identificare i soggetti peggiorati, con sensibilità dell'89% e specificità del 90%.

El Fakhri et al (2003) hanno studiato 17 soggetti sani, 56 soggetti non dementi con problemi di memoria che non avevano sviluppato AD, e 27 che l'avrebbero sviluppata in un periodo di *follow-up* compreso tra i 3 e i 5 anni. Combinando le informazioni provenienti dalla SPECT e dalla RM strutturale alla *baseline* è stato possibile classificare correttamente 94% dei pazienti.

Da questi studi si può rilevare una tale accuratezza dei marcatori biologici e strumentali nell'identificazione di coloro che svilupperanno la malattia, che, qualora venisse replicata in studi di più ampia portata, potrebbe essere considerata sufficientemente alta da poter supportare decisioni cliniche. Infatti, la sensibilità e la specificità sono migliori di quelle dei criteri NINCDS-ADRDA attualmente usati per formulare diagnosi di AD probabile (McKhann et al, 1984), e quindi se tali valori sono considerati abbastanza soddisfacenti da poter formulare diagnosi, prognosi e trattamento farmacologico, si può dedurre che anche quelli predittivi di conversione ad AD nei pazienti con MCI potrebbero essere considerati altrettanto soddisfacenti e utilizzabili. (Questa considerazione potrebbe essere l'introduzione della mia discussione”...e quindi i risultati ottenuti nel nostro studio confermano tale affermazione...”)

ttualmente l'MCI è stato inquadrato diversamente con criteri più specifici che comprendono caratteristiche descritte nella figura sotto riportata, enunciati da Petersen e Morris (2005), dati che sono stati poi elaborati da Gauthier e Touchon per la combinazione dei sottotipi clinici con la presunta eziologia (Fig.1)

L'accresciuta attenzione dimostrata per gli stadi precoci dell'Alzheimer va a pari passo con il grande interesse dimostrato per i criteri atti a puntualizzare l'MCI come possibile stadio prodromico della malattia di Alzheimer.

Molti studi longitudinali che studiavano l'invecchiamento hanno dimostrato una progressione da MCI ad AD. Parecchi di questi studi hanno esaminato il sottotipo di MCI amnesico, nel quale il deterioramento della memoria è una caratteristica chiave, mentre altri studi utilizzavano spesso la definizione di MCI in senso più generale. Hanno dimostrato in alcuni soggetti il ritorno alla normalità suggerendo così una mancanza di stabilità del significato della definizione di MCI, nel tempo. Questa constatazione ha portato ad un controllo più attento dei presupposti riguardanti l'MCI ed ad un perfezionamento dei criteri per il riconoscimento del MCI in una popolazione eterogenea.

Molti fattori sono emersi per contribuire alla variabilità negli *outcome* di parecchi di questi studi: 1) criteri per il MCI, 2) definizione dei criteri; 3) fonte dei soggetti clinici; 4) criteri di riferimento per l'invecchiamento fisiologico.

3. CRITERI PER LA DEFINIZIONE DI MCI.

I criteri per il MCI amnesico sono stati implementati in una grande varietà di studi. In generale il MCI amnesico caratterizza un sottotipo di soggetti con MCI che hanno una maggiore probabilità di progredire ad AD. I criteri sono stati costruiti attraverso l'analisi di numerosi studi di conversione altamente riproducibili. In uno studio completato recentemente dal Alzheimer's Disease

Cooperative Study Clinical Trial sul MCI, 212 dei 214 soggetti che sono convertiti a demenza erano stati precedentemente caratterizzati come MCI, indicando che, quando i criteri diagnostici vengono rigorosamente applicati, sono altamente specifici.

Non tutte le demenze però sono precedute da un MCI di tipo amnesico. Esistono infatti altri sottotipi di MCI che possono portare ad altri tipi di demenza.

Il MCI può essere suddiviso nei due più grandi sottotipi: amnesico e non-amnesico, i quali a loro volta possono essere suddivisi in MCI a dominio singolo o a dominio multiplo (vedi tabella)

Un ulteriore aspetto da considerare è l'eziologia che determina la sindrome corrispondente. Infatti, ad ogni sottotipo di MCI dovrebbe corrispondere, come mostrato nella sottostante tabella, una diversa eziologia.

L'esordio insidioso dei sintomi che caratterizzano la AD suggerisce che tutti coloro che sperimentano dei deficit mnemonici definibili come MCI siano in realtà soggetti con un'espressione precoce della sottostante AD. La mancanza di considerazione dell'eziologia che sottostà ad ogni sottotipo clinico di MCI, ha prodotto la variabilità di tale quadro clinico presente in letteratura, così come il concetto di "instabilità" del MCI è inappropriato quando non si applica al costruito stesso il concetto di una sottostante eziologia.

3. COSTRUZIONE DEI CRITERI

Nel considerare il concetto di MCI è importante comprendere che cosa si intenda per dominio cognitivo, in quanto questo risulta essere un punto determinante della sottoclassificazione dei vari tipi di MCI. Importante, quindi, definire che cosa sia un dominio

cognitivo e quali siano gli strumenti utilizzati per la misurazione di quel dominio. Sebbene ci siano degli accordi riguardo che cosa si intenda per dominio, ad oggi non vi sono dei consensi unanimi.

Come nella definizione della AD, anche nella definizione di MCI risulta in parte difficile determinare che cosa si intenda per uno specifico dominio cognitivo, in quanto non esistono delle raccomandazioni e dei criteri in tal senso. Contemporaneamente non esistono neanche consensi unanimi su come un dato dominio debba essere misurato e su quali siano i tests da utilizzare.

L'ampia variabilità negli studi epidemiologici sul MCI può essere in parte attribuita al fatto che i vari domini cognitivi sono definiti in maniera diversa ed i soggetti vengono testati con strumenti psicometrici differenti.

Un altro importante aspetto da considerare riguarda la valutazione del danno di un singolo dominio cognitivo. Infatti, nel definire il deficit di un determinato dominio noi possiamo utilizzare sia un criterio di tipo clinico, sia il cutoff di un test psicometrico.

Le attuali linee guida non permettono di individuare un limite minimo per definire il deficit mnesico, né definiscono il numero, il tipo, la sensibilità della memoria ai diversi tests psicologici utilizzati per la diagnosi di MCI.

L'importanza della memoria, del linguaggio, dell'attenzione, delle prassie e delle funzioni esecutive nell'influenzare i risultati di altre funzioni cognitive suggerisce l'utilità di includere anche le misure di questi domini cognitivi.

Nell'applicare un test neuropsicologico specifico bisogna tenere in considerazione la sensibilità, la specificità e il potere predittivo positivo e negativo determinato sia nel contesto clinico che di comunità. Un problema attualmente esiste per numerosi tests

neuropsicologici è la mancanza di buoni dati normativi per gli *oldest old*, i diversi gruppi culturali, soggetti con bassa scolarità o con disabilità cognitive premorbose. Inoltre il *cutoff* di 1,5 DS per definire un deficit cognitivo è di scarso valore nei soggetti con alta scolarità in quanto non evidenzia una riduzione da un livello di funzionamento superiore.

4.FONTE DEI SOGGETTI

Una delle maggiori fonti di variabilità negli studi sul MCI, riguarda l'origine dei soggetti per gli studi, che possono derivare sia dalla popolazione generale che da *memory clinic* o da ambulatori specializzati nella gestione delle demenze. Nel secondo caso i soggetti sono maggiormente selezionati, in quanto si rivolgono al centro stesso con lo scopo di valutare la consistenza di un problema già esistente. Nel caso in cui, invece, i soggetti provengano dalla popolazione generale attraverso una randomizzazione, c'è una maggiore variabilità sia dei sintomi di MCI che delle possibili eziologie.

5.PARAMETRI DI RIFERIMENTO

Un ultimo punto da considerare riguarda la popolazione di riferimento e quindi, in definitiva, che cosa si intenda per invecchiamento normale. In generale la popolazione studiata deve essere comparata ad una popolazione con funzioni cognitive nella norma, di pari età e scolarità; oppure è necessario confrontare la *performance* dei soggetti rispetto ad una popolazione di soggetti più giovani e monitorarne le modificazioni nel tempo. Quindi, per poter dire che i soggetti con MCI risultano patologici rispetto alla

popolazione generale, bisogna prima definire quale sia lo standard cognitivo per una popolazione di pari età.

6.STUDI EPIDEMIOLOGICI NEL MCI

I risultati delle ricerche sugli studi di prevalenza o incidenza del MCI ed il rischio di progressione del MCI a demenza hanno prodotto risultati variabili dovuti principalmente alle differenze metodologiche nella definizione di MCI. In uno studio condotto da Richie et al (2001) in una popolazione di soggetti di età superiore a sessant'anni in cui sono stati valutati retrospettivamente i deficit di memoria, vi era una prevalenza di MCI circa del 3%. Successivamente, dopo un'iniziale classificazione come MCI, una parte dei soggetti venne riclassificata come normale o come affetta da AACD.

Nel Indianapolis Study of Health and Aging (Unverzagt et al, 2001) circa metà dei soggetti venne classificata come MCI dovuto a condizioni mediche generali.

Nello studio Paquid (Larrieu et al, 2002) la prevalenza del MCI era del 2,8%, definito su un'autovalutazione della memoria.

Nel Canadian Study of Health and Aging (Ebly et al, 1995) è stato riportata una prevalenza del 16,8% di alterazioni cognitive generali e del 5,3% di deficit mnesici circoscritti.

La variabilità dei criteri utilizzati per definire il deficit cognitivo e la particolare popolazione studiata ha reso difficile comparare la prevalenza, l'incidenza e la percentuale di conversione a demenza in soggetti con MCI.

7. VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE E RISCHIO DI CONVERSIONE A DEMENZA

Alcuni autori ritengono che i pazienti con MCI possono non convertire a demenza o ritornare ad uno stato cognitivo normale.

Studi longitudinali di pazienti con MCI hanno dimostrato una percentuale di conversione a demenza variabile fra il 10 e il 30% annuo (Petersen et al, 1999; Petersen et al, 1995), dal 20 al 66% in tre, quattro anni (Flicher et al, 1991; Kluger et al, 1999) e dal 60,5 al 100% in cinque, dieci anni (Morris et al, 2001).

I soggetti cognitivamente normali di pari età sviluppano demenza in una percentuale annua di 1-2%.

