

Valutazione clinico-strumentale della demenza di Alzheimer

Francesca Pitocco
Medico chirurgo
Roma

Per la valutazione clinico-strumentale della demenza di Alzheimer si stanno diffondendo nuove tecniche di risonanza magnetica. Molto promettente è il Diffusion Tensor Imaging che si configura come una nuova e non invasiva tecnica di neuro-imaging per la mappatura delle microstrutture cerebrali

Le demenze sono delle patologie cronic-degenerative destinate ad avere nel corso dei prossimi anni un incremento esponenziale dell'incidenza e della prevalenza, con conseguente aumento della spesa sociale e sanitaria.

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta attualmente la più comune forma di demenza¹ ed è caratterizzata da una progressiva alterazione della funzionalità neuronale, che porta a un deterioramento delle funzioni cognitive, delle capacità funzionali, e da modificazioni comportamentali.

La demenza di Alzheimer fu descritta per la prima volta nel 1906 dal neuropatologo Alois Alzheimer durante la "Convenzione psichiatrica di Tubigen", presentando il caso di una donna di 51 anni affetta da una forma sconosciuta di demenza, caratterizzata da allucinazioni, deliri e progressivo decadimento cognitivo.

Solo nel 1910 la malattia acquisì una propria identità grazie ad Emil Krepelin che ripubblicò il suo trattato di psichiatria definendo una nuova forma di demenza, denominata appunto "malattia di Alzheimer".

La caratteristica peculiare di questa malattia è la presenza di una atrofia cerebrale diffusa, la cui progressione risulta particolarmente accelerata nelle fasi precoci di malattia e maggiormente evidente a livello dell'ippocampo e delle porzioni medial dei lobi temporali.

La storia naturale della malattia di

Alzheimer prevede una lunga fase prodromica, che può essere considerata una fase intermedia tra invecchiamento cognitivo fisiologico e una sindrome dementigena vera e propria, creando per tale motivo seri dubbi diagnostici.

Delineare i confini nosografici di questa situazione intermedia tra invecchiamento cerebrale "fisiologico" e demenza, capire fin dove si è autorizzati a considerare "normale" il declino della memoria o delle altre funzioni cognitive e quando invece considerarli come fase iniziale di una malattia dementigena è un compito arduo sul quale sono tuttora aperti ampi dibattiti.

Nel tempo sono state numerose le definizioni utilizzate per delineare il declino cognitivo lieve; attualmente si parla molto di Mild Cognitive Impairment (MCI), con cui si fa riferimento a soggetti con età >65 anni, con disturbi della memoria significativamente maggiori rispetto a soggetti della stessa fascia di età, in assenza di alterazioni delle altre funzioni cognitive e senza un'evidente compromissione delle attività quotidiane².

Facendo riferimento al DSM IV è possibile definire la demenza come un disturbo delle funzioni cognitive, acquisito e di natura organica, che si manifesta con deficit di memoria e di almeno una delle altre attività mentali primarie (afasia, agnosia, aprassia, disturbi delle funzioni esecutive) e tale da interferire con le attività quotidiane e con le relazioni interpersonali del soggetto.

Epidemiologia

Le demenze comprendono un insieme di patologie che hanno un impatto notevole in termini socio-sanitari sia perché sempre un maggiore numero di famiglie sono interessate al problema sia perché richiedono una qualificata rete integrata di servizi sanitari e socio-assistenziali.

La transizione demografica, cioè la tendenza a un progressivo aumento della vita media e ad una riduzione delle nascite con conseguente invecchiamento della popolazione, in atto in Italia come in tutto il mondo, condiziona l'incremento della demenza nella popolazione.

La demenza di Alzheimer è, attualmente, la più comune forma di demenza, rappresentando il 50-56% delle demenze. Si calcola che più di 35 milioni di persone ne siano affette al mondo³.

Studi recenti hanno inoltre sottolineato che i valori di prevalenza sono destinati a raddoppiare nei prossimi vent'anni, arrivando ad interessare, nel 2020, 42.3 milioni di malati.

Sebbene la malattia di Alzheimer sia stata descritta in ogni periodo dell'età adulta, la maggior parte dei pazienti ha più di sessant'anni. Infatti, questo tipo di demenza può essere definito come un fenomeno età-correlato, la cui incidenza aumenta in maniera drammatica con l'età e raddoppiando ogni 5 anni a partire dai 65 anni⁴.

