

FISIOLOGIA DELLE FUNZIONI ESECUTIVE FRONTALI: CORRELAZIONI CON IL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALIE

Fabrizio Benedetti

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Definizione

Definire il concetto di funzioni esecutive non è semplice. Infatti tale termine non si riferisce ad una singola entità, bensì ad un insieme di diversi sottoprocessi necessari per svolgere un determinato compito.

In altre parole, le funzioni esecutive raggruppano processi come l'attenzione, la memoria di lavoro (working memory), la soluzione di problemi (problem solving), la progettazione, e la modificazione del comportamento, necessari per raggiungere un particolare fine in maniera articolata e flessibile.

Tradizionalmente le funzioni esecutive sono sempre state fatte risalire ai lobi prefrontali. Pertanto, soprattutto in passato, parlare di funzioni esecutive significava parlare di funzioni dei lobi prefrontali.

Come apparirà chiaro in seguito, questo concetto non è del tutto vero poiché le connessioni corticali-sottocorticali, particolarmente con lo striato, sembrano svolgere un ruolo essenziale.

E' tuttavia fuori dubbio che i lobi prefrontali svolgono un ruolo fondamentale.

I lobi frontali

I lobi frontali, e particolarmente la parte più anteriore (lobi prefrontali), sono quelli che si sono più sviluppati nell'uomo rispetto agli altri primati.

Non sorprende dunque che le regioni cerebrali che si trovano nei lobi frontali siano deputate a funzioni particolarmente complesse.

L'analisi neuroanatomica e neurofisiologica dettagliata delle aree frontali e prefrontali è particolarmente complessa e richiede uno sforzo atto a capire la correlazione fra differenti regioni cerebrali e differenti tipi di comportamento.

Al fine di semplificare tale analisi, è utile suddividere una corteccia prefrontale laterale da una corteccia prefrontale mediale, sebbene una suddivisione così netta in realtà non esista.

La corteccia prefrontale laterale è implicata in funzioni quali la memoria di lavoro (working memory), e può essere ulteriormente suddivisa in corteccia prefrontale dorso-laterale e corteccia prefrontale ventro-laterale.

Mentre la parte ventro-laterale sembra controllare il mantenimento delle informazioni immagazzinate, la parte dorso-laterale appare responsabile della selezione di tali informazioni (Elliott 2003).

Al contrario, la corteccia prefrontale mediale sembra essere meno implicata nella memoria di lavoro.

Nella parte mediale del lobo prefrontale possiamo distinguere due aree importanti, la corteccia cingolata anteriore e il giro frontale superiore.

E' stato visto che la corteccia cingolata anteriore è importante nell'identificazione di

errori effettuati dopo l'attuazione di un determinato comportamento, mentre il giro frontale superiore sembra essere più implicato nella selezione e flessibilità di un compito da eseguire (task switching) (Rushworth et al 2004).

Tali suddivisioni anatomiche e funzionali, e la loro correlazione con il comportamento, non sono sempre così nette, e spesso esiste un certo grado di sovrapposizione fra localizzazione anatomica e funzione.

Pertanto, il ruolo esatto delle diverse aree frontali e prefrontali attende ancora una precisa definizione.

A tal proposito, il concetto di funzioni esecutive nasce dal fatto che, al fine di attuare un comportamento mirato ad un determinato scopo, i differenti sotto-processi delle differenti aree frontali e prefrontali vanno incontro ad una complessa integrazione per dare origine a ciò che viene definito "controllo esecutivo".

Genetica delle funzioni esecutive

Recentemente si è iniziata ad analizzare una possibile correlazione fra geni e funzioni esecutive (Goldberg and Weinberger 2004).

Per esempio, la dopamina gioca un ruolo fondamentale nei diversi sotto-processi frontali descritti sopra, e diversi polimorfismi sono stati descritti per il gene che specifica la catecol-O-metiltransferasi (COMT), l'enzima coinvolto nella degradazione della dopamina. È stato descritto un polimorfismo a singolo nucleotide della COMT, il quale produce una proteina con una sostituzione di un singolo aminoacido.

Infatti la valina viene sostituita con la metionina nel codone 158.

La COMT con metionina ha un'attività enzimatica minore rispetto all'enzima con valina. Pertanto maggiore dopamina è disponibile nei lobi prefrontali in soggetti omozigoti *metionina/metionina*.

Diversi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che i soggetti omozigoti *metionina/metionina* hanno una performance migliore nei test che valutano le funzioni esecutive frontali.

Sviluppo delle funzioni esecutive

Un interessante concetto che è emerso recentemente è la correlazione fra sviluppo delle funzioni esecutive nell'infanzia e nell'adolescenza e aumento del volume della sostanza bianca (Paus 2005).

Infatti, usando tecniche morfometriche quantitative, è stato possibile ricostruire le modificazioni della sostanza bianca e della sostanza grigia durante lo sviluppo.

Ciò che è emerso è il costante aumento della sostanza bianca sia localmente a livello dei lobi prefrontali sia globalmente a livello di altre regioni cerebrali.

Questo aumento di volume della sostanza bianca suggerisce un aumento delle connessioni, e quindi della comunicazione, fra differenti aree corticali e sottocorticali.

Inoltre, questo aumento delle connessioni suggerisce che la comunicazione fra lobi prefrontali e resto del cervello gioca di per sé un ruolo forse più importante delle singole aree corticali prefrontali.

Le connessioni fra lobi frontali e striato

Il concetto di comunicazione fra corteccia prefrontale e resto del cervello è ben evidenziato dai dati clinici e sperimentali che suggeriscono un ruolo fondamentale delle

connessioni fra corteccia prefrontale e striato (Elliott 2003, Heyder et al 2004).

In tal senso, lo studio della malattia di Parkinson è stato determinante nel comprendere tali connessioni.

Infatti, i pazienti parkinsoniani presentano un disturbo delle funzioni esecutive, e tale deficit si basa sull'interruzione di un circuito che va dalle regioni corticali prefrontali fino allo striato, di qui al globus pallidus e poi al talamo, per poi raggiungere nuovamente le regioni prefrontali.

Come accennato sopra, la dopamina gioca un ruolo determinante in tale circuito corticale-sottocorticale.

Pertanto lo studio di tali connessioni non può prescindere dallo studio delle vie dopaminergiche.

Metodi di misura delle connessioni intra- e inter-emisferiche

Con l'avvento di nuove metodiche neurofisiologiche di analisi, è oggi possibile studiare la comunicazione intra- e inter-emisferica fra differenti regioni cerebrali con precisione sempre maggiore.

Lo studio di funzioni complesse, come il controllo esecutivo, può essere affrontato mediante un elettroencefalogramma, standard o ad alta risoluzione, che ha lo scopo di analizzare quando e quali regioni cerebrali comunicano fra loro.

Oggi abbiamo a disposizione almeno due tipi di analisi.

La prima si basa sulla dinamica lineare ed è detta "analisi della coerenza".

Essa consiste nell'evidenziare la scarica sincrona del tracciato elettroencefalografico in differenti punti dello scalpo.

La seconda si basa sulla dinamica non lineare (caos analysis) e usa una procedura definita "informazione reciproca" (mutual information).

Mediante tale metodica è possibile analizzare sia la componente lineare che quella non lineare dell'elettroencefalogramma.

Lo sviluppo di tali metodiche neurofisiologiche è essenziale per comprendere l'integrazione di quei sotto-processi che danno origine al controllo esecutivo.

BIBLIOGRAFIA

Elliott R (2003)

Executive functions and their disorders.

Br Med Bull 65: 49-59.

Heyder K et al. (2004)

Cortico-subcortical contributions to executive control.

Acta Psychol 115: 271-289.

Goldberg TE, Weinberger DR (2004)

Genes and the parsing of cognitive processes.

Trends Cogn Sci 8: 325-335.

Paus T (2005)

Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence.

Trends Cogn Sci 9: 60-68.

Rushworth MFS et al. (2004)

Action sets and decisions in the medial frontal cortex.

Trends Cogn Sci 8: 410-417.

LA SINDROME DISESECUTIVA

Carlo Caltagirone^{1,2}, **Alberto Costa**²

¹ Clinica Neurologica, Università di Roma "Tor Vergata", ²IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

In termini generali, le funzioni esecutive fanno riferimento all'insieme dei processi mentali necessari per l'elaborazione di schemi cognitivo-comportamentali adattivi in risposta a condizioni ambientali nuove e impegnative (Owen, 1997).

Sono meccanismi cognitivi che consentono di ottimizzare la prestazione in situazioni che richiedono la simultanea attivazione di processi cognitivi differenti (Baddeley, 1986).

Tali funzioni appaiono particolarmente critiche quando devono essere generate e organizzate sequenze di risposte e quando nuovi programmi d'azione devono essere formulati ed eseguiti.

Nella prospettiva della neuropsicologia cognitiva, l'insieme dei processi che costituiscono il dominio delle funzioni esecutive può essere scomposto in "unità" cognitive parzialmente differenziabili (per una review, Grossi e Trojano, 2005).

Comprendono

- i) le capacità di pianificazione e valutazione delle strategie efficaci in relazione ad un fine specifico connesse con le abilità di problem-solving e la flessibilità cognitiva;
- ii) il controllo inibitorio e i processi decisionali che supportano la selezione della risposta funzionale e la modificazione della risposta (comportamento) in relazione al cambiamento delle contingenze ambientali (es. rinforzo);
- iii) il controllo attenzionale riferito alla capacità di inibire stimoli interferenti e di attivare l'informazione rilevante;
- iv) la memoria di lavoro che si riferisce a quei meccanismi cognitivi che consentono il mantenimento on-line e la manipolazione dell'informazione necessaria per l'esecuzione di operazioni cognitive complesse quali ad esempio il linguaggio, la comprensione e il ragionamento (Baddeley, 1986) configurandosi, dunque, come una funzione trasversale ripetto alle precedenti.

La compromissione dei processi esecutivi descritti da luogo ai quadri clinici che caratterizzano le *sindromi disesecutive*.

In una prospettiva neurobiologica, un ampio accordo è presente in letteratura sul considerare la corteccia prefrontale il principale substrato neurale di tali funzioni.

In particolare, studi comportamentali e di neuroimaging funzionale hanno permesso di differenziare il contributo delle diverse regioni della corteccia prefrontale nella mediazione delle diverse componenti delle funzioni esecutive (Grossi e Trojano, 2005; Monchi, 2001; Owen, 1997).

I risultati di questi studi evidenziano che le regioni orbito-frontali sono particolarmente coinvolte nei processi di decision making e nella capacità di modificare il comportamento in base al variare delle contingenze ambientali (es. rinforzo).

Lesioni in queste aree, infatti, producono una difficoltà di decidere in modo vantaggioso per se stessi e di rispettare le norme sociali (Bechara et al. 2000; Rolls, 2000).

Ricerche recenti indicano, inoltre, che la divisione mediale di questa regione cerebrale è particolarmente implicata nella capacità di prendere una decisione quando la situazione esterna ha caratteristiche di bassa strutturazione, cioè quando per decidere occorre basarsi su un sentimento soggettivo di correttezza - "*feeling of rightness*" (Elliott et al. 2000). La corteccia anteriore del cingolo appare coinvolta nei processi attentivi che consen-

tono l'attivazione dell'informazione utile e l'inibizione degli stimoli interferenti. Infine, la corteccia prefrontale laterale risulta implicata nei processi di pianificazione e organizzazione, nella flessibilità cognitiva, nel monitoraggio e la verifica delle risposte e nella memoria di lavoro (Petrides, 1994).

In relazione all'interesse che riveste in letteratura, un particolare approfondimento può essere riservato alla discussione sulla memoria di lavoro.

Secondo il modello di Baddeley (Baddeley, 1986), sarebbe costituita da un "Esecutivo Centrale" deputato al processing e alla manipolazione delle rappresentazioni mentali mantenute attive da alcuni sottosistemi: il Loop Fonologico e il Taccuino Visuo-spaziale. All'interno del taccuino visuo-spaziale diverse componenti sottendono la processazione delle caratteristiche visive degli stimoli (WM visual-object) e l'elaborazione dell'informazione sulla posizione degli elementi nello spazio (WM visuo-spaziale) (Pickering 2001).

Numerose evidenze sperimentali suggeriscono che la corteccia frontale laterale, all'interno di un sistema funzionale che dipende da connessioni tra la corteccia frontale laterale e aree corticale posteriori (es. parietale, temporale), sia primariamente coinvolta in questi processi (Goldman-Rakic, 1987; Petrides and Milner, 1982; Jonides et al. 1993; Petrides, 1994). In particolare, nel modello di Goldman-Rakic e colleghi (1987; Wilson et al. 1993) la corteccia prefrontale dorsolaterale sarebbe coinvolta nei processi di memoria di lavoro visuo-spaziale ("where" system) mentre la porzione ventrale della corteccia frontale laterale sottenderebbe i processi di memoria di lavoro visual-object ("what" system).

Petrides e colleghi (1994; Owen et al. 1996), hanno, al contrario, ipotizzato un differente reclutamento di regioni discrete della corteccia prefrontale in base al tipo di processo cognitivo richiesto.

Secondo gli autori la corteccia prefrontale ventrolaterale sarebbe implicata nella processazione iniziale degli stimoli e nello storage dell'informazione mentre il reclutamento delle regioni dorsolaterali avverrebbe quando sono necessari la manipolazione e il monitoraggio dell'informazione stessa.

Numerose studi clinici e sperimentali hanno permesso di evidenziare il ruolo delle strutture cerebrali sottocorticali nella modulazione dei processi esecutivi.

Lesioni sottocorticali producono, infatti, deficit esecutivi simili a quelli conseguenti a lesioni corticali (per una review, Barbarulo e Grossi, 2005).

L'attivazione di strutture sottocorticali durante l'esecuzione di task esecutivi è stata, inoltre, rilevata in diversi protocolli di neuroimaging funzionale (Owen, 2004; Lewis et al, 2003).

La malattia di Parkinson (MP) è probabilmente la patologia sottocorticale in cui tali processi sono stati maggiormente studiati.

La MP, come sappiamo, è una sindrome neurodegenerativa le cui basi neuropatologiche sono costituite primariamente da una deplezione neuronale della pars compacta della sostanza nera con conseguente deafferentazione dopaminergica della via nigro-striatale (Kish et al. 1988).

La deplezione dopaminergica osservata anche nell'area tegmentale ventrale del mesencefalo, determina complessivamente una disregolazione dei tre principali sistemi dopaminergici dell'encefalo: oltre la già menzionata via nigro-striatale, appaiono coinvolti i circuiti mesolimbico e mesocorticale (Javoy-Agid e Agid, 1980).

In accordo con queste evidenze, gli studi condotti nelle ultime due decadi hanno mostrato che se, da una lato, ad essere primariamente coinvolto è il sistema motorio, nel corso della malattia frequentemente ricorrono alterazioni cognitive ed affettive.

La probabilità che si sviluppi una franca demenza appare stimabile intorno al 40% (Emre, 2003).

Fattori di rischio sembrano essere costituiti dalla presenza di familiarità per demenza, dall'età avanzata all'esordio della malattia (Hofman et al. 1989; Hovourpian et al. 1984) da una maggiore gravità della sintomatologia extrapiramidale (Marder et al. 1995), dalla presenza della forma rigido-acinetica della malattia (Lewis et al. 2005) e dallo sviluppo di confusione mentale e di disturbi psicotici in seguito alla somministrazione di Levodopa (Stern et al. 1993).

La demenza nella MP sembra caratterizzata da una sindrome disesecutiva progressiva, con deficit delle capacità di pianificazione, organizzazione e regolazione del comportamento finalizzato, accanto ad alterazioni delle funzioni mnestiche e visuo-spaziali ed in assenza di disturbi strumentali quali afasia, agnosia e aprassia (Emre, 2003).