Le differenze metodologiche, inclusi i criteri diagnostici, le caratteristiche del campione e la durata del *follow up* contribuiscono alla variabilità della percentuale di conversione a demenza. Soggetti reclutati presso Memory Clinic dimostrano percentuali di conversione più alte (Howieson et al, 1997; Albert et al, 2001) rispetto ai soggetti reclutati nella popolazione generale (Ritchie et al, 2001).

La percentuale di progressione del MCI può essere misurata in termini di vari *end point*, inclusi la diagnosi clinica di demenza, la valutazione dei deficit funzionali, del declino cognitivo e delle modificazioni strutturali alla RMN.

Strumenti di valutazione cognitiva generici, quali MMSE, possono essere relativamente insensibili ai cambiamenti cognitivi nel MCI a causa del *ceiling effect*, del *range* di punteggio e dalla mancanza di valutazione di alcune funzioni cognitive.

L'uso di misure neuropsicologiche sensibili ed obiettive può essere uno dei metodi utili nel determinare cambiamenti dello stato

cognitivo, sebbene questi non misurino cambiamenti, ad esempio, a livello di *insight*, personalità o giudizio presenti nella sindrome del lobo frontale. Pazienti con MCI possono avere dei markers neurologici, cognitivi, comportamentali, genetici, neuroanatomici e metabolici che sono predittivi di conversione a demenza o indici di cambiamento dal *baseline*.

Una ricerca condotta presso la Mayo Clinic ha dimostrato una sensibilità del volume ippocampale misurato con la MRN nel distinguere soggetti normali da soggetti con Alzheimer lieve.

Misurazioni seriali dei cambiamenti dell'ippocampo e del corno temporale possono essere informativi ed efficaci nel distinguere soggetti con più alta probabilità di sviluppare l'AD. Modificazioni della corteccia entorinale precedono quelle dell'ippocampo.

Altre tecniche di *neuroimaging* funzionale possono essere utili nel differenziare pazienti MCI che convertiranno ad AD da quelli che non convertiranno. Con la PET sono state osservate differenze del metabolismo cerebrale e della captazione del tracciante F-18 FDDNP che lega i depositi di beta-amiloide. Questi risultati sono più evidenti in soggetti portatori del genotipo APOE-epsilon-4.

CAPITOLO 2

1.NEUROIMAGING NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER E NEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT.

Negli ultimi anni lo studio *in vivo* delle modificazioni dell'encefalo nell'invecchiamento normale e nelle patologie collegate all'invecchiamento ha conosciuto uno sviluppo senza precedenti. I fattori responsabili vanno sicuramente annoverati tra i progressi realizzati nel campo delle metodologie di neuroimmagine anatomica e funzionale. In particolare, le tecniche di neuroimmagine funzionale, tra le quali le tomografie ad emissione (PET e SPECT) e la risonanza magnetica funzionale (fMRN), stanno assumendo un ruolo di crescente importanza.

La principale applicazione clinica delle neuroimmagini è la diagnosi differenziale tra le modificazioni strutturali e fisiologiche associate all'invecchiamento normale e quelle riscontrabili nelle numerose condizioni patologiche associate a demenza. E' importante sottolineare che la diagnosi di demenza è basata sull'esame clinico e neuropsicologico, mentre le indagini di neuroimmagine vengono considerate tra le procedure "di supporto" alla diagnosi. Recentemente alcuni studi hanno dimostrato l'importanza delle tecniche di neuroimmagine nella rilevazione precoce di alterazioni strutturali e/o funzionali in individui a rischio o in presenza di lievi modificazioni cognitivo-comportamentali. Oltre alle applicazioni cliniche, gli studi di neuroimmagine nella AD e nelle altre demenze hanno un ruolo importante nello studio delle correlazioni tra gli aspetti anatomo-funzionali, neuropatologici, genetici e neuropsicologici.

Con l'invecchiamento il cervello va incontro a una progressiva riduzione ponderale e volumetrica, che coinvolge sia la sostanza bianca che la sostanza grigia. Tali modificazioni sono osservabili a livello macroscopico come "atrofia", e riflettono la comparsa di alterazioni microscopiche. I risultati degli studi eseguiti con i metodi di neurommagine anatomica (TC e RM) vanno interpretati sulla base di conoscenze delle modificazioni macroscopiche e microscopiche dell'encefalo osservabili nel corso dell'invecchiamento normale. Le modificazioni quantitative a livello sinaptico, come il numero di ramificazioni, la lunghezza e il numero di spine correlano inversamente con l'età e con il peso cerebrale, suggerendo una stretta correlazione tra atrofia neuronale ed età. La perdita di neuroni, la formazione di placche senili, le modificazioni di tipo qualitativo a livello delle cellule neuronali, come l'accumulo di lipofuscine o la degenerazione neurofibrillare sono presenti anche nell'invecchiamento normale; la differenza con la AD è di ordine quantitativo.

I primi studi di neuroimmagine eseguiti in soggetti normali mediante TC sono stati soppiantati dai metodi di RM per la indiscutibile superiorità di questa per quanto riguarda l'*imaging* anatomico. L'assenza di artefatti di origine ossea nelle immagini RM pesate in T1 consente di rilevare l'atrofia corticale con accuratezza maggiore rispetto alla TC.

Le metodiche di indagine funzionale, cioè la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT), consentono di misurare *in vivo* specifici processi biochimici cerebrali. Queste metodiche possono, quindi, individuare delle modificazioni che hanno luogo a livello cellulare, e che non si riflettono necessariamente in alterazioni a livello

macroscopico. Tali caratteristiche rendono i metodi di immagine funzionale particolarmente adatti allo studio delle modificazioni cerebrali associate a demenza. Gli studi PET che utilizzano come tracciante il F-fluorodesossiglucosio (F-FDG), forniscono una misura quantitativa del consumo locale di glucosio, che è un indice diretto dell'attività cerebrale regionale. La SPECT consente, invece, di valutare il flusso ematico regionale,, che è un parametro biochimico strettamente connesso al fabbisogno metabolico. La strumentazione e gli algoritmi di ricostruzione differiscono tra PET e SPECT, a causa delle proprietà differenti dell'emissione di positroni e dell'emissione di fotoni gamma.

I metodi di neuroimmagine funzionale più utilizzati per lo studio delle demenze sono la misura semiquantitativa della perfusione cerebrale regionale con la SPECT e gli studi di perfusione ematica e del metabolismo del glucosio con la PET. La maggior parte delle indagini sinora eseguite si basa su misurazioni effettuate in condizioni di riposo. Più recentemente sono stati riportati anche studi PET condotti durante "attivazione cognitiva", nei quali viene misurata la perfusione cerebrale come parametro fisiologico correlato all'attività neurale mentre il soggetto è impegnato in un compito cognitivo.

La SPECT, data l'ampia disponibilità delle attrezzature e il costo limitato dell'esame, è stata considerata, sin dalle prime applicazioni cliniche, uno strumento promettente per la diagnosi di AD. La dimostrazione di un *pattern* di ipoperfusione relativamente specifico, che interessa le aree temporo-parietali dei due emisferi, nelle fasi precoci della malattia, ha avuto un ruolo importante nella promozione delle applicazioni diagnostiche della SPECT. Il deficit di perfusione cerebrale, dimostrato dalla SPECT con iodio o

tecnezio marcati, presenta una buona correlazione con le caratteristiche del quadro di deterioramento cognitivo: la presenza di un'asimmetria del deficit di perfusione tra i due emisferi è correlata alla presenza di asimmetrie neuropsicologiche nelle prestazioni a test verbali e non verbali. In condizioni di patologia degenerativa come la AD, caratterizzate da un accoppiamento tra flusso e metabolismo, l'informazione diagnostica fornita dallo studio di perfusione SPECT è di regola comparabile a quella ottenibile con metodiche PET per la misura del metabolismo glucidico.

L'introduzione di sistemi ad alta risoluzione SPECT ha ulteriormente favorito questo confronto. Messa et al. (1994) hanno effettuato un confronto sistematico tra PET con F-FDG e SPECT ad alta risoluzione con tecnezio 99-m-HM-PAO, nella stessa popolazione di pazienti con AD in fase iniziale. La SPECT in questo studio ha dimostrato un'efficienza nel rilevare le anomalie funzionali caratteristiche della AD, come la disfunzione temporo-parietale, del tutto comparabile a quella della PET. Utilizzando un'analisi semiquantitativa basata sul calcolo di rapporti, la sensibilità della PET nel dimostrare anomalie temporo-parietali era del 100%, quella della SPECT del 90%. L'eccellente sensibilità della SPECT in questo studio può essere attribuita alla elevata risoluzione spaziale e all'uso di analisi semiquantitativa, molto più sensibile del semplice esame ispettivo delle immagini. In questo come in altri lavori, il calcolo dei rapporti di perfusione si basava sull'impiego di una struttura anatomica di riferimento, il cervelletto. Anche la corteccia calcarina e i nuclei della base, che sono tipicamente esenti dalla neuropatologia tipica della AD, sono stati utilizzati come riferimento.

Le indagini funzionali SPECT e PET, inoltre, potrebbero essere utili nel fornire indicazioni prognostiche nel MCI, poiché l'ipoperfusione e, rispettivamente, l'alterazione del metabolismo glucidico nelle aree temporo-parietali, è stato dimostrato essere un fattore predittivo per l'evoluzione in AD (Lautenschlager et al, 2001).

Come abbiamo già detto precedentemente, un grande sforzo in questo campo riguarda proprio la ricerca di un metodo diagnostico per discriminare chi, tra i soggetti con MCI, diventerà AD. A questo scopo sono state impiegate, oltre a metodi neuropsicologici e biochimici, le neuroimmagini. Jack et al (1999, 2000) hanno dimostrato che il volume dell'ippocampo, misurato con la risonanza magnetica, si riduce progressivamente passando dai soggetti normali a quelli con MCI e poi a quelli con AD e che l'atrofia di questa struttura è in relazione con il rischio di evolvere da MCI a AD. Anche le alterazioni della perfusione ematica e del metabolismo glucidico nelle aree temporo-parietali, valutate rispettivamente con la SPECT e la PET, si stanno dimostrando utili nel fornire indicazioni prognostiche.

La disponibilità di SPECT e PET consente inoltre lo studio delle correlazioni tra il quadro neuropsicologico e la sede dell'anomalia perfusionale e metabolica.

