

Valutazione neuropsicologica e comportamentale nel morbo di Alzheimer

Domenico ACCORRÀ, Lorenzo MAZZARINI, Paolo GIRARDI,
Amedeo RUBERTO, Giorgio D. KOTZALIDIS e Roberto TATARELLI

*Dipartimento di Psichiatria, Università degli Studi "La Sapienza", II Facoltà di Medicina,
Ospedale Sant'Andrea, Roma*

Riassunto. - Per valutare la comparsa e successiva evoluzione dei sintomi cognitivi, comportamentali e neuropsichiatrici della demenza di Alzheimer (AD) abbiamo considerato l'evoluzione clinica di questi gruppi di sintomi in 100 pazienti con AD diagnosticati secondo i criteri NINCDS-ADRDA > 65 anni dall'esordio all'*exitus* durante le fasi t0 (precoce), t1 (di stato), t2 (neurologica) e t3 (internistica). In t0 sono frequenti i disturbi mnesici, depressivi (40%), ansiosi (30%), sessuali (15%). In t1 i disturbi mnesici peggiorano in 90% dei soggetti e sono presenti disturbi dell'attenzione (46%) e difficoltà nel pensiero astratto. In t2 compaiono disturbi alimentari (80%), stereotipie (38%), deliri (23%); l'ansia e il deficit dell'attenzione (74%) peggiorano. In t3 aumentano i disturbi alimentari (95%), e i deliri (46%); le funzioni intellettive non sono più valutabili attraverso i test neuropsicologici. Questo studio ha evidenziato un deterioramento progressivo delle funzioni cognitive e comportamentali e una comparsa brusca ed evoluzione repentina dei disturbi neuropsichiatrici e internistici nel corso di AD.

Parole chiave: morbo di Alzheimer, neuropsicologia, alterazioni comportamentali, sintomi cognitivi, decorso longitudinale, psicomelia.

Summary (*Neuropsychological and behavioural assessment in Alzheimer's disease*). - To assess the onset and subsequent course of cognitive, behavioural and neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's dementia (AD) we considered the clinical course of these groups of symptoms in 100 patients with NINCDS-ADRDA AD, > 65 years from onset to *exitus* during the phases t0 (early), t1 (state), t2 (neurological) and t3 (medical). Memory, depressive (40%), anxious (30%), sexual (15%) disturbances are frequent during t0. During t1, memory disturbances worsen in 90% of patients, and attention deficit (46%) and difficulty in abstract thinking appear. During t2, eating disorders (80%), stereotypy (38%), and delusions (23%) appear; anxiety and attention deficit (74%) worsen. During t3, eating disorders (95%) and delusions (46%) increase; higher brain functions can no more be assessed through neuropsychological tests. We showed progressive deterioration of cognitive function and behaviour, and abrupt onset and rapid progress of neuropsychiatric and medical disturbances during AD.

Key words: Alzheimer's disease, neuropsychology, behavioural changes, cognitive symptoms, longitudinal course, psychometrics.

Introduzione

La ricerca clinica in passato ha focalizzato il proprio interesse sugli aspetti cognitivi e neurobiologici del morbo di Alzheimer [1], soprattutto negli stadi più avanzati della malattia [2]. In questi ultimi anni tuttavia, l'attenzione si è spostata sui primi stadi della malattia, sulla fisiopatologia degli aspetti non cognitivi (neuropsichiatrici e comportamentali non cognitivi), sulla loro frequenza e gravità, sul loro impatto funzionale e sulla gestione terapeutica [3]. Tali

disturbi, che possono essere presenti già nelle prime fasi della malattia, sono eterogenei, fluttuanti e influenzabili da variabili somatiche e ambientali [4, 5]. La definizione e la caratterizzazione dei sintomi non cognitivi, così come la metodologia e gli strumenti di valutazione costituiscono un campo ancora oggetto di dibattito [6]. Il 90% dei pazienti affetti da demenza presenta sintomi non cognitivi, sebbene la frequenza e la gravità delle singole manifestazioni sia variabile in relazione alla gravità della demenza e dell'eziologia [7].

Le alterazioni del comportamento in corso di patologia demenziale sono l'epifenomeno più frequente: il 70% circa dei pazienti manifesta apatia, il 40% irritabilità, il 30% circa disinibizione; l'agitazione, un disturbo molto composito, che va dalla vocalizzazione persistente all'aggressività, è presente in circa il 60% dei casi; sintomi ansiosi sono osservabili in circa il 50% dei dementi [8, 9], ma questa percentuale varia tra le varie patologie demenziali e attraverso gli studi. Nel morbo di Alzheimer l'ansia è meno frequente che nella demenza vascolare o in quella frontotemporale [10]. Il sintomo ansioso più frequente nel morbo di Alzheimer è la facies apprensiva (circa 70%), la paura, la tensione, l'irrequietezza, l'irritabilità (37%-57%); meno frequenti i sintomi dell'ansia somatica e il disturbo del sonno (8%-34%) [11].

