

Studio morfometrico del Talamo, del Corpo Calloso e sintomi psichiatrici nella Demenza tipo Alzheimer (DSM-IV-TR) in fase iniziale

Dati preliminari di una ricerca sulle alterazioni anatomiche del Talamo, del Corpo Calloso e sintomi psichiatrici nell'Alzheimer in fase iniziale

Morphometric study of Thalamus, of Corpus Callosum and psychiatric symptoms in the onset of Alzheimer's disease

Preliminary results of a study on the morphometric alterations of Thalamus, Corpus Callosum and psychiatric symptoms in the onset of Alzheimer's disease

A. PALMA*
L.C. BERGAMO**
A. MORRA***
A. GUGLIELMO****
L. BARACHINO***
G.L. ALATI****
P. PANCHERI*

Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia; * Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma "La Sapienza"; ** Unità Operativa di Coordinamento tra Neurologia e Psichiatria D.I.S.M., Padova; *** Diagnostica per Immagini di Euganea Medica, Padova; **** Anestesia Rianimazione Euganea Medica, Padova

Key words

Thalamus • Corpus Callosum • Psychosis • Neuropsychiatric symptoms • Positive and negative symptoms • Alzheimer's disease • Cortical and subcortical brain atrophy • Schizophrenia • Morphometric studies • Magnetic resonance imaging analysis

Correspondence: Dr.ssa Adalgisa Palma, via San Tommaso D'Acquino 13, 00136 Roma
E-mail: de.felice@flashnet.it

Summary

Introduction and Aims

Often the data on the relationship between psychiatric symptoms and neurodegeneration regard neuroimaging analysis of cortical atrophy in subjects with psychosis associated with dementia. Few data are present in the literature on the relationship between psychiatric symptoms and atrophy of subcortical nuclei in the onset of Alzheimer's disease.

Objectives

The present study aimed to evaluate whether and to what extent the severity of cognitive decline influences the clinical course of the psychiatric symptoms in Alzheimer type Dementia (DSM-IV-TR). The second objective has been to evaluate if relationships exist between morphometric alterations of the Thalamus and the Corpus Callosum in comparison with psychiatric symptoms in subjects with Alzheimer in the initial phase.

Material and Method

A series of 10 control subjects and 21 subjects with Alzheimer type Dementia have been submitted to laboratory and internal diagnostic evaluations, a neuroradiological study with cerebral computed axial tomography and Magnetic Nuclear Resonance with axial acquisition of a Diffusion Tensor Imaging sequence of the Corpus Callosum and to a battery of neuropsychological tests comprising the Mini Mental Status Examination; HAM-D; SCADIS; System 3-THREE; PANSS; Neuropsychiatric Inventory Checklist. In the clinical evaluation, the system Haciniski and the GAF of the DSM-IV-TR have also been taken into consideration.

Results

The 21 subjects with Alzheimer had a median age of 77 years \pm 8 SD, a median rate of school attendance of 9 years \pm 6 SD, median duration of the condition of 1.5 years, severity of the clinical picture of the light-moderate type to the GAF, with median scores of 51 \pm 14 SD, a cognitive impairment prevalently light-moderate (Mini Mental Status Examination = 20 \pm 4 SD). Controls showed a median age of 70.3 years \pm 8.2 SD, a median rate of school attendance of 13 years \pm 6 SD. The median values of the GAF were 87.4 \pm 9.8SD, those of HAM-D 4.5 \pm 1 SD and those of the Mini Mental Status Examination 29.4 \pm 0.8 SD. It was thus concluded that the psychiatric symptoms seem to increase in severity with the increase in the cognitive deficit (Mini Mental Status Examination), in the initial phase, a mixed psychopathology (positive and negative symptoms) seems to prevail with a slight tendency toward negative psychiatric aspects. The most meaningful correlations between the psychiatric symptoms and the morphometric study of the subcortical nuclei concern the diameters of the bilateral anterior Thalamus, of the anterior (rostrum-genus) and posterior (splenium) Corpus Callosum (Figs. 1-6). At the inspective tractographic evaluation, the patients

with a prevalence of general psychopathology (PANSS), with positive psychiatric symptoms (deliriums, disorganization) highlighted the tendency to show a Corpus Callosum with a greater reduction of the fibres with a latero-lateral course from right to left in the posterior two thirds this seems to remain independent from the severity of the cognitive deficit in the whole sample (Fig. 7).

Conclusions

It has still to be clarified whether alterations of some parts of the Thalamus and the Corpus Callosum may represent a parameter of prediction for the psychotic debut in the initial stage of Alzheimer and provide support for the choice of more targeted therapeutic interventions already in a very early phase of the cognitive impairment. It is interesting to continue assess whether the alterations of specific areas of the Thalamus and Corpus Callosum may be considered signs that predict a dementia associated with psychosis also in a very early phase of cognitive impairment.

Introduzione

L'attuale disponibilità di tecniche neuroradiologiche sempre più evolute fornisce un evidente e costante input all'approfondimento dei correlati neurobiologici della psicopatologia clinica nelle diverse fasi della vita e rispetto ai diversi disturbi psichiatrici.

Come noto un approccio categoriale alla Psichiatria tende a differenziare e a separare su un piano clinico-diagnostico disturbi che, tuttavia, condividono interessanti caratteristiche neurobiologiche e, spesso, presentano significative similitudini anatomofunzionali.

La recente letteratura scientifica riporta dati a sostegno di significative relazioni tra la patologia psicotica del Disturbo Schizofrenico in fase iniziale, del disturbo Schizoaffettivo, del disturbo di Personalità Schizotipico rispetto alle alterazioni strutturali (istopatologiche, volumetriche ecc.) e funzionali (metaboliche regionali, biochimiche) della sostanza bianca e grigia in definite regioni cerebrali¹. Alcune delle alterazioni morfofunzionali del SNC presenti nei soggetti con Schizofrenia o con disturbi dello spettro schizofrenico risultano, inoltre, simili e persino sovrapponibili a quelle osservate nei dementi con sintomi psicotici²⁻⁴. La sofferenza della corteccia prefrontale dorsolaterale o fronto-temporale con una frequente lateralizzazione sinistra è stata descritta, infatti, nei pazienti con Schizofrenia e al contempo presenta interessanti parallelismi con i segni di atrofia fronto-temporo-parietale e sottocorticale associata a sintomatologia psicotica anche nella demenza⁵.

Nei soggetti con decadimento cognitivo la sintomatologia psichiatrica è descritta con stime generali che raggiungono il 75%. Secondo alcune osservazioni di Lyketsos⁶, i sintomi psichiatrici vengono osservati con una numerosità di almeno 2 nel 55% dei casi, mentre aumentano a 3 o più nel 44% dei soggetti con decadimento cognitivo. La depressione sembrerebbe dimostrare un primato sia tra i soggetti con sospetta demenza che nei pazienti con un iniziale, lieve, defi-

cit delle abilità cognitive. Le stime di frequenza per il disturbo depressivo, tuttavia, sono abbastanza variabili e dimostrano di ridursi con l'aumentare della gravità del deterioramento mentale dal 60 al 25%.

Tra la Demenza di Alzheimer (DA) e le altre forme di decadimento mentale non sembrano esserci differenze significative rispetto al tipo di disturbo psichiatrico, anche se alcune ricerche sottolineano come i disturbi dell'area affettiva costituiscono una caratteristica più costante nelle degenerazioni corticali ad eziologia vascolare.

I dati sui sintomi psichiatrici nell'Alzheimer si presentano comunque piuttosto diversificati. Una revisione di Mega et al. descrive che l'apatia e l'agitazione rappresentano i disturbi con maggiore espressione clinica nella DA (rispettivamente 72% e 60%), seguiti dall'ansia (45%), dalla irritabilità (42%), dalla depressione (38%), dalla disinibizione (36%), dai deliri (22%) e dalle allucinazioni (10%)⁷. Studi più recenti concordano su quanto osservato da Mega a proposito dell'apatia e dell'irrequietezza per le quali viene descritta una variabilità rispettivamente tra il 20% e l'85% per la prima e tra il 15% e il 75% per la seconda⁸.

C'è da aggiungere inoltre che i deliri e le allucinazioni sono descritti nell'Alzheimer con un'ampia variabilità, le loro stime di frequenza sembrano oscillare tra il 10% e il 73%. Le dispercezioni somatosensitive isolate, soprattutto uditive, dimostrano al contrario un'espressione clinica inferiore e che resta contenuta tra il 5 e il 49%.

Secondo il parere di alcuni esperti il tipo e la frequenza dei sintomi psicotici presenterebbe una stretta relazione con il substrato biologico e quindi con le cause eziopatogenetiche che sottendono la demenza. A questo riguardo i pareri sono piuttosto critici rispetto alla specificità dei criteri diagnostici adottati per definire ad esempio i deliri della demenza con corpi di Lewy rispetto a quelli che enfatizzano la presenza di allucinazioni.

Uno studio di Paulsen riporta, inoltre, dati a favore di

un'incidenza cumulativa dei deliri e delle allucinazioni che varia rispetto al decorso e alla gravità della malattia con stime del 20,1% dopo 1 anno dalla diagnosi, del 36,1% dopo 2 anni, del 49,5% dopo 3 anni ed infine del 51,3% dopo 4 anni⁹.

In gran parte delle osservazioni sperimentali, il rapporto tra sintomi cognitivi, incidenza dei disturbi psicotici e la loro frequenza clinica sembra strettamente associata e dipendere dalla fase di decorso della demenza. In questo ultimo caso acquisterebbe maggiore enfasi l'ipotesi di una significativa influenza della gravità del deterioramento cognitivo sulla liberazione dei sintomi psicotici. C'è da sottolineare, tuttavia, che una positività per alterazioni psicologico-comportamentali alla *Neuropsychiatric Inventory Checklist* (NPI) di Cummings è stata descritta per almeno un sintomo nell'80% dei dementi e nel 50% dei soggetti con MCI⁸.

Ricerche epidemiologiche multicentriche, che hanno valutato lo stato cognitivo di ampie casistiche di soggetti anziani (3.608 soggetti), hanno descritto infatti la presenza di sintomi psichiatrici sia nei pazienti dementi che in quelli con *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

Nei soggetti con MCI, le alterazioni psicologico-comportamentali possono costituire, talvolta, l'anticipazione clinica di una demenza correlata con una localizzazione fronto-temporale della degenerazione cerebrale.

Nell'anziano con prevalente atrofia fronto-temporale (FT), i sintomi psichiatrici precedono o si associano ad un deficit cognitivo che può persistere in grado lieve per un tempo abbastanza lungo¹⁰. In questi casi proprio i sintomi "non cognitivi", psichiatrici, possono rappresentare i segni prodromici o iniziali di un quadro demenziale.

È opinione ampiamente condivisa che l'insorgenza dei sintomi psichiatrici dipenda, pertanto, da più fattori clinici che secondo i casi caratterizzano in modo specifico un quadro demenziale.

Secondo alcuni esperti la gravità del deficit cognitivo e la durata della malattia degenerativa costituirebbero le due variabili più significativamente associate con l'esordio di sintomi psicologico-comportamentali nella demenza. Secondo altri l'incidenza dei sintomi psichiatrici sembrerebbe associarsi in modo più rilevante con le cause eziopatogenetiche del decadimento mentale, ma soprattutto con la specificità della localizzazione ed estensione delle alterazioni anatomico-funzionali nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) che caratterizzano la demenza.

Nei soggetti con malattia di Alzheimer con positività anamnestica per sintomi psicotici, sono state descritte interessanti associazioni tra deliri, allucinazioni e modificazioni della densità della rete neurofibrillare e rispetto al deficit di recettori e di neuromodulatori in aree del SNC sia corticali che sottocorticali¹¹⁻¹⁴.

I dati sulle relazioni tra sintomi psicotici e neuropatologia della demenza fanno riferimento a studi neuroradiologici che, in vivo, hanno considerato prevalentemente l'atrofia corticale nelle fasi conclamate del disturbo psichiatrico, mentre minori sono le evidenze clinico sperimentali disponibili a proposito del substrato strutturale sottocorticale che trova relazione con la sintomatologia psicotica in una fase precoce della demenza¹⁵⁻¹⁷. Attualmente, infatti, continua a crescere l'evidenza sperimentale a supporto della teoria che considera i sintomi comportamentali e psicologici non una conseguenza occasionale di una malattia cerebrale diffusa, ma presume che gli stessi rappresentino l'espressione diretta di una patologia regionale che assume caratteristiche semeiologiche diverse a secondo dei circuiti e delle aree del SNC principalmente interessate da processo neurodegenerativo.