Le moderne tecniche di *neuroimaging* hanno acquisito sempre un maggior ruolo nella valutazione delle demenze. La diagnosi di Alzheimer si basa principalmente su un'accurata valutazione clinica e neuropsicologica, sebbene uno studio con RMN o TAC sia raccomandato nella valutazione iniziale per escludere patologie intracraniche che possono contribuire alla demenza.

Le recenti applicazioni di *imaging* strutturale e funzionale hanno portato a nuove possibilità di valutazione dei soggetti in fase preclinica.

2.PET E SPECT NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER E NEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT.

La PET e la SPECT sono tecniche di *neuroimaging* funzionale che hanno lo scopo di individuare, tramite un radiotracciante, le zone di ipofunzionalità a livello cerebrale.

La più comune applicazione della PET nella malattia di Alzheimer è la misurazione della captazione cerebrale del glucosio (CMRGlu) utilizzando l'analogo marcato del glucosio ¹⁸Ffluorodeossiglucosio (FDG).

Le applicazioni della SPECT nella AD si sono focalizzate sulla misurazione del flusso sanguigno cerebrale (CBF) utilizzando una varietà di Tc-99m, oppure altri isotopi come, ad esempio, I-123 e Xe-133. Molti di questi agenti, incluso il tracciante più comune Tc-99m HMPAO, hanno una grande permeabilità della barriera ematoencefalica, per cui l'attività regionale neuronale si correla altamente con il metabolismo regionale del glucosio ed il flusso sanguigno cerebrale, che questi traccianti permettono di misurare.

Numerosi studi hanno posto definitivamente in evidenza come la AD sia associata con particolari *patterns* di ipocaptazione alla SPECT ed alla PET. Vi sono inoltre molti dati sull'utilizzo della PET e della SPECT per la diagnosi precoce e la differenziazione dell'AD da altre demenze.

Il *pattern* più comune di modificazioni regionali alla FDG PET è l'ipometabolismo temporo-parietale bilaterale. Nei pazienti con AD

grave l'ipometabolismo si manifesta anche a livello della corteccia frontale. Sebbene usualmente le modificazioni siano simmetriche, in qualche caso vi è una più eterogenea distribuzione, inclusa una riduzione più importante a livello della corteccia frontale o una prevalenza delle anomalie di captazione a livello dell'emisfero sinistro. Queste aree di ipometabolismo si correlano con particolari *pattern* di alterazione delle funzioni cognitive.

Gli studi SPECT hanno ripetutamente dimostrato che l'AD è caratterizzato da un deficit globale della perfusione e da una più focale riduzione del flusso nelle zone temporo-parietali posteriori bilateralmente. Jobst et al (1997) hanno riportato una sensibilità dell'89% e una specificità dell'80% ed una accuratezza predittiva dell'83% della SPECT per porre diagnosi di AD.

Sebbene la SPECT e la PET non siano considerate degli strumenti diagnostici di *routine* nella diagnosi di AD, la PET FDG ha una sostanziale sensibilità nell'individuare l'AD e può essere utilizzata nella diagnosi precoce o in casi di particolare difficoltà diagnostica. Importante notare che i progressi nello sviluppo di nuovi radiotraccianti rappresentano una nuova possibilità diagnostica nell'AD.

Come più volte citato, la *neuroimaging*, che include la SPECT e la PET, viene considerata molto valida per la diagnosi differenziale di demenza, in particolare per distinguere la AD dalla demenza vascolare, dalla demenza frontotemporale, dalla demenza di Lewy bodies, e dalla depressione (pseudo-demenza). Inoltre, poiché i cambiamenti strutturali avvengono tardi durante il decorso della malattia, la SPECT e la PET e la MRN funzionale possono essere di grande aiuto nell'individuare cambiamenti patologici lievi in fase precoce.

3.SPECT NELLA DEMENZA

La SPECT cerebrale è largamente utilizzata per valutare la perfusione cerebrale con una camera gamma rotante. Sebbene questa tecnica non permetta di evidenziare valori assoluti di flusso sanguigno cerebrale, è efficace, comunque, per una valutazione semiquantitativa o per una individuazione di valori relativi di comparazione fra pazienti quando è usata con riferimento al normale flusso sanguigno del cervelletto (Pickut et al, 1999).

Pazienti con AD hanno mostrato una scarsa attività nelle regioni temporoparietali rispetto ai soggetti di controllo. I risultati di molti studi hanno evidenziato che l'entità dell'ipoperfusione è correlata con la severità del deterioramento cognitivo (Rodriguez et al, 2000). In uno studio prospettico con la conferma istologica riguardante 200 casi di demenza e 119 controlli (Jobst et al, 1998), tale tecnica ha permesso una differenziazione fra pazienti con AD da soggetti di controllo sani con un'alta percentuale di sensibilità e specificità (89% e 80%, rispettivamente). Inoltre la diagnosi clinica di AD viene meglio precisata con il supporto di tale tecnica, specialmente nei casi lievi di demenza o di "possibile AD". In uno studio con la conferma istologica che comprendeva 70 pazienti con demenza e 85 soggetti controllo (Jagust et al, 2001), una scansione positiva della SPECT permise un aumento della probabilità da 84% a 92% in pazienti con una diagnosi clinica di "probabile AD" e da 67% a 84% in pazienti con diagnosi di "possibile AD". Una scansione negativa della SPECT, invece, fece abbassare la probabilità da 84% a 70% in pazienti con "probabile AD" e da 67% a 52% in pazienti con "possibile AD".

Come è stato già detto, l'uso della SPECT è di notevole aiuto per la diagnosi differenziale fra le varie forme di demenza; ad esempio, un

deficit di perfusione a livello frontale o anteriore è stato associato ad una demenza frontotemporale e non ad un AD. In uno studio (Charpentier et al, 2000) nel quale la diagnosi di demenza si basava unicamente sull'analisi dei dati forniti dalla SPECT, che riguardava 20 pazienti con "probabile AD" e 20 con "probabile demenza frontotemporale", furono correttamente classificati al 100% i pazienti con la demenza frontotemporale e al 90% i pazienti con AD. In un altro studio (Sjogren et al, 2000) che comprendeva 16 pazienti con demenza frontotemporale, 71 pazienti con altre forme di demenza, e 28 soggetti controlli, un rapporto anteriore-posteriore fu usato con successo per classificare i pazienti con demenza frontotemporale da quelli con altre forme di demenza e rispetto ai soggetti controllo, con una sensibilità dell'87,5% e una specificità del 78,6%. L'effetto dei differenti modelli di captazione della SPECT al *baseline* sulla modificazione della diagnosi differenziale è stata valutata in uno studio (Talbot et al 1998) che comprendeva 363 pazienti seguiti, in media, per tre anni. I pazienti furono classificati in gruppi di malattia sulla base dei criteri clinici. Una abnorme perfusione posteriore bilaterale fu associata con AD, mentre una ipoperfusione anteriore bilaterale fu associata con demenza frontotemporale. Un irregolare *pattern* di captazione aumenta significativamente la probabilità che si tratti di un paziente con demenza vascolare.

Un'ipoperfusione occipitale è suggestiva per una demenza di Lewy bodies, differenziandola così dalla AD (Ishii et al, 1999).

Recentemente, Lobotesis et al (2001) ha studiato 23 soggetti con una diagnosi clinica di demenza di Lewy bodies, basata sui criteri di consenso. I dati della SPECT della perfusione occipitale e temporale mesiale permise una classificazione corretta del 69% di

tutti i soggetti, con 65% di sensibilità e 87% di specificità per la demenza di Lewy bodies rispetto alla AD e ai controlli.

Dunque, i risultati di numerosi studi hanno dimostrato attualmente che la SPECT offre una possibilità diagnostica aggiuntiva nella valutazione di pazienti con demenza. Il problema ancora aperto è se il rapporto costo-efficacia di questo valore diagnostico addizionale possa essere considerato positivo.

McMahon et al (2000) hanno recentemente esaminato questa questione, utilizzando un modello decisionale per calcolare la qualità dell'aspettativa di vita dell'ipotetica coorte di pazienti al momento in cui si presentano ad un centro AD. Questo modello dipendeva dalla sensibilità e specificità dell'iter diagnostico standard, dall'efficacia dei trattamenti in corso, e dalla severità della malattia. Gli autori hanno concluso che, dato il costo-beneficio della *SPECTimaging* in qualità di strumento diagnostico aggiuntivo, questo non sarebbe stato usato correntemente per la diagnosi di AD (McMahon et al, 2000).

L'uso del *pattern* ipoperfusionale temporoparietale alla SPECT che è di aiuto nel predire l'inizio clinico della AD in una popolazione a rischio, non è stato ancora studiato in modo estensivo.

In uno studio (McKelvey et al, 1999) 36 pazienti con MCI sono stati seguiti per tre anni per valutare la correlazione fra la presenza di ipoperfusione alla SPECT al *baseline* e il successivo declino cognitivo in base al punteggio al MMSE. Gli investigatori in questo studio hanno usato solamente l'ispezione visiva per valutare le scansioni SPECT.

Johnson et al (1998) in uno studio, usando l'analisi di decomposizione del valore singolo quantitativo delle immagini

SPECT in pazienti con MCI, hanno dimostrato un'ipoperfusione regionale nel lobo temporo-mesiale e nelle regioni del cingolo, che era più marcata fra i pazienti con MCI che successivamente sono convertiti a AD entro 1-2 anni di *follow-up*. Gli stessi autori (2001) hanno dimostrato una perfusione ridotta nell'ippocampo in soggetti asintomatici con la mutazione del gene PS-1, comparati con soggetti di controllo, ed, inoltre, l'ipoperfusione interessava anche il giro cingolato anteriore e posteriore, il lobo parietale posteriore e le regioni del lobo frontale anteriore. Gli autori suggeriscono che una rete cerebrale ben distribuita, che riguarda la memoria, può essere evidenziata selettivamente negli stadi precoci della malattia.

3. DIAGNOSI PRECOCE: IL FUTURO

Per la diagnosi differenziale in pazienti con demenza, durante gli stadi avanzati e tardivi della malattia, i criteri clinici correnti presentano un'alta sensibilità e specificità per la determinazione della AD. Così, il ruolo futuro dell'*imaging* in pazienti con demenza in questi stadi resterà unicamente come aiuto per escludere altre cause di demenza. La sottocommissione dell'American Academy of Neurology Quality Standards ha pubblicato recentemente dei parametri pratici basati sull'evidenza per la diagnosi, la gestione e la diagnosi precoce di demenza (Knopman et al, 2001; Doody et al, 2001; Petersen et al, 2001).