Le modificazioni del tono dell'umore sono frequenti: nel 30-80% dei pazienti vengono riscontrati sintomi depressivi, nel 5% euforia, nel 40% labilità emotiva e nel 30-60% dei pazienti è riportata sintomatologia di tipo psicotico (deliri, allucinazioni, iterazioni/perseverazioni) [12, 13]. I sintomi depressivi sono da distinguersi dai sintomi negativi, simili a quelli riscontrati nella schizofrenia e indipendenti dalla dimensione depressiva [14]. Un sintomo negativo come l'apatia si correla alla compromissione funzionale globale, che viene spiegata per il 27% della sua varianza da questo sintomo, mentre i sintomi comportamentali spiegano il 17% [15].

I sintomi del morbo di Alzheimer fluttuano nel corso della malattia in maniera diversa a seconda del gruppo di appartenenza (cognitivi o comportamentali) [16]. In particolare, l'apatia, il pianto, la labilità emotiva, la depressione e i disturbi alimentari si riscontrano in tutte le fasi della malattia in maniera non significativamente diversa tra le fasi, mentre le allucinazioni, l'agitazione psicomotoria, il disinteresse e l'attività afinalistica tendono ad essere ingravescenti [17].

Nonostante non sia possibile una trasposizione dei dati sperimentali ottenuti dallo studio dei modelli comportamentali animali è utile sottolineare che le valutazioni neuropsicologiche più utilizzate nell'uomo sottostimano alcuni parametri comportamentali, come il comportamento alimentare, quello sessuale e l'aggressività, rilevabili nell'animale e facilmente riscontrati anche nella specie umana [18]. Occorre precisare che alcuni modelli animali non sono affatto assimilabili al modello umano, come quello roditore, mentre quello canino gli è più vicino [19].

Molti strumenti per la valutazione delle alterazioni comportamentali, come il *neurobehavioral cognitive status examination* (NCSE), il *Milan overall dementia assessment* (MODA), il *clinician interview-based*

impression (CIBI) e il *clinical dementia rating scale* (CDR), valutano infatti, una gamma ristretta di disturbi comportamentali, senza analizzarne le caratteristiche nella loro globalità [20-24]. Inoltre, non tutte le scale sono sensibili al cambiamento clinico e ciò è una difficoltà considerevole quando si devono eseguire studi clinico-farmacologici [25]. Recentemente l'applicazione di test di valutazione più completi, come l'*Alzheimer disease assessment scale* (ADAS), ha reso possibile mettere in relazione alcuni indici di performance cognitiva con le modificazioni comportamentali, escludendo però altri parametri, quali il comportamento alimentare, il sonno, l'attività sessuale.

Obiettivi

In questo studio abbiamo considerato l'evoluzione clinica di 100 pazienti di età superiore a 65 anni affetti da probabile morbo di Alzheimer, dall'esordio dei sintomi alle fasi terminali.

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare se, nella complessità dei cambiamenti cognitivi e comportamentali dei pazienti affetti da probabile morbo di Alzheimer, è possibile identificare un'ordinata sequenza di modificazioni comportamentali, cognitive e neuropsichiatriche durante il decorso naturale della malattia.

Materiali e metodi

Cento pazienti, di età superiore ai 65 anni, affetti da probabile morbo di Alzheimer, sono stati seguiti per un periodo di tempo di circa 4 anni, dal momento in cui è stato posto il quesito diagnostico sino all'*exitus*.

La diagnosi di probabile morbo di Alzheimer è stata effettuata secondo i criteri diagnostici fondati sull'esclusione di altre cause di demenza attraverso un protocollo, che è stato standardizzato dal National Institute of Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association Work Group Criteria (NINCDS-ADRDA) [26]. Tali criteri consentono un'analisi dimensionale dei sintomi [27]. L'assenza di altre patologie cerebrali concomitanti è stata accertata mediante TC o RM encefalica senza mezzo di contrasto, effettuata al momento della diagnosi.

Il periodo intercorrente dal probabile esordio sino alla nostra osservazione è stato ricostruito mediante indagine anamnestica fornita dai *caregiver* in ben 87 pazienti; gli altri 13 pazienti sono stati direttamente osservati e testati durante lo stadio iniziale della malattia. Nelle fasi seguenti, dalla diagnosi all'*exitus*, sono state eseguite valutazioni neuropsicologiche e

comportamentali con frequenza trimestrale. I pazienti sono tornati in ambulatorio per tutte le volte in cui erano in condizioni di farlo; i pazienti ricoverati in strutture di lunga degenza sono stati visitati in quelle strutture.