La prevalenza della demenza di Alzheimer anch'essa raddoppia ogni 5 anni, essendo però maggio-

re nel sesso femminile, riflettendo la maggiore longevità delle donne rispetto agli uomini.

I dati dell'Istituto Superiore di Sanità hanno evidenziato i valori di incidenza e prevalenza di malattia nel nostro Paese (tabelle 1 e 2).⁵

In Europa si stima che la prevalenza nella popolazione ultra-sessantacinquenne sia del 4.4%.¹

La probabilità che un soggetto di età >85 anni sia affetto da malattia di Alzheimer è >30%.⁶

Dal punto di vista anatomico-patologico, negli stadi avanzati di malattia il cervello presenta un aspetto diffusamente atrofico e il suo peso è di solito ridotto del 20% o più, le circonvoluzioni cerebrali sono ristrette, i solchi ampliati, il terzo ventricolo e i ventricoli laterali presentano allargamenti simmetrici di vario grado.

Solitamente il processo atrofico coinvolge più o meno equamente i lobi frontali, temporali e parietali, ma il quadro può variare da caso a caso in maniera sostanziale. La notevole atrofia è compensata da un aumento delle cavità ventricolari (*idrocefalo ex vacuo*) secondario alla perdita di parenchima.

L'estrema atrofia dell'ippocampo, che rappresenta il reperto prevalente visibile nelle immagini di RM morfo-volumetrica, ha valore diagnostico se associata a una situazione clinica appropriata⁷ (figura 1).

Neuro-imaging

L'approccio radiologico ai pazienti con sospetto clinico di AD trova nella risonanza magnetica (RM) l'esame di elezione sia per la sua maggiore capacità rispetto alla tomografia computerizzata (TC) di localizzare, mediante la sua multiplanarietà, un processo atrofico selettivo o prevalente in una determinata area, sia per la sua maggiore capacità di discriminare alterazioni tissutali che possono determinare anche modeste alterazioni di segnale quando la TC non presenta alterazioni densitometriche.

Dal punto di vista morfo-volumetrico l'AD presenta delle caratteristiche peculiari, ma nel contempo del tutto approssimative, che sono presenti però solo in fase avanzata di malattia; esse sono:

- atrofia corticale a livello delle regioni frontali (figura 2a);
- severo aumento dimensionale del sistema ventricolare sovra-tentoriale, delle scissure silviane e degli spazi sub-aracnoidei (figura 2b);
- aumento della distanza tra i corni frontali dei ventricoli laterali (figura 2c);
- riduzione volumetrica dell'ippocampo e atrofia corticale a livello temporale mesiale (figura 3);
- riduzione dello spessore del corpo calloso (figura 4).

Tabella 1

Tasso di prevalenza di AD nella popolazione italiana

Età dei soggetti	Donne	Uomini
65 - 69 anni	0,70%	0,60%
oltre 90 anni	26.65%	7.60%

dati ISS

Tabella 2

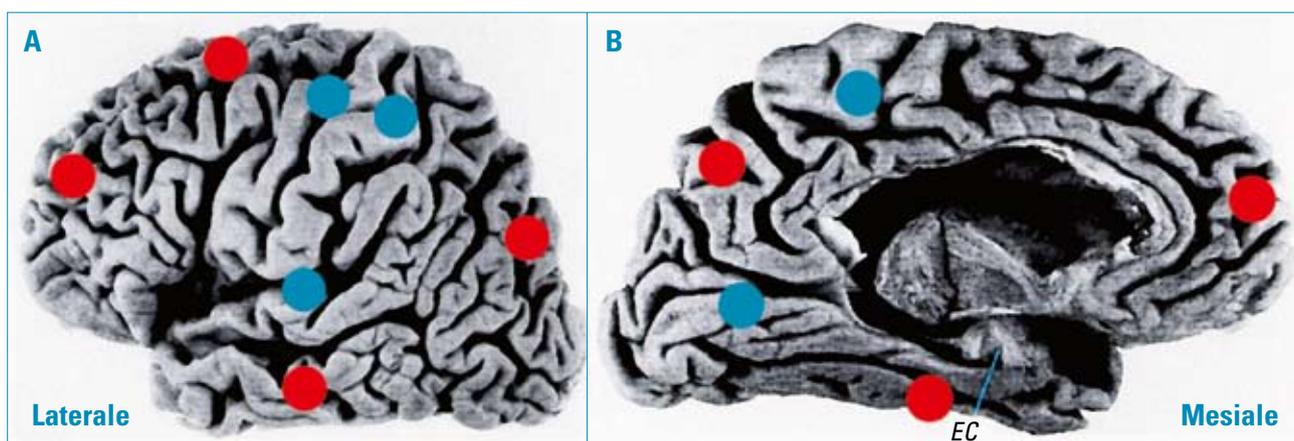
Tasso di incidenza di AD nella popolazione italiana