Attualmente viene raccomandato l'uso dell'*imaging*, compresa la CT e la RMN, solamente per la valutazione iniziale di pazienti con demenza (Knopman et al, 2001). Comunque, poiché ci sono dati insufficienti per la validità, non ci sono altre procedure di *imaging* che vengano raccomandate in queste linee-guida. La

sottocommissione raccomanda di eseguire ulteriori ricerche per determinare l'utilità di altre modalità di *neuroimaging* nella valutazione dei pazienti con demenza.

Il ruolo della SPECT in questo campo rimane poco promettente. Devono essere fatti ulteriormente studi longitudinali per esaminare il potere predittivo di questa tecnica funzionale, con la possibilità di determinare quali pazienti evolveranno in AD. Molto probabilmente, la risposta futura sarà in un protocollo che comprenderà la *neuroimaging* funzionale e strutturale, la clinica, la genetica e altri dati di laboratorio (Silverman et al, 1999).

Attualmente il maggiore obiettivo nel trattamento della AD è il riconoscimento precoce della malattia per poter iniziare una terapia appropriata e dilazionare il più possibile le perdite funzionali e cognitive. Inoltre, come sono state sviluppate potenti terapie anti-amiloide, sarebbe opportuno monitorare i cambiamenti cerebrali e l'efficacia del trattamento negli stadi più precoci della malattia, forse anche nei pazienti in stadio prodromico.

Nel campo della *neuroimaging* funzionale esiste una eccessiva abbondanza di informazioni sull'uso in demenza della SPECT. Sebbene tale tecnica, negli ultimi dieci anni, è diventata uno strumento clinico stabile, non è stato ancora incluso dalle linee-guida ufficiali nella pratica clinica di *routine* a causa dei dati insufficienti sulla validità (Knopman et al, 2001; Patterson et al, 1999). Una recente *review* (Ebmeier KP – ed, 2003) si è prefissa come scopo di evidenziare dei dati per risolvere alcune incertezze riguardo il valore aggiunto della SPECT nella diagnosi clinica di AD, usando il ^{99m}Tc-HMPAO o il Ceretec-TM (Amersham Health plc), che è usato maggiormente nelle procedure di perfusione cerebrale nella SPECT. La AD è una malattia

progressiva e irreversibile e si conclude con la morte prematura. Sebbene ci siano più di 50 cause di demenza (Jobst et al, 1994), il 50-70% dei casi di demenza nei soggetti ultrasessantacinquenni sono attribuiti alla AD (Foster et al, 1999). La diagnosi definitiva di AD è istopatologica post-mortem; comunque studi longitudinali di AD post-mortem sono difficili da eseguire e sono relativamente rari. Non esiste un test diagnostico specifico per la AD e lo standard di riferimento in assenza di una verifica istopatologica è una diagnosi clinica basata sui criteri definiti dal *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al, 1984) e il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3a edizione (DSM –III-R) (American Psychiatric Association, 1987). Le misure di sensibilità e specificità per i criteri previsti dal DSM-III-R e i criteri NINCDS-ADRDA per la AD probabile sono state riportate nel range dal 68% al 100% per la sensibilità e dal 65% al 91% per la specificità (Knopman et al, 2001; Dewan et al, 1992; Waldemar G, 1995).

L'autore si pone domande specifiche in questa *review* sistemica: 1) Quali risultati funzionali ottenuti con la ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT possono discriminare la AD dai controlli sani?; 2) Quali caratteristiche dello studio contribuiscono al disaccordo riguardo le misure di *outcome* dei vari studi, ed esempio, la risoluzione del sistema di *imaging*, i criteri clinici usati per la diagnosi di AD, complessivamente la dimensione dello studio, età e stato mentale dei pazienti, metodi e analisi, come pure la qualità dello studio?

I risultati dello studio evidenziavano che, dei 389 articoli valutati, solamente 48 studi contenevano i dati per la comparazione della AD con altri gruppi diagnostici (esempio: demenza vascolare, demenza

fronto-temporale). Dei 48 studi solamente 27 comprendevano la comparazione fra la AD e i controlli sani. 22 dei 27 studi avevano usato criteri fenomenologici specifici simili nell'evidenziare i deficit di flusso bilaterali o unilaterali temporali e/o parietali o posteriori. Dei 5 studi rimanenti, uno aveva usato, quale *marker*, il giro cingolato posteriore, e gli altri 4 non avevano usato particolari criteri specifici per l'analisi dei dati.

Gli studi usati per questa *review* presentano una qualità metodologica variabile e differenti risultano gli *outcome*. Sfortunatamente potrebbero essere stati identificati dei *trial* controllati randomizzati (RCT) non appropriati. Gli RCTs rappresentano il tipo di studio maggiormente privo di *bias*, poiché la variabilità dell'effettiva dimensione fra i singoli studi è il risultato di una variazione solamente randomizzata. I tipi di studi dei casi controllo inclusi in questa *review* riguardano più soggetti con caratteristiche eterogenee con conseguente bias degli studi. Questo può essere dovuto alle differenti soglie diagnostiche, alla metodologia dell'analisi dell'*imaging* e alla qualità dell'immagine, al reclutamento dei pazienti e alle caratteristiche demografiche, e alla severità della malattia. La variabilità dello studio è stata, infatti, troppo grande per poter attribuire la causa solamente alla variazione della randomizzazione. Non è stato quindi possibile accorpate gli studi fra loro per ottenere confronti omogenei e conclusivi. Il risultati di questa *review* dimostrano che la 99m-TC-HMPAO-SPECT possano discriminare in modo soddisfacente fra controlli sani e pazienti AD, sebbene non siano stati fatti passi avanti sulla diagnosi differenziale tra i diversi tipi di demenza.

CAPITOLO 3

1. SCOPO DELLO STUDIO

In base ai risultati dei vari studi riportati nei capitoli precedenti sull'uso della SPECT nella diagnosi di AD e nella valutazione di soggetti MCI, con questo studio abbiamo voluto evidenziare le differenze di ipoperfusione cerebrale fra soggetti con MCI, AD e controlli sani, usando la SPECT-CT.

2.MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su un gruppo di 36 pazienti di cui 17 pazienti con diagnosi di Mild Cognitive Impairment di tipo amnesico, un gruppo di 11 soggetti con diagnosi di Malattia di Alzheimer di grado lieve secondo i criteri del DSM-IV ed un gruppo di 8 soggetti di controllo, reclutati presso l'Unità Valutazione Alzheimer dell'U.C.O. di Clinica Psichiatrica dell'Università di Trieste. Il gruppo dei MCI era composto da 7 maschi e 10 femmine; il gruppo dei AD comprendeva 4 maschi e 7 femmine, mentre il gruppo dei controlli era composto da 6 maschi e 2 femmine. L'età dei soggetti era compresa fra i 47 e gli 84 anni per gli MCI, fra i 73 e gli 85 anni per gli AD e fra i 49 e i 76 anni per i controlli, con una scolarità minima di 3 anni per gli MCI e gli AD e di 8 anni per i controlli.

Lo studio prevedeva una fase di screening che comprendeva una valutazione a livello clinico per escludere qualsiasi patologia internistica, metabolica, endocrina, neurologica o psichiatrica, potenzialmente responsabile dei deficit di memoria; comprendeva inoltre una valutazione con il MMSE, l'ADL, l'IADL, GDS e una valutazione neuropsicologica, che ha messo in evidenza un deficit obiettivo delle funzioni mnesiche per i MCI e gli AD, e l'autonomia della vita quotidiana conservata per i MCI mentre per gli AD era lievemente compromessa. Una seconda fase comprendeva la valutazione della perfusione cerebrale con la SPECT-CT. La valutazione neuropsicologica è stata poi correlata con le aree cerebrali che presentavano maggiore danno di perfusione sanguigna alla SPECT-CT.

Ogni soggetto è stato sottoposto alla seguente batteria di test neuropsicologici:

1. Mini Mental State Examination (Folstein et al, 1975): consiste in un breve test della durata di 10-15 minuti che valuta in senso generale le funzioni cognitive. E' costituito da 11 items che valutano: l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata, l'attenzione e calcolo, la memoria di richiamo, il linguaggio, le prassie e le funzioni esecutive. Ad ogni item si attribuisce un punteggio e si ottiene un punteggio totale massimo di 30/30. La versione originale di Folstein prevede che soggetti con un punteggio al di sotto del 24 siano considerati patologici, mentre con punteggi uguali o superiori a 24 sono nella norma. E' prevista una correzione del punteggio per età e scolarità.
2. Instrumental Activities of Daily Living (Lawton et al, 1969): è una scala che valuta le abilità nella vita quotidiana svolte tramite l'utilizzo di strumenti. Prevede un punteggio massimo di 8 che corrisponde ad abilità nella norma.
3. Activities of Daily Living : è una scala che valuta le abilità di base della vita quotidiana. Prevede un punteggio massimo di 6 che corrisponde ad abilità nella norma.
4. Geriatric Depression Scale:
5. Raccontino (Spinnler e Tognoni, 1987): il test consiste in una prova in cui l'esaminatore legge un breve racconto di cui il paziente deve ricordare maggiori elementi possibili, senza che sia necessaria la ripetizione letterale. E' utilizzata una valutazione per "eventi" . Si attribuisce un punteggio ad ogni evento arbitrariamente gerarchizzato per importanza. Dopo

l'esecuzione di un altro test viene richiesta nuovamente la ripetizione del raccontino. Dal test si ottiene un punteggio massimo di 8 sia nella rievocazione immediata che in quella ritardata.