A questo riguardo sono state descritte importanti relazioni tra una prevalente compromissione della corteccia temporale bilaterale superiore ed inferiore in presenza di deliri^{18,19}, di quella temporo-parietale dx o frontale nell'apatia, della corteccia temporale o frontale nei disturbi comportamentali caratterizzati da agitazione/disinibizione, della corteccia parietale bilaterale e della corteccia frontale inferiore sinistra rispetto alla destra nelle allucinazioni²⁰. Numerose sono, infine, le osservazioni a supporto di disturbi della perfusione e di una ipoattività metabolica della corteccia prefrontale, fronto-temporale e parietale negli stati ansioso/depressivi⁸, talvolta anche in una fase clinica che spesso precede di qualche mese l'insorgenza del deficit di una performance cognitiva.

Più recentemente una ricerca di Yamauchi et al. ha proposto una differenziazione delle demenze rispetto ad un profilo strutturale cerebrale ricavato dalle volumetrie di aree associative sottocorticali ed in particolare del Corpo Calloso²¹. I risultati della ricerca descrivono tre specifici profili dell'involvere del Corpo Calloso riferiti rispettivamente alle alterazioni volumetriche delle porzioni anteriore, media-anteriore, media-posteriore, posteriore che sembrano diversificare significativamente la DA, dalla FT, dalla demenza da Paralisi Progressiva Soprannucleare. La conclusione dello studio, tuttavia, è che la diversa distribuzione ed il grado di atrofia del Corpo Calloso potrebbe riflettere uno specifico *pattern* della sofferenza neocorticale in ciascun tipo di demenza. Restano tuttavia ancora inesplorate le eventuali relazioni tra specifici *pattern* anatomico strutturali del Corpo Calloso rispetto ai correlati clinici psicopatologici e cognitivi riscontrati nel paziente con probabile o iniziale demenza.

Lo scopo principale di questa ricerca, pertanto, è quello di esplorare le eventuali relazioni tra la psicopatologia clinica di un quadro demenziale nelle prime fasi di malattia e le alterazioni strutturali di alcu-

ni nuclei sottocorticali che, come il Talamo ed il Corpo Calloso, partecipano all'integrazione del dialogo biologico di aree corticali significativamente interessate dai processi degenerativi della demenza. Quelle stesse aree che trovano interessanti correlazioni con l'eziopatogenesi della sintomatologia psicotica di soggetti che in età giovanile si ammalano di disturbi dello spettro Schizofrenico.

Obiettivi della ricerca

È stata condotta una ricerca con l'obiettivo di valutare se la gravità del decadimento cognitivo sia in grado di influenzare l'espressione clinica e l'andamento nel tempo della sintomatologia psichiatrica nella DA (DSM-IV-TR). Il secondo obiettivo della ricerca è stato valutare se esistono relazioni tra alterazioni anatomiche del Talamo e del Corpo Calloso rispetto all'evidenza clinica di sintomi psichiatrici in soggetti con Alzheimer in fase iniziale.

Materiali e metodi

SOGGETTI

Nel periodo compreso tra novembre 2005 e gennaio 2006, sono stati arruolati 26 soggetti con demenza degenerativa primaria tipo Alzheimer (DSM-IV-TR). Sono stati selezionati inoltre 10 soggetti di controllo, con età media ≥ 65 anni, per la definizione dei parametri normativi cerebrali riferiti alla valutazione neuroradiologica delle aree corticali, delle volumetrie del Talamo, del Corpo Calloso e dei *pattern* trattografici del Corpo Calloso.

Dei 26 pazienti arruolati nella ricerca 21 hanno completato lo studio. Tra i 5 soggetti esclusi: 2 pazienti avevano punteggi al sistema di Hacinski²² superiori a 5, un paziente aveva una pregressa diagnosi di Depressione Maggiore, un paziente si è ritirato dallo studio per motivi di salute, il sopraggiungere di una polmonite ne ha impedito la valutazione neuroradiologica, un paziente aveva iniziato terapia antidepressiva da 3 settimane.

Tutti i 21 soggetti con DA sono stati sottoposti alle valutazioni diagnostiche di laboratorio, internistiche, alla batteria di *test* neuropsicologici, allo studio neuroradiologico con Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) cerebrale ed a Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), in occasione di quest'ultima è stata svolta un'acquisizione assiale di una sequenza DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) per trattografia del Corpo Calloso.

I 10 soggetti di controllo, al contrario, sono stati valutati con Mini Mental Status Examination (MMSE)²³ con Hamilton Depression Rating Scale a 21 items (HAM-D)²⁴, con Global Assessment of Functioning

(GAF)²⁵ e con il sistema Hacinski²² per escludere rispettivamente la presenza di significativi deficit cognitivi, di umore depresso, di danni cerebrali vascolari, di deficit del funzionamento generale. Gli stessi sono stati sottoposti a valutazione neurologica ed internistica associata ad uno screening diagnostico articolato in esami ematochimici di routine e specifici (funzionalità tiroidea, ricerca HIV, dosaggio: Vit B₁₂, Folati) ed inoltre ad una TAC ed a RMN completa di acquisizione assiale trattografica del Corpo Calloso.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

La valutazione diagnostica di decadimento mentale tipo Alzheimer è stata definita attraverso i criteri del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADR-DA)²⁶, i criteri diagnostici del DSM-IV-TR e il sistema Hacinski, quest'ultimo è stato introdotto per escludere i casi di demenza vascolare²². La valutazione del campione rispetto alla gravità della demenza è stata svolta attraverso i punteggi del MMSE di Folstein²³, un riferimento clinico-diagnostico ampiamente accettato dalla comunità scientifica internazionale.

VALUTAZIONI CLINICHE

In una prima fase di screening tutti i soggetti con sospetta demenza sono stati sottoposti ad una valutazione neurologica ed internistica associata ad esami ematochimici di routine e specifici (funzionalità tiroidea, ricerca HIV, dosaggio: Vit B₁₂, Folati) ed a TAC. Questo per limitare il rischio di selezionare soggetti con condizioni cliniche di pseudodemenza, con disturbi neurologici o sistemici da cui possono derivare deficit cognitivi o quadri simil demenziali.

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Nella ricerca sono stati inclusi, pertanto, soggetti con assenza di referti indicativi di una patologia tiroidea, di carenza di folati o con positività clinica per malattia da Virus da Immunodeficienza Acquisita (HIV). Sul piano neuroradiologico sono stati inclusi, inoltre, soggetti con referti TAC privi di anomalie significative oppure, considerata la tipologia del campione, con risultati caratterizzati da "segni" di atrofia cerebrale e/o con una lieve sofferenza ischemica periventricolare, ma senza segni di definite lesioni ischemiche focali o con processi lesionali di altra natura.

Dal protocollo di ricerca sono stati esclusi soggetti con storia di malattie neurologiche o internistiche associate a deficit cognitivi, soggetti con presenza di traumi cranici importanti, con una diagnosi di Depressione Maggiore o di Disturbi Psicotici (DSM-IV-TR) prima dell'esordio della Demenza, soggetti con positività anamnestica per uso di sostanze psicoattive o di farmaci inibitori della acetilcolinesterasi, con as-

sunzione cronica di farmaci appartenenti alla categoria di FANS.

VALUTAZIONE PSICOLOGICA E COGNITIVA

Nel corso dello studio sono stati somministrati *test* e scale di valutazione specifici per la misura del grado di deficit cognitivo e dei sintomi psichiatrici validati su soggetti geriatrici come la NPI di Cummings²⁷ ed il MMSE di Folstein²³.

Sono stati somministrati inoltre *test* e scale non validati per la misura dei disturbi psichiatrici nell'anziano, ma di comune uso nella psicomelia delle psicosi maggiori dell'età adulta.

I profili psicopatologici, pertanto, sono stati studiati attraverso la somministrazione dei seguenti test e scale di valutazione:

- Hamilton Depression Rating Scale a 21 items (HAM-D)²⁴;
- Scala per la valutazione della disorganizzazione del pensiero (SCADIS)^{28 29};
- Sistema 3-TRE per la Schizofrenia (3-TRE)^{30 31};
- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)^{32 33};
- Global Assessment of Functioning (GAF)²⁵.

VALUTAZIONE NEURORADIOLOGICA

Lo studio cerebrale anatomo-strutturale è stato svolto attraverso una TAC esplorativa di routine, una RMN che ha consentito la valutazione sistematica delle seguenti aree corticali simmetriche bilaterali anteriori: Frontale (in toto); Fronto-mesiale (superiore, ventromesiale); Fronto-dorso-laterale (aree n° 8, 9, 10, 46, 47); Fronto-orbito-basale; Opercolo (aree n° 44, 45); Giro Cingolato; Temporale e posteriori: Parietale (in toto), Parietale Superiore; Parieto-Temporale; Parieto-Occipitale; Temporale (in toto); Temporo-Occipitale; Occipitale.

In questa ricerca sono state svolte misurazioni delle Region Of Interest (ROI) mediali del Talamo e del Corpo Calloso. Per il Talamo sono stati calcolati, inoltre, i diametri bilaterali della regione anteriore, posteriore e antero-posteriore. Per il Corpo Calloso sono stati misurati i diametri della porzione anteriore (ginocchio), intermedio (tronco) e posteriore (splenio)^{21 34}.

Gli esami di risonanza magnetica nucleare (RMN) sono stati eseguiti con un'apparecchiatura Philips Achieva 1.5 tesla (Philips Medical System; The Netherlands; 2004) che ha permesso le seguenti valutazioni neuroradiologiche:

- acquisizione sagittale T2 TSE (Turbo Spin Echo) 16 *slices* con spessore di 5 mm;
- acquisizione DP-T2 assiale (Densità Protonica e T2);
- acquisizione FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery);
- acquisizione assiale di una sequenza DTI (Diffusion Tensor Imaging) per trattografia;

- acquisizione assiale di una sequenza volumetrica T1 FFE (Fast Field Echo);
- acquisizione assiale T1 per una valutazione morfo-anatomica;
- immagini assiali T2 per le misure sui talami di dimensioni e di intensità di segnale mantenendo le stesse dimensioni della ROI.

RACCOLTA DATI

La raccolta delle informazioni relative a variabili epidemiologiche come età, sesso, scolarità, stato civile, durata della malattia, fonte delle informazioni, assunzione di alcool, fumo ed anche le notizie generali per la selezione del campione sperimentale sono stati svolti in modo sistematico attraverso una scheda standardizzata per la raccolta dati.

La stessa scheda è stata utilizzata per registrare informazioni sull'anamnesi patologica remota ed attuale del paziente con l'inclusione dell'anamnesi farmacologia (sostanze psicoattive o di farmaci inibitori della acetilcolinesterasi). La scheda standardizzata per la raccolta dati è stata pertanto utilizzata per escludere i soggetti positivi per patologie neurologiche, psichiatriche o sistemiche associate, secondo i casi, ad alterazioni della performance cognitiva come ad esempio quelle secondarie a trauma cranico, a Disturbo Depressivo, a Disturbi Psicotici (DSM-IV) già presenti prima dell'esordio del quadro demenziale.

Come già descritto nella sezione "valutazione neuroradiologica", anche la valutazione neuroradiologica è stata associata all'uso di una tabella di registrazione standardizzata per referti ispettivi con RMN per la registrazione del grado di atrofia di aree corticali simmetriche e per la definizione standardizzata delle volumetrie delle sezioni del Talamo e del Corpo Calloso³⁵.

ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata svolta con il software statistico SSPS/PC plus per Windows, versione 12.0³⁶.

Nei soggetti con demenza, la descrizione delle caratteristiche demografiche e cliniche, l'analisi delle distribuzioni dei parametri neuropsicologici, anatomico-strutturali e relativi rispettivamente ai punteggi delle scale psicomietriche, al grado di atrofia corticale ed alle volumetrie del Talamo e del Corpo Calloso è stata eseguita con indici statistici di tendenza centrale (media aritmetica) e di dispersione (deviazione standard), range (minimo e massimo), mediana per suddette variabili numeriche.

Anche nei controlli, una statistica descrittiva ha definito le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, ed i parametri normativi delle volumetrie selezionate "ad hoc" per il Talamo e il Corpo Calloso.