L'evoluzione temporale della malattia è stata così suddivisa: fase precoce (t0), fase di stato (t1), fase neurologica (t2) e fase internistica (t3). Come fase t0 è stata assunta una fase in cui il paziente evidenzia un calo degli interessi, manifesta indifferenza verso i problemi familiari e lavorativi (riduzione dell'assunzione di responsabilità), turbe della memoria (in genere minimizzate dal paziente stesso ed attribuite al carico di lavoro e all'affaticamento); è conservata una certa consapevolezza del calo delle funzioni e intellettive e dell'aumentata difficoltà nel mantenimento di accettabili relazioni interpersonali. Possono essere presenti ansia e depressione, sia come primi sintomi sia come conseguenza della suddetta consapevolezza di decadimento funzionale. La fase t1 è caratterizzata da un deficit progressivo della funzione mnesica (è compromessa la memoria a breve termine, mentre è relativamente conservata quella a lungo termine), da indecisione, maggiori difficoltà dell'attenzione, ridotta capacità di critica e di giudizio, scadimento della prestazione lavorativa, ridotta partecipazione alle attività quotidiane, apatia, scarsa cura della persona, acalcolia, agrafia, turbe del linguaggio e della rappresentazione simbolica. Nel corso di questo stadio si possono riscontrare riflessi primitivi. Nella fase t2 le turbe mnesiche si aggravano, estendendosi a quella a lungo termine, insorgono modificazioni comportamentali che si estrinsecano in una noncuranza della propria persona, inapproprietezza nei contesti sociali, indifferenza, bizzarrie, inadeguatezza nell'espletamento dei bisogni corporali; in questa fase è frequente il mancato riconoscimento dei volti familiari. Possono comparire più tardi disturbi extrapiramidali, convulsioni generalizzate e mioclonie. La fase t3 è invece caratterizzata da tetraparesi in flessione, marcato scadimento delle condizioni cliniche generali, bassa resistenza alle infezioni, complicanze broncopolmonari e mancato controllo delle funzioni neurovegetative.

Le variabili comportamentali da noi osservate sono state le seguenti: comportamento sessuale, comportamento alimentare, depressione, ansia, allucinazioni, deliri, iterazioni e/o perseverazioni.

Le variabili cognitive prese in esame sono le seguenti: apprendimento, memoria, comprensione del linguaggio, produzione del linguaggio, prassia, orientamento, abilità di inibire le risposte "automatizzate" per consentire risposte "ragionate" ("affaticamento" dell'attenzione), funzioni visuo-spaziali, agnosia, attenzione, pensiero astratto.

Altre variabili neuropsichiatriche valutate: delirium, crisi comiziali, tremori/rigidità, atassia/ipercinesia.

È stata quindi eseguita un'analisi descrittiva, dettagliata secondo la distribuzione di frequenza, per ogni variabile considerata in ciascuno dei tempi rilevati (t0, t1, t2, t3).

I disturbi comportamentali e il delirium sono stati osservati, ed annotati come presenti o assenti, sulla base dei criteri definiti dal *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV) [28].

I deficit cognitivi sono stati diagnosticati nel modo seguente:

- apprendimento: attraverso il test della rievocazione immediata e differita delle 15 parole di Rey [29];
- memoria: con il test *memory assessment scale verbal span* [30];
- comprensione del linguaggio: tramite il *token test* [31] e il *Boston naming test* [32];
- produzione del linguaggio: sia con il *Boston naming test* [32] sia con il *FAS test of verbal fluency* [33];
- prassia: tramite il test copia di disegni a mano libera (CD) [34];
- orientamento temporale: attraverso il *Benton temporal orientation test* [35];
- funzioni visuo-spaziali: tramite il test delle matrici colorate progressive di Raven [36];
- l'affaticamento dell'attenzione e la capacità di inibire le risposte attraverso lo *Stroop test* [37];
- agnosia: utilizzando la sezione relativa all'astereognosi della batteria di test sensoriale-percettiva di Halstead-Reitan [38];
- attenzione: con il test delle matrici attentive [39];
- pensiero astratto: tramite il test dei proverbi [40] e la batteria di test *Wisconsin sorting card test* [41].

Le crisi comiziali, il tremore/rigidità, l'atassia/ipercinesia sono stati diagnosticati sulla base dei sintomi presentati nel tempo (per le crisi comiziali) e sulla base dell'esame neurologico (tremore/rigidità, atassia/ipercinesia).

Non abbiamo preso in considerazione i farmaci utilizzati nel nostro campione. Infatti, i farmaci che i nostri pazienti assumevano erano vari e variabili, e ciò non consentiva la formazione di gruppi sufficientemente numerosi né consentiva la formazione di un numero basso di sottogruppi. I farmaci più prescritti erano il donepezil, la rivastigmina, seguiti dai nootropi (piracetam e aniracetam) e la galantamina, un farmaco di recente introduzione, che all'epoca dello svolgimento dello studio era in fase sperimentale. Era altresì frequente la prescrizione in *add-on* di neurolettici, come l'aloiperidolo, ma anche dei nuovi antipsicotici atipici (risperidone e olanzapina).

Risultati

Sono stati considerati 100 soggetti (63 uomini, 37 donne) di età superiore a 65 anni affetti da probabile morbo di Alzheimer.

L'età media all'esordio dei sintomi è risultata, anamnesticamente, di 62,95 anni, con una deviazione standard (DS) di 11,32.

L'età media alla diagnosi è risultata essere di 65,43 anni, DS = 12,54.

L'età media al decesso è risultata di 70,78 anni, DS = 8,3.

La TC e/o la RM encefaliche avevano dimostrato un quadro di tipo atrofico.

Sulla base delle osservazioni, è stato possibile identificare alcuni parametri caratteristici in ognuno dei 4 momenti considerati (t0, t1, t2, t3).