6. Figura di Rey immediata e ritardata: al soggetto viene presentata una figura complessa da osservare senza preavvisarlo del fatto che gli verrà richiesto di rievocarla disegnandola. E' stata somministrata una prova di rievocazione sia immediata che differita. Viene calcolato un punteggio su percentili che varia in base all'età.
7. Parole di Rey: questo test scelto come compito di memoria verbale viene somministrato leggendo al paziente una lista di 15 parole alla velocità di una parola al secondo. Alla fine della lettura si chiede al paziente di ripetere il maggior numero possibile delle parole appena udite. Questa procedura viene ripetuta, con la stessa lista di parole per 5 volte consecutive, registrando ogni volta il numero delle parole rievocate dal paziente. Dopo un intervallo di 15 minuti durante il quale vengono eseguite prove visuo-spaziali, al paziente viene richiesto di ricordare (senza che la lista venga riproposta dall'esaminatore) il maggior numero possibile di parole facenti parte della lista. E' utile riportare sul protocollo anche le eventuali intrusioni. Questo test permette di ottenere due punteggi separati : 1. Rievocazione immediata (RI): la somma delle parole ricordate al termine di ognuna delle cinque letture consecutive (punteggio massimo 75). 2. Rievocazione differita (RD): il numero di parole ricordato dopo 15 minuti (punteggio massimo 15). I punteggi della RI e RD prevedono una correzione in funzione dell'età e della

scolarità del paziente. Per la RI il cut-off ai fini della normalità è 28,53. Per la RD il cut-off ai fini della normalità è 4.69. E' stata somministrata una prova di riconoscimento delle parole.

8. Digit Span diretto ed inverso: questo test, tratto dalla Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (Laicardi, C. e Orsini, A., 1997), richiede di ricordare una serie di cifre di lunghezza crescente, nell'ordine in cui sono state udite nel caso dello span diretto, e nell'ordine opposto, dall'ultima alla prima, nel caso dello span inverso. Il punteggio è dato dal numero di cifre che costituiscono la sequenza più lunga correttamente ripetuta.

9. Test Fluidità Verbale: questo test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del malato. Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente e che iniziano con una data lettera dell'alfabeto. Non devono essere considerati validi nomi propri, numeri e le parole che iniziano con lo stesso suffisso inteso come declinazione (es. *andare-andavo-andato*). Le lettere "F", "A" e "S" vengono successivamente presentate e le parole prodotte in un minuto per ogni singola lettera vengono registrate. Il punteggio è costituito da parole prodotte durante i tre minuti. I punteggi prevedono un cut-off uguale a 17,35.

10.10. Test Fluidità verbale per categorie (.....): al paziente viene chiesto di dire il maggior numero di parole che conosce per ciascuna delle 4 categorie seguenti una alla volta: colori, animali, frutti e città. Per ogni categoria l'esaminatore dice le prime due parole che non vengono computate nel punteggio

Per ogni categoria viene concesso il tempo massimo di due minuti che viene fatto trascorrere fino alla fine anche quando il paziente dichiara di non ricordare altre parole prima del termine dei due minuti. Il punteggio consiste nel numero complessivo di parole prodotte diviso per 4. Il test è preceduto da una prova preliminare in cui l'esaminatore dà l'avvio nominando alcuni esempi della categoria alberi. Il cut-off considerato normale è superiore a 7,5.

11.Token Test (..): prova che mira a dare una misura delle abilità di comprensione del linguaggio. L'esaminatore dispone sul tavolo dieci gettoni di forma rotonda e quadrata e fornisce al paziente delle consegne che questi deve eseguire. Range di punteggio 0-36. Il cut-off di normalità è uguale o superiore a 26,5.

12.Apprendimento Reversal

13.Il Trail Making Test (Reitan, 1958): la parte A valuta la velocità psicomotoria, e consiste in 25 numeri in ordine sparso su un foglio, che il soggetto deve unire nel minor tempo possibile. La parte B valuta l'attenzione divisa, e consiste in 13 numeri e 12 lettere in ordine sparso, che il soggetto deve unire, alternando un numero ed una lettera, sempre nel minor tempo possibile.

14.Matrici attentive 1-2-3: Al te viene chiesto di barrare con una matita tutti i numeri corrispondenti a quelli indicati in testa a ciascuna matrice. Il tempo massimo per ogni matrice è di 45 secondi. Il punteggio è uguale al numero di risposte esatte fornite entro 45 secondi. Nelle 3 matrici (range 0-60). Il cut-off di normalità è di 31.

15.Clock Drawing test : valuta le abilità prassiche di costruzione dell'oggetto, le abilità logiche di organizzazione dei numeri all'interno del quadrante, le abilità del imagery che consentono all'esaminando di recuperare mentalmente l'immagine corretta dell'orologio. La procedura utilizzata è stata la seguente: sul foglio è stato tracciato il cerchio del quadrante di dimensione tale da poter visualizzare eventuali difficoltà. Si sono stabiliti 3 aspetti da valutare e quindi tre punteggi la cui somma darà il punteggio totale: sono valutati i numeri inseriti nell'orologio, la loro disposizione, la disposizione e la lunghezza delle lancette. Il range di punteggio varia tra 0 e 10. Maggiore è il punteggio migliore la prestazione.

16.Matrici di Raven Colorate : rappresenta un test di intelligenza (deduzioni di relazioni) su i dati visuospatiali. Il test va somministrato senza limiti di tempo per la risposta. Si compone di 36 tavole, ognuna distinta in una parte superiore, che contiene la figura stimolo, ed in una parte inferiore che contiene sei alternative di risposta. Al paziente viene chiesto di osservare attentamente lo stimolo e di indicare tra le sei alternative di risposta la migliore per completare lo stimolo stesso. Una mancata risposta viene considerata come errore. Il punteggio massimo per questo test è pari a 36. Il punteggio del test prevede una correzione in funzione dell'età e della scolarità del paziente. Il cut-off ai fini della normalità è 18,96.

Studio del flusso ematico cerebrale con tomografia ad emissione di fotone singolo :SPECT cerebrale

Gamma Camera : Infinia Hawkeye GE SPECT/TC

Al momento della prenotazione il paziente deve essere istruito ,se possibile,ad evitare assunzione di caffè,tabacco,alcool o farmaci che possono influire sulla perfusione cerebrale.

Acquisire tutte le informazioni che possono essere utili per l'interpretazione dell'esame,le indagini morfologiche recenti (CT e/o RMN) e prendere nota dei farmaci assunti e a quando risale l'ultima assunzione.

Pre-somministrazione

Controllare ed assicurarsi che il paziente sia in grado di cooperare durante lo studio

Ottenere un ambiente stabile al momento della somministrazione e dell'acquisizione

posizionare il paziente in una stanza silenziosa e con luce soffusa

posizionare una cannula endovenosa 10-15 minuti prima dell'iniezione

posizionare il paziente in una posizione confortevole (preferibilmente supina)

istruire il paziente a mantenere gli occhi aperti e le orecchie non tappate

istruire il paziente a non parlare, leggere o muoversi da 5 minuti prima della somministrazione fino a 5 minuti dopo

Tempo necessario x l'indagine circa un'ora

Somministrazione di ^{99m}Tc -ECD

Dose :740MBq

Acquisizione tomografica:

Per ottenere la migliore qualità bisogna attendere 45-60 min, minimo 20-30 minuti

Collimatore bassa energia,alta risoluzione.

orbita circolare : 180 ° x testata

Matrice 128 x 128

Zoom da 1.6-2 (pixel 2-4mm)

Step di rotazione <3°

Step and shoot

Conteggi totali : > 5 Milioni

25-30 sec/ proiezione.

In casi selezionati dal Medico Nucleare acquisizione SPECT/CT

Ricostruzione immagini tomografiche:

Correzione dell'uniformità.

Filtro Butterworth sulle proiezioni (cut off = 0.4-0.7, cicli/cm power = 15)

Ricostruzione tomografica mediante backprojection filtrata con Ramp filter o tramite ricostruzione iterativa

Correzione per attenuazione (metodo Chang 1 ordine coeff. atten = 0.1 cm⁻¹).

Creazione dei tomogrammi transassiali e poi coronali e sagittali.

Orientare di routine l'intero volume secondo un piano che unisce il punto più anteriore del lobo frontale col punto più posteriore.

Analisi qualitativa delle immagini di flusso

Valutazione di tutte le sezioni (assiali, coronali e sagittali). Ad es. le sezioni coronali sono fondamentali per la distinzione fra regioni temporali laterali e profonde. Le sezioni transparietali superiori sono quelle maggiormente affette da asimmetrie anatomiche dei solchi soprattutto nei pazienti più anziani (atrofia cerebrale) e che pertanto possono essere sede di significative asimmetrie di fissazione del tracciante. Tali asimmetrie vanno attentamente valutate in termini di entità, estensione e sviluppo nelle sezioni adiacenti per poterne attribuire un significato ipoperfusivo soprattutto correlando le immagini TC corrispondenti.

Verificare un' eventuale dilatazione dei ventricoli cerebrali soprattutto quando asimmetrica in quanto la corteccia contigua al ventricolo dilatato può risultare debolmente ipoperfusa, non perché primariamente tale, ma perché di spessore inferiore alla norma.

Valutazione della perfusione dei nuclei della base e del cervelletto.

Analisi quantitativa delle immagini di flusso

Neurogam Mirage

Ricostruzione 3D del cervello nello spazio delle ricostruzioni di Tailarach; il contorno cerebrale è ricostruito utilizzando il processo di ricostruzione del volume cerebrale.

Analisi eseguita su una o più regioni d'interesse la cui attività è normalizzata al max pixel cerebrale.

L'analisi può essere eseguita su strutture definite, aree di Broadmann, territori vascolari.

La perfusione della struttura o dell'area è espressa o come percentuale max o media rispetto alla massima attività cerebrale (100%); la barra di colore definisce il numero di deviazioni standard rispetto ad una normale distribuzione (Data base basata su sesso ed età) (Valori normali +2SD/-2SD).

3 .RISULTATI

Lo studio è stato condotto su un gruppo di 36 soggetti di pazienti 17 con diagnosi di Mild Cognitive Impairment di tipo amnesico, un gruppo di 11 soggetti con diagnosi di Malattia di Alzheimer di grado lieve, secondo i criteri del DSM-IV, ed un gruppo di 8 soggetti di controllo, reclutati presso l'Unità Valutazione Alzheimer dell'U.C.O. di Clinica Psichiatrica dell'Università di Trieste.

Nella tabella sono descritte le variabili sociodemografiche del campione.