Le eventuali differenze delle volumetrie del Talamo e del Corpo Calloso tra soggetti con DA e soggetti di

controllo sono state calcolate attraverso l'analisi della varianza ad una via (ANOVA), corretta secondo Bonferroni. A questo riguardo sono state considerate significative quelle con valori critici della F di Fisher corrispondenti a $p \leq 0,05$.

Sono state elaborate le frequenze assolute e le percentuali di distribuzione per le variabili qualitative con cui è stato definito il grado di atrofia cerebrale nelle aree corticali simmetriche, selezionate come detto in precedenza sulla base di un'apposita tabella di registrazione standardizzata per referti ispettivi con RMN.

Nei soggetti con DA lieve-moderata sono state valutate le correlazioni bivariate, r di Pearson ($p < 0,05$), tra gravità del decadimento cognitivo e psicopatologia clinica, calcolati rispettivamente in base ai punteggi del MMSE e ai punteggi totali/parziali delle scale e sottoscale scelte nella ricerca per la valutazione neuropsicologica (HAM-D; NPI; SCADIS; PANSS; Sistema 3-TRE).

Sempre tra i soggetti con DA lieve-moderata sono state valutate le correlazioni bivariate, r di Pearson ($p < 0,05$), tra i punteggi totali/parziali delle scale psicometriche (HAM-D; NPI; SCADIS; PANSS; Sistema 3-TRE) e gli indici numerici delle volumetrie del Talamo (ROI dx e sn; diametro Anteriore dx e sn; Posteriore dx e sn; Antero Posteriore dx e sn; rapporti diametro Anteriore dx/sn; Posteriore dx/sn; Antero Posteriore dx/sn), del Corpo Calloso (ROI; diametri anteriore – "ginocchio", intermedio – "tronco", posteriore – "splenio") del grado di atrofia corticale nelle aree considerate.

Risultati

Il gruppo dei 21 soggetti con DA secondo i criteri tassonomici del NINCDS/ADRDA e del DSM-IV è risultato costituito da 7 maschi e 14 femmine, mentre il gruppo di controllo di 10 soggetti è risultato formato da 3 maschi e 7 femmine.

Nelle sezioni che seguono sono riportate dapprima le analisi descrittive di tendenza centrale (media aritmetica) e di dispersione (deviazione standard) per le variabili numeriche epidemiologiche e cliniche relative alla valutazione neuropsicologica, neuroradiologica dei soggetti con DA lieve-moderata.

Viene poi riportata la statistica descrittiva delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti di controllo.

Di seguito viene svolta una rapida analisi descrittiva del profilo psicopatologico emerso in questo specifico gruppo di soggetti con Alzheimer in fase iniziale passando in rassegna gli items che per ogni scala di valutazione hanno presentato una maggiore espressione clinica.

Segue la descrizione delle eventuali relazioni, r di Pearson ($p < 0,05$), tra gravità del deficit cognitivo,

calcolato in base al punteggio totale del MMSE, e punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicomtria (HAM-D; SCADIS; Sistema 3-TRE; PANSS; NPI). Sono descritte, inoltre, le relazioni, r di Pearson ($p < 0,05$), dei punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicomtria (HAM-D; SCADIS; Sistema 3-TRE; PANSS; NPI) rispetto agli indici volumetrici registrati per le sezioni predefinite del Talamo e del Corpo Calloso.

Infine sono messi a confronto i referti ispettivi delle acquisizioni trattografiche del Corpo Calloso riscontrate con maggiore frequenza nei soggetti di controllo rispetto ai soggetti con demenza senza sintomi psicotici e a quelli con demenza associata a sintomi psicotici.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI CON DA IN FASE INIZIALE E DEI SOGGETTI DI CONTROLLO

Come descritto nella Tabella I, i pazienti dello studio hanno presentato un'età media di $77 \pm DS 8$ anni, una scolarità media di $9 \pm DS 6$ anni, una durata media di malattia di circa 1,5 anni, una gravità del quadro clinico alla GAF di tipo lieve-moderato, con punteggi medi di $51 \pm DS 14$, un decadimento cognitivo in prevalenza lieve ed in minore percentuale di tipo moderato con punteggi medi al MMSE pari a 20 ± 4 . Nel gruppo sperimentale sono risultati prevalenti i soggetti coniugati (19/21), rispetto ai celibi/nubili (2/21) ed ai separati/vedovi (0/2). Nei controlli è emersa un'età media di $70,3 \pm DS 8,2$ anni, una scolarità media di $13 \pm DS 6$ anni. I valori medi della GAF sono stati di $87,4 \pm DS 9,8$, quelli della HAM-D sono risultati pari a $4,5 \pm DS 1$ e quelli del MMSE sono stati di $29,4 \pm DS 0,8$ (Tab. II).

Tra i soggetti con demenza non sono emerse differenze significative rispetto alla variabile genere sessuale ad eccezione di una tendenza a punteggi lievemente più alti alla NPI nelle femmine senza tuttavia il riscontro di differenze significative.

Nel gruppo dei soggetti di controllo (Tab. II) le donne hanno presentato un'età lievemente più alta. Sempre tra le donne i punteggi della GAF sono risultati indicativi di un migliore funzionamento generale, senza tuttavia differenze significative rispetto al genere maschile. Il campione di controllo ha presentato un'età media inferiore di circa 7 anni rispetto al gruppo sperimentale.

ANALISI DESCRITTIVA DEI SINTOMI COGNITIVI E NON COGNITIVI NEI 21 SOGGETTI CON DA IN FASE INIZIALE

Alla valutazione con MMSE i 21 soggetti con DA hanno presentato: nel 57% dei casi una decadimento lieve e nel 43% una demenza di gravità moderata. I punteggi più alti sono emersi per gli items riferiti al linguaggio (76%), alla memoria di fissazione (72%),

Tab. I. Caratteristiche demografiche e cliniche dell'intero gruppo di pazienti con Demenza Tipo Alzheimer (DSM-IV-TR) lieve-moderata distinte in base al genere sessuale. La tabella riporta la statistica descrittiva (valori di tendenza centrale e deviazione standard) delle variabili epidemiologiche e dei punteggi totali delle valutazioni con il sistema Hachinski; MMSE; SCADIS; HAM-D; NPI; Sistema 3-TRE; PANSS e dei punteggi parziali delle sottoscale Sistema 3-TRE e PANSS. Demographic and clinical characteristics of patients with light-moderate Alzheimer's Type Dementia (DSM-IV-TR) according to sex. Descriptive statistics are shown (values of central tendency and standard deviation) of epidemiological variables and of total scores of evaluations with Hachinski's system; MMSE; SCADIS; HAM-D; NPI; 3-THREE System; PANSS and of partial scores of 3-THREE and PANSS.

Caratteristiche cliniche e demografiche	Femmine (14 sg)		Maschi (7 sg)		Campione totale (21 sg)	
	M	DS	M	DS	M	DS
Età	76,6	7,5	77,4	8,3	77,4	8,3
Scolarità	8	3	9	8	9	6
Durata malattia (mesi)	15	4	18	2	16,5	3
Stato civile						
Coniugato	9		6		15	
Vedovo	3		1		4	
Celibe/Nubile	2		-		2	
GAF (DSM)	52,1	11,7	51,4	13,8	51,4	14
Hachinski	2,6	1,1	2,7	1,2	2,7	1,2
MMSE tot	20,	4,1	21,2	4,1	21,2	4,1
SCADIS tot	14,6	5,6	14,7	5,3	14,7	5,3
HAM-D tot	21,3	7,6	21,2	6,2	21,2	6
NPI tot	15,2	6,3	13,8	6	13,8	6
TRE3 tot	20	6,2	20,3	7	20,3	7
TRE3 sint pos tot	5,3	2,9	5,7	3,1	5,7	3,1
TRE3 sint neg tot	7,5	1,9	7,6	2,3	7,6	2,3
TRE3 comp tot	7,1	2,2	7,1	2,3	7,1	2,3
PANSS tot	83	24,	83,7	23,7	83,7	23,7
PANSS p tot	13,4	7,4	13,1	7,1	13,1	7,1
PANSS n tot	20,1	7,14	20,4	7,1	20,4	7,1
PANSS g tot	49,5	11,9	50,3	11,8	50,3	11,8

GAF = Global Assessment of Functioning; MMSE tot = Punteggio totale Mini Mental State Examination; HAM-D Tot = Hamilton Depression Rating Scale a 21 items punteggio totale; SCADIS tot = Scala per la valutazione della disorganizzazione del pensiero punteggio totale; NPI tot = Neuropsychiatric Inventory Checklist punteggio totale; TRE3 tot = Sistema 3-TRE per la Schizofrenia punteggio totale; TRE3 pos tot = Sistema 3-TRE punteggio totale sintomi positivi; TRE3 neg tot = Sistema 3-TRE punteggio totale sintomi negativi; TRE3 comp tot = Sistema 3-TRE punteggio totale sintomi comportamentali; PANSS tot = Positive And Negative Syndrome Scale punteggio totale; PANSS p tot = Punteggio totale sottoscala sintomi positivi PANSS n tot = punteggio totale sottoscala sintomi negativi; PANSS g tot = Punteggio totale sottoscala psicopatologia generale; M = Valori medi; DS = Deviazione Standard.

all'orientamento spaziale (57%). In tutti questi casi la gravità ha mantenuto punteggi medi indicativi di un deficit lieve-moderato.

Alla valutazione con SCADIS nel 47% dei soggetti non è emersa alcuna alterazione dei punteggi totali, mentre in più della metà (53%) dei soggetti è emersa una positività per punteggi indicativi di una gravità lieve-moderata. In questo caso i punteggi più elevati, sono emersi con maggiore frequenza per gli items 7, 2 e 3 che corrispondono rispettivamente alla qualità della comunicazione (48%); alla capacità di astrazione (43%); al sistema simbolico di riferimento.

Alla valutazione con HAM-D, e secondo i criteri di validazione stabiliti da Hamilton, il 38% dei pazienti ha mostrato punteggi totali compresi tra 18 e 24, indicativi, pertanto, di uno stato depressivo lieve-moderato, il 33% dei soggetti ha mostrato un'assenza o una flessione dell'umore molto lieve con punteggi variabili tra 7 e 17. Solo nel 29% dei casi sono stati osservati punteggi ≥ 25 e, pertanto, indicativi di una depressione più grave. Gli items che, con maggiore frequenza, hanno presentato una gravità clinica lieve moderata sono stati quelli con numerazione: 1, 7, 8, 9, 10 e 17 che corrispondono rispettivamente alla valutazione dell'umore depresso, della ridu-

Tab. II. Caratteristiche demografiche e cliniche relative alla valutazione neuropsicologica dei soggetti di controllo. Demographic and clinical characteristics related to the neuropsychological evaluation of control subjects according to sex.

Caratteristiche cliniche e demografiche	Femmine (7 Sg)		Maschi (3 Sg)		Campione totale (10 Sg)	
	M	DS	M	DS	M	DS
Età	70,4	9	64,4	6,5	70,3	8,2
Scolarità	13	4	14	9	13	6
Stato civile						
Coniugato	6		3		9	
Divorziato	1		-		1	
Celibe/Nubile	-		-		-	
GAF (DSM)	88,5	7,7	86,4	7,8	87,4	9,8
HAM-D tot	5,4	1,6	4,2	1,6	4,5	1
Hachinski	1	1	1	1	1	1
MMSE tot	29,1	0,9	30	0	29,4	0,8

GAF = Global Assessment of Functioning; HAM-D Tot = Hamilton Depression Rating Scale a 21 items punteggio totale; MMSE tot = Punteggio totale Mini Mental State Examination; M = Valori medi; DS = Deviazione Standard.

zione della performance lavorativa e dell'interesse per altre attività, del rallentamento psicomotorio, dell'agitazione, dell'ansia psichica, della riduzione d'insight. I punteggi indicativi di assenza o di una positività psicopatologica molto minima hanno riguardato, con una frequenza dell'86-100%, gli items che valutano la presenza di sentimenti di colpa (n° 2); dei disturbi del sonno (n°: 4, 5 e 6); dei sintomi somatici (sintomi gastro-intestinali n° 12; genitali n° 14; perdita di peso n° 16); la presenza di sintomi ossessivi compulsivi (n° 21).