Età dei soggetti	Donne	Uomini
65 - 69 anni	2.2 casi/1000 anni-persone	0.9 casi/1000 anni-persone
oltre 90 anni	69.7 casi/1000 anni-persone	20 casi/1000 anni-persone

dati ISS

Figura 1

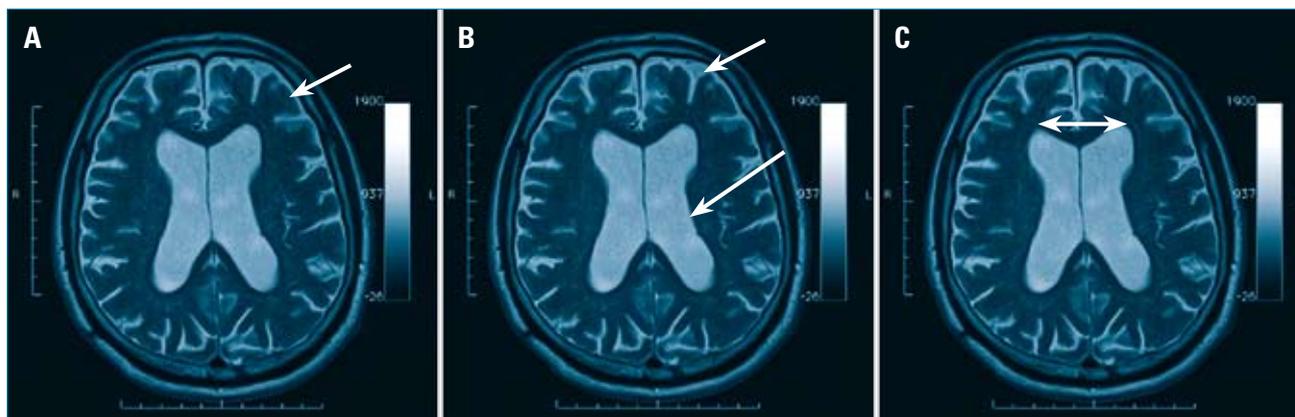
Pattern di distribuzione dell'atrofia corticale nella malattia di Alzheimer



Le aree associative frontali, parietali ed infero-temporali sono marcatamente atrofiche (●). Contrariamente, le aree sensitivo-motorie primarie (regione calcarina, giro di Heschl, giri pre- e post-centrale, lobulo paracentrale) (●) sono relativamente risparmiate

Figura 2

Imaging morfo-volumetrico nella malattia di Alzheimer



A e B: Immagini in sezione assiale. Nella scansione di destra la freccia indica la corteccia frontale atrofica; nella scansione sinistra, la freccia in alto consente di visualizzare lo slargamento degli spazi submantellari, la freccia in basso l'aumento dimensionale dei ventricoli laterali. C: Immagine in sezione assiale. La freccia mostra la distanza tra i corni frontali dei ventricoli laterali

La distribuzione delle alterazioni patologiche corticali correla perfettamente con il quadro clinico.

Un aspetto deludente della malattia di Alzheimer per quanto riguarda le comuni sequenze di RM è dato dal fatto che le modificazioni patologiche caratteristiche della malattia (depositi di β -amiloide, placche senili, degenerazioni neurofibrillari) non comportano alterazioni dell'intensità di segnale rispetto al tessuto cerebrale sano.

Numerosi studi anatomo-patologici hanno evidenziato il coinvolgimento non solo della sostanza grigia, ma

anche della sostanza bianca in questa tipologia di pazienti, sottolineando la necessità, anche dal punto di vista strumentale, di nuove tecniche atte a identificare le suddette alterazioni⁸.