Variabili sociodemografiche del campione

	aMCI	AD lieve	Controlli
N di soggetti	17	11	8
M:F	7:10	4:8	6:2
Età media (DS)	70,94 ±9,77	80,54±4,36	58,12±8,27
Scolarità	9,82±4,05	7,63±3,88	12,25±3,99

I risultati ottenuti al MMSE, IADL, ADL e GDS sono esposti nella seguente tabella:

TEST	aMCI Media (DS)	AD lieve Media (DS)	Controlli Media (DS)	ANOVA	
				F	Sig.
MMSE	28,70±1,04	25,63±2,73	30,00±0	18,24	,000
IADL	7,82±0,72	3,81±2,13	8,00±0	38,48	,000
ADL	5,94±0,24	4,18±1,47	6,00±0	17,66	,000
GDS	1,70±2,28	0,81±1,60	0±0	2,52	,095

Valutazione neuropsicologica nei tre gruppi al baseline.

TEST	aMCI Media (DS)	AD lieve Media (DS)	Controlli Media (DS)	ANOVA	
				F	Sig.
PROSA Immediata	7,52±1,17	4,32±1,78	6,95±1,14	11,11	,000
PROSA Differita	6,32±1,36	1,99±2,47	6,87±1,19	25,65	,000
Figura di Rey	8,64±7,26	0,90±3,01	21,12±6,60	25,22	,000
15 Parole di Rey immediato	28,41±20,89	24,54±6,68	55,12±8,80	10,46	,000
15 Parole di Rey differito	7,47±4,44	1,36±1,96	11,75±1,98	22,72	,000
Riconoscimento di Rey	13,00±2,87	9,54±4,67	14,87±0,35	6,79	,003
Digit Span diretto	5,76±1,09	5,00±0,77	7,50±0,92	15,77	,000
Digit Span inverso	4,41±1,06	2,90±0,70	5,62±0,51	23,40	,000
FAS	27,05±8,51	16,45±6,91	41,37±11,40	18,63	,000
Fluenza verbale categoriale	33,47±9,67	16,72±4,51	43,62±8,58	26,90	,000
Token test	35,94±0,24	35,45±0,93	36,00±0	3,36	,047
Apprendimento reversal	23,88±0,48	23,72±0,90	24,00±0	0,49	,614
TRIAL A	68,52±33,43	111,00±48,09	42,87±15,00	8,71	,001
TRIAL B	137,25±72,24	391,00±0	77,37±34,53	11,55	,000
Matrici attentive 1	9,47±1,00	9,54±0,68	10,00±0	1,25	,299
Matrici attentive 2	19,17±1,18	17,45±1,96	19,50±0,53	6,79	,003

Matrici attentive 3	28,29±2,46	23,45±5,06	29,12±0,99	9,26	,001
Figura di Rey Differita	35,55±1,02	22,68±14,13	35,12±2,10	10,00	,000
Clock Drawing Test	1,35±0,70	4,36±1,74	1,00±0	32,29	,000
Matrici colorate di Raven	29,64±5,15	15,36±6,71	35,12±0,99	39,74	,000

TEST	MCI vs Controlli Sig.	MCI vsAD Sig.	AD vs Controlli Sig.
PROSA Immediata	1,00	,001	,001
PROSA Differita	1,00	,000	,000
Figura di Rey	,000	,008	,000
15 Parole di Rey immediato	,001	1,000	,001
15 Parole di Rey differito	,018	,000	,000
Riconoscimento di Rey	,568	,030	,004
Digit Span diretto	,001	,149	,000
Digit Span inverso	,008	,000	,000
FAS	,002	,011	,000
Fluenza verbale categoriale	,020	,000	,000
Token test	1,000	,079	,112
Apprendimento reversal	1,000	1,000	1,000
TRIAL A	,304	,015	,001

TRIAL B			
Matrici attentive 1	,393	1,000	,685
Matrici attentive 2	1,000	,009	,010
Matrici attentive 3	1,000	,002	,002
Figura di Rey Differita	1,000	,001	,005
Clock Drawing Test	1,000	,000	,000
Matrici colorate di Raven	,057	,000	,000

Nella seguente tabella sono esposti i risultati ottenuti alla SPECT-CT, valutando i lobi cerebrali:

AREE CEREBRALI	aMCI Media (DS)	AD lieve Media (DS)	Controlli Media (DS)	ANOVA	
				F	Sig.
Lobo Frontale sin Max	85,26±5,49	84,92±6,04	84,50±4,82	0,05	,948
Lobo Frontale sin Media	64,27±4,84	66,57±4,93	65,47±5,26	0,72	,491
Lobo Frontale sin Deviazione Standard	-2,35±1,41	-2,53±0,55	-2,35±0,31	0,12	,887
Lobo Frontale dx Max	85,40±6,34	85,30±5,72	85,31±5,34	0,00	,999
Lobo Frontale	64,41±4,85	66,80±5,85	65,52±4,48	0,72	,490

dx					
Media					
Lobo Frontale dx	-2,64±0,51	-2,40±0,60	-2,22±0,27	2,03	,147
Deviazione Standard					
Lobo Parietale sin Max	89,14±4,81	90,68±5,89	89,76±4,19	7,90	,736
Lobo Parietale sin Media	67,28±3,96	70,94±6,68	71,25±11,47	1,31	,281
Lobo Parietale sin Deviazione Standard	-2,87±0,49	-2,90±0,49	-2,31±0,40	3,73	,034
Lobo Parietale dx Max	89,80±4,93	90,22±6,67	90,30±2,53	0,03	,965
Lobo Parietale dx Media	67,07±4,51	70,33±7,08	65,37±5,11	2,06	,143
Lobo Parietale dx Deviazione Standard	-2,92±0,53	-2,95±0,56	-2,25±0,35	4,74	,015
Lobo Temporale sin Max	84,67±4,91	84,63±5,03	84,91±4,01	4,00	,060
Lobo Temporale sin Media	63,81±5,77	66,85±3,70	63,98±4,24	1,41	,259
Lobo Temporale sin Deviazione Standard	-2,90±0,59	-2,93±0,29	-2,42±0,31	6,11	,006
Lobo Temporale dx Max	88,03±5,11	90,37±5,55	89,26±3,35	0,75	,477

Lobo Temporale dx Media	64,49±6,07	68,52±9,87	66,23±3,62	1,08	,350
Lobo Temporale dx Deviazione Standard	-3,28±0,61	-2,68±1,87	-2,35±0,32	2,14	,133

AREE CEREBRALI	MCI vs Controlli Sig.	MCI vs AD Sig.	AD vs Controlli Sig.
Lobo Frontale sin Max	1,000	1,000	1,000
Lobo Frontale sin Media	1,000	,721	1,000
Lobo Frontale sin Deviazione Standard	1,000	1,000	1,000
Lobo Frontale dx Max	1,000	1,000	1,000
Lobo Frontale dx Media	1,000	,710	1,000
Lobo Frontale dx Deviazione Standard	,188	,674	1,000
Lobo Parietale sin Max	1,000	1,000	1,000
Lobo Parietale sin Media	,587	,558	1,000
Lobo Parietale sin Deviazione Standard	,030	1,000	0,05

Lobo Parietale dx Max	1,000	1,000	1,000
Lobo Parietale dx Media	1,000	,412	,187
Lobo Parietale dx Deviazione Standard	,013	,474	,005
Lobo Temporale sin Max	1,000	,034	,122
Lobo Temporale sin Media	1,000	,359	,655
Lobo Temporale sin Deviazione Standard	,004	,923	,005
Lobo Temporale dx Max	1,000	,692	1,000
Lobo Temporale dx Media	1,000	,452	1,000
Lobo Temporale dx Deviazione Standard	,186	,532	1,000

Nella seguente tabella sono esposti i risultati ottenuti alla SPECT-CT, valutando le aree di Brodmann:

AREE CEREBRALI	aMCI Media (DS)	AD lieve Media (DS)	Controlli Media (DS)	ANOVA	
				F	Sig.
Area 23 sinistra max	86,48±5,92	85,81±7,37	88,71±5,44	,521	,598
Area 23 sinistra med	60,76±5,78	61,16±5,14	65,11±4,67	1,913	,164
Area 23	-2,07±0,95	-1,44±1,51	-1,91±0,72	1,064	,357

sinistra ds					
Area 23 destra max	88,08±6,91	86,33±7,07	89,18±5,40	,453	,640
Area 23 destra med	63,03±6,28	61,86±6,02	66,52±4,47	1,543	,229
Area 23 destra ds	-1,54±1,46	-1,31±1,33	-0,95±0,95	,537	,589
Area 28 sinistra max	70,48±6,33	69,77±4,08	72,26±6,88	,430	,654
Area 28 sinistra med	40,92±5,18	42,10±2,99	40,91±3,93	,285	,754
Area 28 sinistra ds	-3,42±0,92	-3,00±1,85	-2,23±0,41	2,573	,092
Area 28 destra max	70,87±8,24	71,31±8,81	72,98±6,31	,0190	,828
Area 28 destra med	38,52±5,63	37,93±3,64	39,93±3,12	,444	,645
Area 28 destra ds	-3,60±0,77	-3,70±1,98	-2,16±0,21	3,818	,032
Area 36 sinistra max	68,77±7,77	72,68±8,72	71,08±4,49	,934	,403
Area 36 sinistra med	58,77±7,75	62,85±4,84	59,05±3,07	1,597	,218
Area 36 sinistra ds	-3,16±0,75	-2,40±1,87	-2,21±0,47	2,364	,110
Area 36 destra max	69,24±7,47	70,60±9,51	73,38±4,31	,801	,458
Area 36 destra med	57,45±7,35	57,91±6,16	61,85±4,22	1,348	,274
Area 36 destra ds	-3,30±0,67	-2,69±1,96	-2,11±0,24	2,924	,068
Area 38 sinistra max	72,05±7,50	72,80±5,19	73,87±7,00	,198	,821

Area 38 sinistra med	49,92±10,18	53,51±9,05	51,16±5,93	,515	,602
Area 38 sinistra ds	-3,66±1,01	-3,21±1,81	-2,43±0,29	2,738	,080
Area 38 destra max	73,02±8,48	73,33±5,03	77,03±5,04	,993	,382
Area 38 destra med	50,86±9,58	49,87±5,74	53,20±5,24	,444	,645
Area 38 destra DS	-3,27±2,28	-3,57±1,89	-2,01±0,29	1,692	,201