Nelle fasi iniziali (t0) della malattia sono riferiti più frequentemente problemi di memoria, per lo più a lungo termine, accompagnati da disturbi dell'affettività, di tipo depressivo (40%) o ansia (30%). Si sono osservati disturbi del comportamento sessuale nel 15% dei soggetti, con una drastica riduzione della frequenza dei rapporti. I pazienti presentavano disorientamento di tipo temporale o spaziale, con caratteristiche per lo più episodiche. Nessun paziente è deceduto durante questa fase di malattia. La distribuzione di frequenza per le variabili considerate al tempo t0, è riportata nella Tabella 1. Va sottolineato che solo 13 soggetti sono stati osservati e sottoposti a valutazione neuropsicologica diretta durante questo stadio di malattia. I rimanenti (n = 87) hanno fornito indicazioni con l'aiuto di un caregiver. Questi pazienti, al momento in cui sono giunti alla nostra osservazione, così si distribuivano attraverso le varie fasi: fase t0, n = 13; fase t1, n = 52; fase t2, n = 35; fase t3, n = 0. Sebbene le valutazioni siano state trimestrali, noi riportiamo i dati medi di tutte le valutazioni relative ad ogni periodo (t0, t1, t2 e t3). I sintomi riferiti dal caregiver non sono risultati significativamente diversi nei due gruppi considerati (t test, $p < 0,01$). È tuttavia possibile, che la valutazione della sfera sessuale, ottenuta mediante un'indagine retrospettiva con informazioni riferite dai caregivers, sia stata sottostimata.

La durata di questo stadio è risultata estremamente variabile, la più variabile tra tutte: 17 mesi in media, DS = 12 mesi.

I pazienti osservati direttamente (n = 13) hanno avuto una durata media della fase t0 approssimabile a 18 mesi, DS = 3. La variabilità è risultata maggiore nel gruppo dei pazienti per i quali le informazioni sono state ottenute anamnesticamente: i *caregiver* dei pazienti indagati retrospettivamente hanno riferito infatti, una durata media di circa 16 mesi, DS = 12. La deviazione standard elevata è espressione indiretta della variabilità delle informazioni. Il motivo è da

Tabella 1. Evoluzione dei sintomi e segni nel tempo (espressi in percentuale di presenza nella popolazione osservata; n = 100) in pazienti con morbo di Alzheimer

Sintomo/segno	t0 (%)	t1 (%)	t2 (%)	t3 (%)
Depressione	40	40	24	24
Sessualità	15	15	8	0
Alimentazione	10	10	80	96
Ansia	30	44	50	22
Allucinazioni	1	1	12	28
Deliri	1	1	22	45
Iterazioni e/o perseverazioni	0	0	38	59
Apprendimento	10	10	52	100
Memoria	75	93	100	100
Fasia recettiva	1	33	78	90
Fasia espressiva	12	62	80	90
Prassia	0	10	65	90
Orientamento	15	45	75	95
Funzioni visuo-spaziali	0	5	18	18
Agnosia	0	0	2	61
Attenzione	11	47	75	95
Pensiero astratto	0	38	42	100
Delirium	0	0	11	97
Crisi comiziali	0	1	1	1
Tremori/rigidità	0	8	12	52
Atassia/iperinesia	1	0	10	38

ricercare principalmente nell'indagine anamnesticamente, che a tal proposito ha fornito risultati che, pur sovrapponibili in termini qualitativi a quelli dei pazienti osservati direttamente in questa fase, è eterogenea rispetto alla durata della malattia.

Nella fase t1 di malattia, la cui durata media è risultata essere 23 mesi, DS = 8, è possibile evidenziare un grave peggioramento delle capacità mnestiche, in più del 90% dei pazienti; l'inizio del deterioramento delle funzioni relative al linguaggio, con esordio, generalmente più evidente per la fascia nomenclativa e per la comprensione di variabili complesse.

È evidenziabile inoltre, un deficit dell'attenzione in un numero rilevante di soggetti (46%). Il deficit dell'orientamento, prevalentemente di tipo temporo-spaziale, si manifesta come nella fase t0, in modo costante e non episodico. Contemporaneamente al deficit di comprensione ed al deficit di attenzione si associa un'iniziale difficoltà di ragionamento astratto, in parte attribuibile alla comprensione lesa, in parte alla difficoltà di esecuzione mentale di procedimenti

logico- astratti. I disturbi dell'affettività risultano invariati nella frequenza; l'ansia è lievemente aumentata rispetto alla fase precedente. La distribuzione di frequenza per le variabili considerate al tempo t1, è riportata nella Tabella 1. In questa fase di malattia sono deceduti 3 soggetti, per lo più per motivi cardiocircolatori (2 infarti miocardici, 1 embolia respiratoria).