Alla valutazione con PANSS sono emersi punteggi totali indicativi nel 72% dei casi di una positività psicopatologica lieve-moderata, nel 19% di assenza o di uno stato clinico alterato in modo molto lieve. Solo il 9% dei soggetti ha presentato punteggi superiori a 120 ed una maggiore gravità clinica dei sintomi psicotici positivi e negativi. Nel campione totale i punteggi indicativi di una gravità lieve moderata dei sintomi psichiatrici hanno riguardato, con una maggiore frequenza clinica, la scala negativa e la scala di psicopatologia generale. Nel primo caso i sintomi negativi più frequenti con gravità lieve-moderata sono stati: N4 = ritiro sociale-passivo/apatico (72%); N1 = appiattimento affettivo (67%); N2 = ritiro emozionale (67%); N3 = rapporto insufficiente (62%). Nella scala di psicopatologia generale i punteggi indicativi di una sintomatologia clinica di gravità lieve-moderata hanno interessato con una frequenza decrescente gli items: G4 = tensione (82%); G13 = disturbi della volontà (67%); G2 = ansia (58%); G15 = preoccupazione (57%); G11 = povertà attentiva (57%); G7 = rallentamento motorio (52%). Per gli items della scala positiva, al contrario, la gra-

vità clinica lieve moderata ha mantenuto valori medi $\leq 28\%$ nei casi esaminati.

Alla valutazione con il Sistema 3-TRE nel 57% dei soggetti sono stati osservati punteggi totali indicativi di una psicopatologia di gravità lieve-moderata, il 43% dei soggetti ha mostrato una quasi assenza di alterazioni cliniche. In nessun caso sono emersi valori totali indicativi di una grave sintomatologia psicotica in atto con un'assoluta valenza positiva o negativa. Gli items della scala dei sintomi negativi e comportamentali hanno presentato con una maggiore frequenza punteggi medi di gravità clinica moderata-accentuata. Tra gli items della scala negativa quello con più frequente evidenza clinica è risultato N2 = afinalismo (67%). Nella scala che studia le alterazioni comportamentali i più rappresentati sono stati C2 = asocialità (57%) e C1 = inattività (52%). I punteggi degli items della scala positiva nel 70% dei casi hanno mantenuto punteggi medi rappresentativi di una quasi assente positività clinica.

Alla valutazione NPI il 90% dei soggetti ha mostrato punteggi medi totali indicativi di una positività psicopatologica lieve moderata, solo nel 10% dei casi è stato descritto un gradiente di gravità clinica più alto con punteggi totali superiori a 22. In nessun caso è emersa un'assenza di significatività clinica alla valutazione con NPI. Gli items che con una frequenza superiore al 50% hanno evidenziato punteggi medi indicativi di una gravità lieve-moderata sono stati quelli che valutano rispettivamente la depressione-disforia (67%) (n° 4); l'irrequietezza-aggressività (62%) (n° 3); l'apatia-indifferenza (57%) (n° 7). Per gli stessi sintomi, ma con una frequenza inferiore, compresa tra 14 e 38%, sono emersi punteggi di una maggiore gravità clinica.

PROFILO ANATOMO-STRUTTURALE CORTICO-SOTTOCORTICALE ALLA VALUTAZIONE CON RMN DEI 21 SOGGETTI CON DA LIEVE MODERATA E DEI SOGGETTI DI CONTROLLO

La valutazione anatomostrutturale è stata supportata da una tabella di registrazione standardizzata per riferiti ispettivi con RMN delle aree cerebrali corticali e sottocorticali specifica per le volumetrie del Talamo e del Corpo Calloso. Nella tabella di registrazione il gradiente di atrofia corticale è stato quantificato con una scala numerica con valori compresi tra 0 e 3 indicativi rispettivamente di un'atrofia 0 = assente; 1 = lieve; 2 = moderata; 3 = grave. L'estensione dell'atrofia corticale quando presente è risulta sempre circoscritta, in nessun caso ha presentato un profilo esteso.

Come descritto nella Tabella III le aree corticali con assenza – o con atrofia molto lieve – sono state quelle posteriori parietotemporale ed occipitale con una frequenza stimata mediamente $\geq 90\%$ in entrambi gli emisferi. Un'atrofia di grado moderato è stata osservata bilateralmente nelle aree corticali anteriori frontale (sn = 43%; dx = 38%), parietale (sn = 52%; dx = 52%) e temporale anteriore (sn = 38%; dx = 28%). La maggiore gravità di atrofia ha riguardato nel 28% dei casi l'area temporale dell'emisfero sinistro; nel 19% dei casi l'area frontale dell'emisfero di destra, mentre minore è risultata la frequenza di una grave atrofia riferita alle aree corticali anteriori parietale bilaterale (sn = 14%; dx = 9%) e frontale di sinistra (9%). Tra questi soggetti con DA, con deficit cognitivo lie-

Tab. III. Profilo neuroradiologico della corteccia cerebrale alla RMN nei 21 soggetti con DA lieve moderata. La Tabella descrive le frequenze assolute per grado di atrofia nelle regioni corticali Anteriori (Frontale (in toto e fronto-dorsolaterale: aree Aree n° 8, 9, 10, 46, 47, Frontomesiale) Temporale) e Posteriori (Parietale, Parieto-Temporale, Occipitale) riscontrate tra i soggetti con DA lieve-moderata. Dal confronto dei due emisferi emerge una maggiore atrofia corticale temporo-parietale di sinistra rispetto all'emisfero di destra, mentre nella regione frontale il rapporto sembra inverso. Neuro-radiological profile of cerebral cortex at Magnetic Nuclear Resonance in the 21 subjects with light-moderate Alzheimer dementia. The table describes absolute frequencies for degree of atrophy in the Anterior cortical regions (Frontal (in toto and frontodorsolateral: areas Areas nos. 8, 9, 10, 46, 47, Frontomesial) Temporal) and Posterior cortical regions (Parietal, Parieto-temporal, Occipital) found in subjects with light-moderate Alzheimer type Dementia. From the comparison of the two hemispheres, a greater left temporo-parietal cortical atrophy emerges with regard to the right hemisphere, while in the frontal region, the relationship seems inverse.

Grado atrofia	Frontale		Temporale		Parietale		Parieto-temporale		Occipitale	
	Dx (%)	Sn (%)	Dx (%)	Sn (%)	Dx (%)	Sn (%)	Dx (%)	Sn (%)	Dx (%)	Sn (%)
Grave	19	9,5	14,5	28,5	9,5	14,5	0	0	0	0
Moderato	38	43	28,5	38	52,4	52,4	4,7	4,7	9,5	9,5
Assente/lieve	43	47,5	57	33,5	38,1	33,1	95,3	95,3	90,5	90,5

Tab. IV. Profilo neuroradiologico, alla RMN, con significatività statistica (ANOVA), delle misurazioni volumetriche, delle sezioni bilaterali anteriore, posteriore del Talamo nei 21 soggetti con Alzheimer lieve-moderato rispetto ai 10 soggetti di controllo. Morphometric profile at Magnetic Nuclear Resonance (MNR), with statistical significance (ANOVA), of the volumetric measurements, of the bilateral anterior, posterior sections of the Thalamus in the 21 subjects with light-moderate Alzheimer in comparison with the 10 control subjects.

Talamo	Controlli (21 sg)		Pazienti (10 sg)		ANOVA * p < 0,05; ** p < 0,01
	Media (mm)	DS	Media (mm)	DS	
Anteriore Dx*	15,7	± 1,8	14,3	± 1,8	0,05
Anteriore Sn*	15,2	± 1,6	14,1	± 1,3	0,04
Posteriore Dx**	16,5	± 1,6	14,7	± 1,3	0,003
Posteriore Sn**	16	± 1,5	14,2	± 1,3	0,002
Antero Posteriore Dx**	29,4	± 2,2	27,1	± 1,9	0,005
Antero Posteriore Sn**	30	± 2,6	27,1	± 2,5	0,005

ROI Dx[^]
ROI Sn[^]

337 ± 21
329 ± 19

± 21
± 19

355 ± 50
343 ± 51

± 50
± 51

—
—

[^] = Intensità di segnale dell'encefalo alla RMN.

Tab. V. Profilo neuroradiologico, alla RMN, con significatività statistica (ANOVA), delle misurazioni volumetriche, delle sezioni anteriore, intermedia, posteriore del Corpo Calloso nei 21 soggetti con Alzheimer lieve-moderato rispetto ai 10 soggetti di controllo. Morphometric profile at Magnetic Nuclear Resonance (MNR), with statistical significance (ANOVA), of the volumetric measurements, of the anterior, intermediate, posterior sections of the Corpus Callosum in the 21 subjects with light-moderate Alzheimer in comparison with the 10 control subjects.

Corpo calloso	Controlli (21 sg)		Pazienti (10 sg)		ANOVA * p < 0,05; ** p < 0,01
	Media (mm)	DS	Media (mm)	DS	
Anteriore (ginocchio)**	7,7	± 1,5	5,7	± 1,6	0,003
Intermedio (tronco)**	4,7	± 1	3,7	± 0,7	0,001
Posteriore (splenio)**	8,9	± 1,5	6,5	± 1,5	0,000
ROI [^]	751	± 39	775	± 62	—

[^] = Intensità di segnale dell'encefalo alla RMN.

ve-moderato è stata osservata una generale prevalenza di atrofia lieve-moderata localizzata nelle aree temporoparietali dell'emisfero di sinistra e nelle aree frontali dell'emisfero di destra.

Rispetto a quanto osservato nei controlli, i soggetti con demenza hanno presentato valori medi dei diametri anteriore, posteriore ed anteroposteriore del Talamo inferiori del 30% pari a differenze numeriche di circa 1-3 unità, mentre per le ROI è stata calcolata una riduzione del 6% (Tab. IV).

Sempre rispetto ai parametri normativi registrati nei soggetti di controllo le misurazioni dei diametri anteriore, intermedio, posteriore e relativi al ginocchio, al tronco e allo splenio del Corpo Calloso hanno presentato valori medi inferiori del 20% con differenze numeriche di circa 1-2 unità rispetto ai controlli (Tab. V). Nei soggetti con demenza, tutti gli indici volumetrici del Talamo e del Corpo Calloso hanno presentato un profilo significativamente differenziato rispetto ai valori normativi dei controlli. Nel confronto tra soggetti con demenza verso controlli, ad eccezione delle misurazioni relative alle ROI, tutti gli altri parametri numerici delle volumetrie del Talamo e del Corpo Calloso hanno mostrato valori critici della F di Fisher corrispondenti a $p \leq 0,05$.

RELAZIONE TRA GRAVITÀ DEL DEFICIT COGNITIVO (PUNTEGGIO TOTALE DEL MMSE) E PUNTEGGI TOTALI DELLE SCALE DI VALUTAZIONE PER SINTOMI PSICHIATRICI (HAM-D; NPI; SCADIS; PANSS; SISTEMA 3-TRE)

Come descritto finora, in questo studio i soggetti con DA lieve-moderata ($MMSE = 21 \pm 4$) hanno presentato una prevalente sintomatologia mista che vede l'associazione di sintomi negativi con quelli positivi sia su piano ideativo-affettivo che comportamentale-motorio. In tutto il campione è sembrato prevalere tuttavia la componente psicopatologica negativa caratterizzata da umore depresso, ritiro sociale, scarso interesse lavorativo, rallentamento, appiattimento affettivo ed e-