AREE CEREBRALI	MCI vs Controlli Sig.	MCI vs AD Sig.	AD vs Controlli Sig.
Area 23 sinistra max	1,000	1,000	,992
Area 23 sinistra med	,203	1,000	,370
Area 23 sinistra ds	1,000	,473	1,000
Area 23 destra max	1,000	1,000	1,000
Area 23 destra med	,524	1,000	,290
Area 23 destra ds	,925	1,000	1,000
Area 28 sinistra max	1,000	1,000	1,000
Area 28 sinistra med	1,000	1,000	1,000

Area 28 sinistra ds	,090	1,000	,564
Area 28 destra max	1,000	1,000	1,000
Area 28 destra med	1,000	1,000	1,000
Area 28 destra ds	,030	1,000	,015
Area 36 sinistra max	1,000	,566	1,000
Area 36 sinistra med	1,000	,293	,585
Area 36 sinistra ds	,204	,308	1,000
Area 36 destra max	,644	1,000	1,000
Area 36 destra med	,363	1,000	,594
Area 36 destra ds	,074	,563	,899
Area 38 sinistra max	1,000	1,000	1,000
Area 38 sinistra med	1,000	,956	1,000
Area 38 sinistra ds	,078	1,000	,571
Area 38 destra max	,561	1,000	,766
Area 38 destra med	1,000	1,000	1,000
Area 38 destra ds	,401	1,000	,278

4.DISCUSSIONE

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno che sta interessando sia i paesi industrializzati che quelli in via di sviluppo, in conseguenza dell'aumento della durata media della vita e della concomitante riduzione delle nascite. Nel 1990 la popolazione mondiale contava 488 milioni di ultrasessantenni, e nel 2030 il numero di anziani supererà la quota di 1,3 miliardi, con un incremento previsto del 180%. Nei paesi industrializzati, i 203 milioni di anziani del 1990 aumenteranno del 76%, raggiungendo i 358 milioni nel 2030. Considerato che sia l'incidenza sia la prevalenza della demenza aumentano con l'età, il rapido aumento dei segmenti più vecchi della popolazione comporterà inevitabilmente un aumento delle malattie età associate, come risultato del semplice andamento demografico. Alcuni paesi hanno già calcolato le proiezioni per valutare l'aumento della prevalenza di demenza e dei casi di malattia di Alzheimer in particolare. Per esempio, partendo dall'assunto che i tassi di prevalenza età-specifici non cambieranno nei prossimi anni, il Canada prevede che tra il 1991 e il 2031 il numero dei casi si triplicherà, mentre la popolazione anziana in generale aumenterà solo di un fattore di 1,4; questo perché il segmento a più rapida e cospicua crescita è quello degli ultraottantacinquenni, in cui la frequenza della malattia è molto più elevata che nel resto della popolazione. I dati di incidenza e prevalenza dei vari tipi di demenza, e l'analisi dei diversi livelli di gravità e di disabilità a essa legati sono essenziali per una corretta pianificazione dei servizi socio-sanitari e per un'efficace programmazione dell'assistenza nei suoi diversi livelli.

Le attuali conoscenze epidemiologiche e biologiche suggeriscono che le demenze in generale, e la malattia di Alzheimer in particolare, siano delle patologie con una lunga fase preclinica, nella quale vari interventi volti a prevenire lo sviluppo della malattia possono essere possibili. Secondo questa teoria, le placche diffuse e le alterazioni neurofibrillari della malattia di Alzheimer sono il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. Ad un certo punto le alterazioni cerebrali tipiche della malattia progrediscono indipendentemente. I sintomi clinici appaiono quando il numero delle sinapsi scende sotto una certa soglia, o quando eventi acuti o stress superano la capacità cerebrale di rispondere in modo efficace. Il basso livello di istruzione e la riduzione dell'attività intellettuale in età avanzata possono contribuire alla diminuzione delle riserve sinaptiche.

Ci sono, tuttavia, ancora molte incertezze riguardo al ruolo dei diversi fattori di rischio o di protezione. Si ritiene che la maggior parte dei casi di malattia di Alzheimer a esordio in età senile sia dovuta all'associazione di due/tre fattori specifici, mentre l'età di esordio e la progressione della malattia sono sicuramente determinati dalla complessa interazione di numerosi fattori genetici e ambientali

La morte cellulare per "apoptosi" è la tappa finale di molte malattie neurodegenerative, inclusa la malattia di Alzheimer. La ricerca di base è molto attiva in questo settore, nel tentativo di individuare agenti che possano significativamente influenzare tale processo. L'epidemiologia contribuisce selezionando possibili fattori: ad esempio, i dati derivanti dagli studi epidemiologici che hanno evidenziato un probabile effetto protettivo degli estrogeni e dei farmaci antinfiammatori potrebbero dimostrarsi di notevole

rilevanza clinica. I risultati acquisiti in questo settore contribuiranno, inoltre a individuare i soggetti a rischio di sviluppare la malattia, permettendo di migliorare l'accuratezza diagnostica e di ritardare lo sviluppo o di rallentare la progressione della malattia stessa.

La proporzione di soggetti affetti da deficit cognitivo che evolve verso una franca demenza nell'arco di circa due anni oscilla dal 19 al 34%. Molta parte dell'attuale ricerca in questo settore mira a identificare i soggetti che evolveranno e quelli che non evolveranno verso la demenza.

In questo contesto si pone l'obiettivo della ricerca di altri strumenti validi, quali la *neuroimaging*, per porre una diagnosi precoce di demenza nei soggetti affetti da disturbi cognitivi.

Il nostro studio si poneva due obiettivi. Il primo obiettivo era quello di evidenziare le aree maggiormente interessate dalla ipoperfusione cerebrale, valutando il flusso sanguigno con SPECT-CT, in soggetti MCI, AD e controlli sani. Il secondo obiettivo era la correlazione dei risultati dei test neuropsicologici, a cui erano stati sottoposti tutti i soggetti dei 3 gruppi, con i risultati ottenuti alla SPECT-CT.

Come esposto nella parte introduttiva, le aree maggiormente coinvolte nel MCI e nella AD sono i lobi parietali e temporali e le aree ippocampali dei due emisferi. Cambiamenti dell'ippocampo e del corno temporale possono essere informativi ed efficaci nel distinguere soggetti MCI con più alta probabilità di sviluppare la AD. Modificazioni della corteccia entorinale precedono quelle dell'ippocampo. Il deficit di perfusione cerebrale, dimostrato dalla SPECT con iodio e tecnezio marcati, presenta una buona correlazione con le caratteristiche del deterioramento cognitivo; la presenza di un'asimmetria del deficit di perfusione tra i due

emisferi è correlata alla presenza di asimmetrie neuropsicologiche nelle prestazioni a test verbali e non verbali. L'introduzione di sistemi ad alta risoluzione SPECT ha ulteriormente favorito questo confronto.

Anche il nostro studio è stato condotto con un sistema ad alta risoluzione, la SPECT-CT.

Le aree valutate sono state i lobi frontali, parietali e temporali dei due emisferi. Dai risultati ottenuti si evidenzia che i dati statisticamente significativi riguardano la deviazione standard di captazione del lobo parietale sinistro, controlli vs MCI e controlli vs AD, del lobo parietale destro, controlli vs MCI e controlli vs AD, del lobo temporale sinistro, controlli vs MCI e controlli vs AD; mentre per quanto riguarda gli MCI vs AD non si rilevano differenze importanti.

La correlazione fra i lobi cerebrali ipoperfusi, riscontrati alla SPECT-CT, e i risultati dei test neuropsicologici, ha messo in evidenza i seguenti dati.

I dati ottenuti nel presente studio confermano quelli già riportati in altri studi, che l'ipoperfusione cerebrale caratteristica dei soggetti MCI e AD interessa primariamente i lobi parietali e temporali. Il risultato di lievi differenze di ipoperfusione fra MCI vs AD, può essere spiegato dal fatto che il gruppo dei soggetti MCI era in uno stadio abbastanza avanzato di deterioramento cognitivo, mentre il gruppo dei soggetti AD era in uno stadio molto lieve e quindi c'era una minima differenza clinica e neuropsicologica fra i due gruppi, dato questo che può essere considerato un limite di questo studio. Altro limite è il numero esiguo di soggetti testati.

5.CONCLUSIONI

Il nostro studio, attraverso i risultati ottenuti, rimarca l'importanza di utilizzare più strumenti per l'iter diagnostico di soggetti con disturbi cognitivi lievi, ovvero di affiancare alla diagnosi clinica e neuropsicologica, la diagnosi con la *neuroimaging*, nel caso specifico con la SPECT, per confermare, attraverso la correlazione fra i risultati ottenuti ai test neuropsicologici e i dati ottenuti alla SPECT, una diagnosi di MCI o probabile AD lieve.

BIBLIOGRAFIA

Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12:851-855.

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.

Boscher I, Scheltens PH. MRI of the medial temporal lobe for the diagnosis of Alzheimer's disease. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H et al. (eds). *Evidence-Based Dementia Practice*. Oxford, Blackwell 2002, pp. 154-161.

Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-765.

Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88:1337-1342

Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, McCulloch C, Ptak U, Heun R, Andreasen N, DeBernardis J, Kerkman D, Moeller H, Davies P, Hampel H. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002;59:627-629.

Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment : Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease ? *Neurology*

2003;60:1374-1377.
Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health work group. <i>Dev Neuropsychol</i> 1986;2:261-276.
DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. <i>Arch Neurol</i> 2001;58:643-647.
DeGroot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. <i>Ann Neurol</i> 2002;52:335-341.
De la Torre Jc. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma and dialectics. <i>Lancet Neurol</i> 2004;3:184-190.
El Fakhri G, Kijewski MF, Johnson KA, Syrkin G, Killiany Rj, Becker JA, Zimmermann RE, Albert Ms. MRI-guided SPECT perfusion measures and volumetric MRI in prodromal Alzheimer disease. <i>Arch Neurol</i> 2003;60:1066-1072.
Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. <i>Neurology</i> 2003;61:1179-1184.
Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik Rj, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. <i>Neurology</i> 1999;52:1397-1403.
Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carnet N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and

outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. <i>Neurology</i> 2002;59:1594-1599.
McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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. <i>Neurology</i> 1984;34:939-944.
Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. <i>Arch Neurol</i> 2001;58:397-405.
Mufson EJ, Chen EY, Cochran EJ, Beckett LA, Bennett DA, Kordower JH. Entorhinal cortex beta-amyloid load in individuals with mild cognitive impairment. <i>Exp Neurol</i> 1999;158:469-490.
Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tamij H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H. Combined Analysis of CSF Tau Levels and (123)I-Iodoamphetamine SPECT IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease. <i>Am J Psychiatry</i> 2002;159:474-476.
Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment – Clinical characterization and outcome. <i>Arch Neurol</i> 1999;56:303-308.
Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concept in mild cognitive impairment. <i>Arch Neurol</i> 2001;58:1985-1992.
Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. <i>Arch Neurol</i> 2002;59:1729-1734.