Secondo Girotti et al. (1988) i deficit cognitivi nei pazienti con MP dementi sono più diffusi e più severi di quelli riscontrati nei pazienti con MP non dementi, ma sembrano coinvolgere quelle stesse funzioni la cui alterazione già costituisce un criterio di discriminazione tra pazienti non-dementi e soggetti di controllo sani.

Molti ricercatori hanno focalizzato la propria attenzione sullo studio delle funzioni esecutive la cui alterazione costituisce, in realtà, il reperto neuropsicologico dominante nei soggetti con MP senza demenza.

I test ritenuti sensibili ad un alterazione di queste funzioni quali ad esempio il Wisconsin Card Sorting Test, la Torre di Hanoi, il Trail Making e lo Stroop richiedono sostanzialmente la messa in atto di meccanismi di flessibilità cognitiva e la capacità di organizzare e monitorare le strategie scelte per risolvere il compito.

A questi test i pazienti con MP ottengono generalmente prestazioni deficitarie mostrando un pattern simile a quello dei pazienti con lesioni dei lobi frontali (Dubois and Pillon 1997). I risultati di due recenti studi clinici hanno confermato che la compromissione delle funzioni esecutive coinvolge un'elevata proporzione di pazienti con MP non dementi (Green et al. 2002; Janvin et al. 2003).

In particolare, nel lavoro di Green et al. (2002) in cui a 61 pazienti con MP senza demenza è stata somministrata una batteria neuropsicologico-clinica, è emerso che il 67% dei soggetti otteneva prestazioni deficitarie al Wisconsin Card Sorting Test mentre un proporzione minore (20-30%) raggiungeva punteggi al di sotto della norma in prove di memoria verbale a lungo termine e in cui era richiesta l'elaborazione visuo-spaziale degli stimoli.

Studi che hanno confrontato la prestazione di pazienti de novo non sottoposti a terapia farmacologica per il trattamento dei disturbi extrapiramidali, pazienti trattati nelle fasi iniziali e avanzate della malattia hanno, inoltre, permesso di evidenziare che alterazioni nelle funzioni esecutive si manifestano precocemente e acquistano carattere di maggiore severità con il progredire della patologia (Owen et al. 1996a, 1997).

Da un punto di vista neuroanatomopatologico si ritiene che il riscontro di tali deficit nelle fasi precoci della MP sia riferibile alla disregolazione dei loop cortico-striatali (Owen et al. 1997; Lewis et al. 2003).

Caratteristica della MP, come precedentemente accennato, è la deplezione delle cellule dopaminergiche della sostanza nera che determina una degenerazione del sistema dopaminergico nigro-striatale e una perdita di dopamina nel putamen e nel nucleo caudato (Owen et al. 1997).

Quest'ultima regione appare particolarmente implicata nello sviluppo dei deficit cognitivi descritti.

Infatti, differenti settori del nucleo caudato proiettano a specifiche regioni della neocorteccia quali l'area supplementare motoria e a regioni discrete all'interno della corteccia prefrontale dorsolaterale e orbitofrontale, regioni coinvolte nella mediazione di processi cognitivi di alto livello (Alexander et al. 1986).

Più in dettaglio, la deplezione neuronale che si verifica nel nucleo caudato è maggiore nelle porzioni rostrali della testa del nucleo, un'area che è strettamente connessa con le regioni dorsolaterali dei lobi frontali (Yeterian and Pandya, 1991).

Si ritiene che queste aree dell'encefalo siano specificamente coinvolte nei processi di pianificazione e di set-shifting (Owen et al. 1996a,b).

Differentemente, le porzioni ventrali del nucleo caudato, prevalentemente connesse con le regioni ventrali dei lobi frontali (Yeterian and Pandya, 1991), appaiono relativamente risparmiate nelle fasi iniziali della malattia, prefigurando una relativa conservazione delle funzioni cognitive dipendenti dall'attività di questi circuiti (Owen et al. 1997) (es. capacità di modificare lo schema comportamentale in relazione al cambiamento dei rinforzi ambientali, generalmente valutata in compiti di reversal learning).

Ricerche recenti hanno confermato questo pattern di compromissione cognitiva (Swainson et al. 2000; Cools et al. 2001).

In particolare, Swainson et al. (2000) confrontando pazienti lievi non ancora trattati farmacologicamente con pazienti con grado lieve e severo di malattia sottoposti a terapia dopaminergica, hanno mostrato che il primo gruppo di pazienti otteneva prestazioni significativamente migliori rispetto agli altri due gruppi in compiti di reversal learning suggerendo indirettamente un minore interessamento del circuito costituito dal nucleo caudato ventrale e la corteccia orbitofrontale nelle fasi iniziali della malattia.

Disturbi nell'ambito della memoria di lavoro nella MP sono ampiamente documentati in letteratura (Bradley et al. 1989; Owen et al. 1997; Fournet et al. 2000; Costa et al. 2003). Prendendo in esame gli studi di Owen et al. (1996) in cui venivano studiati pazienti con MP a differenti stadi di malattia, in compiti di memoria di lavoro visuo-spaziale, visual-object e verbale, i risultati mostrano che ad essere precocemente compromessa era la prestazione nel compito visuo-spaziale, mentre i disturbi di memoria di lavoro visual-object e verbale erano riscontrati solo nei pazienti più severamente ammalati.

Risultati simili vengono riportati da Postle et al. (1997) in pazienti con MP nei primi stadi della malattia (Hoehn e Yahr=0-2).

Particolare interesse riveste il tentativo di differenziare il ruolo delle diverse regioni che costituiscono i loop fronto-striatali nel determinare i deficit descritti nella MP.

Nel lavoro di Owen et al. (1998) in cui è stata esaminata la variazione del flusso ematico cerebrale con la PET durante l'esecuzione di un test di pianificazione (Torre di Londra) e di memoria di lavoro, alterazioni di flusso sono state riscontrate a livello di gangli della base ma non a livello della corteccia prefrontale.

Inoltre, la presenza di tali alterazioni era associata al deficit nella prestazione in questi pazienti.

Risultati simili sono stati ottenuti da un lavoro successivo di Dagher e coll. (2001).

I dati esposti sembrano indicare una connessione tra l'espressione dei disturbi "frontali" e l'interruzione del circuito frontostriatale in funzione della deplezione dopaminergica che si verifica a livello dei gangli della base nella MP.

Risultati divergenti sono stati, però, ottenuti in un più recente studio PET da Cools et al. (2002) in cui la variazione di flusso ematico cerebrale è stata registrata in relazione alla somministrazione di L-dopa mentre i pazienti svolgevano compiti di pianificazione e di memoria di lavoro.

Gli autori hanno, infatti, rilevato una normalizzazione del flusso ematico (i.e. nel senso di una riduzione) nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra mentre nessuna modificazione era osservata a livello dei gangli della base.

I dati di questo studio sembrano, dunque, suggerire che la modulazione cognitiva della L-dopa possa avvenire attraverso un'azione diretta a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale (Owen, 2004).

Un ulteriore passo in avanti nella comprensione dei correlati neurali dei disturbi esecutivi nella MP è stato compiuto da Lewis et al. (2003).

Con un paradigma di fMRI è stato studiato il pattern di attivazione cerebrale di 21 pazienti con MP nelle fasi iniziali della malattia (durata media di malattia di 4,7 anni) durante lo svolgimento di due compiti di memoria di lavoro verbale: nel primo era richiesto il semplice retrieval dell'informazione; nel secondo dovevano essere implementate funzioni cognitive di più alto livello (i.e. manipolazione).

I pazienti erano divisi in due gruppi in relazione alle prestazioni ottenute ad un test per l'esame delle abilità di pianificazione (Torre di Londra).

I risultati documentano che nei pazienti che presentavano una maggiore compromissione delle abilità di planning era presente una minore attivazione nel nucleo caudato bilateralmente durante l'esecuzione di entrambi i compiti, mentre nella corteccia prefrontale la riduzione di attivazione era associata allo svolgimento del compito che richiedeva l'attiva manipolazione dell'informazione.

Lo studio riportato assume particolare rilevanza poiché è il primo che permette di esa-

minare il locus neurale dei disturbi cognitivi "frontali" in questi pazienti tramite la risonanza magnetica funzionale, suggerendo che il nucleo caudato potrebbe giocare un ruolo più generale nella modulazione dei deficit cognitivi nella MP, mentre il coinvolgimento della corteccia prefrontale potrebbe essere più specificamente connesso con l'espressione dei deficit esecutivi (Owen, 2004).

L'applicazione della fMRI allo studio del locus neurale dei disturbi cognitivi nella MP potrebbe rivelarsi, in realtà, l'approccio ottimale considerando la migliore risoluzione spaziale e temporale di questo strumento rispetto alla PET anche se, occorre sottolineare, che la ricerca in questo ambito è attualmente in fase iniziale.

Relativamente ai disturbi delle funzioni mnesiche, la qualità della prestazione dei pazienti con MP non dementi a test che indagano la memoria dichiarativa a lungo termine sembra variare considerevolmente in relazione alla natura del compito utilizzato e alle caratteristiche del processo impegnato.

Infatti, l'andamento delle curve di apprendimento in questi pazienti appare normale senza che si verifichi una perdita di informazione dopo un determinato intervallo di tempo.

Questi dati indicano che le capacità di immagazzinamento e consolidamento dell'informazione che dipendono dall'attività dei lobi temporali sono sostanzialmente conservate (Pillon et al. 1996).

Gli stessi pazienti tendono, al contrario, a ottenere prestazioni inferiori a quelle dei soggetti di controllo sani prevalentemente in compiti in cui è richiesta l'organizzazione del materiale che deve essere successivamente richiamato (Taylor et al. 1990) in compiti di "temporal ordering" e di "conditional associative learning" (Vriezen et al. 1990; Sprengelmeyer et al. 1995).

Questi risultati, nel loro insieme, fanno supporre che il deficit di memoria possa essere in parte spiegato da una compromissione della capacità di controllo attenzionale interno in questi pazienti, capacità necessaria per la strutturazione di strategie efficaci per la codifica e il richiamo dell'informazione (Dubois & Pillon, 1997).

Diversi studi hanno, inoltre, rilevato la presenza di un'alterazione delle abilità di elaborazione visuo-percettiva e visuo-spaziale nei pazienti con MP (Boller et al. 1984; Bowen et al. 1972; Hovestadt et al. 1987), generalmente indagate con test di discriminazione visiva tra stimoli e con compiti in cui è richiesto il giudizio sull'orientamento di linee.

Il dibattito scientifico è però aperto sulla questione se realmente il deficit visuo-spaziale osservato sia specifico nella MP.

Secondo alcuni autori, infatti, queste disfunzioni sarebbero conseguenti alla difficoltà dei test impiegati che richiederebbero un elevato coinvolgimento del sistema esecutivo centrale (Taylor et al. 1990), le cui risorse risultano diminuite nei pazienti con MP (Brown & Marsden, 1991).

A parziale conferma della non specificità del deficit visuo-spaziale nella MP, in uno studio in cui sono stati utilizzati test visuo-spaziali e prove sensibili al danno frontale, i deficit visuo-spaziali non erano più osservabili dopo aver pesato statisticamente i punteggi a queste prove per l'influenza delle prestazioni ai test frontali (Bondi et al. 1993).

Dubois et Pillon (1997) concludono che le alterazioni visuo-spaziali osservate nei pazienti con MP nelle fasi iniziali della malattia potrebbero essere connesse ad un decadimento delle risorse attenzionali centrali piuttosto che ad un selettivo deficit visuo-spaziale.

Riassumendo, la breve analisi della letteratura esposta mette in rilievo che la natura dei deficit neuropsicologici nei pazienti con MP non dementi nelle fasi non avanzate della malattia sembra prevalentemente riconducibile ad un'alterazione delle funzioni sottese dai lobi frontali.

Come descritto, questi pazienti falliscono sostanzialmente in compiti in cui è richiesto il controllo del comportamento (es: compiti di set-shifting e in cui è richiesto il mantenimento di un set) (Owen et al. 1992) in compiti che richiedono l'individuazione di strategie (es: test di problem-solving e di memoria esplicita) (Taylor et al. 1986), e un alto dispendio di risorse attenzionali (es: test di working memory) (Brown e Marsden, 1991; Owen et al. 1997). Inoltre, il profilo cognitivo di questi pazienti appare caratterizzato da un andamento pro-

gressivo essendo precocemente coinvolte le funzioni mediate dalla corteccia prefrontale e solo successivamente le funzioni sottese dall'attività di strutture cerebrali più posteriori (es: memoria a lungo termine, apprendimento visuo-spaziale) (Owen et al. 1992). Un ultimo accenno va fatto a quegli studi che hanno indagato l'effetto del trattamento dopaminergico sui disturbi neuropsicologici nella MP.

Generalmente, il modello sperimentale adottato in questi studi prevede l'osservazione dei pazienti in condizione "off" (assenza di terapia) ed in condizione "on" (dopo trattamento farmacologico).

I risultati non consentono, però, di giungere a conclusioni chiare.

Infatti, è stato mostrato che la somministrazione di dopamina può sia migliorare che peggiorare la prestazione ai test cognitivi in relazione al tipo di compito utilizzato ed alle caratteristiche cliniche dei pazienti (Cools et al. 2001, 2003; Costa et al. 2003; Mollion et al. 2003). In conclusione, attualmente, si ritiene che alla base dei deficit cognitivi descritti nella MP vi sia un disregolazione di molteplici sistemi neurotrasmettitoriali dell'encefalo.

Oltre alla deplezione della dopamina, responsabile della deafferentazione dopaminergica dei circuiti cortico-striatali e meso-corticali, appaiono coinvolti i sistemi noradrenergico, serotoninergico e colinergico il cui ruolo nei processi cognitivi è stato dimostrato in diversi lavori (vedi Owen et al. 1997).

Una questione piuttosto dibattuta in letteratura è la relazione tra disturbi depressivi e deficit neuropsicologici nella MP.

Come è noto, la depressione è il disturbo psicopatologico più frequentemente riscontrato nei pazienti con MP interessando circa il 40% della popolazione (Cummings, 1992). Studi che hanno investigato i disturbi cognitivi nei soggetti con depressione primaria suggeriscono che in questi pazienti può presentarsi una compromissione delle funzioni esecutive e di alcune componenti dei processi di memoria (Goodwin, 1997).

In particolare, Ravnkilde et al. (2002) hanno rilevato nei pazienti depressi alterazioni dei processi attentivi, delle funzioni mnesiche ed esecutive.

Altri ricercatori hanno riscontrato negli stessi soggetti prestazioni deficitarie in compiti di recall nell'ambito della memoria episodica e semantica (Cronholm et al. 1961; Calev et al. 1989; Caine, 1986) senza però evidenziare disfunzioni nelle capacità di immagazzinamento dell'informazione (Cronholm et al. 1961; Sternberg et al. 1976).

Studi di neuroimaging funzionale hanno, inoltre, messo in evidenza in questi pazienti un'alterazione del funzionamento di alcuni distretti cerebrali.

In particolare, Rogers et al. (1998) in un'interessante review di 15 lavori di neuroimaging hanno riscontrato che la depressione è associata ad un'alterazione dell'attività di regioni corticali quali la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia anteriore del cingolo e la corteccia temporale.

Nei pazienti con MP, studi trasversali e longitudinali riportano che la depressione può essere associata a declino cognitivo ed al rischio di demenza (Starkstein et al. 1992; Starkstein et al. 1989; Troster et al. 1995).

Allo stesso tempo, altri studi hanno mostrato in questi pazienti una relazione più specifica tra la depressione e deficit cognitivi selettivi che coinvolgono la memoria, le capacità di ragionamento e le funzioni esecutive (Uekermann et al. 2003; Norman et al. 2002; Kuzis et al. 1997).

Alcuni autori hanno anche messo in luce una stretta relazione tra la severità del disturbo depressivo ed il grado di compromissione cognitiva nella MP (Starkstein et al. 1992; Starkstein et al. 1989; Starkstein and Mayberg, 1993).