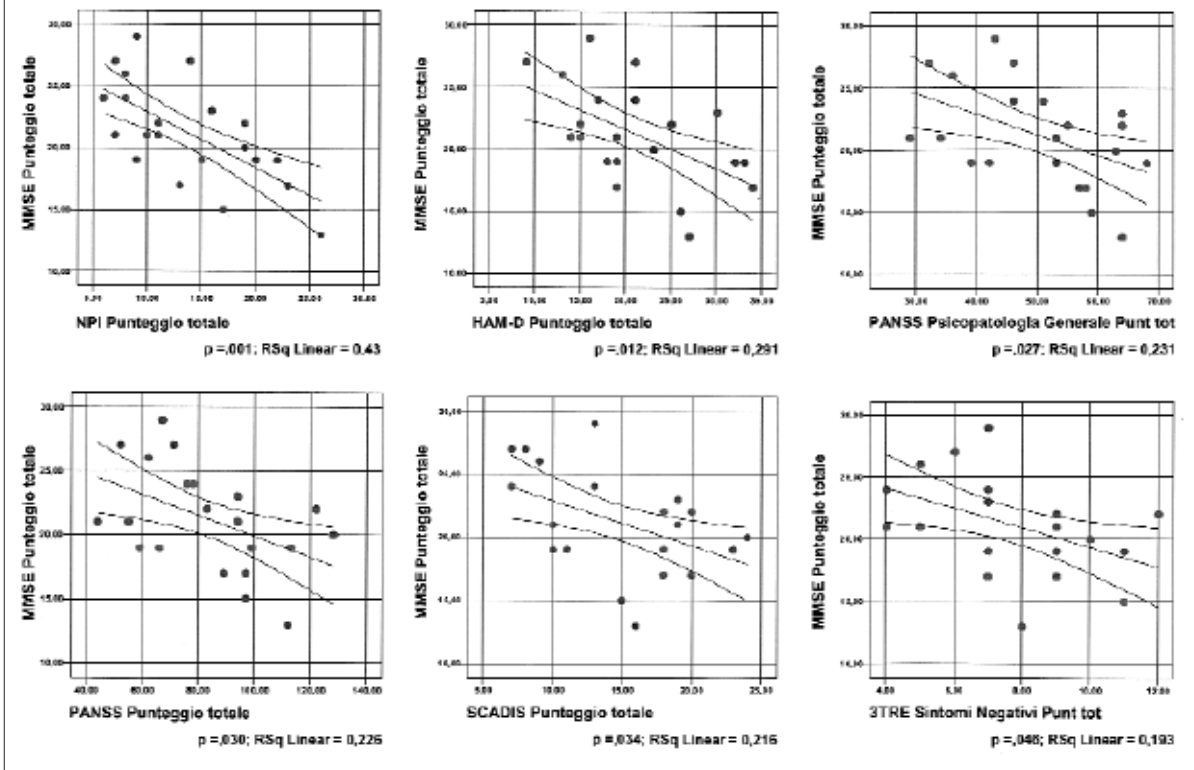
mozionale, disturbi della volontà associata secondo i casi ad agitazione, tensione, ansia psichica e somatica, scarso insight, ridotta capacità di astrazione, de-realizzazione e, in minor misura, da deliri, euforia, sentimenti di colpa, incongruità, comportamento allucinatorio. I sintomi psichiatrici hanno dimostrato un progressivo incremento di gravità all'aumentare del deficit cognitivo caratterizzato, in questo caso, soprattutto da disturbi del linguaggio, della memoria di fissazione, disorientamento spazio-temporale (MMSE).

Come illustrato dai diagrammi scatter della Figura 1 e nella sinossi della Tabella VI, le evidenze più significative di una relazione positiva ed inversa tra riduzione dei punteggi totali al MMSE e peggioramento dei sintomi psichiatrici riguarda la gravità della psicopatologia generale come risulta dai valori delle r di Pearson osservati nelle relazioni con i punteggi totali della PANSS, della sottoscala psicopatologia generale della stessa e dei punteggi totali della NPI e della SCADIS. La significativa relazione con i punteggi totali della HAM-D e della sottoscala dei sintomi Negativi del Sistema 3-TRE, rispetto all'assenza di positività di correlazioni con i punteggi delle sottoscale per i Sintomi Positivi della PANSS e del Sistema 3-TRE potrebbe spingere a supporre che in questo caso prevale una sintomatologia psichiatrica negativa. Resta da verificare, tuttavia, se l'assenza di sintomi positivi rappresenti una caratteristica specifica di questo gruppo di soggetti o se nel caso di una gravità lieve-moderata del deficit cognitivo ($MMSE = 21 \pm 4$) i sintomi psichiatrici positivi persistano subclinici o misdiagnosticati da questo protocollo di ricerca.

RELAZIONE TRA VOLUMETRIE DEL TALAMO E CORPO CALLOSO RISPETTO AI PUNTEGGI TOTALI DELLE SCALE DI VALUTAZIONE PER SINTOMI PSICHIATRICI (HAM-D; NPI; SCADIS; PANSS; SISTEMA 3-TRE)

La modalità di valutazione con RMN adottata in questo studio non rappresenta uno strumento sensibile e

Fig. 1. Correlazioni negative ($p \leq 0,05$) tra gravità del deficit cognitivo al Minimental Status Examination (MMSE) e psicopatologia psichiatrica valutata con NPI; HAM-D; PANSS; SCADIS; Sistema 3-TRE. Come indicato dai diagrammi scatter nei pazienti con DA lieve-moderata il profilo psicopatologico non sembra caratterizzato da sintomi positivi isolati, al contrario è presente una psicopatologia mista con una prevalenza di sintomi negativi e con una tendenza all'umore depresso (Sistema 3-TRE Sintomi Negativi Punteggio Totale; Ham-D Punteggio Totale). Nei soggetti con punteggi medi al MMSE, indicativi di un deterioramento cognitivo lieve/moderato, l'aumento del deficit cognitivo trova correlazione con il peggioramento della gravità della psicopatologia clinica generale come evidenziato dalla significativa relazione con i punteggi totali della scala NPI ($p < 0,001$) della sottoscala della psicopatologia generale della PANSS ($p < 0,027$) dei punteggi totali della PANSS ($p < 0,030$) e della SCADIS $p < 0,034$. Negative correlations ($p \leq 0.05$) between the severity of the cognitive deficit at the Minimental Status Examination (MMSE) and the psychiatric symptoms evaluated with NPI; HAM-D; PANSS; SCADIS; 3-TRE System. As revealed by the scatter diagrams in the patients with light-moderate Alzheimer dementia, the psychopathological profile does not appear to be characterized by isolated positive symptoms, on the contrary a mixed psychopathology with a prevalence of negative symptoms and with a tendency to depressed mood (3-THREE System Symptoms Negative Total Score; Ham-D Total Score) is present. In the subjects with median scores at the MMSE, indicative of a light moderate cognitive deterioration, the increase in the cognitive deficit is correlated with a deterioration in the severity of the general clinical psychopathology as highlighted by the statistically significance relationship with the total scores of the NPI scale ($p < 0.001$) of the partial score of the general psychopathology of the PANSS ($p < 0.027$) and of the total scores of the same scale ($p < 0.030$) and of the SCADIS $p < 0.034$.



specifico per l'analisi delle alterazioni corticali di soggetti con Alzheimer rispetto ad esempio ad altre tecniche neuroradiologiche anatomofunzionali, ampiamente utilizzate nella valutazione di soggetti con demenza.

C'è da osservare, tuttavia, che in questo studio un'atrofia moderata-accentuata della corteccia parietale di sinistra ha trovato una diretta, significativa, relazione con l'aumento della gravità del deficit cognitivo, punteggio totale del MMSE (r di Pearson = $-0,509$; $p < 0,018$), con più alti punteggi totali del Sistema 3-TRE (r di Pearson = $0,447$; $p < 0,042$) e del-

la sottoscala per i sintomi positivi della stressa sistema (r di Pearson = $0,499$; $p < 0,021$). La sintomatologia psichiatrica dei soggetti con DA lieve-moderata di questa ricerca mostra, pertanto, un'evidenza clinica più interessante e significativa se vengono considerate le relazioni tra punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicometrica rispetto ai parametri delle volumetrie del Talamo e del Corpo Calloso riscontrate con la RMN. Dal punto di vista statistico le correlazioni più significative hanno riguardato i diametri del Talamo anteriore bilaterale, del corpo calloso anteriore (ginocchio) e posteriore (sple-

Tab. VI. Sintesi delle correlazioni statistiche bivariate con r di Pearson significativo ($p \leq 0,05$) calcolato nel confronto tra gravità del decadimento cognitivo (Punteggio Totale del MMSE) ed espressione clinica di sintomi psichiatrici (Punteggi Totali delle scale e sottoscale PANSS; Sistema 3-TRE; HAM-D; SCADIS; NPI) nei soggetti con demenza tipo Alzheimer lieve-moderata. Synthesis of the bivariate statistical correlations with Pearson r being statistically significant ($p \leq 0.05$) calculated in the comparison between the severity of the cognitive decadence (Total Score of MMSE) and psychiatric symptoms (Total and Partial Scores of PANSS; 3-THREE System; HAM-D; SCADIS; NPI) in the subjects with light-moderate Alzheimer type dementia.

Batteria psicometrica	MMSE		
	Punteggio Totale	r	p
NPI			
Punteggio Totale	-0,656		0,001
HAM-D			
Punteggio Totale	-0,539		0,012
PANSS			
Psicopatologia Generale	-0,480		0,027
Punteggio Totale	-0,475		0,030
SCADIS			
Punteggio Totale	-0,465		0,034
3TRE			
Sintomi Negativi	-0,440		0,046

nio) (Figg. 2-5). Per il Talamo anteriore le relazioni più significative sono emerse rispetto all'emisfero di sinistra. In questo caso le relazioni con una r di Pearson significativa hanno riguardato i punteggi totali del Sistema 3-TRE e delle sue sottoscale specifiche per i sintomi positivi, negativi, comportamentali, della PANSS per i punteggi totali assoluti e delle sue sottoscale dei sintomi positivi e della psicopatologia generale oltre che per i punteggi totali della HAM-D (Fig. 2). Limitate ai punteggi totali del Sistema 3-TRE, delle sottoscale dei sintomi positivi del Sistema 3-TRE e della PANSS, del punteggio totale della HAM-D sono risultate le relazioni con le volumetrie del Talamo anteriore di destra (Fig. 3, Tab. VII).

A proposito del Corpo Calloso anteriore sono emerse relazioni significative con i punteggi totali del Sistema 3-TRE, delle sue sottoscale per i sintomi negativi e positivi, per la SCADIS, per i punteggi totali della PANSS e delle sue sottoscale per i sintomi positivi e per la psicopatologia generale (Fig. 4). Il Corpo Calloso Posteriore ha mantenuto un profilo di relazioni che sembra sovrapponibile a quello riscontrato per la porzione anteriore del Corpo Calloso fatta eccezione dei punteggi totali della HAM-D e della scala positiva della PANSS (Fig. 5; Tab. VII). Le evidenze rispetto al Corpo Calloso Intermedio, al contrario, sono risultate limitate esclusivamente alla relazione con il punteggio totale della sottoscala per sintomi positivi del Sistema 3-TRE (Fig. 6).

Fig. 2. Diagrammi scatter delle alterazioni volumetriche del diametro del Talamo anteriore di sinistra rispetto ai punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicometria (PANSS; Sistema 3-TRE; HAM-D) nei soggetti con DA in fase iniziale. Scatter Diagrams of the volumetric alterations of the diameter of the anterior left Thalamus in comparison to the total and partial scores of the scales of the psychometrical battery (PANSS; 3-THREE System; HAM-D) in subjects with Alzheimer dementia in its initial phase.