La fase t2, durata media 17 mesi, DS = 4, è risultata la più ricca di correlati psicopatologici (Tab. 1). È possibile infatti, evidenziare disturbi dell'alimentazione nell'80% dei soggetti (sia di tipo ipocalorico che ipercalorico), un ulteriore aumento della quota di ansia libera (50%), che a tratti si configura come agitazione psicomotoria. Compaiono, inoltre, fenomeni produttivi, prevalentemente di tipo delirante nel 23%, ed iterazioni verbali e/o gestuali, sino alle perseverazioni nel 38%. I disturbi cognitivi gravi, non permettono più l'effettuazione dei test neuropsicologici. In particolare il grave deficit dell'attenzione, presente nella maggior parte dei pazienti (74%), non consente una concentrazione sufficiente per la valutazione di altre funzioni neuropsicologiche. L'agitazione psicomotoria è rilevabile dal *Neuro-psychiatric index* e si correla alla gravità della patologia e alla formazione di neurofibrille (*tangles*) [42].

L'eloquio spontaneo è caratterizzato da una limitazione del vocabolario, ed è accompagnato da frequenti parafasie fonemiche e semantiche, che talora si esprimono in una gergofasia ed in neologismi indecifrabili. Inizia a manifestarsi un'aprassia relativamente a funzioni routinarie come quella dell'abbigliamento, per altro semplice da valutare, nel 65% dei soggetti. Si manifestano segni di tipo extrapiramidale, in parte riconducibili all'uso protratto di neurolettici, somministrati a scopo sedativo. In questa fase di malattia, si sono verificati 14 decessi per cause prevalentemente cardiocircolatorie e respiratorie (4 infarti miocardici, 2 ictus cerebrali, 4 edemi polmonari acuti, 2 insufficienze renali, 2 cause non meglio definite).

Nell'ultima fase (t3) di malattia della durata media di 6 mesi, DS = 2, i dati si riferiscono ai rimanenti 83 soggetti (Tab. 1). Il dato più evidente in questa fase, per lo più internistica, ha riguardato i disturbi dell'alimentazione nel 95% dei soggetti, con una tendenza all'iponutrizione, conseguente cachessia ed *exitus* (n = 67). Tra i disturbi comportamentali più importanti, i deliri sono aumentati di frequenza (46%) e di gravità e accompagnati spesso da agitazione psicomotoria ad andamento subacuto. Le performance cognitive non sono state più oggetto di analisi a causa della completa disintegrazione delle funzioni intellettive. I 16 decessi rimanenti sono stati attribuiti a cause prevalentemente cardiocircolatorie: 9 infarto del miocardio acuto, 7 cause indeterminate.

Discussione

In questo studio, che ha considerato l'evoluzione clinica nell'arco del tempo globale della malattia, dall'esordio dei sintomi fino all'*exitus*, in 100 pazienti affetti da probabile morbo di Alzheimer con età superiore a 65 anni abbiamo identificato sequenze ordinate di modificazioni comportamentali, cognitive, neurologiche e psichiatriche durante il decorso naturale della malattia, soprattutto per quello che riguarda le prime. Per contro, le alterazioni neuropsicologiche, valutate tramite test appositi, non dimostravano un pattern caratteristico nelle fasi più precoci della malattia stessa. Esporremo di seguito le nostre considerazioni sui risultati ottenuti stadio per stadio.

I stadio: i sintomi affettivi possono precedere i disturbi cognitivi

La prima fase è stata studiata solo attraverso un'indagine retrospettiva, dal momento che la diagnosi è stata ipotizzata sulla base di un'osservazione diretta e di somministrazione di scale neuropsicologiche solo in 13 pazienti. L'esordio dei sintomi per i restanti 87 soggetti è risultato antecedente alla diagnosi mediamente di poco meno di due anni. Quest'intervallo di tempo (due anni) costituisce un periodo relativamente lungo, all'interno del quale potrebbero essersi inseriti altri elementi che sono sfuggiti all'osservazione dei *caregiver*. Tuttavia, le informazioni fornite possono essere considerate relativamente attendibili, dal momento che la sintomatologia da loro riferita appare sovrapponibile a quella dei 13 pazienti osservati direttamente nel corso dello studio. Altri tipi di correlazione non sono attuabili a causa della bassa numerosità del nostro campione (casi seguiti dall'inizio).

Nonostante questo limite metodologico, uno degli elementi più rilevanti è rappresentato dal fatto che, nella fase precoce (t0), circa il 65% dei pazienti presentava disturbi della sfera comportamentale o affettiva (ansia, depressione), accanto alla riduzione delle funzioni mnesiche. I test neuropsicologici utilizzati nello screening dei 13 pazienti hanno mostrato un deterioramento delle funzioni mnesiche ed un iniziale disorientamento di intensità lieve. In questo contesto, il rallentamento dell'ideazione, rilevabile nelle sindromi depressive, può precedere di molto l'alterazione dei contenuti di pensiero, nel senso del coinvolgimento del pensiero astratto. Da un punto di vista anatomico le due funzioni interessano aree cerebrali in parte diverse. Da un lato, il rallentamento dell'ideazione, con conservazione dei contenuti, può essere l'espressione di un interessamento del sistema sottocorticale, d'altra parte la limitazione della logica

astratta può essere l'espressione di un processo patologico ad interessamento primariamente corticale: l'atrofia corticale non sempre esclude quella sottocorticale, dimostrando corretto, in questi casi, parlare di un coinvolgimento del sistema cortico-sottocorticale.