Il Diffusion Tensor Imaging (DTI), che si configura come una nuova e non invasiva tecnica di neuroimaging per la mappatura delle microstrutture cerebrali, è molto promettente in tal senso.

Esso si basa sul movimento direzionale dell'acqua, il quale è, a sua volta, determinato dalla microstruttura cerebrale; consiste in una descrizione

matematica della grandezza e della direzione (anisotropia) del movimento delle molecole d'acqua in uno spazio tridimensionale⁹, configurandosi come una particolare tecnica di imaging che comporta l'acquisizione di immagini "pesate" in diffusione, misurando la diffusione delle molecole d'acqua secondo almeno sei direzioni di gradiente che consentono una stima del tensore di diffusione.

Per quel che concerne gli aspetti anatomo-fisiologici, le mappe di diffusione consentono un vero e proprio studio di strutture anatomiche e connessioni cerebrali non altrimenti esplorabili *in vivo* nell'uomo.

In particolare, le immagini di diffusione protonica con RM forniscono un'affascinante sintesi di studio tra il movimento microscopico delle molecole di acqua, le proprietà delle fibre mieliniche, l'anatomia macroscopica del cervello e la variazioni della diffusione di acqua in condizioni patologiche (figure 5 e 6).

Per una corretta valutazione delle immagini di diffusione si deve tener presente che in un mezzo omogeneo il fenomeno della diffusione protonica è il risultato del movimento termico di traslazione delle molecole, che è, a sua volta, casuale e quindi la diffusione è indipendente dalla direzione nello spazio (diffusione isotropica). Nei

Figura 3

Imaging morfo-volumetrico nella malattia di Alzheimer

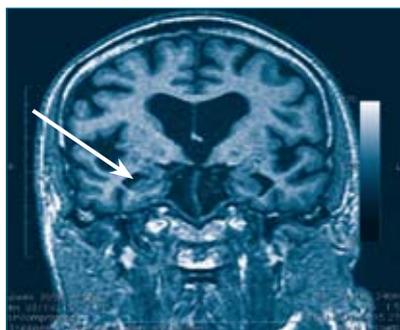


Immagine in sezione coronale. La freccia indica l'ippocampo e il giro para-ippocampale

Figura 4

Imaging morfo-volumetrico nella malattia di Alzheimer

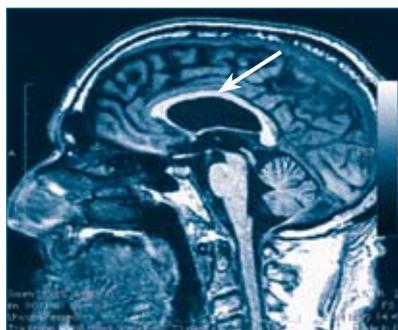
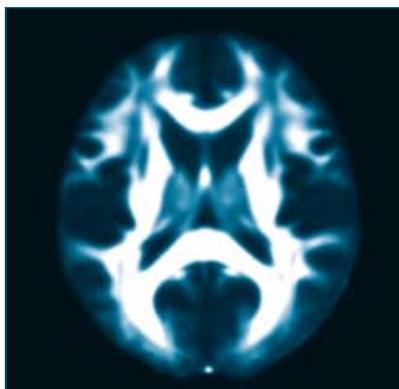


Immagine in sezione sagittale. La freccia mostra il corpo calloso, che risulta francamente ridotto in pazienti con AD

Figura 5

Mappe di FA* di pazienti con malattia di Alzheimer²⁷

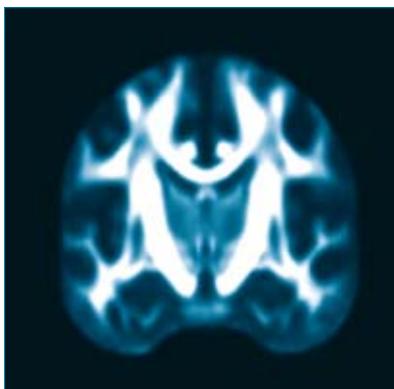


Sezioni assiali: le mappe FA* consentono di visualizzare i fasci di fibre di sostanza bianca encefalica

*FA: anisotropia frazionaria

Figura 6

Mappe di FA* di pazienti con malattia di Alzheimer²⁷



Sezioni coronali: le mappe FA* consentono di visualizzare i fasci di fibre di sostanza bianca encefalica.