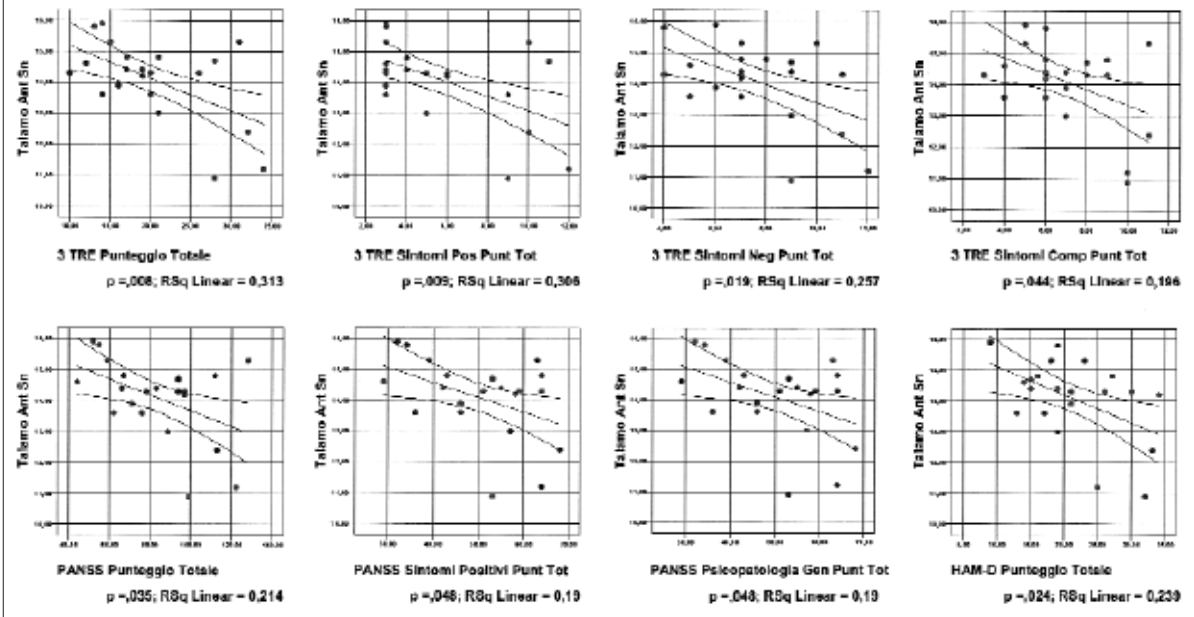
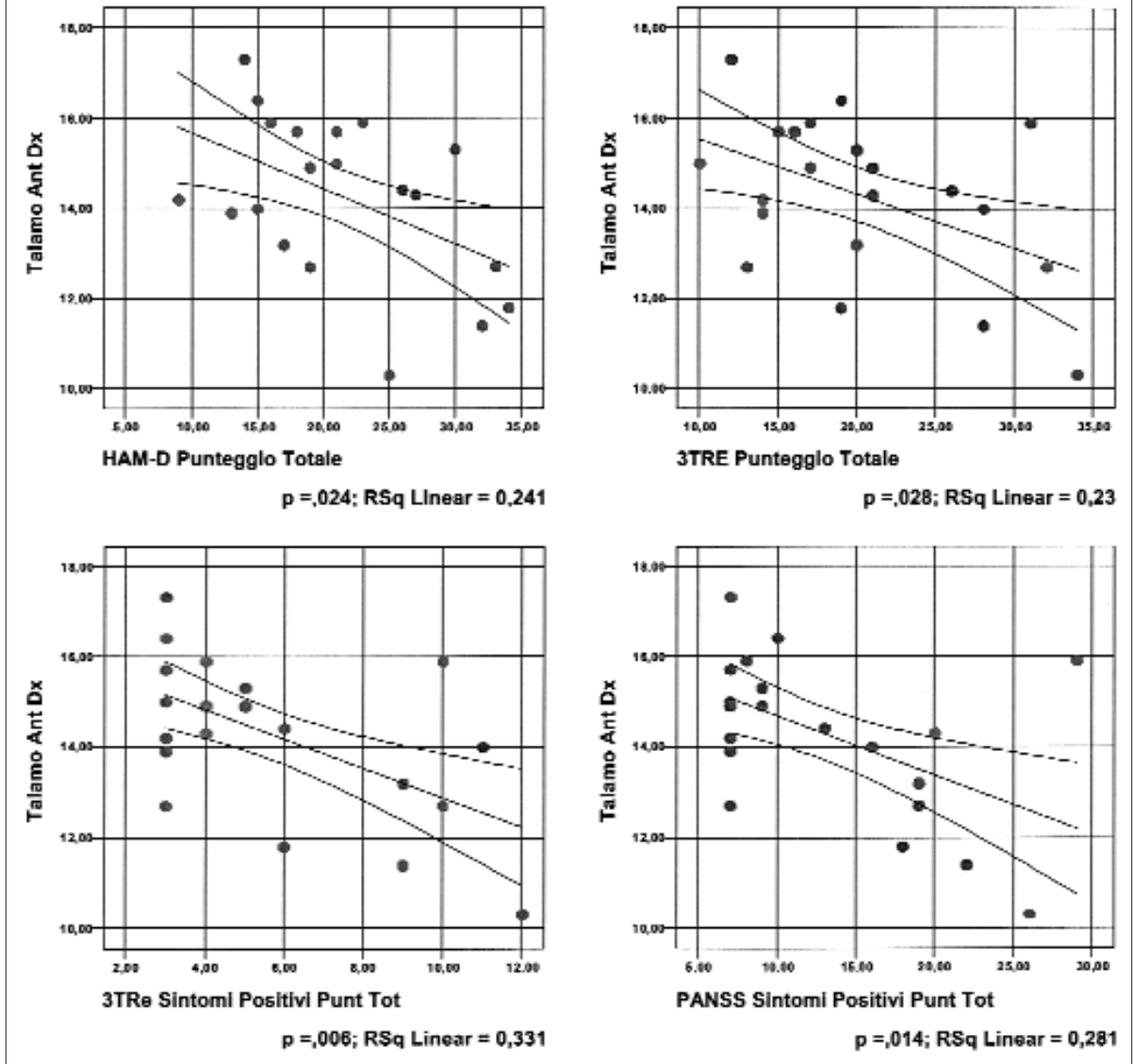


Fig. 3. Diagrammi scatter delle alterazioni volumetriche del diametro del Talamo anteriore di destra rispetto ai punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicométrica (PANSS; Sistema 3-TRE; HAM-D) nei soggetti con DA in fase iniziale. Scatter Diagrams of the volumetric alterations of the diameter of the anterior right Thalamus in comparison to the total and partial scores of the scales of the psychometrical battery (PANSS; System 3-THREE; HAM-D) in subjects with Alzheimer dementia in its initial phase.



VALUTAZIONE DELLE RELAZIONI TRA PROFILO PSICOPATOLOGICO E PARAMETRI ANATOMOSTRUTTURALI TRATTOGRAFICI ALLA RMN

Alla valutazione ispettiva trattografica i pazienti con una prevalenza di sintomi psichiatrici della dimensione psicotica hanno evidenziato la tendenza a presentare un Corpo Caloso con una prevalente alterazione, riduzione quantitativa, delle fibre con decorso laterolaterale nei due terzi posteriori. Questo dato sembra mantenersi indipendente dalla gravità del de-

ficit cognitivo in tutto il campione e mostra una significativa differenza rispetto alle trattografie appaite per età dei soggetti di controllo (Fig. 7).

Discussione e conclusioni

Evidenti i limiti presentati da questa ricerca, primo tra tutti la limitazione numerica del campione che, purtroppo, in questa fase della ricerca ancora preli-

Tab. VII. Sintesi delle correlazioni bivariate con r di Pearson significativo ($p \leq 0,05$) emerso dal confronto tra parametri numerici del Talamo (ROI dx e sn; diametro Anteriore dx e sn; Posteriore dx e sn;) del Corpo Calloso (ROI; diametri del ginocchio, tronco, splenio) e sintomi psichiatrici (Punteggi Totali delle scale e sottoscale PANSS; Sistema 3-TRE; HAM-D; SCADIS; NPI) nei soggetti con demenza tipo Alzheimer lieve-moderata. Synthesis of bivariate statistical correlations with Pearson r statistically significant ($p \leq 0.05$) emerging from the comparison between numerical parameters of the Thalamus (right and left ROI ; Anterior diameter right and left; Posterior right and left; and of the Corpus Callosum (ROI; diameters of the rostrum, genu, splenium) and psychiatric symptoms (Total and Partial Scores of PANSS; 3-THREE System; HAM-D; SCADIS; NPI) in the subjects with light-moderate Alzheimer type dementia.

Batteria psicometrica	Talamo Anteriore				Corpo Calloso			
	dx		sn		Anteriore		Posteriore	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HAM-D								
Punteggio Totale	-,491	0,024	-,489	0,024			-,442	0,045
PANSS								
Sintomi Positivi	-,530	0,014	-,436	0,048	-,505		-,502	0,020
Sintomi Negativi					-,634	0,020		
Psicopatologia Generale*			-,436	0,048	-,596	0,002	-,584	0,005
Punteggio Totale*			-,463	0,035	0,004		-,563	0,008
3TRE								
Sintomi Positivi*	-,575	0,006	-,553	0,009	-,596	0,004	-,605	0,004
Sintomi Negativi			-,507	0,019	-,537	0,012	-,494	0,023
Sintomi Comportamentali Punteggio Totale			-,443	0,044				
Punteggio Totale*	-,479	0,028	-,560	0,008	-,584	0,005	-,559	0,008
SCADIS								
Punteggio Totale					-,562	0,008		

* $p < 0, 05$; ** $p < 0,01$.

Fig. 4. Diagrammi scatter delle alterazioni volumetriche del diametro del Corpo Calloso Anteriore rispetto ai punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicometrica (PANSS; Sistema 3-TRE; SCADIS) nei soggetti con demenza di Alzheimer in fase iniziale. Scatter Diagrams of the volumetric alterations of the diameter of the Anterior Corpus Callosum in comparison to the total and partial scores of the scales of the psychometrical battery (PANSS; 3-THREE System; HAM-D) in subjects with Alzheimer dementia in its initial phase.

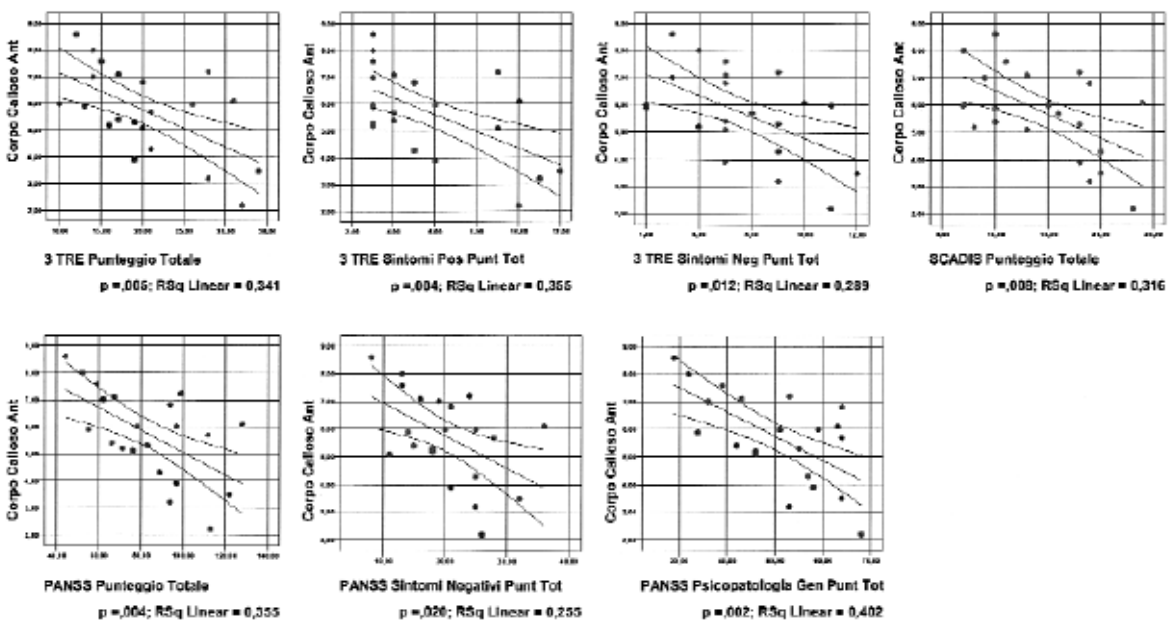


Fig. 5. Diagrammi scatter delle alterazioni volumetriche del diametro del Corpo Calloso Posteriore rispetto ai punteggi totali delle scale e sottoscale della batteria psicometrica (PANSS; Sistema 3-TRE; HAM-D) nei soggetti con DA in fase iniziale. Scatter Diagrams of the volumetric alterations of the diameter of the Posterior Corpus Callosum in comparison to the total and partial scores of the psychometrical battery (PANSS; System 3-THREE System; HAM-D) in subjects with Alzheimer dementia in its initial phase.