Se fosse necessario applicare i criteri del NINCDS-ADRDA, o anche i criteri del DSM-IV in questa fase (t0), il campione preso in esame non potrebbe rientrare nella diagnosi di morbo di Alzheimer, dal momento che il declino cognitivo sarebbe ancora esiguo, mentre sarebbe più proponibile la diagnosi di *forgetfulness*, stato caratterizzato da dimenticanze, tipico dell'anziano. La concomitanza di un coinvolgimento dell'affettività potrebbe orientare verso una forma di demenza pseudodepressiva [43].

In questa fase precoce, quindi, i criteri diagnostici attualmente in uso non riescono ad individuare i pazienti che svilupperanno una forma conclamata di morbo di Alzheimer.

II stadio: predittività dei test neuropsicologici

Il campione della fase t1 può ritenersi sufficientemente omogeneo.

In questo stadio di malattia, in cui si è manifestato il quadro tipico del morbo di Alzheimer, è stata posta diagnosi nel 100% dei soggetti, ed è ancora possibile somministrare i test neuropsicologici tradizionali. Nella fase t0, i test somministrati, come abbiamo osservato, non hanno permesso di evidenziare segni della sindrome alogica di Reich (afasia, aprassia, agnosia), quanto la semplice riduzione della memoria di rievocazione. Questa fase di malattia è risultata essere la più lunga in termini cronologici, con una durata di 23 mesi \pm 8 mesi. L'intervallo temporale è estremamente importante, poiché condiziona le strategie terapeutiche e diagnostiche di questa fase della malattia.

III stadio: parziale inapplicabilità dei test neuropsicologici classici

Nella fase t2, è stato possibile evidenziare disturbi del comportamento piuttosto rilevanti, una ipo o ipernutrizione, un aumento notevole della quota di ansia libera, che a tratti si presenta con le caratteristiche vere e proprie dell'agitazione psicomotoria, la comparsa di fenomeni produttivi, prevalentemente di tipo delirante, nonché con iterazioni verbali e/o gestuali, sino alle perseverazioni.

La sintomatologia depressiva è meno evidente rispetto alla fase t1. I disturbi cognitivi, oramai conclamati, non permettono più di utilizzare i test neuropsicologici a disposizione. Ciò è dovuto preva-

lentemente al fatto che i grossi deficit dell'attenzione e della fascia condizionano notevolmente le risposte a test complessi che non prescindono dalla valutazione di attenzione e fascia, come il NCSE, il MODA, il CIBI, l'ADAS e il CDR. L'osservazione clinica dei pazienti, l'aprassia, la difficoltà di comunicazione verbale (già evidente durante l'eloquio spontaneo), testimoniano l'ulteriore aggravamento delle funzioni cognitive. In questa fase compaiono sintomi di interesse neurologico, quali l'ipertonio o l'acinesia, espressione di un possibile coinvolgimento di sistemi sottocorticali e corticali, o di una reazione indesiderata a farmaci neurolettici. Durante questa fase di malattia sono spesso inapplicabili i test neuropsicologici attualmente a disposizione. Da aspetti quali il comportamento quotidiano o l'atteggiamento spontaneo si può evidenziare un peggioramento clinicamente significativo delle condizioni psichiche [44].

IV Fase: totale inapplicabilità dei test neuropsicologici classici

Nell'ultima fase (t3), la completa disintegrazione delle funzioni cognitive non permette più la possibilità di interagire con il malato. Questa fase, dove sono prevalenti le complicanze internistiche, è caratterizzata dal peggioramento di tutte le funzioni citate, sia elementari che complesse. I disturbi comportamentali e cognitivi, notevolmente aumentati rispetto alla fase precedente, sono aggravati da episodi confusionali, spesso su base metabolica, che complicano ulteriormente il quadro clinico (Tab. 1).

In sintesi è possibile evidenziare una prima fase, nella quale prevalgono i disturbi mnesici iniziali, i quali possono essere concomitanti o addirittura preceduti dai disturbi della sfera affettiva. Questa fase, estremamente importante ai fini della diagnosi differenziale, può sfuggire all'osservazione clinica. L'uso delle neuroimmagini ha la funzione precipua di escludere diverse patologie che determinano un deterioramento cognitivo. Nella seconda fase generalmente si pone diagnosi, grazie all'osservazione di funzioni "marker", quali la prassia, la fascia e la gnosis, e all'applicabilità di test di valutazione neuropsicologica tradizionale.

Nella terza fase l'interessamento frequente di funzioni cognitive semplici, quali l'attenzione e la comprensione, rende difficile la rilevazione delle funzioni cognitive complesse. Sono più facilmente evidenziabili, invece, le anomalie del comportamento e tutte le modificazioni che possono osservarsi in riferimento alle attività quotidiane (abbigliamento, fluenza spontanea, riconoscimento di persone note, ecc.).

La quarta fase è caratterizzata da una disintegrazione completa delle funzioni cognitive; in questa fase si verificano complicanze internistiche responsabili dell'*exitus*. La mortalità è aumentata attraverso le fasi, come previsto nel modello markoviano di Chausalet e Thompson [45].