*FA: anisotropia frazionaria

tessuti biologici organizzati la direzione della diffusione è, invece, "obbligata" dalla presenza di strutture cellulari ed extracellulari: in questo caso si parla di *diffusione anisotropica*. In particolare, le fibre mielinizzate della sostanza bianca cerebrale svolgono un ruolo fondamentale in quanto agiscono come "guide" in cui diffonde l'acqua.

In sintesi, il DTI è una tecnica basata sul movimento direzionale dell'acqua il quale è, a sua volta, determinato dalla microstruttura cerebrale e visualizzato con immagini di RM pesate in diffusione¹⁰⁻¹².

Le due misure quantitative derivanti dal tensore in grado di fornire informazioni relative alla microstruttura cellulare sono: l'anisotropia frazionaria e la diffusività media.

L'*anisotropia frazionaria* (FA) è la misura della diffusione anisotropica delle molecole di acqua e riflette lo sviluppo di una direzionalità delle strutture cellulari all'interno delle fibre nervose e della loro integrità anatomico-strutturale.

La *diffusività media* (MD) è una misura della diffusione in direzioni non-collineari o della "free-diffusion"; essa rappresenta una perdita dell'anisotropia, che comporta un aumento della diffusione libera delle molecole d'acqua¹³.

La MD riflette, dunque, il moto molecolare medio, indipendente dalla direzione del tessuto.

Altri parametri da ricordare in questo contesto sono la *diffusività parallela* (che rappresenta la diffusività parallela alle fibre assonali-diffusività assiale) e la *diffusività radiale* (che rappresenta la diffusività perpendicolare alle fibre assonali, che viene calcolata dalla grandezza media della diffusione lungo due direzioni perpendicolari in posizione ortogonale alla direzione della massima diffusione globale)¹⁴.

Grazie alla particolare sensibilità agli spin in movimento, la RM è in grado di apprezzare e misurare anche i movimenti microscopici a direzione casuale che caratterizzano il comportamento delle macromolecole negli spazi interstiziali e lungo i prolungamenti assonali.

Utilizzando le sequenze di acquisizione precedentemente descritte è possibile ottenere immagini il cui contrasto si modifica al variare del coefficiente di diffusione delle molecole d'acqua, alla disposizione anatomica degli assoni nello spazio, ai normali processi di maturazione e alla presenza di condizioni patologiche.

La perdita di neuroni corticali nei disturbi cognitivi di tipo neurodegenerativo è invariabilmente accompagnata da degenerazione assonale lungo spe-

cifiche vie della sostanza bianca¹⁵⁻²⁰.

I meccanismi eziopatogenetici tipici della malattia di Alzheimer, quali la deposizione di β -amiloide e i depositi neuro-fibrillari, sembrano interferire precocemente con la funzionalità neuronale, provocando una serie di modificazioni ultra-strutturali che coinvolgono gli assoni, principali componenti della sostanza bianca.

I danni derivanti coinvolgono il trasporto assonale, la struttura dei microtubuli e dei neurofilamenti e l'integrità della guaina mielinica²¹.

Tutti questi fattori portano a una modificazione ultra-strutturale della sostanza bianca con conseguente modificazione della diffusività dei protoni delle molecole d'acqua, misurabile con il DTI attraverso l'anisotropia frazionaria e la diffusività media.

In particolare, il DTI ha dimostrato la presenza di anomalie nell'anisotropia frazionaria della sostanza bianca frontale, parietale e temporale, in soggetti affetti da malattia di Alzheimer. L'alterazione maggiore è stata localizzata a livello della sostanza bianca temporale, che riceve la maggior quantità di efferenze nervose dalla corteccia entorinale, dall'amigdala e dall'ippocampo.

Inoltre, il fascicolo longitudinale superiore, costituito da fibre bidirezionali che connettono le regioni frontali alle regioni parietali e le regioni temporali alle regioni occipitali, si caratterizza per un ridotto valore di anisotropia frazionaria in soggetti affetti da demenza di Alzheimer. Questo risultato è relazionata fisiopatologicamente ad una degenerazione corticale²²⁻²⁴.