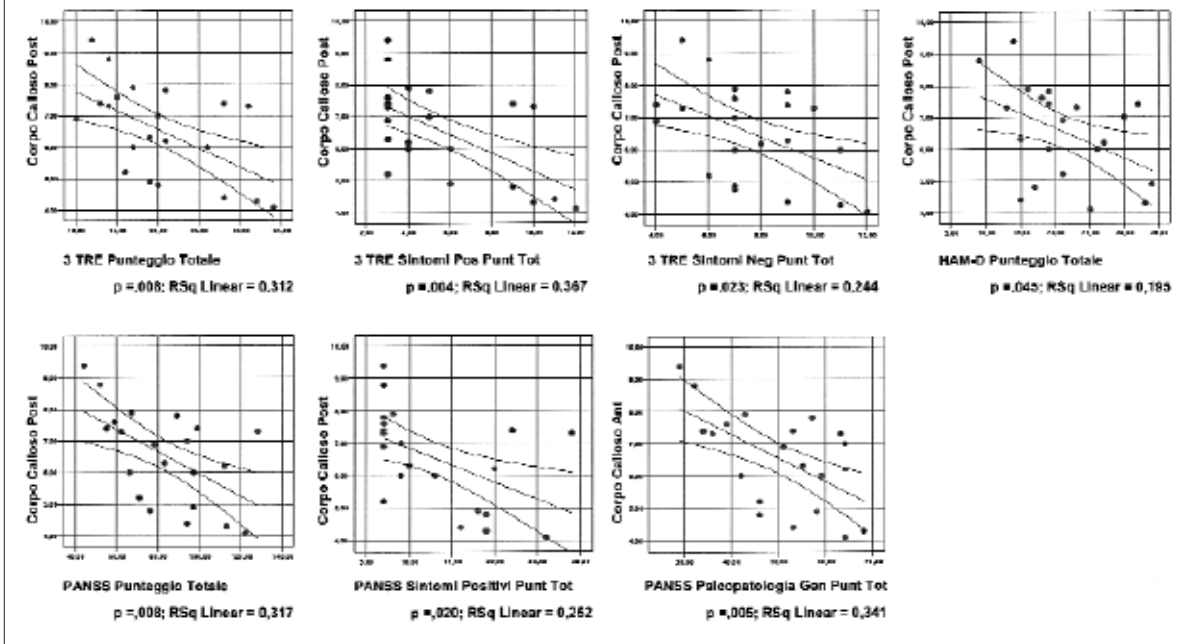
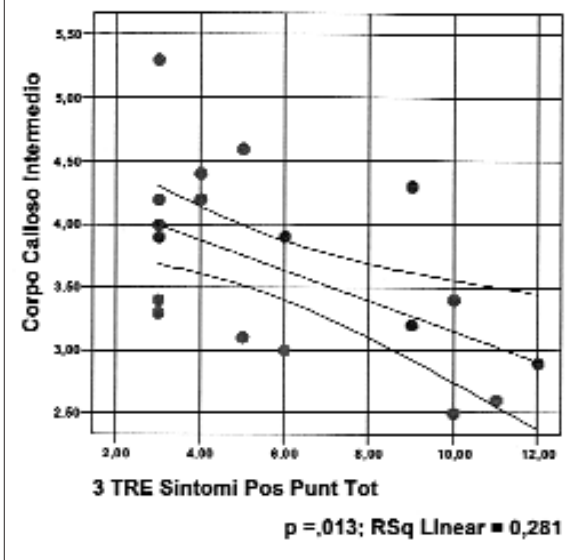


Fig. 6. Diagramma scatter dell'alterazione volumetrica del diametro del Corpo Calloso Intermedio (tronco) rispetto ai punteggi parziali della sottoscala per sintomi positivi del Sistema 3-TRE nei soggetti con DA in fase iniziale. Scatter Diagrams of the volumetric alterations of the diameter of the Intermediate Corpus Callosum (genus) in comparison to the partial scores for positive symptoms of the 3-THREE System in subjects with Alzheimer dementia in its initial phase.



minare, non ha consentito verifiche ed approfondimenti con tests statistici più sensibili o più specifici, rivolti a elaborare un item analysis più dettagliata per distinguere se e quali sintomi positivi, negativi o comportamentali trovano maggiore associazione con la degenerazione anatomico-strutturale di alcune strutture cerebrali piuttosto che di altre. Un altro limite riguarda la sensibilità clinica delle scale utilizzate nella ricerca rispetto ai sintomi psichiatrici nella demenza. C'è da dire, a questo riguardo, che probabilmente la scelta di scale di valutazione sensibili per la sintomatologia psicotica positiva e/o negativa potrebbe evidenziare disturbi psichiatrici che in altri casi sfuggono o purtroppo, nella peggiore delle ipotesi, potrebbe potenziarne la gravità e determinare una sovrastima degli stessi nel paziente geriatrico. Un futuro ampliamento del campione forse chiarirà il dubbio di questo probabile bias metodologico.

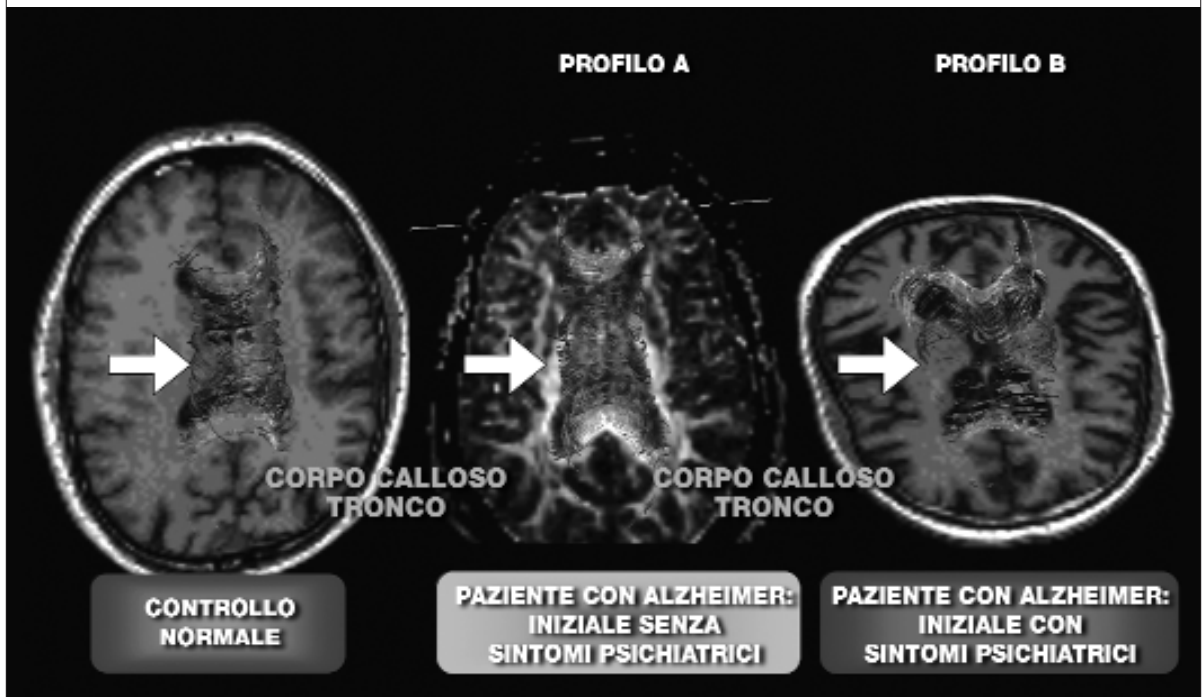
È possibile avanzare alcune osservazioni sull'interessante andamento dell'associazione della fenomenologia clinica rispetto alla gravità della demenza e alla compromissione cerebrale strutturale valutata con RMN e trattografia.

Una prima considerazione è che il campione studiato non sembra discostarsi da quanto presentato nel panorama scientifico attuale e cioè che i sintomi psichiatrici nella demenza con gravità lieve-moderata hanno una presentazione limitata e mista, senza evi-

Fig. 7. Profilo traggografico del Corpo Calloso di soggetti con Alzheimer in fase iniziale. I pazienti con una prevalenza di sintomi psichiatrici alla traggografia dimostrano la tendenza a presentare nel Corpo Calloso alterazioni delle fibre con decorso laterolaterale (da destra a sinistra) nei due terzi posteriori (tronco ed in parte splenio). Come a significare che la maggiore presenza di sintomi psichiatrici alla valutazione con NPI, SCADIS, Sistema 3-TRE, PANSS non sembra dipendere in termini assoluti dalla gravità del deficit cognitivo che sia nel paziente con profilo clinico A che in quello profilo clinico B si mantiene di gravità lieve (MMSE > 21), secondo i criteri di Folstein, piuttosto trova un'interessante relazione con una riduzione quantitativa delle fibre delle porzioni medioposteriore e forse con una probabile riduzione della funzione associativa da parte del tronco e dello splenio del Corpo Calloso. Tractographic profile of the Corpus Callosum in subjects with Alzheimer in its initial phase. The patients with a prevalence of psychiatric symptoms show, at tractography, the tendency to present in the Corpus Callosum alterations of the fibres with a laterolateral course (from right to left) in the posterior two thirds (trunk and in a part of splenium). This would appear to imply that the greater presence of psychiatric symptoms, at the evaluation with NPI, SCADIS, 3-THREE System, PANSS, does not appear to depend, in absolute terms, on the severity of the cognitive deficit that both in the patient with clinical profile A and clinical profile B preserves a mild severity (MMSE > 21), according to the criteria of Folstein, but it rather shows an interesting relationship with a quantitative reduction of the fibres of the middle-posterior portions and perhaps with a probable reduction of the associati-ve function, on the part of the trunk and of the splenium of the Corpus Callosum.

Scale	Profilo clinico A	Range gravità
MMSE	26	21-30 (Demenza Lieve)
GAF	55	0-100
HAM-D	13	8-17 (Lieve umore depresso)
NPI	8	0-35
SCADIS	9	7-35
3TRE	14	9-45
Sint Pos	3	3-15
Sint Neg	5	3-15
Sint Comp	6	3-15
PANSS	62	30-210
Sint Pos	7	7-49
Sint Neg	19	7-49
Psicopatologia Gen	36	16-112

Scale	Profilo clinico B	Range gravità
MMSE	22	21-30 (Demenza Lieve)
GAF	55	0-100
HAM-D	15	8-17 (Lieve umore depresso)
NPI	19	0-35
SCADIS	18	7-35
3TRE	19	9-45
Sint Pos	3	3-15
Sint Neg	9	3-15
Sint Comp	7	3-15
PANSS	83	30-210
Sint Pos	10	7-49
Sint Neg	18	7-49
Psicopatologia Gen	55	16-112



dente relazione con un innalzamento dello stato affettivo, tutt'altro, nelle forme iniziali, con deficit cognitivo più contenuto, sembra prevalere un umore tendenzialmente depresso.

Altra considerazione è che nei soggetti con DA di gravità lieve-moderata l'atrofia corticale si mantiene limitata per gravità ed è localizzata in prevalenza alle aree corticali anteriori e mediolaterali bilateralmente. Nei soggetti con degenerazione cerebrale tipo Alzheimer, inoltre, sembra emergere una lieve prevalenza dell'atrofia temporo-parietale della corteccia posteriore destra con un lieve sbilanciamento e quindi una minima dominanza sinistra. Un altro dato è che esiste un'interessante associazione tra deficit strutturale di specifiche regioni cerebrali ed eterogeneità dell'espressione sintomatica psicopatologica, solo in parte variata dalla gravità del deficit cognitivo. Nei soggetti con demenza lieve-moderata, inoltre, i sintomi psicotici ad iniziare da una lieve disorganizzazione ideativa sembrano trovare, con una maggiore frequenza, associazioni più significative con alterazioni strutturali del Talamo Anteriore bilaterale ed anche con le alterazioni volumetriche antero-posteriori del Corpo Calloso piuttosto che con un'alterazione morfostrutturale circoscritta in assoluto alla corteccia prefrontale.

Il riscontro di un profilo trattografico che vede l'immagine delle fibre con decorso laterolaterale (da destra a sinistra) simile ad un "pettine con denti radi" nei due terzi medio-posteriori del Corpo Calloso soprattutto nei pazienti con evidenza clinica di sintomi psicotici, potrebbe suggerire che la maggiore gravità psicopatologica e la presenza di sintomi psicotici positivi (deliri, allucinazioni, disorganizzazione) sembra dipendere da un'alterata funzione delle fibre delle porzioni medio-posteriore del tronco e dello splenio del Corpo Calloso (Fig. 7). Tale riscontro in parte trova spiegazione con le teorie ricordate da Dougherty e già avanzate da Morey nel 2002, secondo cui per le fibre del corpo calloso esisterebbe una specificità nell'attività di connessione rispetto a strutture corticali fronto-temporali o fronto-parietali, da ciò potrebbe derivare un loro eventuale coinvolgimento nella fisiopatologia di disturbi psichiatrici come la disorganizzazione ideativo-percettiva, il comportamento allucinatorio, delirante³⁷⁻⁴⁴.

C'è ancora da chiarire se il rischio di una sintomatologia psicotica sia da correlare ad una disinibizione di alcune funzioni cerebrali sottocorticali per una prevalente ipoattività corticale frontale dorsolaterale o viceversa. I dati disponibili sono, purtroppo, ancora insufficienti per stabilire se, inoltre, le alterazioni cerebrali a sostegno di una lateralizzazione della sofferenza corticale fronto-temporoparietale siano da correlare più direttamente alla liberazione clinica di sintomi psicotici. Al contrario potrebbe essere più verosimile la teoria che vede alla base della psicopatologia

psicotica il rapporto di casualità univoca tra la disfunzione di strutture associative come il Corpo Calloso o di specifiche aree sottocorticali come il Talamo o l'Ippocampo con l'eziopatogenesi dei sintomi psichiatrici.