I dati di uno studio da noi condotto in cui abbiamo esaminato la relazione tra depressione maggiore, depressione minore e deficit neuropsicologici in pazienti con MP non dementi sembrano in accordo con questa idea (Costa et al. *in press*).

In particolare, i pazienti con depressione maggiore ottenevano prestazioni peggiori dei pazienti con MP non depressi in test di memoria episodica a lungo termine, per l'esame delle funzioni esecutive e in un test di ragionamento astratto, mentre i pazienti con depressione minore ottenevano punteggi intermedi tra quelli degli altri due gruppi.

In una prospettiva neurobiologica, il riscontro di tali deficit nei pazienti con MP e depressione maggiore è congruente con i risultati di studi di neuroimaging funzionale che suggeriscono la presenza di una riduzione significativa dell'attività metabolica in regioni frontali coinvolte nei processi esecutivi e nei processi di memoria a lungo termine in pazienti con MP che presentano un disturbo depressivo maggiore rispetto ai pazienti con MP non depressi (Mayberg et al. 1990; Ring et al. 1994).

È, comunque, ancora poco chiaro quale sia il contributo specifico della depressione maggiore nel determinare i disturbi cognitivi nella MP.

Dallo studio di Kuzis et al. (1997) emerge che i pazienti con MP affetti da depressione maggiore ottengono prestazioni peggiori rispetto ai pazienti con depressione maggiore senza MP in alcune prove sensibili ad un danno delle strutture frontali (es: formazione di concetti e abilità di switching) suggerendo che questi deficit neuropsicologici possano essere conseguenti a modificazioni cognitive specifiche ai pazienti con MP che presentano il disturbo dell'umore.

Ulteriori studi appaiono dunque necessari per approfondire questo argomento.

Nell'ambito della processazione dell'esperienza emozionale, diversi autori hanno descritto la presenza nei pazienti con PD di un disturbo del riconoscimento e dell'espressione delle emozioni.

In particolare, è stata evidenziata una difficoltà sia dell'individuazione del significato affettivo delle espressioni facciali (Tessitore et al. 2002; Jacobs et al. 1995) che della comprensione e produzione del linguaggio verbale con valore emotivo (Crucian et al. 2001; Benke et al. 1998; Breinstein et al. 2001).

Uno studio recente condotto con l'utilizzo della tecnica del doppler transcranico funzionale ha messo in evidenza in questi pazienti una bassa reattività delle regioni cerebrali dell'emisfero destro in risposta alla presentazione di stimoli emotigeni negativi (Troisi et al. 2002).

Questi dati sono in accordo con l'ipotesi di un coinvolgimento delle vie dopaminergiche meso-limbiche nei processi emozionali (Tessitore et al. 2002) e suggeriscono che i gangli della base e regioni dell'emisfero destro siano parte di un circuito più ampio che sottende l'elaborazione dell'esperienza emozionale (Jacobs et al. 1995; Troisi et al. 2002). Recentemente, alcuni autori hanno descritto l'importanza dello stile affettivo, o delle disposizioni affettive individuali, nel determinare la qualità dell'elaborazione dell'esperienza emotiva (Bertoz et al. 2002).

In particolare, gli autori ipotizzano che l'alessitimia, un'alterazione definita da un'incapacità di identificare e descrivere i propri sentimenti e dalla difficoltà a focalizzarsi sulla propria esperienza interna (Taylor et al. 1991), sia associata ad una scarsa abilità di formare rappresentazioni interne di stati emotivi.

In un recente studio abbiamo per la prima volta valutato l'alessitimia nella MP (Costa et al. *in press*).

I dati dello studio indicano che l'alessitimia è presente nel 21% dei pazienti ed è particolarmente associata alla severità del disturbo depressivo.

Questi dati replicano i risultati di studi precedenti sulla relazione tra depressione e alessitimia nella popolazione generale e nei soggetti con patologie psichiatriche (Honkalampi et al. 2000; Honkalampi et al. 1999; Saarijärvi et al. 2001; Muller et al. 2003).

Un'interessante questione sollevata dal nostro studio è la relazione possibile tra le modificazioni neurobiologiche che si verificano nei pazienti con MP e depressione maggiore e l'alessitimia. In particolare, come precedentemente detto, il pattern di deplezione dopaminergica nella MP appare caratterizzato da un precoce coinvolgimento delle regioni dorsali del nucleo caudato, strettamente connesse con la corteccia prefrontale dorsolaterale, e da un più tardivo coinvolgimento delle aree più ventrali dello striato, aree strettamente connesse con le porzioni ventrali della corteccia prefrontale (Agid et al. 1993).

Studi recenti hanno, inoltre, rilevato che la perdita di terminazioni dopaminergiche occorre anche nell'amigdala e nella corteccia orbitofrontale fin dai primi stadi della malattia (Ouchi et al. 1999).

Torak e Morris (1988) suggeriscono che la disfunzione del sistema dopaminergico meso-

limbico può essere più severa nei pazienti con MP e depressione rispetto ai pazienti con MP senza depressione.

A conferma di ciò, studi di neuroimaging hanno messo in evidenza una riduzione dell'attività metabolica nella corteccia frontale inferiore, mediale e nella corteccia del cingolo nei pazienti con MP e depressione maggiore (Mayberg et al. 1990; Ring et al. 1994). In realtà, le regioni orbitofrontali e fronto mediali appaiono particolarmente implicate nell'elaborazione dell'esperienza riferita al sé e nella valutazione dell'esperienza emozionale (Johnson et al. 2002; Ochsner et al. 2002), ed un recente studio di fMRI ha rilevato un'associazione tra la ridotta attivazione di queste regioni e l'alessitimia (Berthoz et al. 2002). Inoltre, è stato variamente dimostrato che l'amigdala svolge un ruolo critico nella detezione di stimoli con valore emozionale (Anderson et al. 2001), e la modulazione dopaminergica a questo livello appare implicata nella modulazione di processi cognitivi ed emozionali anche nei pazienti con MP (Wang et al. 2002; Tessitore et al. 2002).

In conclusione, un punto interessante può essere rappresentato dall'opportunità di indagare se l'alessitimia e la depressione siano connesse a meccanismi biochimici simili o differenti nei pazienti con MP.

In relazione ai risultati di studi precedenti che indicano che alcune dimensioni dell'alessitimia rispondono al trattamento farmacologico per la depressione (Saarjärvi et al. 2001), ricerche future potrebbero a tal fine indagare, ad esempio, l'effetto della terapia antidepressiva sull'alessitimia nella MP.

BIBLIOGRAFIA

Agid Y, Ruberg M, Hirsch E, Raisman-Vozari R, Vyas S, Faucheux B, Michel P, Kastner A, Blanchard V, Damier P, Villares J, Zhang P.
Are dopaminergic neurons selectively vulnerable to Parkinson's disease?
Advances in Neurology 1993; 60: 148-164.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.
Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.
Annals Review in Neuroscience 1986; 9:357-381.

Anderson AK, Phelps EA.
Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events.
Nature 2001;411:305-9.

Baddeley A.
Working memory.
Oxford, Clarendon Press, 1986.

Barbarulo AM, Grossi D.
Le demenze degenerative con preminente coinvolgimento frontale.
In Grossi D e Trojano L. (a cura di) *Neuropsicologia dei lobi frontali*. Bologna, il Mulino, 2005: 195-233.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR.
Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex.
Cerebral Cortex 2000; 10: 295-307.

Benke TH, Bosc S, Andree B:
A study of emotional processing in Parkinson's disease.
Brain and Cognition 1998;38:36-52.

Berthoz S, Artiges E, Van de Moortele PF, et al.
Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an fMRI study of men with alexithymia.
American Journal of Psychiatry 2002; 159(6): 961-7.

Berthoz S, Artiges E, Van de Moortele PF, Poline JB, Rouquette S, Consoli SM, Martinot JL:
Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an fMRI study of men with alexithymia.
American Journal of Psychiatry 2002; 159(6): 961-967.

Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y.
Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors.
Archives of Neurology 1984; 41:485-490.

Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, Vance KT.
Contribution of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease.
Neuropsychology 1993;7:89-102.

Bowen FP, Hoehn MM, Yahr MD.
Parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by route-walking test.
Neuropsychologia 1972;10:335-361.

Bradley VA, Welch JA, Dick DJ.
Visuospatial working memory in Parkinson's disease.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1989;52:1228-1265.

Breinstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH:
Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease:
influence of speech time processing and executive functioning.
Brain and Cognition 2001;45:277-314.

Brown RG, Marsden CD.
Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients
with Parkinson's disease.
Brain 1991;114:215-231.

Caine ED.
The neuropsychology of depression: the pseudodementia syndrome.
In Grant I, Adams KM (ed.)
Assessment of neuropsychiatric disorders.
New York: Oxford UP:221-243.

Calev A, Nigal D, Chazan S.
Retrieval from semantic memory using meaningful and meaningless constructs
by depressed, stable bipolar and manic patients.
British Journal of Clinical Psychology 1989; 28:67-73.

Cools R, Barker R, Sahakian B, Robbins TW.
L-dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity
in patients with Parkinson's disease.
Neuropsychologia 2003;41:1431-1441.

Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW.
Enhanced or impaired cognitive function of dopaminergic medication and task demands.
Cerebral Cortex 2001;11:1136-1143.

Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM.
Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease:
the role of the prefrontal cortex revealed by PET.
Brain 2002; 125: 584-594.

Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C.
Major and Minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation.
European Journal of Neurology, in press.

Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Carlesimo GA, Murri L, Bonuccelli U, Caltagirone C.
Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease.
Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2003;15:55-66.

Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C.
Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms.
European Journal of Neurology, in press.

Cronholm B, Ottosson J.
Memory functions in endogenous depression.
Archives of General Psychiatry 1961;5:193-199.

Crucian GP, Huang L, Barrett AM, Schwartz RL, Cibula JE, Abderson JM, Triggs WJ, Bowers D, Friedman WA, Greer M, Heilman KM.
Emotional conversations in Parkinson's disease.
Neurology 2001;56:159-165.

Cummings JL.
Depression and Parkinson's disease: a review.
American Journal of Psychiatry 1992; 149:443-54.

Dubois B, Boller F, Pillon B, Agid Y.
Cognitive deficits in Parkinson's disease.
Handbook of neuropsychology, vol. 5. Boller F, Grafman J (editors).
Amsterdam: Elsevier 1991. Pp 333-356.

Dubois B, Pillon B.
Cognitive deficits in Parkinson's disease.
Journal of Neurology 1997;244 : 2-8.

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ.
The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease.
Brain 2001; 124: 1020-1032.

Elliott R, Dolan RJ, Frith CD.
Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from Human neuroimaging studies.
Cerebral Cortex 2000; 10: 308-317.

Emre M.
Dementia associated with Parkinson's disease.
Lancet Neurology 2003; 2:229-237.

Fournet N, Roulin JL, Moreaud O, Naegeke B, Pellat J.
Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication.
Neuropsychology 2000;14(2):247-253.

Girotti F, Soliveri P, Carella F, Piccolo I, Caffarra P, Musicco M, Caraceni T.
Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988; 51:1498-1502.

Goldman-Rakic PS.
Circuitry of primate prefrontal cortex and the regulation of behaviour by representation memory.
In Plum and Mountcastle (Ed.): Handbook of Physiology Sc 1, The Nervous System, 1987; Vol.5: pp373-417.

Goodwin GM.
Neuropsychological and neuroimaging evidence for involvement of frontal lobes in depression.
Journal of Psychopharmacology 1997;11:115-122.

Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, Bakay RAE, Triche S, Sirockman B, DeLong MR:
Cognitive impairments in advanced PD without dementia.
Neurology 2002; 59:1320-1324.

Grossi D e Trojano L.
Neuropsicologia dei lobi frontali.
Bologna, il Mulino, 2005.

Hofman A, Schulte W, Tanja TA, Duijn CM, Haaxma R, Lameris AJ, Otten VM, Saan RJ.
History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease.
Neurology 1989;39:1589-92.

Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H.
Depression is strongly associated with alexithymia in the general population.
Journal of Psychosomatic Research 2000; 48: 99-104.

Honkalampi K, Saarinen P, Hintikka J, Virtanen V, Viinamäki H. i
Factors associated with alexithymia in patients suffering from depression.
Psychotherapy and Psychosomatics 1999; 68: 270-275.

Horoupian DS, Thal L, Katzman R, Terry RD, Davies P, Hirano A, De Teresa R, Fuld PA, Petito C, Blass J et al.
Dementia and motor neuron disease: morphometric, biochemical, and Golgi studies.
Annals of Neurology 1984;16:305-313.

Hovestadt A, De Jong GJ, Meerwaldt JD.
Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease.
Neurology 1987;37:485-487.

Jacobs DH, Shuren J, Bowers D, Heilman KM:
Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease.
Neurology 1995;45:1696-1702.

Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K.
Neuropsychological Profile of patients with Parkinson's disease without dementia.
Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2003; 15:126-131.

Javoy-Agid F, Agid Y.
Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease?
Neurology 1980;30:1326-1330.

Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JP, Heiserman JE, Prigatano GP.
Neural correlates of self-reflection.
Brain 2002; 125:1808-1814.

Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintum MA.
Spatial working memory as revealed by PET.
Nature 1993;363:623-625.

Kish SJ, Shannak k, Hornykiewicz O.
Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implication.
New England Journal of Medicine 1988;318:876-880.

Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE.
Cognitive functions in major depression and Parkinson disease.
Archives of Neurology 1997;54:982-6.

Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM.
Cognitive impairment in early Parkinson's disease are accompanied by reductions
in activity in frontostriatal neural circuitry.
The Journal of Neuroscience 2003;23:6351-6356.

Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA.
Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical approach.
Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76: 343-348.

Marder K, Cote L, Tang M, Stern Y, Maestre G, Tyckob, Mayeux R.
The risk and predictive factors associated with dementia in Parkinson's disease.
In:Korczyn A (ed) *Dementia in Parkinson's disease*.
Monduzzi, Bologna 1994; pp 51-54.

Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF,
Wagner HN Jr, Robinson RG.
Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients
with Parkinson's disease.
Annals of Neurology. 1990;28:57-64.

Mollion H, Ventre-Dominey J, Dominey PF, Broussolle E.
Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working
memory in Parkinson's disease.
Neuropsychologia 2003; 41:1442-1451.

Monchi P, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A.
Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages
of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging.
Journal of Neuroscience 2001; 21: 7733-7741.

Muller J, Buhner M, Ellgring H.
Relationship and differential validity of alexithymia and depression:
a comparison of the Toronto Alexithymia and Self-Rating Depression scales.
Psychopathology 2003; 36: 71-77.

Norman S, Troster AI, Fields JA, Brooks R.
Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning.
Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience 2002; 14: 31-36.

Oschner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JDE.
Rethinking feelings: an fMRI study on the cognitive regulation of emotion.
Journal of Cognitive Neuroscience 2002;14:1215-29.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, Sakamoto M.
alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal
cortex, and amygdala in early Parkinson's disease:
compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography.
Annals of Neurology 1999;45:601-610.

Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC.
Planning and spatial working memory examined with positron emission tomography (PET).
European Journal of Neuroscience 1996a; 8:353-364.