Le fibre del cingolo posteriore, parte integrante del sistema colinergico cerebrale, sono notoriamente coinvolte nella malattia di Alzheimer. Studi DTI hanno dimostrato una riduzione dell'anisotropia frazionaria di queste fibre. Inoltre, la perdita dell'anisotropia delle fibre del cingolo posteriore, che connettono il giro paraippocampale e il giro cingolato posteriore, può essere considerata il risultato del processo fisiopatologico alla base della demenza di Alzheimer²⁵.

Quanto detto sinora indica che le alterazioni della sostanza bianca in

soggetti affetti da malattia di Alzheimer possono essere fisiopatologicamente connesse alle alterazioni della sostanza grigia localizzate in specifiche aree della corteccia associativa. Xie e collaboratori hanno dimostrato significative associazioni tra valori di anisotropia frazionaria, volumi dell'ippocampo e punteggi del Mini Mental State Evaluation in pazienti con malattia di Alzheimer²⁶, anche se il DTI ha attualmente limitate applicazioni cliniche e, malgrado il suo po-

tenziale, il numero di studi pubblicati al riguardo è ancora limitato¹⁴.

La metodologia del DTI è un settore della ricerca che ha fornito notevoli progressi nella descrizione dell'architettura delle fibre complesse e ha portato a un miglioramento della ricostruzione della sostanza bianca.

Questi sviluppi dovrebbero portare a uno studio anatomico più approfondito e dettagliato, consentendo una maggiore accuratezza e precisione nel tracciare le vie della sostanza bianca.

Conclusioni

In conclusione è possibile considerare il DTI, in qualità di indice dell'integrità delle fibre della sostanza bianca, come una metodica che consente una valutazione diretta dell'assetto neuro-anatomico delle stesse fibre e che le anomalie dei valori di FA possono essere considerate un valido strumento per la valutazione clinico-strumentale oggettiva della malattia di Alzheimer.

BIBLIOGRAFIA

- Ramani A, Jensen JH, Helpren JA. Quantitative MR imaging in Alzheimer disease. *Radiology* 2006; 241: 2-44.
- Ries ML, Carlsson C, Rowley H et al. MRI characterization of brain structure and function in Mild Cognitive Impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 920-934.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C et al; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
- Kukul WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concept and overview. *Neurol Clin Nov* 2000; 18: 923-50.
- Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute. www.epicentro.iss.it
- Bartzokis G. Age-related myelin break-down: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiological Aging* 2004; 25: 5-18.
- Adams e Victor. Principi di Neurologia. A.H. Ropper, R.H. Brown. VIII edizione, Ed. Mc Graw-Hill, 2005
- Compendio di Risonanza Magnetica. Cranio e rachide. Capitolo 9: Diffusione con RM. G. Dal Pozzo. UTET. Torino, 2001.
- Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissue from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8: 333-44.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C et al. Diffusion tensor imaging: concept et applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-46.
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system- a tecnica review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-55.
- Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its application to basic neuro science research. *Neuron* 2006; 51: 527-39.
- Bammer R, Acar B, Moseley ME. In vivo MR tractography using diffusion imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45: 224-34.
- Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurology* 2008; 3: 195-208.
- Nilsson D, Starck G, Ljungberg M et al. Intersubject variabilità in the anterior extent of the optic radiation osseste by tractography. *Epilepsy Res* 2007; 77: 11-16.
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC et al. Imaging language pathways predicts postoperative naming deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 79: 327-30.
- Hamandi K, Powell HK, Laufs H et al. Combined EEG-fMRI and tractography to visualize propagation of epileptic activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 594-97.
- Borroni B, Bramati SM, Agosti C et al. Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 246-51.
- Catani M, Piccirilli M, Cherubini A et al. Axonal injury within language network in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2003; 53: 242-47.
- Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 599-606.
- Englund E. Neuropathology of white matter changes in Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Cogn Disord* 1998; 9: 6-12.
- Rose SE, Chen F, Chalk JB et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an examination of white matter tract integrity with color coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 528-530.
- Medina D, de Toledo-Morell L, Urresta F et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 663-672.
- Xie S, Xiao JX, Gong GL et al. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mid Alzheimer's disease. *Neurology* 2006; 66: 1845-49.
- Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev S. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21: 83-92.
- Xie S, Xiao JX, Wang YH et al. Examination of bilateral cingulum with tractography in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1275-78.
- FSL (FSL Diffusion Tensor- FMRI Center, University of Oxford, Oxford, UK).