Qualora si volesse verificare la prima ipotesi, i sintomi psicotici dovrebbero considerarsi come dei sintomi di "liberazione". Nel secondo caso i sintomi psicotici sarebbero più indicativi di un deficit anatomico-funzionale di specifiche strutture cerebrali preposte alla regolazione di definite capacità mentali. In entrambi i casi resta aperta la discussione se e come la disfunzione di talune aree del cervello influenzino il funzionamento del network cerebrale che regola funzioni mentali complesse e da cui dipende l'eziopatogenesi dei disturbi psichiatrici.

Facile a questo punto la tentazione di fare dei parallelismi tra la fenomenologia psicopatologica dell'anziano con iniziale decadimento mentale ed i pazienti con schizofrenia. L'osservazione parallela dello squilibrio psicopatologico e morfofunzionale rispetto all'evoluzione di una sintomatologia psicotica nel decorso di un decadimento delle funzioni mentali attribuisce maggiore significato alla teoria di Bleuler sui sintomi primari e secondari, ma sembra supportare allo stesso tempo l'ipotesi di una dismetria cognitiva, non evolutiva, alla base della psicopatologia schizofrenica avanzata da Andreasen. C'è infine un ulteriore filone clinico-sperimentale che cerca di approfondire lo studio di eventuali fattori biologici che predispongono o facilitano l'insorgenza di sintomi psicotici in associazione a quadri demenziali. Secondo recenti studi il rischio e la significatività clinica di sintomi psicotici nella demenza troverebbe interessanti relazioni con tratti strutturali, subclinici, di personalità di tipo paranoide, schizoide e schizotipico, persistenti rispetto alla diagnosi di Alzheimer.

In questo caso viene avanzata l'ipotesi di una predisposizione genetica alla DA con psicosi che troverebbe riscontro in una tipica struttura di personalità dello spettro schizofrenico che resterebbe contenuta ad uno stato subsintomatico fino all'insorgenza del deterioramento cognitivo. In una ricerca di Eror che ha utilizzato la Family Interview for Genetic Studies (FIGS) per l'intervista dei caregiver di soggetti con Alzheimer emergono interessanti correlazioni tra un profilo di personalità subsindromico che tende a presentare aspetti caratteristici di una personalità schizotipica in una fase predemenziale e l'insorgenza di una sintomatologia psicotica "mista" (sintomi positivi associati a sintomi negativi) durante la fase conclamata di Alzheimer rispetto a coloro che prima dell'esordio demenziale non mostrano aspetti caratteristici di una personalità con tratti psicotici⁴⁵.

Come già proposto da Sweet all'interno della DA esisterebbe un subfenotipo contraddistinto da aspetti di personalità schizotipica che mantiene uno stato sub-

sindromico fino all'esordio della demenza^{46 47}. Se così fosse acquisterebbe forza la teoria di un continuum neurobiologico tra personalità schizotipia, schizofrenia, sintomatologia psicotica della DA. Tutto ciò potrebbe fornire un supporto al riscontro di similitudini e di un profilo neuroradiologico in parte condiviso dalla DA con sintomi psicotici e dai disturbi dello spettro schizofrenico. Se da un punto di vista anatomico-strutturale esiste un'interessante documentazione di significative relazioni cliniche tra sintomi psicotici ed alterazioni di specifiche aree corticali, come quelle fronto-temporoparietali, resta aperta la discussione se, anche nell'anziano con DA, il rischio e l'esordio di una psicosi possa presentare relazioni con anomalie di specifici nuclei sottocorticali, come il Talamo, che come nell'esordio schizofrenico sono più strettamente associati con la fisiopatologia dei sintomi psicotici. Resta da chiarire infatti se l'alterazione anatomico-strutturale di alcuni nuclei sottocorticali rispetto ad altri possa fornire un target sul rischio di ammalare di demenza ma soprattutto sul rischio di quale tipo di demenza. Come descritto da den Heijer et al. segni di atrofia dell'ippocampo e dell'amigdala costituirebbero dei significativi predittori per la demenza già 6 anni prima dell'esordio clinico della stessa⁴⁸. Rimane pertanto da chiarire se

anche alterazioni del Talamo e del Corpo Calloso possono rappresentare un analogo parametro di predizione per l'esordio psicotico nella demenza in base alla fase di decorso dell'Alzheimer e fornire un eventuale supporto per la scelta di interventi terapeutici più mirati già in una fase precoce del decadimento mentale. Ovvio l'esigenza, a questo punto, di un approfondimento sull'indagine di quanto la gravità della degenerazione del Talamo e del Corpo Calloso sia in grado di favorire il rischio eziopatogenetico di un esordio psicotico nell'Alzheimer, riducendo così il ruolo assoluto attribuito al decadimento delle funzioni cognitive e della degenerazione corticale orbitofrontale.

Emerge, inoltre, con sempre maggiore forza l'importanza anatomico-strutturale della teoria dei circuiti cerebrali sul controllo e liberazione dei sintomi psichiatrici, solo in parte, ma questo è ancora da verificare, svincolato dal criterio del deficit delle funzioni cognitive.

Può restare, probabilmente, sempre interessante ed utile il modello sperimentale della psicosi associata ad Alzheimer per definire il gradiente di alterazione delle strutture cortico-sottocorticali e dei circuiti cerebrali sul controllo e sull'esordio di sintomi psichiatrici.

Bibliografia

- ¹ Honea H, Crow TJ, Passingham D, Mackey CE. *Overview of findings of reduced volume of gray or white matter in patients with schizophrenia in voxel-based morphometry studies*. Am J Psychiatry 2005;162:2233-45.
- ² Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. *Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry 2003;160:341-9.
- ³ Mann DM, South PW. *The topographic distribution of brain atrophy in frontal lobe dementia*. Acta Neuropathol 1993;85:334-40.
- ⁴ Frisoni GB, Beltramello A, Geroldi C, Weiss C, Bianchetti A, Trabucchi M. *Brain atrophy in frontotemporal dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:157-65.
- ⁵ Ropacki SA, Jeste DV. *Epidemiology and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003*. Am J Psychiatry 2005;162:2022-30.
- ⁶ Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, De Kosky S. *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study*. JAMA 2002;288:1475-83.
- ⁷ Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. *The spectrum of behavioral modifications in Alzheimer's disease*. Neurology 1996;46:130-5.
- ⁸ Trabucchi M. *Le demenze*. 3^a ed. Torino: UTET 2000.
- ⁹ Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weisstein-Jenkins C, et al. *Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD*. Neurology 2000;54:1965-71.
- ¹⁰ The Lund and Manchester Groups. *Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-8.
- ¹¹ Lai MKP, Lai O-F, Keene J, Esiri MM, Francis PT, Hope T, et al. *Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex*. Neurology 2001;57:805-11.
- ¹² Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinscherf DA, Miller JP, Morris JC, et al. *Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1165-73.
- ¹³ Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, et al. *Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia*. Arch Neurol 1991;48:619-24.
- ¹⁴ Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. *Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease*. Br J Psychiatry 1994;165:53-9.
- ¹⁵ Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, et al. *Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:187-91.
- ¹⁶ Hirono N, Mori E, Ishii K, Kitagaki H, Sasaki M, Ikejiri Y, et al. *Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:433-9.
- ¹⁷ Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, Cummings JL, Van Gorp WG, Hinkin CH, et al. *The relationship between*

- psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:476-84.
- 18 Ponton MO, Darcourt J, Miller BL, Cummings JL, Schumann SE, Mena I. *Psychometric and SPECT studies in Alzheimer's disease with and without delusions.* NBNB 1995;8:264-70.
- 19 Starkstein SE, Vazquez S, Petracca G, Sabe L, Migliorelli R, Teson A, et al. *A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease.* Neurology 1994;44:2055-9.
- 20 Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R, et al. *SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease.* Am J Psychiatry 1995;152:1470-5.
- 21 Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, et al. *Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:623-9.
- 22 Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. *Cerebral blood flow in dementia.* Arch Neurol 1975;32:632-7.
- 23 Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. *Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of the patients for the clinician.* J Psychiatric Research 1975;12:189-98.
- 24 Hamilton M. *A rating scale for depression.* J Neurol Neurosurg Psychiatr 1960;23:56-62.
- 25 Luborsky L. *Clinician's judgments of mental health.* Arch Gen Psychiatry 1962;7:407-17.
- 26 McKhann G, Drachman 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.* Neurology 1984;34:939-44.
- 27 Cummings CJ, Benson D. *Dementia – a clinical approach.* 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann 1992.
- 28 Pancheri P, Marconi PL, Brugnoli R. *SCADIS: una nuova scala per la valutazione della disorganizzazione. 1. Costrutti teorici, principi organizzatori, descrizione della scala.* Giorn Ital Psicopat 1996;3:216.
- 29 Pancheri P, Romiti R, Maselli P, Marconi PL. *SCADIS: una nuova scala per la valutazione della disorganizzazione. 2. Omogeneità, struttura fattoriale, validità concorrente, attendibilità.* Giorn Ital Psicopat 1996;3:232.
- 30 Pancheri P. *La 3-TRE: una scala per la valutazione rapida della sintomatologia schizofrenica. I: Basi teoriche, descrizione, campi di applicazione.* Rivista di Psichiatria 1995;30:205-23.
- 31 Pancheri P, Romiti R, Maselli P, Marconi PL. *La 3-TRE: una scala per la valutazione rapida della sintomatologia schizofrenica. II: Validazione.* Rivista di Psichiatria 1995;30:224-40.
- 32 Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. *Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenia.* Psychiatr Res 1988;23:99-110.
- 33 Pancheri P, Brugnoli R, Carilli L, Delle Chiaie R, Marconi PL, Petrucci RM. *Valutazione dimensionale della Sintomatologia Schizofrenica. Validazione della versione italiana della Scala per la valutazione dei Sintomi Positivi e Negativi (PANSS).* Giorn Ital Psicopatol 1995;1:60-75.
- 34 Hensel A, Wolf H, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Nikolaus C, Arendt T, et al. *Morphometry of the corpus callosum in patients with questionable and mild dementia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:59-61.
- 35 Palma A, Bergamo C, Guglielmo A, Pancheri P. *Descrizione e criteri strutturali della tabella di registrazione standardizzata per referti ispettivi con RMN nelle aree cerebrali sottocorticali corpo calloso e talamo e per la definizione standardizzata del grado di atrofia corticale (in corso di stampa).*
- 36 SPSS® 12.0 for Windows. Copyright © 2003 by SPSS Inc. Chicago, USA.
- 37 Dougherty RF, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer AA, Wandell BA. *Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts.* Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:7350-5.
- 38 Morey S, van Zijl PC. *NMR.* Biomed 2002;15:468-80.
- 39 Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Teichberg D, Schapiro MB, et al. *Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis.* Arch Neurol 1998;55:193-8.
- 40 Janowsky JS, Kaye JA, Carper RA. *Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging.* J Am Geriatr Soc 1996;44:798-803.
- 41 Lyoo IK, Satlin A, Lee CK, Renshaw PF. *Regional atrophy of the corpus callosum in subjects with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia.* Psychiatry Res 1997;74:63-72.
- 42 Biegon A, Eberling JL, Richardson BC, Roos MS, Wong ST, Reed BR, et al. *Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study.* Neurobiol Aging 1994;15:393-7.
- 43 Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. *Comparison of impaired subcortico-frontal metabolic networks in normal aging, subcortico-frontal dementia, and cortical frontal dementia.* Neuroimage 1999;10:149-62.
- 44 Barbas H, Pandya DN. *Topography of commissural fibers of the prefrontal cortex in the rhesus monkey.* Exp Brain Res 1984;55:187-91.
- 45 Eror EA, Lopez OL, Dekosky ST, Sweet RA. *Alzheimer disease subjects with psychosis have increased schizotypal symptoms before dementia onset.* Biological Psychiatry 2005;58:325-30.
- 46 Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, Jeste DV. *Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for a distinct phenotype.* Molecular Psychiatry 2003;8:383-92.
- 47 Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, Lopez OL, De Kosky ST. *Increased familial risk of the psychotic phenotype of Alzheimer disease.* Neurology 2002;58:907-11.
- 48 den Heijer T, Geerling M, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal P, Breteler MMB. *Use of hippocampal volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people.* Arch Gen Psychiatry 2006;63:57-62.