- Owen AM, Evans AC, Petrides M.
Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study.
Cerebral Cortex 1996b; 6:31-38.
- Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC.
Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET: implication for higher cognitive functions.
Brain 1998; 121: 949-965.
- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW.
Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease.
Neuropsychologia 1997;35:519-532.
- Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Quinn N, Marsden CD, Robbins TW.
Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease.
Brain 1992;115:1727-1751.
- Owen AM.
Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives.
Progress in Neurobiology 1997;53:431-450.
- Owen AM.
Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry.
The Neuroscientist 2004; 10: 527-537.
- Petrides M and Milner B.
Deficits on subject-ordered tasks after frontal-and-temporal lobe lesions in man.
Neuropsychologia 1982;20:249-262.
- Petrides M.
Frontal lobes and behaviour.
Current Opinion in Neurobiology 1994;4:207-211.
- Pickering SJ.
Cognitive approaches to the fractionation of visuo-spatial working memory.
Cortex 2001;37:457-473.
- Pillon B, Ertle S, Deweer B, Sarazin M, Agid Y, Dubois B.
memory for spatial location is affected in Parkinson's disease.
Neuropsychologia 1996;34:77-85.
- Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH.
The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease.
Neuropsychologia 1997; 35:1413-1422.
- Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R.
Cognitive deficits in major depression.
Scandinavian Journal of Psychology 2002;43:239-251.
- Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ.
Depression in Parkinson's disease. A positron emission study.
The British Journal of Psychiatry 1994;165:333-9.

Rolls TE.
The orbitofrontal cortex and reward.
Cerebral Cortex 2000; 10: 284-294.

Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C, Phillips JG.
Frontostriatal deficits in unipolar major depression.
Brain Research Bulletin 1998;47:297-310.

Saarijärvi S, Salminen JK, Toikka TB.
Alexithymia and depression.
A 1-year follow-up study in outpatients with major depression.
Journal of Psychosomatic Research 2001; 51: 729-733.

Sprengelmeyer R, Canavan AG, Lange HW, Homberg V.
Associative learning in degenerative neostriatal disorders: contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's disease.
Movement Disorders 1995;10:50-65.

Starkstein SE, Mayberg H.
Depression in Parkinson's disease. In Starkstein S, Robinson R (ed.):
Depression in neurologic disease.
Baltimore: John Hopkins University 1993. pp. 97-116.

Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG.
A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline,
and physical impairment in patients with Parkinson's disease.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992; 55:377-82.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG.
Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease.
Brain 1989; 112:1141-53.

Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R.
Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease.
Neurology 1993;43:1690-1692.

Sternberg DE, Jarvik ME.
Memory functions in depression.
Archives of General Psychiatry 1976;33:219-224.

Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW.
Probabilistic learning and reversal deficits in patients in patients
with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions:
possible adverse effects of dopaminergic medication.
Neuropsychologia 2000;38:596-612.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE.
Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease-the cortical focus of neostriatal outflow.
Brain 1986;109:845-883.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE.
Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence
for a "frontal lobe syndrome".
Brain and Cognition 1990;13:211-232.

Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA.
The alexithymia construct: a potential paradigm for psychosomatic medicine.
Psychosomatics 1991; 32:153-164.

Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR, Mattay VS.
Dopamine modulates the response of the human amygdala:
a study in Parkinson's disease.
The Journal of Neuroscience 2002; 22(20):9099-9103.

Torak RM, Morris JC.
The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia.
Archives of Neurology 1988; 45: 211-218.

Troisi E, Peppe A, Pierantozzi M, Matteis M, Vernieri F, Stanzione P,
Silvestrini M, Caltagirone C.
Emotional processing in Parkinson's disease.
A study using functional transcranial doppler sonography.
Journal of Neurology 2002;249:993-1000.

Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC.
Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression.
Archives of Neurology 1995; 52:1164-1169.

Uekermann J, Daum I, Peters S, Wiebel B, Przuntek H, Muller T.
Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease.
Acta Neurologica Scandinavica 2003;107:341-8.

Vriezen ER, Moscovitch M.
Memory for temporal order and conditional associative learning in patients
with Parkinson's disease.
Neuropsychologia 1990;28:1283-1293.

Wang X, Zhong P, Yan Z.
Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons
of prefrontal cortex.
The J of Neuroscience 2002; 22: 9185-9193.

Wilson FAW, O'scalaidhe SP, Goldman Rakic PS.
Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex.
Science 1993;260:1955-1958.

Yeterian EH and Pandya DN.
Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization
in rhesus monkeys.
Journal of Comprehensive Neurology 1991;312(1):43-67.

NEUROIMAGING

Andrea Falini

Unità Operativa Neuroradiologia – Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Il crescente miglioramento delle tecniche di imaging RM ha permesso una progressiva miglior visualizzazione in vivo delle strutture neuroanatomiche con un elevato contrasto ed una risoluzione inferiore al millimetro.

Questo ha reso possibile il riconoscimento di modificazioni che avvengono nel cervello quando interessato da patologie di tipo neurodegenerativo consentendo una diagnosi ed, in alcuni casi un trattamento.

Tuttavia, le modificazioni strutturali che si manifestano nella fase iniziale delle malattie neurodegenerative sono spesso troppo sfumate o diffuse per essere riconosciute con la sola analisi di tipo ispettivo delle immagini.

Allo stesso modo, le tecniche tradizionali non sono in grado di dimostrare deficit di funzione non associati a modificazioni strutturali maggiori, come avviene per molte sindromi disesecutive.

Questo ha portato all'introduzione e allo sviluppo di tecniche di misurazione quantitativa del danno tessutale, basate su modelli matematici sensibili alle più sottili modificazioni delle dimensioni, della posizione, della forma e delle caratteristiche di segnale delle strutture cerebrali coinvolte dai processi degenerativi.

Oltre alle tecniche volumetriche, che forniscono informazioni relative all'entità della perdita tessutale, hanno ricevuto grande sviluppo le tecniche quali la Spettroscopia (MRS), le tecniche di Diffusione e Perfusione (DWI e PWI), il Magnetization Transfer (MT) e gli studi di attivazione funzionale (fMRI) che fornendo informazioni di tipo metabolico, ultrastrutturale e funzionale permettono di aggiungere dati importanti per riconoscere e approfondire i meccanismi patogenetici delle diverse malattie.

Volumetria

Con la RM gli studi di tipo volumetrico hanno trovato ampio spazio di utilizzo nelle malattie neurodegenerative, a fronte dei dati desumibili dalla TC, che sono prevalentemente di tipo lineare.

Nell'era dell'acquisizione digitalizzata delle immagini, il calcolo di misure planimetriche è immediato, essendo determinati intrinsecamente i parametri relativi a ciascun pixel dell'immagine.

Ciò consente non solo di ottenere dati dimensionali, ma anche misure di superficie e di intensità di segnale in specifiche regioni di interesse (ROI).

Inoltre l'analisi delle ROI può essere amplificata, per ottenere dati volumetrici, moltiplicando la somma delle aree di una particolare regione per la distanza tra le scansioni (pari alla somma dello spessore della sezione e la distanza tra le sezioni o gap).

A partire da queste tecniche planimetriche, il volume cerebrale globale è stato e viene utilizzato come indice di atrofia in molte patologie degenerative.

Un approccio per superare i limiti dell'analisi basata su ROI e consentire il confronto tra soggetti e nello stesso soggetto in diverse fasi della malattia, è quello proposto dalla tecnica di morfometria voxel-based.

Tale tecnica si basa su un confronto sistematico dei valori dei pixel tra soggetti, partendo dal presupposto che la distribuzione dei valori dei pixel rappresenta un correlato biologico, quale la densità parenchimale.

Per raggiungere questo obiettivo, i dati sono prima registrati e trasferiti a uno spazio stereotassico standard, quindi l'intensità di segnale globale viene normalizzata; in questo modo, i valori dei pixel per ogni struttura anatomica possono essere corretti e comparati tra gruppi.

Nella malattia di Alzheimer, Rombouts et al. (2000) hanno utilizzato la morfometria voxel-based per rilevare una simmetrica perdita tessutale nell'insula e nucleo caudato, oltre che nel lobo temporale mediale.

Sono state introdotte anche strategie rivolte specificatamente ad analizzare le modificazioni nel tempo, quale la procedura di coregistrazione e sottrazione.

Con la coregistrazione, che viene utilizzata anche nell'analisi dei dati di Diffusione e MTI, si combinano due volumi, usando specifici algoritmi, quale il Normalized Mutual Information.

Dopo normalizzazione del segnale, i volumi vengono sottratti. L'immagine di differenza risultante può essere visualizzata a colori e può, inoltre, essere calcolato il valore numerico di tale differenza.

Fox et al. (1996) hanno sviluppato un metodo di registrazione che consente un confronto diretto delle modificazioni volumetriche dell'intero encefalo o di regioni cerebrali in immagini seriate, rilevando in pazienti a rischio per lo sviluppo di malattia di Alzheimer, un grado di sviluppo di atrofia pari all'1,5% all'anno, mentre era di 0,2% nei controlli.

In studi successivi, utilizzando la stessa tecnica, denominata Voxel-compression Mapping, in quanto crea mappe voxel-per-voxel delle modificazioni volumetriche, si è confermato il precoce coinvolgimento del lobo temporale mediale e si è evidenziato un interessamento del girus cinguli posteriore e della corteccia temporo-parietale anche in fase precoce (Fox et al. 2001).

Nella malattia di Parkinson associata a demenza (PDD) sono state identificate modificazioni volumetriche della sostanza innominata, (Hanyu et al) dell'ippocampo (Laakso et al) e del volume cerebrale globale (Hu et al).

In un recente lavoro Summefield et al hanno utilizzato la Voxel-based morphometry per esaminare le modificazioni strutturali responsabili della PDD, confrontando i cambiamenti che si verificano in questi soggetti con quanto osservabile in malati con PD non associata a demenza e in soggetti sani.

Nei soggetti con PD gli autori hanno trovato una riduzione volumetrica a livello ippocampale, nel putamen, nei nuclei talamici, nelle regioni paraippocampali e nel girus cinguli anteriore.

L'atrofia ippocampale appariva maggiormente pronunciata a destra.

Anche nei soggetti con PD erano riconoscibili riduzioni volumetriche della sostanza grigia nell'ippocampo destro, nel girus cinguli anteriore sinistro e nel giro temporale superiore sinistro.

La distribuzione dell'atrofia misurata con la tecnica VBM nei soggetti con PDD appare congrua con gli aspetti neuropatologici della malattia.

Imaging Funzionale

Con il termine ampio di imaging funzionale si comprendono una serie di tecniche basate sul principio RM capaci di studiare il SNC ed in particolare l'encefalo, valutandone caratteristiche strutturali (imaging di diffusione e perfusione), biochimiche (spettroscopia), e di attivazione (studi fMRI). Queste tecniche si complementano con metodologie di acquisizione e di analisi di tipo quantitativo sia anatomiche che strutturali che permettono di raggiungere una visione d'insieme sul funzionamento normale e patologico del cervello.

Per quanto riguarda la RM, la disponibilità di magneti ad alto campo e di gradienti di campo magnetico veloci e intensi, insieme all'implementazione di sequenze veloci ha contribuito in modo determinante allo sviluppo di tecniche nuove che consentono la misurazione anche di parametri funzionali.

Queste includono:

1) *Imaging di diffusione:*

la RM può essere usata per misurare la diffusione dell'acqua in tessuti biologici (Carr et al. 1994).

Dalla misura della diffusività dell'acqua è possibile ottenere informazioni sulla struttura ed architettura del tessuto che altre tecniche non invasive non sono in grado di fornire. Seguendo livelli di complessità crescenti è possibile utilizzare l'imaging di diffusione per ottenere (a) immagini pesate in diffusione, (b) mappe del coefficiente di diffusione, (c) tensore di diffusione.

Le informazioni ottenibili con le diverse metodologie consentono applicazioni che vanno dal riconoscimento precoce di lesioni tissutali nell'ictus ischemico acuto (a), alla possibilità di dimostrare alterazioni cellulari non apprezzabili con l'imaging tradizionale nella Malattia di Alzheimer (b) (Bozzali et al. 2001), fino all'analisi ultrastrutturale del decorso dei singoli fasci di connessione della sostanza bianca (c) con nuove tecniche di 'fiber tracking' (Pajevic et al. 1999).

2) *Imaging di perfusione:*

gli esami di perfusione con risonanza magnetica sono basati sullo studio del passaggio del sangue nella rete vascolare cerebrale, in modo da poterne valutare l'entità attraverso la quantizzazione di parametri emodinamici quali il flusso o il volume di sangue in circolo.

Rispetto alle collaudate tecniche di medicina nucleare, l'imaging RM di perfusione permette una maggiore risoluzione spaziale, una precisa correlazione fra immagini anatomiche e dinamiche, minori costi e facilità di impiego, includendo la rapidità di esecuzione dello studio (circa 2 minuti).

I traccianti utilizzabili possono essere endogeni (tecnica di spin labeling) o esogeni (Gadolinio).

La tecnica più utilizzata è quella con infusione rapida a bolo.

Utilizzando questa tecnica è stata recentemente dimostrata la possibilità di rilevare modificazioni della perfusione in corso di malattie neurodegenerative quali la demenza di Alzheimer (Bozzao et al. 2001).

3) *La spettroscopia RM (MRS)*

permette di accedere in modo non invasivo alla determinazione in vivo di alcuni metaboliti cerebrali ritenuti informativi dal punto di vista clinico.

Solo i metaboliti presenti in concentrazione superiore all'1 mM possono essere misurati direttamente.

Il rationale per considerare i livelli di risonanza di alcuni metaboliti utili nel definire la vitalità o la sofferenza strutturale cellulare risiede negli studi istochimici e cellulari in vitro che hanno dimostrato come i singoli composti siano localizzati in specifiche cellule o strutture cerebrali.

Di conseguenza le modificazioni nell'intensità di un determinato metabolita possono riflettere la perdita o la sofferenza di una determinata popolazione cellulare.

Per la determinazione dell'integrale dell'area sottesa dai singoli picchi sono fondamentali il rapporto segnale rumore e la risoluzione spettrale, entrambi strettamente dipendenti dall'intensità del campo magnetico.

Nella spettroscopia a idrogeno i principali picchi spettrali con valenze di marker cellulare includono:

- i composti contenenti colina, quali i fosfolipidi costituenti di membrana (fosfocolina e glicerofosfocolina), ed i relativi prodotti di degradazione;

- a creatina e la fosfocreatina, intermedi del metabolismo energetico;
- i lipidi;
- la risonanza dell'N-acetil-aspartato e di altri composti N-acetilati utilizzata quale indice della densità neuronale (NAA);
- l'acido lattico, metabolita terminale del metabolismo energetico, marker della glicolisi.

L'utilizzo di tempi di eco brevi (20-50 ms), inoltre, permette di riconoscere ulteriori metaboliti quali il glutamato e la glutamina, la taurina, la glicina, il mio-inositolo, ed il GABA, per citare i principali, dotati di alta informatività clinica, ma la cui quantizzazione precisa è estremamente difficoltosa alle normali intensità di campo utilizzate per gli studi clinici (1,5 T).

La distribuzione dei singoli metaboliti è diversa nelle popolazioni grigia e bianca dell'encefalo, nelle diverse strutture dell'encefalo e nelle diverse età. L'N-acetil-aspartato, ad esempio, ha livelli estremamente bassi alla nascita; il suo aumento con l'età è stato messo in relazione con l'aumento del numero di assoni, dendriti e connessioni sinaptiche (Knaap et al. 1990).

Al contrario processi di degenerazione neuronale causano una riduzione di NAA (Birken et al.).

Numerosi studi hanno focalizzato l'attenzione sulle modificazioni metaboliche dell'encefalo in corso di invecchiamento normale e patologico.

4) La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI):

sebbene si fondi su basi complesse e non ancora chiarite completamente, può essere considerata una metodica di studio analitico delle variazioni di ossigenazione tissutale.

A partire dalla sua introduzione nei primi anni 90, ha rapidamente affiancato, e in alcuni casi sostituito, le metodiche medico-nucleari (SPECT-PET) ed i metodi elettro - e magnetoencefalografici (EEG, MEG) nello studio dell'organizzazione funzionale del cervello umano.

I suoi punti di forza sono l'assenza di invasività, l'ottimo compromesso fra risoluzione spaziale e temporale, ma soprattutto, la risoluzione temporale.