Anderson B, Rutledge V. Age and hemisphere effects on dendritic structure. <i>Brain</i> 1996;119:1983.
Berent s, Giordani B, FosterN, et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. <i>Journal of Psychiatric Research</i> 1999;33:7.
Blatter DD, Bigler ED, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. <i>American Journal of Neuroradiology</i> 1995;16:241.
Brun A, Englund E. Regional patterns of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. <i>Histopathology</i> 1981;5:549.
Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practise parameters. <i>Neurology</i> 1997;49:925.
Corey Boolm J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M, Lanska DJ. Diagnosis and evaluation of dementia. <i>Neurology</i> 1995;45:211-218.
De Leon MJ, Convit A, Desanti S, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Int Psychogeriatr</i> 1997;9:183.
Jack C.R., Petersen C.R., et al. Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independetly associated with Alzheimer's disease. <i>Annals of Neurology</i> 1998;43:303.
Karbe H, Kerstesz A, et al. Quantification of functional deficit in Alzheimer'se disease using a computer assisted mapping program for 99mTc-HMPAO SPECT. <i>Neuroradiology</i> 1994;36:1.
Messa c, Perani D, et al. High resolution Tchnetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison

with fluorine-18-FDG PET, Journal of Nuclear Medicine 1994;35:210.
Mielke R, Zerres K, et al. Apolipoprotein E polymorphism influences the cerebral metabolic pattern in Alzheimer's disease. Neuroscience Letters 1998;254:49.
Perani D, Cappa SF. I metodi di bioimmagine. In: Pizzamiglio L, Denes F (eds). Trattato di Neuropsicologia (2° ed). Bologna, Zanichelli 1996.
Raimen EM, Uecker A, Caselli RJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. Annals of Neurology 1998;44:288.
Scheibel AB. Structural and functional changes in the aging brain. In: Birren JE, Schaie KW (eds). Handbook of the Psychology of aging (4th ed). San Diego, Academic Press 1996, p. 105.
Scheltens P. Early diagnosis of dementia: neuroimaging. Journal of Neurology 1999;246:16.
Swartz RH, Black SE, St George-Hyslop P. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: a genetic, molecular and neuroimaging review. Canadian Journal of Neurological Science 1999;26:77.
Zarkzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. Journal of clinical Experimental Neuropsychology 1998;20:259.
Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology 2003;60:1374-1377.
Huang C, Wahlund LO, Almkvist O et al. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological

heterogeneity of mild cognitive impairment. <i>Neuroimage</i> 2003;19:1137-1144.
Jack CJ, Petersen R, Xu Y et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. <i>Neurology</i> 1999;52:1397-1403.
Jack CJ, Petersen R, Xu Y et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. <i>Neurology</i> 2000;55:484-489.
Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A, Kurz AF. Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical brain imaging and biochemical findings. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> 2001;12(6):379-86.
Mentis MJ, Alexander GE, Krasuski J, Pietrini P, Furey ML, Shapiro MB, Rapoport SI. Increasing required neural response to expose abnormal brain function in mild versus moderate or severe Alzheimer's disease: PET study using parametric visual stimulation. <i>American Journal of Psychiatry</i> 1998;155:785-794.
Flicker C, Ferris S, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. <i>Neurology</i> 1991;41:1006-1009.
Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. <i>Neurology</i> 2001;56:37-42.
Levy R. Aging-associated cognitive decline. <i>Int Psychogeriatr</i> 1994;6:63-68.
Ebly E, Hogan D, Parhad I. Cognitive impairment in the nondemented elderly. <i>Arch Neurol</i> 1995;52:612-619.
Graham JE, Rock wook K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an

elderly population. <i>Lancet</i> 1997;349:1793-1796.
Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis study of health and aging. <i>Neurology</i> 2001;57:1655-1662.
Howieson DB, Dame A, Camicioli R, et al. Cognitive Markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy old. <i>J Am Geriatr Soc</i> 1997;45:584-589.
Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2001;7:631-639.
Grossman M. Frontotemporal dementia: a review. <i>J Int Neuropsychol Soc</i> 2002;8:566-583.
Waite LM, Broe GA, Grayson DA, Creasey H. Preclinical syndromes predict dementia: the Sydney older persons study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2001;71:296-302.
Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. <i>Neurology</i> 1997;49:786-794.
Braak H, Braak E. Morphological criteria for recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. <i>Neurobiol Aging</i> 1994;15:355-356.
Xu Y, Jack CR, O'Brien PC, et al. Usefulness of MRI measures of enthorinal cortex versus hippocampus in AD. <i>Neurology</i> 2000;54:1760-1767.
Shoghi-Jadid MS, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2002;10:24-35.

<p>Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairment predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. <i>Arch Neurol</i> 2001;58:411-416.</p>
<p>Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: directions for future research. <i>Neurology</i> 2003;61:438-444.</p>
<p>Petersen RC. Mild cognitive impairment. <i>Continuum</i>. 2004;10:9-28.</p>
<p>Petersen RC, ed. <i>Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease</i>. New York, NY: Oxford University Press; 2003.</p>
<p>Gauthier S, Touchon J. Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. <i>Arch Neurol</i> 2005;62:1164-1166.</p>
<p>Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. <i>Neurology</i> 2004;63:115-121.</p>
<p>Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. <i>Neurology</i> 2001;57:1655-1662.</p>
<p>Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. <i>J Intern Med</i>. 2004;256:183-194.</p>
<p>Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer's disease and normal aging for clinical trials. <i>Arch Neurol</i> 2004;61:59-66.</p>
<p>Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2003;2:646-653.</p>
<p>Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Donepezil and vitamin E in the treatment of mild cognitive impairment. <i>N Engl J Med</i>. In press.</p>

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus. <i>J Intern Med</i> 2004;256:240-246.
Storandt M, Grant EA, Miler PJ, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease. <i>Neurology</i> 2002;59:1034-1041.
Dik MG, Jonker C, Bouter LM, Geerlings MI, van Kamp GJ, Deeg DJ. APOE-epsilon4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. <i>Neurology</i> 2000;54:1492-1497.
Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory impaired individuals. <i>JAMA</i> 1995;273:1274-1278.
Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. <i>Neurology</i> 2004;63:94-100.
Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. <i>Ann Neurol</i> 2001;49:202-213.
Pratico D, Clark CM, Liun F, Rokach J, Lee VY, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. <i>Arch Neurol</i> 2002;59:972-976.
DeKosky ST, Ikonomic M, Styren S, et al. Upregulation of coline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. <i>Ann Neurol</i> 2002;51:145-155.
Petersen RC, Morris JC. Mild Cognitive Impairment as a Clinical Entity and Treatment Target. American Medical Association 2005,

(reprinted) Arch Neurol 2005;62:1160-1163.
Pickut BA, Dierckx RA, Doddeleir A, et al. Validation of the cerebellum as a reference region for SPECT quantification in patients suffering from dementia of the Alzheimer type. Psychiatry Res 1999;90:103-112.
Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. Psychiatry Res 2000;100:65-74.
Jobst KA, Bernetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, x-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias: Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr 1998;10:271-302.
Jagust WW, Thisted R, Devous MD Sr, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. Neurology 2001;56:950-956.
Charpentier P, Lavenu I, Defebvre L, et al. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to Tc HmPAO SPECT data. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:661-663.
Sjogren M, Gustafson L, Wikkelso C, Wallin A. Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer's disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPET ratio. Dement Geriatr Cogn Disord 2000;11:275-285.
Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Girono N, Mori E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. Neurology 1999;53:413-416.
Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion

<p>on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. <i>Neurology</i> 2001;56:643-649.</p>
<p>McMahon PM, Araki SS, Neumann PJ, Harris GJ, Gazelle GS. Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Radiology</i> 2000;217:58-68.</p>
<p>McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahirney G, Chertkow H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. <i>Can J Neurol Sci</i> 1999;26:23-28.</p>
<p>Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. <i>Neurology</i> 1998;50:1563-1571.</p>
<p>Johnson KA, Lopera F, Jones K, et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral peryusion. <i>Eurology</i> 2001;56:1545-1551.</p>
<p>Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review)-report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2001;56:1154-1166.</p>
<p>Petersen RC, Stevens JC, Gangli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review)-report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2001;56:1133-1142.</p>
<p>Silverman PHS, Chang CY, Cummings JL, et al. Prognostic value of regional brain metabolism in evaluation of dementia (abstr). <i>J Nucl Med</i> 1999;40(suppl 1):71P.</p>
<p>Knopman DS, DeKosky S, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter:</p>

Diagnosis of dementia (an evidence-based review)-Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.

Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, Hogan DB. The recognition, assessment and management of dementing disorders. Conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ* 1999;160(12 suppl):S1-15.

Jobst KA, Hindley NJ, King E, Smith AD. The diagnosis of Alzheimer's-disease. A question of image. *J Clin Psychiatry* 1994;55:22-31.

Foster GR, Scott DA, Payne S. The use of CT scanning in dementia. A systematic review. *Int J Technol Assess Hlth Care* 1999;15:406-423.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 3, revised: DSM-III-R. Washington, American Psychiatric Association, 1987.

Dewan MJ, Gupta S. Toward a definite diagnosis of Alzheimer's disease. *Compreh Psychiatry* 1992;33:282-290.

Waldemar G. Functional brain imaging with SPECT in normal aging and dementia. Methodological, pathophysiological, and diagnostic aspects. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1995;7:89-130.

Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. The clinical use of 99mTc-HMPAO-SPECT in Alzheimer's Disease. A systematic review. Ebmeier KP (ed):*SPECT in dementia*. *Adv Biol Psychiatry*, Basel, Karger, 2003;22:4-37.

Trabucchi M. *Le demenze*. 3a edizione. Utet-periodici, Milano, 2002.

Trabucchi M. Le demenze. 4a edizione. Utet-scienze mediche,
Milano, 2005.