I nostri risultati sono analoghi a quelli ottenuti da altri gruppi di ricerca [46]. Nel nostro studio osservazionale naturalistico non abbiamo incluso pazienti trattati con terapie specifiche; la terapia con farmaci che aumentano la funzione colinergica influisce in maniera differenziale i vari cluster sintomatologici; in uno studio tedesco, la terapia con rivastigmina per due anni non ha impedito il deterioramento sintomatologico cognitivo, mentre ha ribaltato la sintomatologia comportamentale e ha modificato in modo imprevedibile quella psicotica (neuropsichiatria) [47]. Invece, la terapia neurolettica e sedativa tende a peggiorare i sintomi cognitivi e comportamentali [48]. Nel nostro studio non abbiamo osservato una riduzione dei deliri nel tempo, come ha rilevato un recente studio americano [49], bensì un aumento esponenziale (Tab. 1). In questo studio non abbiamo indagato specificamente i sintomi relativi ai disturbi del sonno; questi disturbi sembrano legati a fattori genetici [50].

Il tasso di crisi comiziali nel nostro studio (0-1%) è risultato più basso di quello riscontrato in letteratura [51], nonostante il morbo di Alzheimer costituisce di per sé un fattore di rischio di epilessia [52].

Conclusioni

In questo studio, volto a valutare l'esistenza di possibili pattern di modificazioni di segni e sintomi nel disturbo di Alzheimer, abbiamo identificato variazioni ordinate sequenziali di segni e sintomi comportamentali, neurologici, psichiatrici e cognitivi attraverso le fasi del disturbo. La metodologia testistica neuropsicologica attuale è applicabile in una fase intermedia di malattia, dove i sintomi non sono né troppo pochi né troppo rilevanti. In realtà, l'evoluzione della malattia di Alzheimer si volge lungo un continuum neuropsichiatrico che coinvolge sia funzioni cognitive che psichiche.

In questo studio si è tentato di applicare alla valutazione del paziente affetto da morbo di Alzheimer alcuni modelli animali elementari, durante tutto il decorso globale della malattia, in particolare osservando anomalie del comportamento. Poiché la sola osservazione clinica del paziente permette di porre diagnosi in termini psicopatologici, la valutazione del comportamento sembrerebbe più completa di quella neuropsicologica, potendosi applicare in tutti gli stadi della malattia (Tab. 1). Potrebbe essere utilizzata,

eventualmente, insieme ad una valutazione neuropsicologica, seriata per stadiazione di malattia, consentendo di rilevare il deterioramento neuropsichico durante tutto il decorso del morbo di Alzheimer. L'utilità del pronto riconoscimento del morbo di Alzheimer nel rallentare il decorso della malattia è stata riconosciuta anche da altri [53].

Ricevuto il 14 luglio 2004.

Accettato il 10 novembre 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert PH, Médecin I. Behavioral abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Méd Interne (Paris)* 1998;149:216-20.
2. Wild KV, Kaye JA, Oken BS. Early noncognitive change in Alzheimer's disease and healthy aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:199-205.
3. Devanand DP. The interrelations between psychosis, behavioral disturbance, and depression in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13(Suppl. 2):S3-8.
4. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert PH, Bertogliati C, Darcourt J, Benoliel J, Aubin-Brunet V, Pringuey D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:511-7.
5. Green CR, Marin DB, Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M, Fine E, Davis KL. The impact of behavioral impairment of functional ability in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:307-16.
6. Rainer M, Mucke HA, Masching A, Haushofer M. Non-cognitive symptom profiles in dementia-experience from psychiatric services and memory clinics. *Psychiatr Prax* 1999;26:71-5.
7. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999;14:41-54.
8. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *Neurology* 1999;246:6-15.
9. Elmstahl S, Stenberg I, Annerstedt L, Ingvad B. Behavioral disturbances and pharmacological treatment of patients with dementia in family caregiving: a 2-year follow-up. *Int Psychogeriatr* 1998;10:239-52.
10. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, Strickland T, O'Connor SM, Rosenberg-Thompson S, Cummings JL. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:180-6.
11. Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:52-8.
12. Ritchie K. Neuropsychological assessment in Alzheimer's disease: current status and future directions. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl. 1):95-104; discussion 143-50.