Con questa tecnica è infatti possibile valutare, attraverso le immagini acquisite durante la medesima sessione sperimentale, la relazione fra funzione e struttura cerebrale, rispettando la variabilità anatomica individuale.

Le variazioni di segnale nell'fMRI sono determinate dalle proprietà paramagnetiche della deossiemoglobina (Kim et al. 1997).

La tecnica BOLD è basata sulle variazioni delle proprietà magnetiche del sangue, conseguenti a variazioni del suo stato di ossigenazione.

Tale principio è alla base di una categoria di studi detti di attivazione BOLD, che hanno come scopo quello di individuare le regioni cerebrali coinvolte nell'esecuzione di un compito o nella elaborazione di uno stimolo esterno.

Quando si sottopone un soggetto ad un compito (es. compito motorio, cognitivo) oppure lo si stimola esternamente (es. stimolo acustico, visivo), nelle regioni cerebrali coinvolte, vi è una variazione del contenuto di ossigeno nel sangue rispetto ad una condizione di riposo.

In particolare, la variazione di ossigenazione è il risultato di fenomeni concomitanti: un aumento del flusso regionale cerebrale e contemporaneamente un aumento dell'estrazione di ossigeno.

Poichè l'aumento di estrazione di ossigeno è minore dell'aumento del flusso cerebrale, nella regione attivata rispetto alle regioni non attivate, si osserva un aumento della componente di emoglobina ossigenata rispetto a quella deossigenata.

Poichè emoglobina ossigenata e deossigenata hanno suscettività magnetica diversa (la ossiemoglobina è diamagnetica, mentre la deossiemoglobina è paramagnetica), il segnale RM misurato risulta più alto nelle regioni attivate durante la stimolazione.

Per visualizzare le aree cerebrali attivate vengono eseguite acquisizioni dinamiche con elevato campionamento temporale, alternando periodi di stimolazione a periodi di riposo

Le sequenze di impulsi utilizzate per la tecnica BOLD sono prevalentemente sequenze pesate in T2 e T2*, sensibili soprattutto alle variazioni di suscettività magnetica.

Per registrare le variazioni transitorie del segnale RM è necessario disporre di sequenze particolarmente veloci quali la sequenza eco-planare, capace di campionare sezioni relative all'intero encefalo in pochi secondi (~3 sec).

La tecnica BOLD è stata estesamente utilizzata in applicazioni di ricerca per lo studio delle basi neurali delle funzioni esecutive (Elliot).

Nei primi studi di imaging si è cercato di dissociare le diverse componenti dei processi delle funzioni cognitive e di attribuire loro specifiche localizzazioni anatomiche a livello della regione pre-frontale.

Da più recenti evidenze sperimentali sembra emergere come più importante il concetto della mediazione pre-frontale delle funzioni esecutive, che implica un concetto di network comprendente diverse regioni corticali (posteriori e prefrontali) con funzioni in parte collaborative in parte sovrapposte.

Le sindromi disesecutive sono riscontrabili in un ampio numero di patologie di pertinenza neurologica e psichiatrica.

Questa diffusione, spesso in assenza di danni strutturali a carico della corteccia pre-frontale appare chiaramente congrua con il concetto di network delle funzioni esecutive.

Le malattie coinvolgenti i nuclei della base, in particolare, costituiscono un'evidenza neuropsicologica che il circuito frontostriatale, piuttosto che singole regioni pre-frontali, possano essere importanti nella mediazione delle funzioni esecutive.

In un recente lavoro Rowe et al hanno dimostrato come nei soggetti parkinsoniani non si manifesti quell'incremento di connettività che può essere osservato nei soggetti normali fra regioni pre-frontali e pre-motorie quando sensibilizzati verso l'azione (Attention to Action), indicando quindi una disconnessione funzionale contesto-specifica nell'ambito di network corticali.

Conclusioni:

Le tecniche di neuroimaging si sono progressivamente arricchite di metodiche che consentono di approcciare lo studio del SNC in modo combinato, valutando morfologia, struttura, biochimica e caratteristiche funzionali.

Il maggior impiego di queste tecniche avanzate nell'ambito della patologia neurodegenerativa è stato nel tentativo di diagnosticare precocemente le singole malattie e di operare una diagnosi differenziale.

Più di recente l'attenzione di molti ricercatori si è dedicata allo studio delle 'funzioni esecutive', definizione sotto cui vengono compresi processi e sottoprocessi cognitivi estremamente vari, alternativamente definiti come 'funzioni dei lobi frontali'.

Recentemente questa visione semplicistica è stata rivista sulla base della dimostrazione dell'importanza delle strutture sottocorticali resa possibile anche dalle tecniche di neuroimaging che hanno permesso di approcciare in vivo le basi neurali delle funzioni esecutive sia nei soggetti sani, sia in condizioni patologiche.

BIBLIOGRAFIA

BIRKEN DL, Oldendorf WH:

N-acetyl-l-aspartate:

a literature review of a compound prominent in ¹H NMR spectroscopic studies of the brain.

BOZZAO A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G.

Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load.

AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Jun-Jul;22(6):1030-6

BOZZALI M, Franceschi M, Falini A, Pontesilli S, Cercignani M, Magnani G, Scotti G, Comi G, Filippi M.

Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI.

Neurology. 2001 Sep 25;57(6):1135-1137.

CARR HY, Purcell EM:

Effects of diffusion on free precession

in nuclear magnetic resonance experiments.

Phys Rev 94:630-638

ELLIOTT R. Executive functions and their disorders.

Br Med Bull. 2003;65:49-59.

FOX NC, Freeborough PA, Rossor MN.

Visualization and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease.

Lancet 1996; 348: 94-97

FOX NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN.

Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images.

Lancet 2001; 358: 201-205

HANYU H, Asano T, Sakurai H, Tanaka Y, Takasaki M, Abe K. MR

Analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia.

AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:27-32.

HU MT, White SJ, Chaudhuri KR, Morris RG, Bydder GM, Brooks DJ.

Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline.

J Neural Transm. 2001;108:571-580.

KIM S.G., Ugurbil K:

Functional magnetic Resonance imaging of the human brain.

J. Neurosci Methods 74:229-43, 1997

KNAAP MS, Grond JV, et Al.:

Age dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain.

Radiology, 176:509-515, 1990.

LAAKSO MP, Partanen K, Riekkinen P, et al.
Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study.
Neurology. 1996;46:678-681.

PAJEVIC S., Pierpaoli C:
Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues
from diffusion tensor data:
Application to white matter fiber tract mapping
in the human brain.
Magn Reson Med 42:526-540, 1999

ROMBOUTS SA, Barkhof F, Witter MP, Scheltens P.
Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease.
Neurosci Lett 2000; 285: 231-233

ROWE J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R.
Attention to action in Parkinson's disease:
impaired effective connectivity
among frontal cortical regions.
Brain. 2002 Feb;125(Pt 2):276-89.

SUMMERFIELD C, Junque C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gomez-Anson B,
Marti MJ, Pastor P, Ramirez-Ruiz B, Mercader J.
Structural brain changes in Parkinson disease with dementia:
a voxel-based morphometry study.
Arch Neurol. 2005 Feb;62(2):281-5.

DISTURBO DISESECUTIVO NELLE SINDROMI PARKINSONIANE

Mario Zappia, Tiziana Maci

Clinica Neurologica, Università di Catania

Le funzioni esecutive

Il termine "funzioni esecutive" è stato adoperato da Muriel Lezak ^[1] per descrivere quelle capacità che rendono un individuo in grado di assumere con successo un comportamento indipendente, finalizzato ed autoconservativo. Successivamente, Baddeley^[2] ha descritto le funzioni esecutive come comportamenti che includono controllo dell'interferenza, flessibilità decisionale, capacità di pianificazione e abilità di anticipare e avviare attività finalizzate.

Lo stesso Baddeley^[2] ha coniato il termine "sindrome disesecutiva" per definire l'alterazione delle funzioni esecutive, i cui sintomi sono: alterazioni della memoria di lavoro ("working memory" o forma di memoria breve termine che consente lo svolgimento dell'azione); deficit delle strategie di apprendimento; difficoltà nella pianificazione e nella soluzione di problemi; disturbi nel "set-shifting" con incapacità di modificare strategie comportamentali in modo flessibile e in relazione a variazioni del contesto ambientale; incapacità ad inibire risposte automatiche e ridotta fluenza verbale.

La corteccia prefrontale

Da un punto di vista neuroanatomico il lobo frontale e, in particolare, le aree prefrontali hanno un ruolo chiave nello svolgimento delle funzioni esecutive ^[3].

Nel lobo frontale, sul piano citoarchitettonico vengono tradizionalmente distinte 3 regioni: una regione *posteriore*, povera di granuli e ricca di cellule piramidali, comprendente secondo la classificazione di Brodmann le aree 4 (motoria) e 6 (premotoria);

una regione *intermedia*, con granularizzazione crescente e piramidalizzazione decrescente, corrispondente alle aree 8 (oculomotoria) e 44 (di Broca);

una regione *anteriore o prefrontale*, dove i granuli predominano e le cellule piramidali sono poco rappresentate, corrispondente alle aree 9, 10, 11, 12, 13, 14, 32, 33, 45, 46 e 47.

Durante la filogenesi la corteccia frontale, soprattutto nelle aree prefrontali, presenta uno sviluppo sproporzionato rispetto alla restante corteccia.

La differenziazione della corteccia frontale nelle sue diverse componenti citoarchitettoniche è già presente alla nascita, ma assume l'aspetto definitivo solo alla pubertà ^[4].

Dal punto di vista funzionale è possibile dividere la regione prefrontale in tre porzioni ^[5]:

il *settore dorsolaterale*, che è la regione critica per le "funzioni esecutive";

il *settore orbitale*, che è importante per la personalità, per le emozioni e per alcuni aspetti del comportamento orientato ad uno scopo;

il *settore mesiale*, che è responsabile del tono dell'umore, dei sentimenti e dei processi di comunicazione.

Queste tre porzioni della corteccia prefrontale hanno particolari connessioni con i gangli della base, formando tre circuiti cortico-strio-pallido-talamo-corticali, paralleli e relativa-

mente indipendenti ^[6]:

- 1) La corteccia prefrontale dorsolaterale invia fibre alla testa del nucleo caudato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, proietta ai nuclei ventrale anteriore e dorsale laterale del talamo.
Da qui, origina una proiezione che si riporta alla porzione dorsolaterale della corteccia prefrontale, chiudendo un circuito che sembra coinvolto nelle funzioni esecutive.
- 2) La corteccia orbitofrontale, cioè la porzione laterale della corteccia prefrontale, proietta alla parte ventrale del nucleo caudato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, invia le sue efferenze al talamo.
Da qui, origina una proiezione che si riporta alla corteccia orbitofrontale, creando un circuito che sembra coinvolto nella capacità di socializzare e obbedire a regole comportamentali.
- 3) La corteccia prefrontale mesiale, insieme a quella del giro cingolato anteriore, controlla la parte ventrale del corpo striato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, è collegata al nucleo mediale dorsale del talamo.
Da qui, origina una proiezione che si riporta al giro cingolato anteriore, creando un circuito che sembra coinvolto nella motivazione e nell'apprendimento.

Lesioni alla corteccia mediale portano ad una sindrome pseudodepressiva caratterizzata da apatia, abulia, inerzia e tono dell'umore depresso, mentre le lesioni alla corteccia orbitale configurano una sindrome pseudopsicotica in cui dominano l'impulsività, l'egocentrismo, la volubilità e il tono dell'umore euforico-maniacale.

Inoltre, il danneggiamento delle aree mediali e orbitali del lobo frontale è in grado di indurre quella che Lhermitte ha chiamato "Sindrome da dipendenza ambientale", caratterizzata da comportamenti d'uso e di imitazione ^[7].

In condizioni normali il lobo parietale crea una dipendenza tra il soggetto e gli stimoli ambientali, mentre il lobo frontale consente al soggetto di rimanere indipendente dal mondo esterno, modulando e inibendo le attività della corteccia parietale; una lesione della corteccia frontale mesiale determinerebbe la perdita di questa indipendenza, causando così la sindrome da dipendenza ambientale.

Lesioni della porzione dorso-laterale della corteccia prefrontale (aree 9 e 10) determinano disfunzione esecutiva.

Parkinsonismi e funzioni esecutive

Le funzioni esecutive sono alterate in pazienti con malattia di Parkinson (MP).

Le alterazioni ricordano i deficit cognitivi osservati in pazienti con danni della corteccia frontale ^[8].

Com'è noto, la MP è caratterizzata da perdita delle cellule dopaminergiche nella substantia nigra e nell'area tegmentale ventrale (VTA).

Il sistema che origina dalla substantia nigra si porta allo striato e appare correlato con le funzioni motorie, mentre quello che prende origine dal VTA raggiunge lo striato ventrale, l'amigdala e il lobo frontale e appare coinvolto nelle funzioni affettive e cognitive.

La disfunzione di quest'ultimo circuito determina il disturbo disesecutivo osservato nella MP. Deficit delle funzioni esecutive sono stati osservati anche in soggetti con sindromi parkinsoniane ^[9,10], come l'atrofia multi-sistemica (AMS), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (DCB).

Il confronto di questi pazienti con soggetti sani ha messo in luce significative alterazioni della fluenza verbale, della "working memory" verbale e visiva e della capacità di risolvere problemi, intesa anche come capacità di dedurre regole, di possedere una flessibilità cognitiva e di pianificare strategie ^[11,12].

I pazienti con DCB e PSP presentano alterazioni nella fluenza verbale, sia fonemica che semantica, più severe rispetto ai pazienti con MP o MSA.

In particolare, è stato rilevato che nei pazienti con PSP i deficit di fluenza verbale coinvolgono sia la fluenza semantica che fonemica ^[9], mentre nei pazienti con DCB i deficit si configurano prevalentemente come afasia non fluente ^[10].

Per quanto concerne la capacità di risolvere problemi, è stato rilevato che i pazienti con DCB e AMS presentano deficit che sembrano essere molto più gravi rispetto ai pazienti con MP o altre forme di parkinsonismo ^[13,14].

Per quanto riguarda, infine, la "working memory", sia verbale che visiva, è stato rilevato che i pazienti con MP presentano deficit di memoria a breve termine più severi ^[15] di quelli presentati da soggetti affetti da AMS ^[16], ma meno gravi rispetto a quelli affetti da PSP ^[17] o DCB ^[13].

Considerazioni fisiopatologiche

La fisiopatologia delle alterazioni delle funzioni esecutive è riconducibile ad una compromissione del circuito fronto-strio-pallido-talamo-corticale, che sembra critico nella realizzazione di queste funzioni ^[6].

Tuttavia, come è stato evidenziato precedentemente, le funzioni esecutive non sono alterate in modo omogeneo nelle varie forme di parkinsonismo.

Tale considerazione suggerisce quindi che differenze quantitative e qualitative possano determinare il maggiore o minore coinvolgimento di strutture localizzate tra i gangli della base e la corteccia prefrontale.

Anche se tali differenze non consentono ancora di potere individuare "patterns" disesecutivi specifici di una particolare condizione, le prove di valutazione delle funzioni frontali possono essere in grado di differenziare popolazioni di soggetti affetti da MP, AMS, PSP e DCB.

BIBLIOGRAFIA

1. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York, 1983.
2. Baddeley AD. Working Memory. Clarendon Press, Oxford, 1986.
3. Passingham RE. The Frontal Lobes and Voluntary Action. Oxford University Press, Oxford, 1993.
4. Kostovic I. Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life. *Prog Brain Res* 1990;85:223-239.
5. Damasio AR. The Frontal Lobes. In: Heilman K, Valenstein E (eds). *Clinical Neuropsychology*, Oxford University Press, New York, 1985:339-375.
6. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-146.
7. Lhermitte F. "Utilization behaviour" and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 1983;106:237-255.
8. Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002;125:276-289.
9. Lange KW, Tucha O, Alders GL, et al. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm* 2003;10:983-995.
10. Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003;18:1224-1232.
11. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol* 2003;250:1-6.
12. Reverberi C, Lavarono A, Gigli GL, Skrap M, Shallice T. Specific impairments of rule induction in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia* 2005;43:460-472.
13. Halpern C, Clark R, Moore P, Antani S, Colcher A, Grossman M. Verbal mediation of number knowledge: evidence from semantic dementia and corticobasal degeneration. *Brain Cogn* 2004;56:107-115.

14. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Degreef JF, Destee A.
Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord 2003;9: 205-211.
15. Mohr E, Juncos J, Cox C, Litvan I, Fedio P, Chase TN.
Selective deficits in cognition and memory in high-functioning Parkinsonian patient.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:603-606.
16. Robbins TW, James M, Lange KW, Owen AM, Quinn NP, Marsden CD.
Cognitive performance in multiple system atrophy.
Brain 1992;115:271-291.
17. Robbins TW, James M, Owen AM, et al.
Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease,
and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:79-88.

DEMENTIA DA CORPI DI LEWY E DEMENTIA NELLA MALATTIA DI PARKINSON: CORRELAZIONI CON I DISTURBI DISESECUTIVI

Aldo Quattrone

*Università "Magna Graecia" di Catanzaro
Istituto di Scienze Neurologiche del CNR, Cosenza*

Introduzione

La demenza da corpi di Lewy (DCL) e la demenza nella malattia di Parkinson (DMP) rappresentano una frequente causa di demenza in età avanzata.

Sebbene queste due patologie siano distinte sul piano nosologico, esiste tra loro una marcata sovrapposizione clinica ed anatomico-patologica.

Alcuni autori¹ hanno suggerito che entrambe queste forme di demenza appartengano ad un continuum neuropatologico nel quale la presenza dei corpi di Lewy è probabilmente indice di un comune meccanismo degenerativo.

Epidemiologia

Dalla sua iniziale descrizione, la demenza a corpi di Lewy (DCL) appariva come una rara malattia mentre solo recentemente è stata riconosciuta come la seconda più frequente causa di demenza neurodegenerativa nell'età avanzata, essendo responsabile di circa il 10-15% di tutti i casi riscontrati al tavolo autoptico¹.

In parallelo, la malattia di Parkinson è stata di per sé associata² ad un rischio sei volte maggiore di sviluppare demenza comparato al rischio presente in soggetti di controllo di pari età.

Inoltre studi longitudinali hanno suggerito che fino al 78% dei pazienti con malattia di Parkinson potrebbe sviluppare demenza, in media dopo circa 10 anni dalla comparsa dei sintomi motori³.

In studi di popolazione con età uguale o superiore a 65 anni, la prevalenza della DCL e della demenza nella malattia di Parkinson è dello 0,7 % e del 0,3% rispettivamente suggerendo che ognuna può giustificare fino al 10% di tutti i casi di demenza¹.

Disturbi delle funzioni esecutive nella DCL e nella DMP

La DCL e la DMP sono patologie neurodegenerative definite dal punto di vista clinico. Sebbene siano state validate le linee guida per la diagnosi di DCL¹ (DCL possibile e probabile), non esistono ancora criteri attendibili per la diagnosi di DMP.

Le caratteristiche principali della DCL e della DMP sono il progressivo e globale deterioramento delle abilità cognitive, tale da interferire con le comuni attività della vita quotidiana ed il marcato deficit delle funzioni esecutive.

Il concetto di controllo esecutivo centrale (central executive control)⁴ abbraccia un ampio numero di funzioni cognitive spesso difficili da analizzare separatamente.

Royall et al.⁵ hanno proposto una classificazione delle funzioni esecutive che comprende:

- 1) la formazione di concetti e di regole, misurabile con il Wisconsin Card Sorting test e con il test della fluenza verbale
- 2) la memoria di lavoro ("working memory"), misurabile con il task a risposta ritardata o con l'n-back task
- 3) la pianificazione e l'organizzazione degli atti motori, misurabile con il task "torre di Londra"
- 4) l'attenzione, valutabile ad es. con il "continuous performance task"
- 5) l'inibizione motoria misurabile con il task "go/nogo"
- 6) il "set-maintenance" e la risoluzione della interferenza cognitiva, analizzabile ad es. con il test di Stroop
- 7) il "set-shifting" valutabile mediante "Trail Making test".

L'alterazione delle funzioni esecutive (sindrome disesecutiva) appare una caratteristica peculiare sia della DCL che della DMP e numerosi studi^{6,7} hanno sottolineato come, in entrambe le condizioni, la disfunzione del lobo frontale (in particolare il giro del cingolo e la corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale) giochi un ruolo molto importante.

La disfunzione del lobo frontale e la conseguente sindrome disesecutiva sono state anche evidenziate da Aarsland et al.⁸ i quali hanno dimostrato che i pazienti con DMP e DCL presentavano punteggi ridotti in due sottoscale che misurano le funzioni frontali, come le "initiation" e "perseveration" sub-scales della "Dementia Rating Scale".

Sebbene precedenti studi^{9,10} abbiano dimostrato che la sindrome disesecutiva sia più grave nella DCL rispetto alla DMP, tali risultati non sono stati successivamente replicati su un campione più ampio e selezionato di pazienti¹¹ per cui attualmente si tende maggiormente a sottolineare le similitudini piuttosto che le diversità, dal punto di vista delle funzioni esecutive, tra queste due forme di demenza.

Per quanto concerne più specificatamente le funzioni esecutive di tipo attentivo, queste appaiono marcatamente compromesse nella DCL ed in misura minore nella DMP. Infatti in un recente studio¹², eseguito con la metodica dei potenziali evocati uditivi, 10 pazienti con DCL, 10 DMP e 10 controlli sani di pari età sono stati sottoposti a stimoli acustici di elevata intensità preceduti da stimoli di intensità ridotta.

In condizioni normali, la fisiologica reazione di "soprassalto" (startle response) alla somministrazione di uno stimolo acustico intenso è attenuata nel caso in cui uno stimolo uditivo di bassa intensità preceda lo stimolo che evoca la "startle response": il cosiddetto fenomeno della "prepulse inhibition" (PPI).

La PPI si può anche evidenziare come una riduzione di ampiezza nella componente N1/P2 dei potenziali evocati uditivi.

Si ritiene che la PPI rifletta la capacità del soggetto di filtrare le informazioni sensoriali attraverso un processo inibitorio-attentivo mediante il quale gli stimoli irrilevanti vengono bloccati e non ulteriormente processati.

I risultati di questo studio hanno rivelato che la PPI era significativamente ridotta nei pazienti con DCL comparati con i controlli sani.

Nel gruppo di DMP i valori di PPI presentavano livelli intermedi tra quelli dei controlli e quelli dei pazienti con DCL.

Questo studio suggerisce che i pazienti con DCL ed, in misura minore, i DMP presentano un disturbo dei circuiti attentivi subcortico-talamo-corticali che contribuiscono alla modulazione e al "filtraggio" degli input sensoriali.

Sul versante fisiopatologico, i deficit attentivi sembrerebbero legati alla degenerazione delle vie colinergiche che originano dal prosencefalo basale (nuclei del setto e nucleo basale del Meynert) e che proiettano diffusamente alla corteccia frontale in quegli specifici settori (giro anteriore del cingolo, corteccia prefrontale dorsolaterale), che gli studi

di elettrofisiologia¹³ e di neuroimaging funzionale¹⁴ hanno dimostrato essere essenziali per il controllo cognitivo attentivo.

Ad ulteriore supporto del ruolo svolto dalle vie colinergiche nello sviluppo del deficit attentivo c'è la robusta evidenza, proveniente da alcuni trial clinici,^{15,16} che gli inibitori delle colinesterasi tendono ad essere maggiormente efficaci nella DCL piuttosto che nella malattia di Alzheimer (AD), malattia per la quale erano stati inizialmente sviluppati.

Oltre che per il deficit dell'attenzione, la DCL e la DMP si differenziano anche e soprattutto per le manifestazioni di tipo psichiatrico, essendo queste ultime più frequenti nella DCL^{6,17} rispetto alla DMP.

Le allucinazioni visive, i deliri, l'apatia, l'abulia, l'anedonia, i disturbi del tono dell'umore e la comparsa di comportamenti aggressivi e disinibiti sono caratteristiche prominenti della DCL e tendono ad avere un esordio precoce ed un decorso stabile nel tempo.

Le allucinazioni sono spesso visive, ricche di colori, tridimensionali e rapidamente mutevoli. Barnes et al.¹⁸ suggeriscono che esse emergano da una combinazione di disturbi di tipo percettivo, da una scarsa capacità di recupero delle informazioni e da una alterata analisi dell'esperienza sensoriale, capacità queste ultime due che sembrano essere primariamente svolte dalla corteccia prefrontale.

Altri lavori¹⁹ correlano la presenza di allucinazioni visive con la disfunzione della corteccia inferotemporale, mentre i disturbi comportamentali sarebbero maggiormente legati ad alterazioni presenti nel sistema limbico; in particolare la comparsa di aggressività e di comportamenti disinibiti sembrerebbe legata alla neurodegenerazione dei circuiti amigdaloprefrontali (corteccia prefrontale ventrolaterale e ventromediale)⁶.

In sintesi la DCL e la DMP mostrano un quadro neuropsicologico misto, di tipo cortico-sottocorticale anche se l'esordio e l'evoluzione nel tempo dei disturbi cognitivi nelle due condizioni è probabilmente differente; cioè inizialmente sottocorticale nella DMP (dovuta quindi alla disfunzione delle vie dopaminergiche meso-corticali) mentre primariamente corticale nella DCL (a causa dell'iniziale e precoce interessamento neurodegenerativo della corteccia frontale e delle vie colinergiche prosencefaliche).

Tale ipotesi sarebbe supportata dagli studi anatomico-patologici che hanno dimostrato la più precoce comparsa dei corpi di Lewy corticali nella DCL rispetto alla DMP.

In conclusione occorre sottolineare comunque che il dato clinico più importante per distinguere la DCL dalla DMP¹ è quello della *"regola di un anno"*: infatti nella DCL l'esordio dei disturbi cognitivi-comportamentali-dispercettivi precede i sintomi motori di circa 12 mesi, mentre nella DMP avviene il contrario.

Inoltre, sebbene le funzioni esecutive siano compromesse in misura molto simile nella DCL e nella DMP (con l'eccezione del disturbo attentivo), la loro fluttuazione, l'associazione con i disturbi visuo-spaziali, con quelli dispercettivi e con le anomalie comportamentali appaiono più evidenti nella DCL.

Dal punto di vista dell'andamento clinico, nella DCL le fluttuazioni delle performances cognitivo-comportamentali presentano variazioni che avvengono nel corso di minuti, ore o più raramente di giorni²⁰.

Tale variabilità è riscontrabile infatti in circa il 50-75% di tutti i pazienti con DCL²¹.

Correlazione tra i disturbi disesecutivi ed il quadro neuropatologico nella DCL e nella DMP

I corpi di Lewy rappresentano la caratteristica anatomo-patologica distintiva sia della DCL che della DMP.

Entrambe le malattie presentano un evidente accumulo di corpi di Lewy al livello della corteccia (in particolare lobo frontale e amigdala) e del tronco encefalico (sostanza nera). Dal punto di vista della perdita neuronale, la sostanza nera appare più coinvolta nella

DMP rispetto alla DCL e questo potrebbe rappresentare la spiegazione del perché i sintomi motori tendono a comparire più tardivamente in questa ultima patologia²².

A tal proposito, Braak et al.²³ hanno suggerito uno schema di progressione della DMP nella quale la patologia inizialmente coinvolge i nuclei troncoencefalici, successivamente si estende al prosencefalo basale e solo alla fine interessa la neocorteccia ed il sistema limbico.

Viceversa nella DCL i neuroni maggiormente vulnerabili al danno degenerativo sono quelli del prosencefalo basale, del sistema limbico e della neocorteccia e questo può giustificare l'esordio più precoce dei disturbi delle funzioni esecutive e del comportamento.

Il ruolo dei corpi di Lewy nella disfunzione cognitiva, sia nella DCL che nella DMP, ha recentemente ricevuto numerosi supporti sperimentali^{24,25,26}.

Infatti studi clinico-patologici^{7,26} hanno dimostrato che la densità di corpi di Lewy corticali, specialmente nel lobo frontale e nel sistema limbico, correla con la sindrome disesecutiva e con i disturbi del comportamento.

In conclusione, la maggiore differenza anatomo-patologica tra la DCL e la DMP è rappresentata dalla perdita neuronale nella sostanza nera, che è minore nella DCL e maggiormente evidente nella DMP.

Questi dati suggeriscono che nonostante esistano numerose caratteristiche cliniche ed anatomo-patologiche comuni tra queste due condizioni, le aree anatomiche vulnerabili al processo neurodegenerativo tendono a differire nelle due condizioni specialmente durante la fase iniziale di malattia^{25,26}.

Correlazioni tra disturbi cognitivi e neuroimaging nella DCL e nella DMP

I dati di neuroimaging funzionale supportano e rafforzano l'overlapping clinico ed anatomico tra la DCL e la DMP e sottolineano il ruolo fondamentale svolto dalla corteccia prefrontale nella fisiopatologia dei disturbi caratteristici di queste demenze²⁷.

Infatti Colloby et al.²⁸ hanno dimostrato, mediante SPECT, la presenza di ipoperfusione della corteccia prefrontale sia nella DCL che nella DMP.

In aggiunta, in entrambe queste patologie, è stato evidenziato un evidente deficit di perfusione delle regioni parietali (tra cui la corteccia BA 7) ed occipitali (BA 18-19) anche se nella DCL appare più evidente la ipocaptazione delle corteccie visive primarie.

Questi ultimi risultati sembrano corroborare l'ipotesi che la maggiore incidenza di disturbi visuo-percettivi nella DCL sia attribuibile alla disfunzione delle suddette cortecce.

Un recente lavoro²⁹, basato sulla voxel based morphometry (VBM), ha dimostrato che non vi erano differenze statisticamente significative nella atrofia cerebrale tra la DLB e la DMP mentre differenze importanti emergevano se il confronto veniva fatto con la malattia di Alzheimer (AD).

La VBM, infatti, rilevava la maggiore perdita di volume della sostanza grigia nelle regioni temporali mediali e nell'ippocampo dei soggetti con AD rispetto a quelli con DMP.

Questo risultato sembra corroborare il dato neuropsicologico che evidenzia il risparmio della memoria episodica nei pazienti con DCL e DMP rispetto agli AD.

Inoltre, lo stesso studio ha dimostrato che i soggetti con DCL e DMP presentavano atrofia del lobo occipitale, di quello frontale e dell'insula bilateralmente in misura maggiore rispetto ai soggetti sani di controllo, mentre la comparazione tra malattia di Parkinson senza demenza ed i controlli evidenziava la presenza di atrofia soprattutto a carico delle regioni prefrontali nella malattia di Parkinson (PD), sottolineando come queste regioni siano già danneggiate anche nei pazienti con PD senza apparenti disturbi cognitivi.

Infine, un confronto diretto tra la malattia di Parkinson senza demenza e la DMP dimostrava la maggiore atrofia nelle regioni occipitali in quest'ultima patologia, un elemento

che potrebbe giustificare la presenza nella DMP di disordini dispercettivi.

Questi dati dimostrano che anche l'uso di tecniche sofisticate come l'imaging funzionale non consente di differenziare tra DLC e DMP mentre una differenza evidente è possibile quanto il confronto è tra queste due malattie e la malattia di Alzheimer.

Una osservazione di importanza non secondaria è l'evidenza che anche i parkinsoniani non dementi presentano un'atrofia delle regioni prefrontali a dimostrazione del fatto che l'alterazione anatomo-funzionale precede la manifestazione clinica di danno cognitivo.

In conclusione, DLC e DMP presentano una sindrome disesecutiva abbastanza simile, forse con un maggiore coinvolgimento attentivo nella DLC.

Caratteristica della DLC è la costante associazione della sindrome disesecutiva con disturbi comportamentali-dispercettivi ad esordio precoce.

Proprio la precocità di comparsa delle manifestazioni cognitivo-comportamentali-dispercettive è l'elemento principale che il clinico deve valutare nel tentativo di operare una diagnosi differenziale tra due malattie non sempre facilmente distinguibili.

BIBLIOGRAFIA

- 1 McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DCL. (2004) Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 3:19-28.
- 2 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Srensen P (2001): Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-6.
- 3 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Srensen P (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-92.
- 4 Norman DA, Shallice T (1986) Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D (eds) *Consciousness and self-regulation*. Plenum. New-York, pp 1-18.
- 5 Royall DR; Lauterbach EC, Cummings JL et al (2002): Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 377-405.
- 6 Simard M, van Reekum R, Cohen T. (2000): A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 12:425-50.
- 7 Horimoto Y, Matsumoto M, Nakazawa H, Yuasa H, Morishita M, Akatsu H, Ikari H, Yamamoto T, Kosaka K. (2003) Cognitive conditions of pathologically confirmed dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Sci.* 216:105-8
- 8 Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. (2003) Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74:1215-20.
- 9 Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P. (1997) Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:243-252.
- 10 Downes JJ, Priestley NM, Doran M, Ferran J, Ghadiali E, Cooper P. (1998) Intellectual, mnemonic, and frontal functions in dementia with Lewy bodies: a comparison with early and advanced Parkinson's disease. *Behav Neurol* 11:173-183.

- 11 Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. (2004)
Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease
and Parkinson's disease with dementia.
Mov Disord. 19:60-7.
- 12 Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E,
Pasquier F, Defebvre L, Destee A. (2005) Disturbance of sensory filtering
in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia
and Alzheimer's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 76:106-8.
- 13 Reynolds JH (2004):
Attention and contrast gain control. *Cognitive Neuroscience of Attention.*
Ed. Posner MI, pp 127-143.
- 14 Kastner S (2004):
Attentional response modulation in the human visual system.
Cognitive Neuroscience of Attention.
Ed. Posner MI, pp 144-156.
- 15 Samuel W, Caligiuri M, Galasko D (2000):
Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients
prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study.
Int J Geriatr Psychiatry 15: 794-802.
- 16 Mosiman UP, McKeith IG. (2003):
Dementia with Lewy Body: diagnosis and treatment.
Swiss Med Wkly 133: 131-42.
- 17 Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. (2001):
A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies
and Parkinson's disease with and without dementia.
Int J Geriatr Psychiatry. 6:528-36.
- 18 Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS (2003):
Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease.
Neuropsychologia 41: 565-74.
- 19 Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. (2002):
Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies
in the temporal lobe.
Brain. 125:391-403.
- 20 Serrano C, Garcia-Borreguero D. (2004)
Fluctuations in cognition and alertness in Parkinson's disease and dementia.
Neurology. 63:S31-4.
- 21 Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D,
Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M. (2002):
Fluctuations in attention: PD dementia vs DCL with parkinsonism.
Neurology. 59:1714-20.
- 22 Tsuboi Y, Dickson DW (2005):
Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia:
are they different?
Parkinsonism and Related Disord 11: S47-S51

- 23 Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI (2003):
Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.
Neurobiol Aging 24: 197-211.
- 24 Uchikado H, Iseki E, Tsuchiya K, Togo T, Katsuse O, Ueda K, Kato M, Kosaka K (2002):
Dementia with Lewy bodies showing advanced Lewy pathology,
but minimal Alzheimer pathology-Lewy pathology causes neuronal loss inducing
progressive dementia.
Clin Neuropathol 21:269-77.
- 25 Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Boraus C (2003):
Lewy bodies densities in the enthorinal and anterior cingulated cortex predicts
cognitive deficits in Parkinson's disease.
Acta Neuropathol 106:83-88.
- 26 Iseki E. (2004):
Dementia with Lewy bodies: reclassification of pathological subtypes
and boundary with Parkinson's disease or Alzheimer's disease.
Neuropathology. 24:72-8.
- 27 Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. (2003):
Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia.
Neuroimage. 20:1309-19.
- 28 Colloby SJ, O'Brien JT, Fenwick JD, Firbank MJ, Burn DJ,
McKeith IG, Williams ED. (2004):
The application of statistical parametric mapping to 123I-FP-CIT SPECT in dementia
with Lewy bodies, Alzheimer's disease and Parkinson's disease.
Neuroimage. 23:956-66.
- 29 Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, OBrien JT. (2004):
Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia:
a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls.
Brain. 127:791-800.

RETI NEURALI ARTIFICIALI: MODELLI SENSORI-MOTORI E COGNITIVI

Neri Accornero, Marco Capozza

Dipartimento di Scienze Neurologiche - Università di Roma "La Sapienza"

Le reti neurali artificiali costituiscono a tutt'oggi il miglior modello di funzionamento del Sistema Nervoso.

La capacità di apprendere tramite esempi (senza il bisogno di regole preconfezionate com'è invece nei "sistemi esperti"), e le capacità generalizzazione e di classificazione "sfumata", rendono questi sistemi particolarmente efficienti nella diagnostica automatica e nel controllo di processi.

Gli aspetti più significativi sono comunque quelli relativi alla modellistica del Sistema Nervoso, che adottano metodi di apprendimento non supervisionato o algoritmi genetici.

Presentiamo alcuni modelli dinamici, sviluppati nel nostro laboratorio, di apprendimento motorio di un braccio artificiale; mantenimento della postura eretta di un modello a triplo pendolo invertito; ed evoluzione di una rete neurale per il controllo di un sistema occhi-testa.

Con meccanismi genetici su modelli di "vita artificiale" vengono inoltre esplorate le possibilità di sviluppo spontaneo di comportamenti "istintivi" e "cognitivi".

Le conoscenze neurologiche accumulate in questo secolo hanno definitivamente accertato che il comportamento di sistemi biologici complessi, dotati di sistema nervoso, è la risultante del **funzionamento collettivo** di neuroni variamente interconnessi che hanno notevoli capacità plastiche nel reciproco influenzamento.

Una rete di cellule, che singolarmente compiono operazioni semplici di sommazione spaziale e temporale di segnali elettrochimici prodotti da altre cellule variamente connesse tra loro e con strutture sensoriali e motorie, genera comportamenti finalizzati ed efficaci per l'organismo.

Questa strabiliante caratteristica del sistema nervoso è stata compresa grazie anche alla simulazione su calcolatori di modelli semplificati di sistemi di neuroni definiti "reti neurali artificiali" o, più genericamente, "sistemi connessionisti".

Tali sistemi sono costituiti da molteplici "unità matematiche elementari" interconnesse, che singolarmente compiono operazioni molto semplici (somme, prodotti, o tutt'al più elementari trasformazioni non lineari).

Le interconnessioni fra tali unità sono altrettanto semplici, consistendo in semplici azioni attivatorie o inibitorie, la cui intensità dipende dalla forza ("peso") della connessione e dal grado di attivazione dell'unità di partenza.

Tali elementi singolarmente semplici diventano collettivamente capaci di prestazioni molto complesse, come il riconoscimento di configurazioni di stimoli o la generazione di sequenze numeriche finalizzate.

Di fatto, la caratteristica intrinseca e fondamentale di un sistema connessionista, così come del suo equivalente biologico, è quella di avere **capacità funzionali distribuite nel sistema non derivabili dall'osservazione del comportamento isolato di singole unità**.

In altri termini: il tutto è superiore alla somma delle parti; e questo spesso provoca la comparsa di proprietà emergenti non necessariamente prevedibili.

Ogni soluzione di problemi richiede una precisa mediazione tra riconoscimento di situazioni già sperimentate e generalizzazione su situazioni nuove.

Il raggiungimento di un ottimale bilanciamento tra riconoscimento e generalizzazione della configurazione dei dati in ingresso permette al sistema di rispondere correttamente anche a configurazioni "nuove" o non completamente definite o mascherate da "rumore". Questa capacità rende i sistemi connessionisti altamente efficaci nell'estrarre dalla complessità e molteplicità delle informazioni in ingresso quelle caratteristiche utili ad un comportamento efficiente.

Come i loro equivalenti biologici, questi sistemi sono straordinariamente adattabili in modo automatico ai compiti desiderati.

Tale continua adattabilità al variare delle condizioni esterne ed anche interne (cambiamenti di struttura), rende, sul piano modellistico, immediatamente affrontabili quesiti fondamentali come l'evoluzione, lo sviluppo ontogenetico, l'invarianza funzionale nonostante le varianti strutturali individuali, l'apprendimento, e il recupero funzionale post lesionale.

La detta adattabilità si basa su modificazioni delle connessioni tra le unità in conseguenza del comportamento globale del sistema, o in funzione di fenomeni di interazione locale tra singole unità.

Queste modificazioni vengono realizzate tramite opportune procedure matematiche ("metodi di apprendimento"), di cui esistono modelli diversi con diversi livelli di fedeltà alle realtà biologiche.

Una distinzione fondamentale è tra metodi di apprendimento supervisionato e non.

Tra i primi sono le cosiddette "delta rules" (Back Propagation), in cui i pesi delle connessioni sono modificati in funzione della differenza tra la prestazione della rete e la prestazione desiderata.

Questi metodi sono altamente efficaci sul piano pratico, tanto che vengono utilizzati per scopi diagnostici o di previsione del comportamento di sistemi complessi (previsioni metereologiche, prospezioni geologiche, diagnostica medica, robotica, riconoscimento di immagini); ma ovviamente non suscitano molto interesse come modello biologico, a causa della necessità di un "supervisore" o comunque di un "progetto".

Viceversa i meccanismi di apprendimento non supervisionato, o "auto-organizzanti", sono oggetto di attenta valutazione da parte dei neurofisiologi.

Due procedure sono attualmente le più interessanti: quella di tipo hebbiano, in cui i cambiamenti dei pesi avvengono in funzione di fenomeni locali all'interno della rete (coincidenza o meno di attivazioni e inibizioni su singole unità), senza tenere in alcun conto la prestazione globale; e quella detta "genetica" poiché vengono utilizzati operatori matematici che, agendo sul codice digitale dell'architettura della rete, simulano lo scambio, la mutazione e la selezione biologica che agisce sul codice genetico (dna) degli organismi.

Da una moltitudine di reti simili in **competizione** per effettuare un determinato compito vengono automaticamente e progressivamente selezionate le reti **migliori**.

In questo caso si parla appunto di apprendimento, o allevamento, della "specie", e non della singola rete.

Modelli auto-organizzanti

Controllo Motorio di un arto virtuale

Viene descritto un sistema connessionista autoapprendente per il controllo di un arto virtuale a tre giunti simulato su calcolatore, compatibile con la realtà neurofisiologica

Metodica

I tre segmenti articolari, braccio e avambraccio e mano, sono controllati da tre coppie di muscoli agonisti e antagonisti.

Il modello si muove su di un piano bidimensionale.

Le informazioni sensoriali disponibili alla rete sono i tre angoli spalla-braccio, braccio-avambraccio, e avambraccio-mano, prima e dopo l'esecuzione di ogni movimento ballistico.

Le unità di uscita della rete producono le attivazioni dei sei muscoli deputati al movi-

mento dell'arto.

La modalità di apprendimento della rete è detta "apprendere facendo" (learning-by-doing).

Questa modalità prevede la modifica dei pesi delle connessioni mediante semplici regole delta che tendono a ridurre la differenza tra le attivazioni muscolari che hanno generato il movimento e quelle che verrebbero prodotte dalle informazioni sensoriali conseguenti il movimento.

Il feed back di correzione non è funzione dell'errore nel raggiungimento di una determinata posizione: ciò che è appreso dalla rete dopo ogni movimento è esclusivamente la correlazione "posizione di partenza - posizione di arrivo - attivazioni muscolari che ha portato dalla posizione di partenza a quella di arrivo".

Ogni movimento attivo del braccio, anche casuale, genera apprendimento.

Nel corso dell'apprendimento il comportamento efficace di raggiungimento di un bersaglio emerge in quanto il sistema correla sempre meglio la sua mappa sensoriale (posizione di partenza e di arrivo) con quella motoria (attivazioni muscolari che portano da una posizione all'altra) su tutto il piano di lavoro.

Il programma allestito permette la visualizzazione del comportamento motorio del braccio simulato, dell'attività muscolare (EMG), di alcuni parametri cinematici (velocità angolari, accelerazioni, velocità della "mano"), ed anche una visualizzazione delle attivazioni delle unità della rete neurale e dell'errore medio.

E' inoltre possibile modificare alcuni parametri fisici del modello come la massa dell'arto, l'attrito e la forza muscolare.

Costantemente il sistema raggiunge un buon controllo motorio dopo un numero variabile di movimenti da 10.000 a 30.000 (5-15 minuti su di un attuale PC).

Tale variabilità è una funzione complessa della distribuzione dei movimenti sul piano consentiti dai parametri di forza, inerzia e attrito impostati.

Ciò che appare rilevante è la capacità di raggiungere comunque un buon controllo motorio indipendentemente dalle condizioni imposte (a patto che la forza impiegata sia stata programmata in modo sufficiente a muovere il braccio!).

Questo significa che un sistema così semplice (20 unità mutuamente connesse) è in grado di codificare correttamente le leggi fisiche dell'ambiente simulato e risolvere quindi sistemi di equazioni differenziali in modo non simbolico.

Se si impedisce al sistema di apprendere movimenti in una particolare zona del piano di lavoro, una sorta di "macchia cieca sensoriale", il sistema si dimostra comunque in grado di mappare correttamente **tutto il piano**, interpolando o extrapolando con buona approssimazione anche le porzioni di piano non percepito.

Il sistema è in grado di raggiungere un buon controllo anche quando la porzione non percepita supera il 50% di tutta la superficie esplorabile.

Controllo della postura eretta

Sulla base delle esperienze effettuate con il modello di apprendimento motorio non supervisionato del braccio artificiale prima descritto, abbiamo pensato di verificare se la stessa architettura di rete neurale artificiale consentisse ad un modello di corpo umano schematizzato, simulato su computer, di apprendere autonomamente a mantenere la posizione eretta, anche con perturbazioni della base d'appoggio e del corpo stesso.

Il modello bidimensionale di corpo umano utilizzato è costituito da cinque segmenti (piede-gamba-coscia-tronco-testa), articolati tramite quattro giunti (caviglia-ginocchio-bacino-collo).

Ogni segmento è soggetto alla forza di gravità e all'azione di muscoli (un muscolo flessore e un estensore per ogni articolazione).

La fisica (simulata) complessiva del sistema, pur semplificata, prende in considerazione, oltre ai detti fattori gravitazionali e muscolari, anche l'inerzia dei segmenti, la rigidità delle articolazioni, e le forze elastiche insorgenti dalla flessione o estensione di ogni articolazione.

Il movimento è limitato al piano sagittale del modello posturale.

I muscoli sono controllati da una rete neurale che riceve, in ingresso, informazioni sensoriali di tipo visivo (posizione della testa nello spazio), propriocettivo (angoli relativi alle quattro articolazioni e proiezione del baricentro complessivo del corpo sulla base d'appoggio), e vestibolare (inclinazione della testa nello spazio, direzione e intensità del vettore velocità della testa).

Il meccanismo di apprendimento, come quello per il braccio, è quello del "learning by doing", in cui le configurazioni da apprendere sono fornite dai movimenti che il modello compie anche casualmente e la valutazione dell'errore è locale in ogni unità neurale.

Non occorre quindi costruire preliminarmente alcun set di esempi, né è richiesto un supervisore esterno per il calcolo dell'errore, né è adottato alcun algoritmo tipo "back-propagation", di sicura efficacia pratica, ma di dubbia plausibilità biologica.