13. Nehen HG. Abklärung bei Verdacht auf Demenzerkrankungen. *Ther Umsch* 1997;54:309-13.
14. Reichman WE, Negron A. Negative symptoms in the elderly patient with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(Suppl. 1):S7-11.
15. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, Cahn-Weiner DA, Cohen R, Cummings JL. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:214-21.
16. Reisberg B, Auer SR, Monteiro I, Boksay I, Sclan SG. Behavioral disturbances of dementia: an overview of phenomenology and methodologic concerns. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl. 2):169-80; discussion 181-2.
17. Wasiak B, Gabryelewicz T, Łuczywek E, Pfeffer A, Czyżewski K, Styczyńska M, Gołbiowski M, Matysiak W, Barcikowska M. Częstość oraz intensywność występowania zaburzeń psychicznych i zachowania w otępieniu o różnym nasileniu w przebiegu choroby Alzheimera (Frequenza e intensità dei sintomi comportamentali e psicologici nel corso del morbo di Alzheimer). *Psychiatr Pol* 2001;35:93-107.
18. Ritchie K. Neuropsychological assessment in Alzheimer's disease: current status and future directions. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl. 1):95-104; discussion 143-50.
19. Overall KL. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:727-76.
20. Nehen HG. Abklärung bei Verdacht auf Demenzerkrankungen. *Ther Umsch* 1997;54:309-13.
21. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Booth R, Darby A, Wohl M, Benson DF. Behavioral phenomenology in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and late-life depression: a retrospective analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:67-74.
22. Zaudig M. Assessing behavioral symptoms of dementia of the Alzheimer type: categorical and quantitative approaches. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl. 2):183-200.
23. Derouesne C, Guigot J, Chermat V, Winchester N, Lacomblez L. Sexual behavioral changes in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996;10:86-92.
24. Kluger A, Ferris SH. Scales for the assessment of Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am* 1991;14:309-26.
25. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:181-96.
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. Loewenstein DA, Ownby R, Schram L, Acevedo A, Rubert M, Arguelles T. An evaluation of the NINCDS-ADRDA neuropsychological criteria for the assessment of Alzheimer's disease: a confirmatory factor analysis of single versus multi-factor models. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23:274-84.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition (DSM-IV). Washington, District of Columbia: American Psychiatric Association Press; 1994.
29. Rey A. Mémoire d'une série de 15 mots en 5 répétitions. In: Rey A (Ed.). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1958.
30. Williams JM. *Memory assessment scales professional manual*. Odessa (Florida): Psychological Assessment Resources; 1991.
31. Prins RS, Schoonen R, Vermeulen J. Efficacy of two different types of speech therapy for aphasic stroke patients. *Appl Psycholinguist* 1989;10:85-123.
32. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test*. 2nd edition. Philadelphia (Pennsylvania): Lea & Febiger; 1983.
33. Spreen O, Benton AL. *Neurosensory Centre for Comprehensive Examination of Aphasia (NCCEA)*. Revised Edition. Victoria, British Columbia, Canada: University of Victoria, Neuropsychological Laboratory; 1977.
34. Gainotti G, Miceli G, Caltagirone C. Constructional apraxia in left brain-damaged patients: a planning disorder? *Cortex* 1977;13:109-18.
35. Benton AL, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment. A clinical manual*. New York: Oxford University Press; 1983.
36. Raven JC. *Progressive matrices*. London: H.K. Lewis & Co; 1947.
37. Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. *Stroop neuropsychological screening test*. Odessa (Florida): Psychological Assessment Resources; 1989.
38. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation*. 2nd edition. Tucson (Arizona): Neuropsychology Press; 1993.
39. Spinnler H, Tognoni G (Ed.). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J Neurol Sci* 1987;(Suppl. 8, n. 6):1-120.
40. Gorham DR. *Clinical manual for proverbs test*. Missoula, Montana: Psychological Test Specialists; 1956.
41. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin card sorting test manual-revised and expanded (WCST)*. Odessa (Florida): Psychological Assessment Resources; 1993.
42. Cummings JL, McPherson S. Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias. *Aging (Milano)* 2001;13:240-6.
43. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5.
44. Migliorelli R, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1995;25:505-13.
45. Chausselet TJ, Thompson WA. Data requirements in a model of the natural history of Alzheimer's disease. *Health Care Manag Sci* 2001;4:13-9.

46. Honig LS, Mayeux R. Natural history of Alzheimer's disease. *Aging (Milano)* 2001;13:171-82.
47. Wobrock T, Retz-Junginger P, Retz W, Supprian T, Rösler M. Ausprägung, Stabilität und Muster kognitiver und nicht kognitiver Symptome bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Verlaufsbeobachtungen über zwei Jahre unter konstanten Behandlungsbedingungen mit Rivastigmin (Presentazione e stabilità di pattern sintomatologici cognitivi e non cognitivi presso pazienti con demenza di Alzheimer. Decorso della malattia lungo un periodo di due anni sotto condizioni di trattamento costante con rivastigmina). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003;71(4):199-204.
48. Lopez OL, Becker JT. Factores que modifican el curso natural de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2003;37:149-55.
49. Holtzer R, Tang MX, Devanand DP, Albert SM, Wegesin DJ, Marder K, Bell K, Albert M, Brandt J, Stern Y. Psychopathological features in Alzheimer's disease: course and relationship with cognitive status. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:953-60.
50. Yesavage JA, Friedman L, Kraemer H, Tinklenberg JR, Salehi A, Noda A, Taylor JL, O'Hara R, Murphy G. Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status and longitudinal course. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:20-4.
51. Risse SC, Lampe TH, Bird TD, Nochlin D, Sumi SM, Keenan T, Cubberley L, Peskind E, Raskind MA. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990;4:217-25.
52. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 1990;47:847-50.
53. Chang CY, Silverman DH. Accuracy of early diagnosis and its impact on the management and course of Alzheimer's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:63-9.