La simulazione consente di perturbare l'equilibrio del sistema mediante improvvise variazioni dell'inclinazione della base d'appoggio, o "spinte" sul corpo nelle due direzioni possibili con intensità programmabile; e consente inoltre di escludere uno o più canali sensoriali (visivo-proprio-cettivo-vestibolare), per valutare gli effetti di tali esclusioni sulla stabilità del sistema.

Il sistema apprende rapidamente (circa 50-70000 movimenti) a mantenere la postura eretta e a controbilanciare efficacemente le improvvise oscillazioni della base d'appoggio o spinte sul "corpo".

Ogni nuova sessione di apprendimento raggiunge lo scopo in tempi diversi, e con attitudini posturali leggermente differenti per flessione delle ginocchia, del bacino o del capo, con il risultato di riuscire a minimizzare le oscillazioni del capo ove sono virtualmente posizionati i sensori vestibolari e visivi.

Tale comportamento, oltre che efficace, appare compatibile con le osservazioni delle strategie posturali reali umane.

In conclusione pensiamo che questa architettura di rete neurale, in realtà abbastanza semplice concettualmente, nella quale la ricorrenza interna alla rete ed esterna attraverso l'ambiente costituisce l'elemento fondante, possa realmente essere un modello riduttivo di quanto l'evoluzione ha selezionato nel corso di milioni di anni.

Algoritmi genetici

Ogni rete è codificata all'interno del calcolatore come una sequenza di 0 e 1 che può essere considerata l'equivalente informatico in base 2 del codice genetico biologico (DNA) in base 4. Su questo codice possono quindi essere applicati alcuni algoritmi genetici mutuati dalla biologia, come il crossover tra codici di individui simili o la mutazione casuale di alcuni "loci", per produrre nuove reti da passare al vaglio della selezione artificiale.

Il ciclo viene ripetuto permettendo solo alle reti più adatte di riprodursi, analogamente a quanto si effettua in ambito biologico quando si vuole selezionare una particolare specie animale o vegetale perchè sia idonea a determinati scopi (alimentari o meno).

Modello occhi-testa

Abbiamo voluto verificare se algoritmi genetici, applicati ad una popolazione di reti neurali aventi il compito di controllare i movimenti di un modello bidimensionale occhi-testa nell'inseguimento di un bersaglio mobile, fossero in grado di produrre reti adeguate al compito, paragonandolo al comportamento di inseguimento visivo dei primati e dell'uomo di cui esiste ampia letteratura.

Il modello bidimensionale occhi-testa è simulato su calcolatore ed è costituito da tre coppie di muscoli antagonisti che consentono la rotazione parziale del capo sul piano orizzontale e degli occhi nelle rispettive orbite.

Per simulare, pur riduttivamente, la realtà fisica, i muscoli sono dotati di forza, inerzia ed elasticità programmabili, e la testa e gli occhi sono dotati di massa e inerzia.

Le afferenze sensoriali del modello sono costituite da: due "retine" lineari (con 8 aree recettive periferiche contigue e una fovea centrale); due recettori acustici (fisicamente posti lateralmente al capo in modo da raccogliere differenzialmente l'intensità di un suono puntiforme proveniente saltuariamente dal bersaglio che viene continuamente dislocato spazialmente); e sensori di forza muscolare e di rotazione del capo e degli occhi.

Il bersaglio è costituito da un segmento di lunghezza programmabile, che si muove sul piano prospiciente gli "occhi" del modello, con una sequenza pseudorandomizzata di movimenti con differenti velocità, pause e direzioni, e che, come si è detto, saltuariamente emette un segnale acustico.

La rete neurale che costituisce il controllore di movimento del modello riceve tutte le informazioni su citate in forma analogica attraverso 29 unità, e produce in uscita 6 valori numerici che vengono utilizzati per l'attivazione delle tre coppie muscolari per il capo e per gli occhi.

La rete vera e propria, o meglio le reti in competizione tra loro, sono costituite inizialmente da un numero variabile di neuroni da 1 a 100 casualmente interconnessi.

100 reti vengono messe in competizione. Ogni rete è sottoposta al test di inseguimento del target (sequenza di movimenti pseudorandomica), e ad ognuna viene assegnato un punteggio (fitness) corrispondente alla sua capacità di mantenere in fovea il bersaglio con entrambi gli occhi e centrato con l'asse del capo.

Al termine di ogni generazione le 100 reti vengono ordinate in base alla loro fitness, e a ciascuna viene assegnata una probabilità di riprodursi (i.e. passare il proprio genoma alla generazione successiva) proporzionale al punteggio raggiunto.

Dopo circa 2000 generazioni, che richiedono un tempo di circa 30 ore sugli attuali PC, si osserva l'inizio di un comportamento efficace nell'inseguimento del bersaglio con gli occhi e con il capo.

Dopo 4000 generazioni il comportamento appare decisamente buono, e molto simile al comportamento biologico per quanto riguarda la comparsa di movimenti saccadici di foveazione e successivamente di inseguimento lento.

Il modello inoltre manifesta capacità compensatorie di fronte a un blocco forzato della testa che non erano state affatto previste (né incluse tra i criteri di fitness!).

Vita artificiale

Con il termine di Vita Artificiale (Artificial Life, brevemente AL) si intende la simulazione e lo studio di ecosistemi simulati dinamicamente al calcolatore.

Questi sistemi sono artificiali nel senso che sono originariamente progettati dall'uomo e sono immateriali, ma evolvono e si riproducono in modo autonomo e spesso imprevedibile.

La mancanza di una costituzione materiale condiziona il livello di simulazione al livello di rappresentazione matematica delle proprietà fisico-chimiche della materia.

La maggior parte degli studi in letteratura è rivolta a comportamenti macroscopici come la riproduzione, le strategie di movimento e di scambio energetico con l'ambiente simulato (ricerca di cibo), o la comparsa di comportamenti cooperativi (stormi, branchi etc.). Ovviamente la "scala" di osservazione è un parametro importante, poiché il mondo vivente sembra organizzato in ecosistemi entro altri ecosistemi come in un gioco di scatole cinesi. In quest'ottica pretendere di simulare appieno un ecosistema biologico, per quanto piccolo, nell'isolamento e nella immaterialità di un processo matematico, può apparire assurdo e fuorviante; ma se l'obiettivo non è quello di copiare la realtà, ma di comprendere le

regole che governano il mondo biologico, allora la metodologia è lecita e illuminante.

Modello sensori-motorio "istintivo"

Il modello è costituito da una popolazione di reti neurali, sottoposte a selezione genetica, immerse in un ambiente artificiale che richiede il riconoscimento e la posizione di "cibo" mediante l'evoluzione di sensori appositi, e il suo raggiungimento mediante l'evoluzione di effettori di movimento, al costo di un certo consumo energetico.

Anche in questo caso, come nel modello occhi-testa, la selezione genetica produce una popolazione di reti particolarmente adatte al compito sensori-motorio, che ottimizzano il proprio metabolismo artificiale in equilibrio dinamico con le risorse ambientali.

Modelli strategici "cognitivi"

Il comportamento del modello precedente può essere considerato un riflesso alla "caccia" geneticamente determinato: non è possibile nessun apprendimento individuale.

Questo comportamento è paragonabile a quello di un insetto che nasce già equipaggiato con il suo repertorio comportamentale anche molto articolato.

In organismi biologici più complessi si osservano invece comportamenti fenotipicamente appresi, con livelli strategici crescenti che progressivamente slegano il comportamento dal puro e semplice vantaggio immediato (premio differito), fino alla comparsa del riconoscimento del "sé" e alla comparsa del "pensiero".

Anche questi comportamenti sono simulabili con reti neurali.

A questo scopo abbiamo allestito un ambiente artificiale programmabile in modo tale da costituire una pressione selettiva verso la comparsa di comportamenti cognitivi nella popolazione in esame, "allevata" con algoritmi genetici.

I risultati attesi sono stati confermati:

- Se dall'ambiente è richiesto un apprendimento fenotipico (un riflesso condizionato), questo compare nella popolazione.
- Se è richiesto un comportamento strategico (premio differito), anche questo compare.
- Se è richiesto un riconoscimento del "sé" rispetto alle caratteristiche ambientali, compare anche questo!

Dall'osservazione di questi primi esperimenti si può concludere che la simulazione dinamica di sistemi complessi, consentita dall'uso di metodologie informatiche, costituisce un potente strumento di indagine, al pari di quanto l'indagine sperimentale consente su sistemi lineari. L'osservazione di queste simulazioni conferma che ambiente e meccanismi evolutivi appaiono condizioni necessarie e sufficienti per lo sviluppo di comportamento cognitivo anche molto evoluti.

BIBLIOGRAFIA

1. Parisi D.
Intervista sulle reti neurali.
1989, Il Mulino, Bologna.
2. Minsky M., Papert S.
Perceptrons.
1969, MIT Press, Cambridge, Mass.
3. Rumelhart D.E., McClelland J.L.
Parallel distributed processing.
1986, MIT Press, Cambridge, Mass.
4. Hopfield J.J., Tank D.W.
Neural computation of decision in optimization problems.
1985, Biol. Cybern. 52:141-152,.
5. Edelman G.M. Neural darwinism,
1989, Basci Books, New York.
6. Goldberg D.E.
Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning.
1989, Reading, Mass., Addison-Wesley.
7. Kohonen T.
Self-organization and associative memory.
1989, 3rd, Berlin/Heidelberg/New York, Springer-er-Verlag.
8. Amit D.J.
Modellizzare le funzioni del cervello.
1995, CEDAM, Padova.

OPZIONI TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DISESECUTIVA

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli "Federico II"

Negli ultimi anni è stata descritta un'ampia varietà di deficit della sfera cognitiva in pazienti affetti da MP con relativo maggiore interessamento delle funzioni visuospaziali ed esecutive e relativo risparmio delle abilità mnestiche e verbali⁽¹⁾.

Le funzioni esecutive comprendono i processi mentali coinvolti nella realizzazione di comportamenti finalizzati come per esempio il pensiero astratto, la pianificazione, la risoluzione di problemi, l'abilità di correzione in base all'errore, la capacità di giudizio e l'iniziativa⁽²⁾.

Alterazioni nelle funzioni esecutive sono state diffusamente riportate nelle fasi precoci di MP^(3,4).

Alla luce del dato che il deficit neurochimico principale nella MP è la disfunzione dopaminergica striatale, è stato ipotizzato che l'interruzione del circuito striatopallidotalamico-corteccia frontale dorsolaterale può sottendere il deficit disesecutivo⁽⁵⁾ e che modificazioni dei livelli di dopamina possono influire sulla performance cognitiva^(6,7).

In realtà il contributo dei sistemi dopaminergici ai deficit cognitivi nella MP e gli effetti cognitivi della levodopa restano controversi: in letteratura è stato infatti riportato che la terapia sostitutiva dopaminergica può migliorare⁽⁸⁻¹¹⁾, peggiorare^(7,12) o non modificare le funzioni esecutive^(12,13).

In particolare, Bowen et al⁽⁸⁾ hanno dimostrato un lieve miglioramento delle funzioni frontali (testate mediante Wisconsin Card Sorting Test), senza tuttavia modifiche sulla cognitivtà globale in soggetti parkinsoniani trattati con levodopa rispetto a soggetti affetti non trattati; conclusioni analoghe sono derivate dalla subanalisi di specifici aspetti cognitivi effettuata da Growdon et al sulla popolazione DATATOP⁽¹⁰⁾; sostanzialmente in linea con i precedenti sono anche i dati riportati da Lange et al⁽⁹⁾ che hanno mostrato uno specifico peggioramento delle funzioni frontali in pazienti parkinsoniani alla sospensione del trattamento dopamino-mimetico, senza modifiche di altre funzioni cognitive come la memoria visiva e l'apprendimento per associazione.

Risultati contrastanti sono emersi invece dallo studio di Gotham et al⁽⁷⁾ suggerendo che la terapia sostitutiva dopaminergica può migliorare l'efficienza di certi circuiti frontali, inficiandone altri; altrettanto complessi sono apparsi i risultati di Kulisevsky et al⁽¹²⁾ che mostravano una tendenza della levodopa a peggiorare la performance di pazienti affetti da wearing-off soltanto nei test frontali altamente impegnativi come il Wisconsin Card Sorting Test, senza influire sui risultati ai test frontali che richiedevano più basse risorse, come per esempio la versione modificata dello Stroop test.

Allo stato attuale, l'effetto della terapia dopaminergica sulla disfunzione esecutiva e sulla cognitivtà in generale appare sostanzialmente limitato ad azioni non specifiche sulla vigilanza, sull'affettività e sull'attenzione sebbene possano esistere degli effetti più specifici della trasmissione dopaminergica sulla working memory e sul controllo dell'attenzione.

Più recentemente altri sistemi di neurotrasmissione sono stati implicati nella genesi dei disturbi cognitivi nella MP.

In particolare è forte l'evidenza che il deficit colinergico dovuto alla degenerazione dei circuiti colinergici ascendenti può contribuire al disturbo esecutivo ed alla demenza nei

parkinsoniani; è stata inoltre descritta una riduzione dell'innervazione colinergica della corteccia cerebrale ed una severa perdita neuronale nel nucleo basale di Maynert nei pazienti con MP ⁽¹⁴⁾.

I risultati di recenti trials clinici sulla efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi hanno ulteriormente corroborato queste evidenze: il donepezil ⁽¹⁵⁾ e la rivastigmina ⁽¹⁶⁾ sono risultate efficaci nel trattamento dei disturbi cognitivi associati alla MP.

Una subanalisi dei risultati dell'ampio trial multicentrico di Emre et al. ⁽¹⁶⁾ ha mostrato inoltre una specifica efficacia della rivastigmina sulla sindrome disesecutiva (significativo miglioramento della fluenza verbale nel gruppo trattato) ed un interessante outcome clinico secondario sui disturbi neuropsichiatrici associati alla MP (valutato mediante NPI-10).-

BIBLIOGRAFIA

- 1 Levin BE & Katzen HL.
Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease.
Advances in Neurology 1995; 65:85-95
- 2 Mohr E, Mendis T, Grimes JD.
Late cognitive changes in Parkinson's disease with an emphasis on dementia.
Advances in Neurology 1995; 65:97-113
- 3 Lees AJ, Smith E.
Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease.
Brain 1983; 106:257-70
- 4 Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N.
Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability.
Brain 1991; 114:2095-122.
- 5 Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD.
Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease.
Neurology 1982;32:133-137.
- 6 Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE.
Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: the cortical focus of neostriatal outflow.
Brain 1986;109:845-883.
- 7 Gotham AM, Brown RG, Marsden CD.
"Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa.
Brain 1988; 111:299-321.
- 8 Bowen FP, Kamienny MA, Burns MM, Yahr M.
Parkinsonism: effect of levodopa on concept formation.
Neurology 1975;25:701-704.
- 9 Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction.
Psychopharmacology (Berl) 1992;107:394-404
- 10 Growdon JH, Kiebertz K, McDermott MP, Panisist M, Friedman JH.
Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients.
Neurology 1998;50:1327-1331.
- 11 Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estevez-Gonzalez A.
Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two years follow-up study of previously untreated patients.
Mov Disord 2000;15(4):613-26.

- 12 Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, Antonijuan R, Berthier ML, Gironell A.
Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels.
Brain 1996;119:2121-2132.
- 13 Pillon B, Dubois B, Bonnet AM et al.
Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15 objects test.
Neurology 1989;39:762-768.
- 14 Nakano I, Hirano A.
Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann neurol* 1984;15:415-418.
- 15 Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, Marsh L.
Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease.
Int J Geriatr Psychiatry 2004 Jan;19(1):1-8.
- 16 Emre M, Aarsland D, Albanese A et al.
Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease.
N Engl J Med 2004;351:2509-18.